



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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH AND PRACTICAL  
MEDICINE JOURNAL

Том 7

**№2**

2020

Москва



## Суппортан напиток

### Соответствует нутритивным потребностям пациентов онкологического профиля\*

Высокобелковый продукт сипинга для нутритивной поддержки пациентов с онкологическими заболеваниями\*



- **Высокая энергетическая плотность (300 ккал в одной бутылочке)**
- **Высокое содержание эйкозапентаеновой кислоты рыбьего жира (1 г в одной бутылочке)**
- **Высокое содержание белка (20 г в одной бутылочке)**
- **Повышенное содержание жиров (40% калорий)**

\*Для нутритивной поддержки взрослых и детей старше 1 года с онкологическими заболеваниями или с какими-либо другими катаболическими состояниями и/или кахексией, а также пациентов, имеющих риск развития недостаточности питания

Представленный материал предназначен исключительно для Специалистов Здравоохранения, не может использоваться иными лицами, в том числе для замены консультации с врачом и для принятия решения о применении указанной в материале Продукции Компании. Продукт не является лекарственным средством, имеет противопоказания к применению и использованию. Необходимо ознакомиться с информацией по применению

ООО «Фрезениус Каби», 125167, Москва, Ленинградский пр-т, д. 37, к. 9  
Тел.: (495) 988-45-78, Факс: (495) 988-45-79  
E-mail: ru-mow-info@fresenius-kabi.com  
www.fresenius-kabi.ru



**FRESENIUS  
KABI**

caring for life





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

## EDITORIAL BOARD

Aleksey Yu. Abramov, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia  
Guzal R. Abuzarova, Assoc. 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  
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  
Lyubov E. Salnikova, Dr. Sci. (Biology), Moscow, Russia  
Andrei P. Seltsovskiy, Prof., 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:** Elena V. Seliverstova

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 24.06.2020  
Published 24.06.2020

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

Circulation of 1000 copies, quarterly.  
Free price.

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



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

Open Access Journal

# РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

# В МЕДИЦИНЕ

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

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Костин А.А.  
чл.-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

## РЕДКОЛЛЕГИЯ

Абрамов А. Ю., д. м.н., Москва, Россия  
Абузарова Г. Р., д. м.н., Москва, Россия  
Балыкова 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  
Неухаус Йохен, д. м.н., профессор, Лейпциг, Германия  
Райенмюллер Р., д. м.н., профессор, Грац, Австрия  
Родин С. А., к. м.н., Стокгольм, Швеция  
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  
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.

**Корректор:** Селиверстова Е. В.

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, 3  
E-mail: info@rpmj.ru  
Телефон: +7 495 741-9010  
www.rpmj.ru

Отпечатано в типографии «П-Центр»  
129515, Россия, Москва,  
ул. Академика Королева, 13.  
Подписано в печать 24.06.2020  
Опубликовано 24.06.2020

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

Тираж 1000 экз., ежеквартально.  
Цена свободная.

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

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



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

Журнал с открытым доступом

## Relevant topic

- Remodeling the cancer service in the context of the COVID-19 pandemic at the Federal research center of the 1st level  
*A.D.Kaprin, E.V.Gameeva, D.O.Roshchin, A.A.Kostin, G.S.Alekseeva, V.E.Khoronenko, G.R.Abuzarova, A.A.Fedenko, L.V.Pashigorova, Yu.V.Samsonov* ..... 10

## Original Articles

### Oncology

- Clinical factors of development of squamous intraepithelial cervical lesions of high grade in patients with papillomavirus infection  
*T.A.Dimitriadi, D.V.Burtsev, E.A.Dzhenkova* ..... 22

- Peculiarities of redox status regulation in blood of patients with different types of pancreatic lesions  
*I.A.Goroshinskaya, E.M.Frantsiyants, V.I.Aleynov, L.A.Nemashkalova, N.D.Cheryarina, A.V.Shaposhnikov, E.A.Dzhenkova* ..... 30

### Radiodiagnosis, radiotherapy

- Ultrasound diagnosis of cervical lymph node metastases in patients with first diagnosed papillary thyroid cancer and in patients previously treated surgically and admitted for radioactive iodine therapy  
*V.S.Parshin, A.D.Kaprin, S.A.Ivanov, A.A.Veselova, P.I.Garbuzov, V.S.Medvedev* ..... 47

### Surgery

- New methods of local medical treatment of purulent wounds  
*A.Yu.Grigoryan, A.I.Bezhin, T.A.Pankrusheva, L.V.Zhilyaeva* ..... 56

- Organizational problems and possible ways of its resolve when providing emergency surgical care to patients with comorbid status in a highly specialized medical institution  
*I.M.Khokhlova, V.B.Kozhevnikov, K.N.Movchan, B.S.Artyushin, E.V.Bartashevich, A.V.Zharkov, E.V.Zheleznyi* ..... 64

### Urology

- Influence of chronic ischemic disorders in the prostate on the development of benign prostatic hyperplasia  
*G.E.Roitberg, K.G.Mkrtchyan, N.G.Kulchenko* ..... 75

## Reviews

- Synergistic ideas in oncology: prospects for practical implementation  
*E.S.Evstratova, V.G.Petin* ..... 82

- Mitochondria of transformed cell as a target of antitumor influence  
*E.M.Frantsiyants, I.V.Neskubina, E.A.Sheiko* ..... 92

## Актуальная тема

- Ремоделирование онкологической службы в условиях пандемии COVID-19 в федеральном научном центре 1-го уровня  
А.Д. Каприн, Е.В. Гамеева, Д.О. Рощин, А.А. Костин, Г.С. Алексеева,  
В.Э. Хороненко, Г.Р. Абузарова, А.А. Феденко,  
Л.В. Пашигорова, Ю.В. Самсонов ..... 10

## Оригинальные статьи

## Онкология

- Клинические факторы развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки высокой степени у пациенток с папилломавирусной инфекцией  
Т.А. Димитриади, Д.В. Бурцев, Е.А. Дженкова ..... 22

- Особенности регуляции редокс-статуса крови больных при разных видах поражения поджелудочной железы  
И.А. Горошинская, Е.М. Франциянц, В.И. Алейнов, Л.А. Немашкалова,  
Н.Д. Черярина, А.В. Шапошников, Е.А. Дженкова ..... 30

## Лучевая диагностика, лучевая терапия

- Ультразвуковая диагностика метастазов в лимфатические узлы шеи у больных папиллярным раком щитовидной железы, установленным впервые, и у лиц, ранее оперированных и поступивших для радиодтерапии  
В.С. Паршин, А.Д. Каприн, С.А. Иванов, А.А. Веселова,  
П.И. Гарбузов, В.С. Медведев ..... 47

## Хирургия

- Новые способы местного медикаментозного лечения гнойных ран  
А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева, Л.В. Жилиева ..... 56

- Условия оптимизации качества экстренной хирургической помощи пациентам с критической ишемией нижних конечностей при их обследовании и лечении в узкопрофильной медицинской организации  
И.М. Хохлова, В.Б. Кожевников, К.Н. Мовчан, Б.С. Артюшин,  
Е.В. Барташевич, А.В. Жарков, Е.В. Железный ..... 64

## Урология

- Влияние хронических ишемических нарушений в предстательной железе на развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы  
Г.Е. Ройтберг, К.Г. Мкртчян, Н.Г. Кульченко ..... 75

## Обзоры

- Идеи синергизма в онкологии: перспективы практической реализации  
Е.С. Евстратова, В.Г. Петин ..... 82

- Митохондрии трансформированной клетки как мишень противоопухолевого воздействия  
Е.М. Франциянц, И.В. Нескубина, Е.А. Шейко ..... 92



|                              |                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                              | Methods of neocystourethroanastomosis formation<br>in orthotopic bladder plastic surgery after<br>radical cystectomy<br><i>P.S.Kozlova, K.M.Nyushko, V.A.Gorbach, B.Ya.Alekseev</i> .....                                            | 109 |
|                              | Objective methods for assessing the severity of patients condition<br>in a surgical intensive care unit<br><i>F.A.Pchelintseva, M.V.Petrova, I.S.Shmyr, K.A.Mironov, E.V.Gameeva</i> .....                                           | 116 |
|                              | Current capabilities of endoscopic diagnosis of non-muscle<br>invasive bladder cancer<br><i>I.N.Zaborskii, K.N.Safiullin, O.B.Karyakin, S.A.Ivanov, V.S.Chaikov,<br/>I.O.Dementev, A.V.Sidorin, G.N.Grishin, A.N.Yurchenko</i> ..... | 129 |
| <b>Experience change</b>     | Clinical current features and treatment tactics of acute external hemor-<br>rhoids in outpatient and polyclinic conditions<br><i>D.A.Lomonosov, A.L.Lomonosov, S.V.Volkov, A.A.Golubev</i> .....                                     | 144 |
| <b>Clinical Case Reports</b> | Combined extensive liver resections in patients<br>with locally advanced hepatocellular<br>cancer-clinical cases<br><i>D.V.Sidorov, M.V.Lozhkin, L.O.Petrov, A.G.Isaeva, M.S.Gusakova</i> .....                                      | 154 |
|                              | Features of Differential Diagnosis of Breast Implant Rupture<br>and Breast Implant-Associated Anaplastic<br>Large Cell Lymphoma<br><i>A.A.Nekrasov, N.P.Korableva, N.S.Romanenkov,<br/>A.G.Grigoryan, Ya.V.Cekhmistro</i> .....      | 164 |
|                              | Primary multiple synchronous tumors: soft tissue sarcoma<br>of the retroperitoneal space and metastatic<br>prostate cancer<br><i>O.A.Mailyan, K.Yu.Kanukoev, P.G.Berezin, K.M.Nyushko, V.A.Gorbach</i> .....                         | 171 |
| <b>Health Organization</b>   | Improvement of the acceptance of the city<br>multidisciplinary hospital<br><i>S.A.Suslin, A.V.Vavilov, R.I.Ginnyatulina</i> .....                                                                                                    | 179 |



|                                    |                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | Методики формирования неоцистуретроанастомоза при ортотопической пластике мочевого пузыря после радикальной цистэктомии<br><i>П.С.Козлова, К.М.Нюшко, В.А.Горбач, Б.Я.Алексеев</i> ..... 109                                                 |
|                                    | Объективные методы оценки тяжести состояния пациентов в отделении реанимации онкохирургического профиля<br><i>Ф.А.Пчелинцева, М.В.Петрова, И.С.Шмыр, К.А.Миронов, Е.В.Гамеева</i> ..... 116                                                  |
|                                    | Современные возможности эндоскопической диагностики немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря<br><i>И.Н.Заборский, К.Н.Сафиуллин, О.Б.Карякин, С.А.Иванов, В.С.Чайков, И.О.Дементьев, А.В.Сидорин, Г.Н.Гришин, А.Н.Юрченко</i> ..... 129    |
| <b>Обмен опытом</b>                | Особенности клинического течения и тактики лечения острого наружного геморроя в амбулаторно-поликлинических условиях<br><i>Д.А.Ломоносов, А.Л.Ломоносов, С.В.Волков, А.А.Голубев</i> ..... 144                                               |
| <b>Клинические наблюдения</b>      | Комбинированные обширные резекции печени у больных местнораспространенным гепатоцеллюлярным раком — клинические случаи<br><i>Д.В.Сидоров, М.В.Ложкин, Л.О.Петров, А.Г.Исаева, М.С.Гусакова</i> ..... 154                                     |
|                                    | Особенности дифференциальной диагностики разрыва имплантата молочной железы и крупноклеточной имплантат-ассоциированной анапластической лимфомы<br><i>А.А.Некрасов, Н.П.Кораблева, Н.С.Романенков, А.Г.Григорян, Я.В.Цехмистро</i> ..... 164 |
|                                    | Первично-множественные синхронные опухоли: саркома мягких тканей забрюшинного пространства и метастатический рак предстательной железы<br><i>О.А.Маилян, К.Ю.Кануков, П.Г.Березин, К.М.Нюшко, В.А.Горбач</i> ..... 171                       |
| <b>Организация здравоохранения</b> | Совершенствование работы приемного отделения городской многопрофильной больницы<br><i>С.А.Суслин, А.В.Вавилов, Р.И.Гиннятулина</i> ..... 179                                                                                                 |



АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-1>

## РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19 В ФЕДЕРАЛЬНОМ НАУЧНОМ ЦЕНТРЕ 1-ГО УРОВНЯ

А.Д.Каприн<sup>1</sup>, Е.В.Гамеева<sup>1</sup>, Д.О.Рощин<sup>2</sup>, А.А.Костин<sup>1,3</sup>, Г.С.Алексеева<sup>1</sup>, В.Э.Хороненко<sup>1</sup>,  
Г.Р.Абузарова<sup>1,4</sup>, А.А.Феденко<sup>1</sup>, Л.В.Пашигорова<sup>1</sup>, Ю.В.Самсонов<sup>1,3</sup>

1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
2. ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А.Семашко», 105064, Российская Федерация, г. Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1
3. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
4. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

### Резюме

Статья посвящена наиболее актуальной в настоящее время теме – возможностям оказания полноценной медицинской помощи онкологическим пациентам в условиях распространения пандемии коронавируса COVID-19. Онкологические пациенты являются наиболее уязвимым контингентом, поскольку находятся в зоне повышенного риска с позиции иммуносупрессии, которая зачастую сочетается с остальными факторами риска развития инфекции: пожилой возраст, наличие диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Промедление и затягивание сроков начала противоопухолевой терапии недопустимы, поскольку неизбежно ведут к ухудшению результатов лечения, повышению одногодичной летальности и ухудшают показатели общей выживаемости при злокачественных новообразованиях. Таким образом, необходимо разработать комплекс мер, которые позволят проводить все виды противоопухолевого лечения параллельно с противоэпидемическими мероприятиями без потери качества лечения и сохраняя безопасность для пациентов и медицинского персонала.

### Ключевые слова:

COVID-19, коронавирус, пандемия, онкология, профилактика распространения коронавирусной инфекции, лечение онкологических больных

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Каприн А.Д., Гамеева Е.В., Рощин Д.О., Костин А.А., Алексеева Г.С., Хороненко В.Э., Абузарова Г.Р., Феденко А.А., Пашигорова Л.В., Самсонов Ю.В. Ремоделирование онкологической службы в условиях пандемии COVID-19 в федеральном научном центре 1-го уровня. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 10-21. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-1>

### Для корреспонденции

Гамеева Елена Владимировна – к.м.н., заместитель директора по лечебной работе МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

E-mail: gameeva@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8509-4338>

SPIN: 9423-7155, Author ID: 294656

Researcher ID: AAD-3025-2020

Scopus Author ID: 6504612323

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

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

Получено 20.04.2020, Рецензия (1) 22.04.2020, Рецензия (2) 22.04.2020, Принята к печати 24.06.2020

## RELEVANT TOPIC

<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-1>

# REMODELING THE CANCER SERVICE IN THE CONTEXT OF THE COVID-19 PANDEMIC AT THE FEDERAL RESEARCH CENTER OF THE 1ST LEVEL

A.D.Kaprin<sup>1</sup>, E.V.Gameeva<sup>1</sup>, D.O.Roshchin<sup>2</sup>, A.A.Kostin<sup>1,3</sup>, G.S.Alekseeva<sup>1</sup>, V.E.Khoronenko<sup>1</sup>, G.R.Abuzarova<sup>1,4</sup>, A.A.Fedenko<sup>1</sup>, L.V.Pashigorova<sup>1</sup>, Yu.V.Samsonov<sup>1,3</sup>

1. National Medical Research Radiological Centre,  
4, Koroleva str., 249036 Obninsk, Kaluga region, Russian Federation
2. N.A.Semashko National Research Institute of Public Health,  
12/1 Vorontsovo pole str., Moscow 105064, Russian Federation
3. Peoples Friendship University of Russia (RUDN University),  
6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation
4. Russian medical Academy of continuing professional education of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
2/1/1 Barricadnaya str., Moscow 125993, Russian Federation

## Abstract

The article is devoted to the most relevant topic at present — the possibilities of providing full medical care to cancer patients in the context of the spread of the COVID-19 coronavirus pandemic. Cancer patients are the most vulnerable group, because they are at high risk from the position of immunosuppression, which is often combined with other risk factors for infection: old age, diabetes and cardiovascular diseases. Procrastination and delaying the start of antitumor therapy is unacceptable, since it inevitably leads to a deterioration of treatment results, an increase in one-year mortality and worsens the overall survival rate for malignant neoplasms. Thus, it is necessary to develop a set of measures that will allow all types of anti-cancer treatment to be carried out in parallel with anti-epidemic measures without losing the quality of treatment and preserving the safety of patients and medical personnel.

## Keywords:

COVID-19, coronavirus, pandemic, oncology, prevention of the spread of coronavirus infection, treatment of cancer patients

## For citation

Kaprin A.D., Gameeva E.V., Roshchin D.O., Kostin A.A., Alekseeva G.S., Khoronenko V.E., Abuzarova G.R., Fedenko A.A., Pashigorova L.V., Samsonov Yu.V. Remodeling the cancer service in the context of the COVID-19 pandemic at the Federal research center of the 1st level. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 10-21. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-1>

## For correspondence

Elena V. Gameeva – Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for medical work P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation.

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

E-mail: [gameeva@yandex.ru](mailto:gameeva@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8509-4338>

SPIN: 9423-7155, AuthorID: 294656

ResearcherID: AAD-3025-2020

Scopus Author ID: 6504612323

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

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

Received 20.04.2020, Review (1) 22.04.2020, Review (2) 22.04.2020, Accepted 24.06.2020

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Быстрое распространение COVID-19 по всему миру и большое количество заболевших накладываю-ют значительную нагрузку на системы здравоохра-нения всех государств [1]. В ряде стран к оказанию медицинской помощи и соблюдению противоэпи-демических мероприятий привлекаются специали-сты по стихийным бедствиям и военные медики, однако в некоторых странах, в том числе в Италии, они были задействованы с опозданием, уже после того, как все клинические подразделения и ста-ционары были перегружены [2]. Для сдерживания распространения COVID-19 большинство стран объ-явили чрезвычайное положение, были приняты беспрецедентные меры по усилению карантинных мероприятий. Тем не менее кризис, связанный с неожиданно глобальным масштабом и трагично-стью пандемии, и несогласованность действий как общества и отдельных несознательных граждан, так и специализированных медицинских служб при-водят к недостаточной эффективности проводимых в ряде регионов мероприятий.

В этих непростых условиях особое внимание сле-дует уделить особо сложному контингенту пациен-тов — онкологическим больным, которые являются группой повышенного риска возникновения забо-левания. Учитывая, что большая их часть по возра-сту относятся к пожилому и старческому возрасту, а также большинство имеют коморбидную патоло-гию (в первую очередь диабет и сердечно-сосуди-стые заболевания), риски распространения инфек-ции у них значительно выше.

**Цель обзора** — выработка стратегии и алгори-тмов функционирования онкологического учрежде-ния федерального уровня с учетом зарубежного опыта стран, полученного в условиях пандемии ко-ронавируса COVID-19, которые могут быть приняты наряду и в рамках исполнения действующих норма-тивно-правовых актов (приказов Минздрава России) с целью профилактики распространения инфекции и роста заболеваемости и носительства COVID-19.

## ВВЕДЕНИЕ

11 марта 2020 г. Генеральный директор Всемир-ной организации здравоохранения (ВОЗ) заявил, что ситуацию с распространением нового коронавируса (nCOVID-19) и стремительным ростом заболеваемо-сти можно охарактеризовать как пандемию [3].

Он призвал к «объединению усилий всех стран, чтобы найти баланс между защитой здоровья, ми-нимизацией экономических и социальных потрясе-ний и соблюдением прав человека».

Учитывая, что уже в начале марта 2020 европей-ские страны отмечали резкий рост числа заболевших новой инфекцией, директор Европейского региональ-ного бюро ВОЗ д-р Ханс Клюге (Hans Henri P. Kluge) 12 марта 2020 г. официально проинформировал общественность о резком обострении ситуации с ко-ронавирусом (nCOVID-19) в Европе и признал, что Европа оказалась в самом центре пандемии [4, 5]. Появившийся новый вирусный патоген, называемый острым респираторным синдромом коронавируса 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARSCoV-2), вызывает патологический процесс, из-вестный как COVID-19. Этот новоявленный патоген-ный вирус появился в Ухане (Китай) в конце декабря 2019 г., а уже в январе 2020 г. в китайской провинции Гуандун был подтвержден первый случай передачи нового коронавируса от человека к человеку, о чем заявил Чжун Наньшань (Zhong Nanshan) — ру-ководитель группы здравоохранения, расследующей вспышку заболевания. К 24 января 2020 г. заболе-вание было выявлено в девяти странах: Китае, Таи-ланде, Японии, Южной Корее, Сингапуре, Вьетнаме, Тайване, Непале и Соединенных Штатах. Всего диа-гностировано по меньшей мере 2,5 млн случаев за-болевания и определено, что заражение происходит в результате передачи инфекции от человека к чело-веку [6]. В первых числах апреля 2020 г. пандемия распространилась практически на все страны мира. Совершенно очевидным стало, что самым большим эпидемиологическим очагом заболеваемости стано-вятся США, где выявлены 848 717 инфицированных и 4659 умерли. Согласно данным Университета Джон-са Хопкинса, в середине апреля (22.04.2020) всего в мире заразились уже свыше 2,639 млн человек, 184,2 тыс. скончались в 210 странах/регионах. Лиде-ром по числу подтвержденных случаев, по данным Университета Хопкинса, являются США (848,7 тыс.). Испания находится на втором месте (208,3 тыс.), Ита-лия — на третьем (187,3 тыс.), Франция — на четвер-том (159,8 тыс.), Германия — на пятом (150,6 тыс.). США вышли также на первое место по числу жертв, которое выросло почти до 48 тыс. По данным Рос-потребнадзора, на 16 апреля в 84 регионах России выявлены 62 773 случаев заражения, 555 человек умерли, выздоровели 4891 пациент.

На основании имеющегося опыта эпидемиологи и инфекционисты сделали однозначный вывод, что наилучшей стратегией для разрыва цепи передачи инфекции являются превентивные сдерживающие меры, карантин и самоизоляция. Наиболее ярким примером по эффективности сдерживающих мер является Китай, где их жесткое внедрение позволило полностью взять под контроль распространение бо-лезни и позже постепенно снять карантинные меры.



### Коронавирусы. Общие сведения

Коронавирусы (*Coronaviridae*) — это достаточно большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных заражать человека и некоторых животных. Строение вируса имеет особенность — шиповидные отростки его оболочки напоминают солнечную корону, что явилось поводом к названию — коронавирус. В начале февраля (11.02.2020 г.) ВОЗ присвоила вирусу официальное название COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*), а Международный комитет по таксономии вирусов дал название возбудителю инфекции — SARS-CoV-2.

История выявления коронавирусов достаточно стара. В 1930-х гг. они были выявлены у домашних птиц, у которых они вызывали желудочно-кишечные, легочные и другие заболевания. У человека коронавирусы могут вызывать разные формы респираторной патологии, в том числе тяжелые формы пневмоний [7]. На сегодняшний день известно около 40 видов коронавирусов, из которых только 7 являются патогенными для людей. Однако наиболее тяжелыми для человека признаны 3 вируса. Все они стали причиной тяжелейших вспышек смертельной пневмонии XXI века: атипичная пневмония SARS, имевшая место в конце 2002 г.; ближневосточный респираторный синдром MERS в 2012 г.; COVID-19, получивший распространение в 2020 г.

Атипичная пневмония, начавшаяся в конце 2002 г., и тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС/SARS), вызванный коронавирусом SARS-CoV (ТОРС-CoV) и впервые зарегистрированный в китайской провинции Гуандун, повлек выявление 8437 случаев уже 2003 г., 813 из них закончились летальным исходом. Распространение инфекции было остановлено.

Ближневосточный респираторный синдром (от англ. Middle East Respiratory Syndrome, MERS) был вызван другой разновидностью коронавируса (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV). Он проявился впервые в 2012 г. в Саудовской Аравии и в дальнейшем был зарегистрирован еще в 26 странах. Вспышка заболевания в Республике Корея фиксирована в 2015 г. Сообщения приблизительно о 80% случаев заболевания людей поступали из Саудовской Аравии. Всего, по данным ВОЗ, насчитывалось до 2506 случаев заболевания, умерли от 862 до 912 человек. Есть обоснованные данные считать, что базовым резервуаром для MERS-CoV и источником заражения для людей являлись однокорбы верблюды.

Вирусы SARS-CoV и MERS-CoV не переходят свободно от человека к человеку (только в случае тесного контакта, например при оказании пациенту медицинской помощи без средств защиты). Поэтому

очаги эпидемии были ассоциированы с оказанием медицинской помощи и произошли в ряде стран Саудовской Аравии, Объединенных Арабских Эмиратах и Республике Корея, и некоторых других странах.

COVID-19 является «третьим» типом коронавируса. Он появился в человеческой популяции 17 лет спустя и вызвал пандемию, которая повлияла на экономику и системы здравоохранения всех стран, подвергнув их тяжелому испытанию на прочность. Сейчас сведения о предшествующих эпидемиях коронавирусов MERS-CoV 2002 и 2012 гг. помогают нам выработать адекватные меры для противостояния новой, более тяжелой инфекции.

На сегодняшний день детально патогенез COVID-19 изучен недостаточно, а также отсутствуют точные данные о длительности и напряженности иммунитета к вирусу SARS-CoV-2. Китайские ученые смогли выделить этот новый коронавирус [7] и установить генетическую связь последовательности его генома. По генетической последовательности новый коронавирус на 70% похож на вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (известный также как атипичная пневмония) вирус SARS-CoV [8], и поэтому получил название SARS-CoV-2. Инкубационный период обычно составляет около 5 дней, но может длиться от 2 до 14 дней [9]. Заболевание становится заразным до появления симптомов [10]. По мнению отдельных ученых-вирусологов из Великобритании и Германии, пандемия может продлиться от одного до двух лет, до 80% населения будет инфицировано Covid-19 в течение следующих 12 месяцев, и до 15% (7,9 млн человек) может потребоваться госпитализация. При этом американский эпидемиолог Джастин Лесслер считает, что COVID-19, с одной стороны, не исчезнет, а с другой — не станет препятствием для нормализации жизни, которая наступит благодаря вакцинам или приобретению населением иммунитета естественным путем [11]. Поскольку первыми наиболее пострадавшими (по числу заболевших и умерших) стали Китай, Италия, Испания и США, мы можем проанализировать их действия, воспользоваться уроками, извлеченными из эпидемий.

Поскольку инфекция не вызывает серьезных клинических проявлений у 80% инфицированных людей, то они, вероятно, не попадут в стационары. Они будут представлять потенциальные рассадники инфекции, порой не подозревая об этом. Таким образом, сейчас, в отсутствие вакцин и специфического лечения, единственными доступными нам мерами противодействия новой инфекции, передаваемой от человека к человеку, являются изоляция, карантин, социальная дистанционность и меры сдерживания физических контактов в человеческой популяции.

Ученые из Великобритании G. Kampf и соавт. приводят данные о том, что коронавирус живет до 9 дней на металлических, стеклянных и пластиковых поверхностях при обычной комнатной температуре, но может быть уничтожен в течение 1 мин после дезинфекции этанолом >62%, 0,5% перекисью водорода или 0,1% гипохлоридом натрия [12].

В последнее время появляется все больше сообщений об эффективности противомалярийных препаратов (хлорохина/гидроксихлорохина) в терапии вирусной пневмонии, они дают веский повод искать эффективные средства в этом направлении. Однако сейчас еще рано говорить о выработке единой тактики терапии на основе применения гидроксихлорохина, поскольку полученные данные хоть и весьма убедительные, но пока они предварительные и требуют проведения доказательных клинических исследований.

#### **Влияние пандемии COVID-19 на пациентов с онкологическими заболеваниями**

Все виды противоопухолевой терапии, включая лекарственное и лучевое лечение, а также хирургический этап лечения опухолей, являются факторами развития иммуносупрессии. Поскольку онкологические больные более других восприимчивы к различного рода инфекциям из-за системной иммуносупрессии, обусловленной опухолью, а также последствиями противоопухолевой терапии, становится очевидным, что именно в этой популяции пациенты будут иметь наиболее тяжелое течение болезни COVID-19 и наибольшее число серьезных осложнений. W. Liang и соавт. сообщают, что среди 1590 пациентов с подтвержденным COVID-19 было 18 больных с диагнозом рак в анамнезе, что в целом выше, чем заболеваемость раком среди всего населения Китая по данным 2015 г. Наиболее частой локализацией опухоли у пациентов с COVID-19 был рак легкого (28%). В ходе лечения COVID-19 в исследуемой популяции 1590 пациентов было отмечено, что у онкологических пациентов в 3 раза быстрее наступают жизнеугрожающие осложнения (13 дней vs 43 дня;  $p < 0,0001$ ) [13].

Для предотвращения распространения коронавируса необходимо принимать особые меры предосторожности, чтобы снизить риск заражения для онкологических пациентов, а также членов их семей и ухаживающих за ними людей. Все решения о тактике лечения онкологического пациента должны быть приняты на медицинском консилиуме и отражены в медицинской документации.

В этих условиях руководителям онкологических организаций необходимо соотносить возможные риски и пользу от проведения противоопухолевой

терапии. Онкологические учреждения должны быть максимально изолированы от очага инфекции [14].

Европейское общество медицинских онкологов (ESMO) [15] дает свои рекомендации онкологам и руководителям онкологических учреждений по проведению лекарственной терапии.

- Сотрудничать с местными органами власти и учреждениями здравоохранения для обеспечения безопасности при лечении онкологических пациентов.
- Соблюдая основные принципы оказания онкологической помощи, следует максимально использовать виртуальные технологии: проводить консультации стабильных пациентов в web-формате или по телефону или использовать аудиовизуальную связь в реальном времени, с помощью технологий: Apple FaceTime, Facebook Messenger, Skype.
- Корректировать схемы лечения с целью сокращения числа посещений стационаров, приоритетно назначать пероральные или подкожные препараты как альтернативу внутривенному введению.
- Обсудить с радиотерапевтами возможность проведения более коротких или гиподифракционированных схем облучения.
- Обсудить преимущества и риски поддерживающей терапии и варианты «лекарственных каникул» во время пандемии.
- Применять переливание компонентов крови только в случае острой необходимости.
- Цитировать только достоверную информацию из научно обоснованных источников и воздерживаться от использования или обмена аккаунтами в социальных сетях и слухами.

ESMO выделяет группы повышенного риска среди онкологических пациентов:

- получающие химиотерапию в текущий момент или в течение последних 3 мес;
- получающие массивную лучевую терапию;
- пациенты после трансплантации костного мозга или получавшие лечение с использованием стволовых клеток в течение последних 6 мес;
- получающие иммуносупрессивную терапию;
- пациенты с некоторыми типами опухолей кроветворной ткани, даже если они не проходят лечение в данный момент (хронический лейкоз, лимфома, миелома);
- пациенты с лейкопенией и/или низким уровнем иммуноглобулинов.

Из рекомендаций по проведению хирургического этапа лечения следует выделить рекомендации Американской Коллегии Хирургов [16] по торакальной онкохирургии на период эпидемии COVID-19, которая предлагает разделить хирургическую деятельность на три эпидемиологических этапа в зависимости от распространения COVID-19 в стационаре:

- I фаза — полуургентная;
- II фаза — ургентная;
- III фаза — критическая.

В I фазе в стационаре наблюдается незначительное количество больных с COVID-19, больничные ресурсы не исчерпаны, в учреждении по-прежнему есть в достаточном количестве свободные аппараты искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а распространение COVID не находится в стадии быстрой эскалации. При этом проводятся хирургические вмешательства, выполняются малоинвазивные и диагностические хирургические процедуры. Следует отказаться от операции, когда возможно воздержаться или отложить хирургическое вмешательство (когда лечение возможно отложить на 1–3 мес), у пациентов с высоким послеоперационным риском или необходимостью длительного проведения ИВЛ в послеоперационном периоде, а также с высоким риском послеоперационных септических осложнений.

Ургентная фаза характеризуется большим количеством пациентов с COVID-19 в стационаре, ограниченными возможностями проведения ИВЛ или если распространение COVID в клинике приобретает нарастающий характер. В этой фазе хирургическое лечение выполняется пациентам, у которых отсрочка оперативного вмешательства на 1–2 дня приведет к возможному летальному исходу либо ухудшению выживаемости. Рекомендуются альтернативные варианты лечения, консервативные методики (при условии наличия ресурсов), перевод пациента в больницу, находящуюся в фазе I (полуургентная), неоадъювантная терапия, лучевая терапия, абляция (например, криотерапия, радиочастотная абляция).

III фаза — критическая, когда все ресурсы клиники направлены на лечение пациентов с COVID-19, хирургическое лечение возможно по витальным показаниям. Все остальные хирургические вмешательства должны быть либо отсрочены, либо рекомендованы альтернативные нехирургические методики лечения.

Особенностями проведения лучевой терапии во время пандемии COVID-19 у онкологических больных, согласно рекомендациям, опубликованным на официальном сайте РМАНПО [17] с ссылками на зарубежные источники [18], являются следующие.

1. Минимизация риска передачи COVID-19 от посетителей медицинскому персоналу во время проведения лучевой терапии, максимальное ограничение числа сопровождающих пациента лиц, приоритетное консультирование больных по телефону.

2. Строгое соблюдение санитарно-эпидемиологических норм в отношении уборки помещений для пациентов, в каньонах для аппаратов и в пультовой, дезинфекция всех горизонтальных поверхностей после каждого пациента.

3. Определение приоритетов в проведении лучевой терапии больным: если биология опухоли допускает задержку в лечении (гормонально-чувствительный рак молочной железы, предстательной железы), следует отложить лечение до ожидаемого снижения заболеваемости COVID-19.

4. Во время пандемии возможно использовать режимы лечения с доказательствами 1 и 2 уровня — при проведении адъювантной лучевой терапии (ЛТ) необходимо тщательно оценить степень риска прогрессирования болезни. Если ЛТ снижает частоту локорегионарных рецидивов, но не улучшает общую выживаемость в конкретном случае, то во время пандемии ее целесообразно избегать.

5. При проведении паллиативной ЛТ необходимо убедиться, что все другие варианты лечения были полностью исчерпаны.

6. Следует проводить в первую очередь больным с быстро пролиферирующими опухолями; при возможности использовать режим гипофракционирования дозы (средние и крупные фракции).

7. Во время пандемии COVID-19 следует избегать использования методик активного контроля за дыханием из-за высокого риска инфицирования воздушно-капельным путем, для минимизации использования устройств, требующих дезинфекции. Рекомендуется использовать методику с задержкой дыхания на глубоком вдохе.

Организация работы федерального онкологического учреждения в условиях пандемии коронавируса отличается от учреждений регионального уровня тем, что в федеральное учреждение поступают пациенты из всех регионов, потенциально имеющих контакты как в момент перемещения в дороге, так и при проживании в месте локализации центра. С учетом этих особенностей и вышеперечисленных мер, предложенных зарубежными онкологами, которые уже ведут работу в очагах пандемии, представляется правильным начать профилактику распространения COVID-19 со следующих мер, которые можно условно разделить на стационарные и амбулаторные [19].

#### **Меры профилактики при стационарном этапе обследования или лечения онкологических пациентов следующие.**

1. Ввести разделение потоков пациентов от потока медицинского и технического персонала лечебного учреждения, для чего ввести отдельный вход/выход для сотрудников и отдельно вход/выход для пациентов и сопровождающих лиц.

2. Максимально ограничить число лиц, сопровождающих больного.

3. Проведение термометрии при входе в учреждение обязательно для всех пациентов и лиц, их сопровождающих, а также для сотрудников.

4. Всем входящим в учреждение использовать маски со сменой их каждые 3 ч.

5. Обеспечить все помещения и коридоры гелевыми (или др.) средствами для обработки рук.

6. Проводить обработку рук средствами дезинфекции после каждого касания дверных ручек, вертикальных и горизонтальных поверхностей.

7. Критериями пациентов с повышенными рисками инфицирования и тяжелого течения COVID-19 следует считать:

- возраст старше 65 лет;
- сопутствующие хронические заболевания сердечно-сосудистой, легочной системы;
- злокачественные новообразования легкого в возрасте старше 60 лет;
- химиотерапию в настоящее время или 3 мес. спустя после химиотерапии;
- иммуносупрессивную терапию;
- декомпенсированные состояния, например, почечная, печеночная недостаточность, сахарный диабет.

8. Учитывать эти критерии при разработке плана противоопухолевой терапии.

9. Разграничить по времени потоки пациентов круглосуточного и дневного стационара (ввести временной график).

10. Перед поступлением в стационар выполнять всем пациентам анализ на наличие коронавируса COVID-19.

11. Необходимо выделить в учреждении карантинную зону, куда будут переводиться больные, контактировавшие с больными COVID-19. В карантинной зоне больные должны находиться в одноместной (при возможности) палате с ограничением внешних контактов и запретом на перемещение внутри учреждения. Больных с подтвержденной коронавирусной инфекцией необходимо перевести в инфекционный стационар; пациенты с отсутствием симптомов коронавирусной инфекции и отрицательным тестом на SARS-CoV-2 выписываются из карантина через 2 нед с возможностью продолжения запланированного лечения.

12. Весь медицинский персонал, работающий в карантинной зоне, должен быть обеспечен медицинскими респираторами № 95, очками или защитным экраном, сменным одноразовым комбинезоном или халатом с шапочкой, сменными бахилами, перчатками. Каждая палата должна иметь диспенсер с дезинфицирующим раствором. Все больные в карантинной зоне должны быть обеспечены медицинскими масками.

13. Повысить требования к выполнению санитарно-эпидемиологических правил и норм уборки помещений.

14. Повысить бдительность при наблюдении за состоянием здоровья медицинских работников и технического персонала учреждения.

#### **Меры профилактики на амбулаторном этапе обследования или лечения онкологических пациентов.**

1. Проводить термометрию и сортировку пациентов при входе в амбулаторное отделение.

2. Изолировать (дистанцировать) пациентов с подозрением на инфекцию (размещать их в отдельном помещении, на расстоянии 1–2 м).

3. Ввести обязательное использование медицинским персоналом и пациентами медицинских масок.

4. В случае выявления пациента с COVID-19 медицинским работникам необходимо использовать средства индивидуальной защиты в зависимости от ситуации и риска заражения. При проведении процедур, ведущих к образованию аэрозолей, необходимо использовать соответствующие средства защиты дыхательных путей.

#### **Меры дезинфекции [20].**

1. Ежедневная дезинфекция протиранием поверхностей, с которыми контактируют пациенты (например, прикроватные столики, санитарный узел, дверные ручки) с помощью средств дезинфекции поверхностей, как минимум «ограниченно противовирусные».

2. При необходимости проведения мероприятия по дезинфекции могут проводиться на других поверхностях, где существует риск наличия инфекции.

3. Все изделия медицинского назначения, с которыми напрямую контактировали зараженные (например, аппарат ЭКГ, стетоскоп и пр.), после применения должны быть дезинфицированы.

4. Столовые приборы могут доставляться к посудомоечной машине в закрытом контейнере и должны быть вымыты в больнице в обязательном порядке.

5. Постельное белье/текстиль может обрабатываться средствами дезинфекции постельного белья. Следует использовать одноразовые носовые платки.

6. На кровати и матрацы следует надевать дезинфицирующие чехлы.

Для дезинфекции использовать средства, эффективные против вирусов с оболочкой. Средства расширенной сферы применения, такие как «ограниченно противовирусные ПЛЮС» или «противовирусные», также могут применяться.

#### **Сортировка отходов.**

Сортировка отходов, на которых содержатся секрет или выделения больных, утилизируются согласно следующим кодам (ASN): «Бытовые отходы, не подлежащие утилизации ASN 20 03 01».



### **Обращение с телами умерших.**

Поскольку COVID-19 является заболеванием, подлежащим регистрации, тела считаются инфицированными. Поэтому необходимо в первую очередь соблюдать правовые нормы, действующие в Российской Федерации. Медицинские работники, в соответствии с требованиями техники безопасности, должны избегать контакта с инфицированными выделениями, такими как, например, слюна и мокрота. В качестве руководства в этом случае можно рассматривать правила обращения с телами скончавшихся от вируса гриппа.

### **Подготовка к введению чрезвычайных мер в условиях пандемии.**

В условиях нарастающей пандемии следует быть готовыми к развертыванию дополнительных коек в случае экстренной необходимости. Для этого нами был подготовлен план перепрофилирования одного из корпусов института, а именно Радиологического корпуса МНИОИ им. П.А.Герцена, под организацию инфекционного стационара для диагностики и лечения пациентов с COVID-19, включающий следующие действия.

1. Освобождение территории от припаркованных транспортных средств.
2. Организация пункта обработки транспорта.
3. Организация сквозного проезда через территорию института, чтобы транспортные потоки не пересекались.
4. Разметка стрелками на асфальте путей следования плановых пациентов, пути доставки пациентов с подозрением на COVID и проходов для медицинских работников из корпуса COVID.
5. Организация в изолированном здании радиологии отделения для онкологических пациентов с COVID, которое является «красной зоной», при входе в которое организовать специальный шлюз.
6. Организация работы отделения для пациентов с установленным диагнозом COVID, в котором все пациенты располагаются в отдельных палатах с туалетом. Осмотр, обследование и наблюдение, лечение и питание производится в палате, выход пациентов за пределы палаты запрещен. При необходимости проведения оперативного вмешательства и перевода в реанимационное отделение транспортировка будет осуществляться через лифт.
7. Комплектация бригад для работы в «красной зоне», в составе врачей: заведующего отделением — врача-онколога, врача-кардиолога, врача-инфекциониста (в том числе внешних консультантов), врача-эпидемиолога, врача клинического фармаколога, врача-пульмонолога, врача лучевой диагностики (со знаниями КТ), а также средний и младший

медицинский персонал: медицинские сестры, рентген-лаборанты, санитары, регистраторы.

8. Все медицинские работники должны пройти подготовку по вопросам специфики оказания помощи пациентам с коронавирусной инфекцией (на рабочем месте, дистанционно на Портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России [21]).

9. Отделение гинекологии перепрофилировать под отделение анестезиологии и реанимации для пациентов с установленным диагнозом COVID, для чего оснастить 70% коек кислородной подводкой с возможностью монтажа клапанной пробки или консоли, остальные 30% коек без кислородной подводки будут укомплектованы кислородными концентраторами.

### **Режим поступления на стационарное лечение.**

Онкологические пациенты, поступающие в институт на лечение, на первом этапе должны пройти скрининг на наличие COVID:

- предъявить отрицательный результат анализа на COVID, сданный накануне в поликлинике института;
- пройти термометрию;
- пройти КТ органов грудной клетки (при наличии кашля любой этиологии или повышенной температуры);
- опрос, включающий подробный эпиданамнез (нахождение в контакте с заболевшими, с вернувшимися из-за границы, повышенная температура в последние 2 нед).

При отрицательных ответах на вопросы скрининга и отсутствии изменений в легких на КТ (характерных для COVID) пациент поступает в отделение для проведения соответствующей противоопухолевой терапии (рис. 1).

При выявлении у пациента в ходе скрининга подозрения на COVID применяются дезинфицирующие средства, вызывается эпидемиолог, пациент переводится в «красную зону». Если нет признаков тяжелой дыхательной недостаточности, пациент направляется в отделение терапии для онкологических пациентов с COVID. При наличии признаков тяжелой дыхательной недостаточности пациент направляется в отделение анестезиологии и реанимации для пациентов с COVID. В случае улучшения состояния пациент переводится в терапевтическое отделение для онкологических пациентов с COVID для последующего лечения, соответственно, при ухудшении состояния в отделении терапии, пациент может быть переведен в реанимацию для пациентов COVID. После излечения и двукратного отрицательного анализа на COVID пациент выписывается из инфекционного отделения института.



При выявлении вируса COVID или бессимптомно-го вирусоносительства противоопухолевая терапия не проводится.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях пандемии каждое лечебное учреждение в соответствии с профилем оказываемой им медицинской помощи должно быть готово к проведению противоэпидемических мероприятий, а также подготовить план на случай экстренного развертывания инфекционного отделения в составе учреждения или перепрофилирования всего учреждения на борьбу с инфекцией. Следует заранее быть готовым к планированию, которое используется в военной медицине и медицине катастроф.

Для чего должна быть подготовлена соответствующая внутренняя нормативная база, клинические протоколы и рекомендации. С первых дней следует разделить потоки пациентов и медперсонала, ве-

сти обязательное использование средств индивидуальной защиты. Обеспечить беспрепятственный сквозной проезд медицинского транспорта по территории учреждения. Заранее следует обучить врачей и младший медперсонал работе в разных клинических ситуациях. Необходимым условием является выделение «красной зоны» с отделениями терапевтического профиля и отделением реанимации, где весь персонал должен быть одет в соответствии с инструкциями второго уровня (средства индивидуальной защиты). С целью предотвращения инфицирования медперсонала и сотрудников других служб медицинского учреждения необходимо обеспечить их в достаточном количестве адекватной защитой и организовать наиболее безопасные условия труда.

Только при четком взаимодействии медицинских организаций, государственных структур, общества в целом и отдельных граждан мы сможем обеспечить выполнение всех разработанных мер для прекращения пандемии COVID-19.

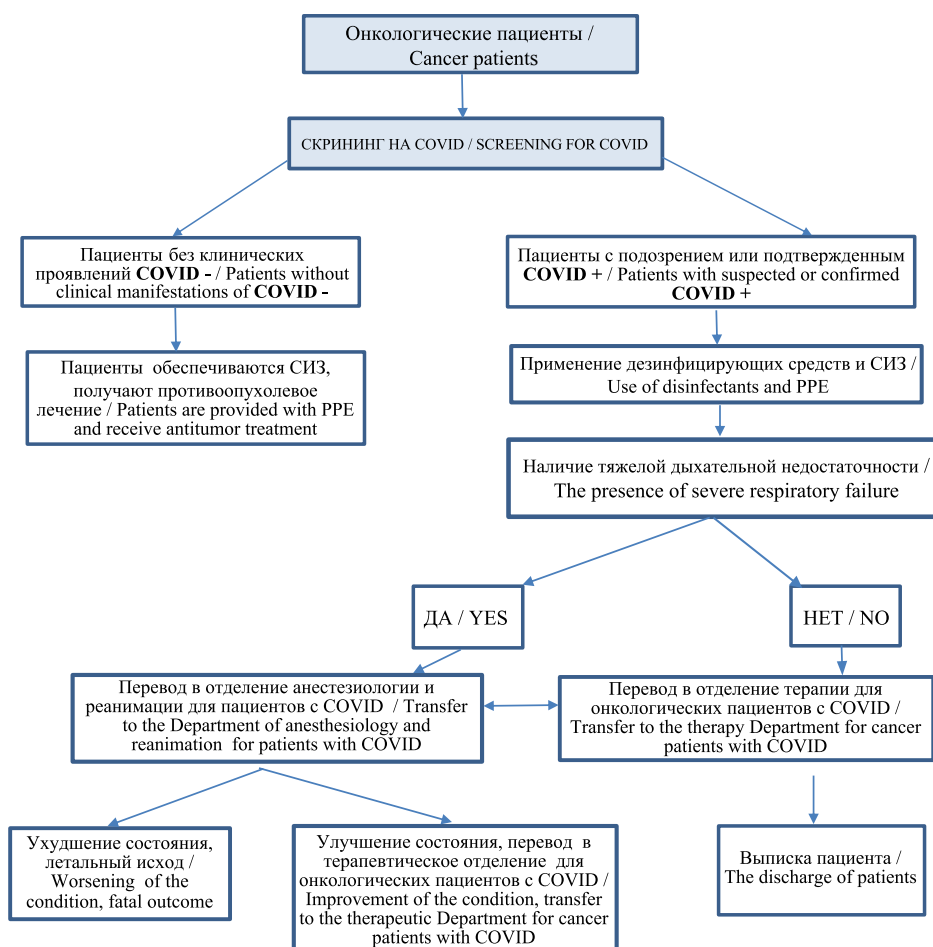


Рис. 1. Алгоритм ведения онкологических пациентов при поступлении в стационар

Fig. 1. Algorithm of managing cancer patients when they are admitted to the hospital

#### Участие авторов:

Каприн А.Д. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование.  
Гамеева Е.В. – написание текста, обработка материала.  
Рощин Д.О. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.  
Костин А.А. – научное редактирование.  
Алексеева Г.С. – научное редактирование.  
Хороненко В.Э. – техническое редактирование, оформление.  
Абузарова Г.Р. – написание текста, обработка материала.  
Феденко А.А. – написание текста, обработка материала.  
Пашигорова Л.В. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.  
Самсонов Ю.В. – техническое редактирование.

#### Authors contribution:

Kaprin A.D. – research concept and design, scientific editing.  
Gameeva E.V. – writing the text, processing the material.  
Roshchin D.O. – data collection, analysis and interpretation, article preparation.  
Kostin A.A. – scientific editing.  
Aleksееva G.S. – the scientific editing.  
Khoronenko V.E. – technical editing, preparation of a bibliography.  
Abuzarova G.R. – writing the text, processing the material.  
Fedenko A.A. – writing the text, processing the material.  
Pashigorova L.V. – technical editing, bibliography design, illustrations preparation.  
Samsonov Yu.V. – technical editing.

#### Список литературы

1. Пандемия коронавирусной болезни (COVID-19). Всемирная организация здравоохранения. Доступно по: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Дата обращения: 22.04.2020.
2. Nuovo coronavirus COVID-19 — Situazione in Italia. Ministero della Salute (Министерство здравоохранения Италии). Доступно по: <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?area=nuovoCoronavirus&id=5351&lingua=italiano&menu=nuovo>. Дата обращения: 22.04.2020.
3. Favre G, Pomar L, Musso D, Baud D. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? *Lancet*. 2020 Feb 22; 395(10224): e40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30311-1)
4. Poon LC, Yang H, Lee JCS, Copel JA, Leung TY, Zhang Y, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for health-care professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Mar 11. <https://doi.org/10.1002/uog.22013>
5. Wilder-Smith A, Chiew CJ, Lee VJ. Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS? *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(5): e102-e107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30129-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30129-8)
6. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Доступно по: [arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6](https://arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6)
7. Novel Coronavirus (2019-nCoV). World Health Organization. Доступно по: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
8. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020; 91: 264–266. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>
9. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020; 109: 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
10. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5; 382(10): 970–971. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
11. До двух лет. Прогнозы ученых о сроках эпидемии. Доступно по: <https://korrespondent.net/world/4206197-do-dvukh-let-prohnozy-uchenykh-o-srokakh-epidemy>
12. Coronavirus infection and pregnancy. Royal college of Obstetricians & Gynaecologists; 2020. Доступно по: <https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>
13. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar; 21(3): 335–337. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
14. You B, Ravaud A, Canivet A, Ganem G, Giraud P, Guimbaud R, et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol*. 2020 Mar 25. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30204-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30204-7)
15. COVID-19: supporting oncology professionals. ESMO. Доступно по: [www.esmo.org/newsroom/covid-19-and-cancer](https://www.esmo.org/newsroom/covid-19-and-cancer). Дата обращения: 22.04.2020.
16. American College of Surgeons. Доступно по: <https://www.facs.org/>. Дата обращения: 20.04.2020.
17. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. Доступно по: <https://rmapo.ru/>. Дата обращения: 16.04.2020.
18. Specialty guides for patient management during the coronavirus pandemic Clinical guide for the management of Radiology patients during the coronavirus pandemic 20 March 2020 Version 1. Доступно по: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-radiology-and-coronavirus-v1-20-march-2020.pdf>
19. Российское общество клинической онкологии. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/news/COVID-19/2020/04/07-1/>. Дата обращения: 10.04.2020]
20. Библиотека по COVID-19. Доступно по: <http://relaxandoit.ru/air>. Дата обращения: 19.04.2020.
21. Портал непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России. Доступно по: <http://edu.rosminzdrav.ru/>. Дата обращения: 10.04.2020.

## References

1. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed: 22.04.2020.
2. Nuovo coronavirus COVID-19 — Situazione in Italia. Ministero della Salute. Available at: <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?area=nuovoCoronavirus&id=5351&lingua=italiano&menu=vuoto>. Accessed: 22.04.2020.
3. Favre G, Pomar L, Musso D, Baud D. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? *Lancet*. 2020 Feb 22; 395 (10224): e40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30311-1)
4. Poon LC, Yang H, Lee JCS, Copel JA, Leung TY, Zhang Y, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for health-care professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Mar 11. <https://doi.org/10.1002/uog.22013>
5. Wilder-Smith A, Chiew CJ, Lee VJ. Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS? *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (5): e102-e107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30129-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30129-8)
6. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available at: [arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd-40299423467b48e9ecf6](https://arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd-40299423467b48e9ecf6)
7. Novel Coronavirus (2019-nCoV). World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
8. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020; 91: 264–266. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>
9. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020; 109: 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
10. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5; 382 (10): 970–971. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
11. Up to two years. Forecasts of scientists about the timing of the epidemic. (In Russian). Available at: <https://korrespondent.net/world/4206197-do-dvukh-let-prohnozy-uchenykh-o-sroka-kh-epidemy>
12. Coronavirus infection and pregnancy. Royal college of Obstetricians & Gynaecologists; 2020. Available at: <https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>
13. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar; 21 (3): 335–337. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
14. You B, Ravaud A, Canivet A, Ganem G, Giraud P, Guimbaud R, et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol*. 2020 Mar 25. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30204-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30204-7)
15. COVID-19: supporting oncology professionals. ESMO. Available at: [www.esmo.org/newsroom/covid-19-and-cancer](https://www.esmo.org/newsroom/covid-19-and-cancer). Accessed: 22.04.2020.
16. American College of Surgeons. Available at: <https://www.facs.org/>. Accessed: 20.04.2020.
17. Russian medical Academy of continuing professional education of the Ministry of health of Russia. (In Russian). Available at: <https://rmapo.ru/>. Accessed: 16.04.2020.
18. Specialty guides for patient management during the coronavirus pandemic Clinical guide for the management of Radiology patients during the coronavirus pandemic 20 March 2020 Version 1. Available at: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-radiology-and-coronavirus-v1-20-march-2020.pdf>
19. Russian society of clinical Oncology. (In Russian). Available at: <https://rosoncoweb.ru/news/COVID-19/2020/04/07-1/>. Accessed: 10.04.2020.
20. Library COVID-19. Available at: <http://relaxandoit.ru/air>. Accessed: 19.04.2020.
21. Portal of continuing medical and pharmaceutical education of the Ministry of health of the Russian Federation. (In Russian). Available at: <http://edu.rosminzdrav.ru/>. Accessed: 10.04.2020

## Информация об авторах:

Каприн Андрей Дмитриевич — академик РАН, д.м.н., генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, ResearcherID: K-1445-2014, Scopus Author ID: 6602709853

Гамеева Елена Владимировна — к.м.н., заместитель директора по лечебной работе МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8509-4338>, SPIN: 9423-7155, AuthorID: 294656, ResearcherID: AAD-3025-2020, Scopus Author ID: 6504612323

Рощин Денис Олегович — к.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А.Семашко», г. Москва, Российская Федерация. SPIN: 8879-0463, AuthorID: 697808

Костин Андрей Александрович — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист онколог Минздрава Московской области, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 8073-0899, AuthorID: 193454, Scopus Author ID: 16175361500, ResearcherID: M-8852-2017

Алексеева Галина Сергеевна — д.м.н., заместитель генерального директора по лечебной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8204-9032>, SPIN: 9119-8286, AuthorID: 737668, Scopus Author ID: 8717676600

Хороненко Виктория Эдуардовна — д.м.н., руководитель отдела анестезиологии и реанимации МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8845-9913>, SPIN: 1971-6546, AuthorID: 467560, Scopus Author ID: 23497024000

Абазарова Гузель Рафаиловна — д.м.н., руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>, SPIN: 9876-4680, AuthorID: 815644, ResearcherID: AAA-1500-2020

Феденко Александр Александрович — д.м.н., руководитель отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0353-4472-5600>, SPIN: 9847-7668, AuthorID: 823233

Пашигорова Любовь Владимировна — начальник управления делами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1895-0691>

Самсонов Юрий Владимирович — к.м.н., врач-уролог, доцент кафедры урологии, онкологии и радиологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация, ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2971-5873>, AuthorID: 429105.

#### Information about authors:

Andrey D. Kaprin — academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), general Director National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, ResearcherID: K-1445-2014, Scopus Author ID: 6602709853

Elena V. Gameeva\* — Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for medical work P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8509-4338>, SPIN: 9423-7155, AuthorID: 294656, ResearcherID: AAD-3025-2020, Scopus Author ID: 6504612323

Denis O. Roshchin — Cand. Sci. (Med.), leading researcher N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation. SPIN: 8879-0463, AuthorID: 697808

Andrey A. Kostin — corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, chief freelance specialist oncologist of the Ministry of health of the Moscow region, head of department of urology, oncology and radiology Faculty of Advanced Training of Medical Workers Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation, first deputy general director National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 8073-0899, AuthorID: 193454, Scopus Author ID: 16175361500, ResearcherID: M-8852-2017

Galina S. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Deputy General Director for medical work National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8204-9032>, SPIN: 9119-8286, AuthorID: 737668, Scopus Author ID: 8717676600

Viktoria E. Khoronenko — Dr. Sci. (Med.), head of the Anesthesiology and Reanimation department P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8845-9913>, SPIN: 1971-6546, Author ID: 467560, Scopus Author ID: 23497024000

Guzel R. Abazarova. — Dr. Sci. (Med.), head of the center for cancer patients palliative care P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation, Professor of the Department of Oncology and palliative medicine Russian medical Academy of continuing professional education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>, SPIN: 9876-4680, ResearcherID: AAA-1500-2020

Aleksandr A. Fedenko — Dr. Sci. (Med.), head of the tumors drug treatment department National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0353-4472-5600>, SPIN: 9847-7668, AuthorID: 823233

Lyubov V. Pashigorova — head of the Department of Affairs National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1895-0691>

Yuri V. Samsonov — Cand. Sci. (Med.), urologist, associate professor of the Department of urology, oncology and radiology Faculty of Advanced Training of Medical Workers Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation, Leading researcher of Russian Center of Informational Technologies and Epidemiological Researches in Oncology P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2971-5873>, AuthorID: 429105

## КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ У ПАЦИЕНТОК С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Т.А.Димитриади<sup>1,3\*</sup>, Д.В.Бурцев<sup>1,3</sup>, Е.А.Дженкова<sup>2</sup>

1. ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», 344011, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, д. 127
2. ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
3. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 38

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить шансы развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки высокой степени (H-SIL) у пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ).

**Пациенты и методы.** 75 ВПЧ-позитивных пациенток, обследованных амбулаторно в течение 2 мес. Основная группа — с гистологическим диагнозом H-SIL ( $n=50$ ), контрольная группа — с гистологическим диагнозом без H-SIL ( $n=25$ ). Все пациентки были обследованы по единому алгоритму методами: жидкостная цитология, кольпоскопия, эксцизия шейки матки; ВПЧ-тест, диагностика инфекций, передаваемых половым путем, — полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени; комплексное бактериологическое исследование. Инструмент оценки взаимосвязей — отношение шансов, анализ категориальных данных — статистические пакеты STATISTICA 6.0 и SPSS 22 Statistical Package for the Social Sciences.

**Результаты.** В возрастной группе до 30 лет шансы развития H-SIL выше в 26 раз, 30–40 лет — в 38 раз по сравнению с пациентками старше 50 лет ( $p<0,05$ ). При менструальном цикле свыше 35 дней шансы на развитие H-SIL больше по сравнению с пациентками с нормальным менструальным циклом в 71 раз ( $p<0,05$ ). Сравнение шансов по фактору наличия аномальных кольпоскопических картин — наличие значительных поражений, относящихся к II степени кольпоскопических изменений, повышает шансы развития H-SIL в 8,4 раза по сравнению с нормальной кольпоскопической картиной. Шансы развития H-SIL у пациенток, имеющих по результатам кольпоскопии незначительные поражения (I степень), не отличаются от тех, кто имеет нормальную кольпоскопическую картину ( $p>0,05$ ). Наличие хронических воспалительных заболеваний органов малого таза повышает риск наличия H-SIL в 24 раза ( $p>0,05$ ) по сравнению с пациентками без воспалительных заболеваний в анамнезе. Ранее проведенное лечение заболеваний шейки матки методом деструкции снижает риск наличия H-SIL в 0,08 раза.

Наличие хронических заболеваний органов малого таза повышает риск наличия H-SIL в 24 раза ( $p<0,05$ ).

**Заключение.** Группа наибольшего риска наличия H-SIL — женщины 30–40 лет, чей менструальный цикл составляет более 35 дней, имеющие значительные поражения по результатам кольпоскопического исследования, хронические заболевания органов малого таза, которым ранее не проводилась деструкция шейки матки.

### Ключевые слова:

жидкостная цитология, ВПЧ, дисплазия шейки матки, H-SIL, кольпоскопия, рак шейки матки

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Димитриади Т.А., Бурцев Д.В., Дженкова Е.А. Клинические факторы развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки высокой степени у пациенток с папилломавирусной инфекцией. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 22–29. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-2>

### Для корреспонденции

Димитриади Татьяна Александровна — к.м.н., руководитель областного центра патологии шейки матки ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, доцент кафедры персонализированной и трансляционной медицины ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344011, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, д. 127. Адрес: 344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 38. E-mail: [tdimitriadi@yandex.ru](mailto:tdimitriadi@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5399-6636>. SPIN: 3656-8744, AuthorID: 774153

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

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

Получено 08.08.2019, Рецензия (1) 24.03.2020, Рецензия (2) 31.03.2020, Принята к печати 24.06.2020



# CLINICAL FACTORS OF DEVELOPMENT OF SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL CERVICAL LESIONS OF HIGH GRADE IN PATIENTS WITH PAPILLOMAVIRUS INFECTION

T.A.Dimitriadi<sup>1,3\*</sup>, D.V.Burtsev<sup>1,3</sup>, E.A.Dzhenkova<sup>2</sup>

1. Regional Consulting and Diagnostic Center,  
127 Pushkinskaya str., Rostov-on-don, 344011, Russian Federation
2. National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,  
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
3. Rostov State Medical University,  
38 Nakhichevsky lane, Rostov-on-don, 344022, Russian Federation

## Abstract

**Purpose of the study.** To assess the chances of development of squamous intraepithelial cervical lesions of high degree (H-SIL) in patients infected with human papillomavirus (HPV).

**Patients and methods.** 75 HPV positive patients. The main group — with a histological diagnosis of H-SIL ( $n=50$ ), the control group — with a histological diagnosis without H-SIL ( $n=25$ ).

Liquid-based cytology, colposcopy, cervical excision; HPV test, diagnosis of sexually transmitted infections — PCR in real time; a comprehensive bacteriological study. Assessment tool interconnections — odds ratio, categorical data analysis — statistical packages STATISTICA 6.0 and SPSS 22 "Statistical Package for the Social Sciences".

**Results.** In the age group up to 30 years, the chances of H-SIL development are 26 times higher, 30–40 years — 38 times higher compared to patients over 50 years ( $p<0.05$ ). With a menstrual cycle of more than 35 days, the chances of H-SIL development are 71 times greater than in patients with a normal menstrual cycle ( $p<0.05$ ). Comparison of the chances of the presence of abnormal colposcopic patterns — the presence of significant lesions related to the II degree of colposcopic changes increases the chances of H-SIL 8.4 times compared to the normal colposcopic pattern. The chances of development of H-SIL in patients with colposcopy results of minor lesions (I degree), do not differ from those who have a normal colposcopic picture ( $p>0.05$ ). The presence of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs. Earlier treatment of cervical diseases by destruction reduces the risk of H-SIL 0.08 times. The presence of chronic diseases of the pelvic organs increases the risk of H-SIL 24 times ( $p<0.05$ ).

**Conclusion.** The group at greatest risk of having H-SIL -women 30–40 years, whose menstrual cycle is more than 35 days, with significant lesions according to the results of colposcopic examination, chronic diseases of the pelvic organs, which had not previously been carried out destruction of the cervix.

## Keywords:

liquid-based cytology, HPV, cervical dysplasia, H-SIL, colposcopy, cervical cancer

## For citation

Dimitriadi T.A., Burtsev D.V., Dzhenkova E.A. Clinical factors of development of squamous intraepithelial cervical lesions of high grade in patients with papillomavirus infection. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 22-29. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-2>

## For correspondence

Tatyana A. Dimitriadi – Cand. Sci. (Med.), head of the Regional Center of Cervical Pathology Regional Advisory and Diagnostic Centre, Rostov-on-Don, Russian Federation, associate Professor, Department of personalized and translational medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation. Address: 127 Pushkinskaya str., Rostov-on-Don 344011, Russian Federation  
Address: 38 Nakhichevsky lane, Rostov-on-don, 344022, Russian Federation  
E-mail: [tdimitriadi@yandex.ru](mailto:tdimitriadi@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5399-6636>  
SPIN: 3656-8744, AuthorID: 774153

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

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

В течение последнего десятилетия в России отмечен рост распространенности и заболеваемости раком шейки матки (РШМ), так, в 2018 г. распространенность составила 123,7, заболеваемость 21,8 на 100 000 населения [1]. Цервикальный рак занимает второе место в структуре онкологических заболеваний среди женщин в возрасте до 45 лет и первое место в структуре смертности от рака среди женщин в возрасте 30–35 лет [2].

Этиология РШМ была установлена в 2008 г. Цур Хаузенем. Нобелевский комитет присудил премию по физиологии и медицине за открытие типов ВПЧ высокого канцерогенного риска, вызывающих РШМ [3]. К заболеваниям шейки матки, предшествующим инвазивному РШМ, относят дисплазии эпителия или плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (H-SIL). По определению ВОЗ, «дисплазия — это изменение, при котором часть толщи эпителия замещена клетками с различной степенью атипии, утратой стратификации и полярности без изменения стромы» [4].

Инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ) подростков и молодых женщин до 30 лет составляет 30–40%, по данным Центра контроля и профилактики заболеваний в США (CDC), но персистировать в течение десятилетий ВПЧ-инфекция будет только у 10%, H-SIL и инвазивный рак развиваются у единиц. К условиям, повышающим риск развития дисплазии шейки матки, относят раннее начало половой жизни, частую смену половых партнеров, курение. Однако многие факторы, способствующие персистенции и реализации канцерогенного потенциала ВПЧ-инфекции, пока недостаточно ясны, их изучение представляет интерес [5, 6].

**Цель исследования:** оценить шансы развития H-SIL у пациенток, инфицированных ВПЧ.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Выборка пациенток — 75 ВПЧ-позитивных жительниц Ростовской области с патологическими цитологическими мазками (H-SIL, ASCH — атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить H-SIL, ASCUS — атипичные клетки плоского эпителия неясного значения, LSIL — низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения) в возрасте от 26 до 69 лет. Все пациентки были активно приглашены в Областной консультативно-диагностический центр (г. Ростов-на-Дону) для расширенной диагностики и лечения заболеваний шейки матки в течение 2 мес. Расчет минимально необходимого объема выборки был произведен по формуле бесповторного отбора для доли, с учетом данных заболеваемости РШМ по Ростовской области при доверительной вероятности 0,95 и 1% ошибке выборки, численность выборки должна составить не менее 67 человек.

Основная исследовательская группа ( $n=50$ ) была составлена методом случайных чисел из пациенток с гистологическим диагнозом H-SIL после выполнения эксцизии шейки матки.

Группу контроля ( $n=25$ ) составили пациентки, также отобранные методом случайных чисел из тех, кому была выполнена эксцизия шейки матки с целью лечения дисплазии различной тяжести, но H-SIL не подтвердилась при гистологическом исследовании послеоперационного материала.

До выполнения эксцизии шейки матки все пациентки были обследованы по единому протоколу [7], включающему:

- жидкостную цитологию с окрашиванием по Папаниколау;
- ВПЧ-тестирование на 14 типов ВПЧ высокого он-

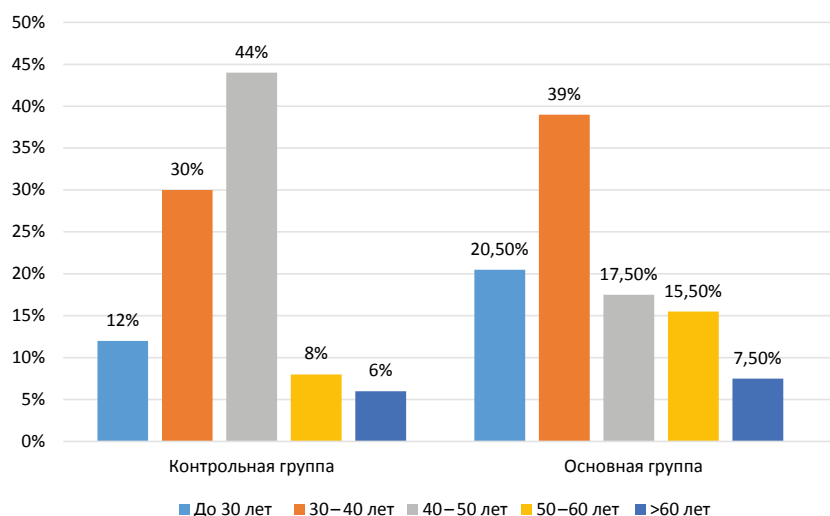


Рис. 1. Распределение пациенток основной и контрольной групп по возрасту

Fig. 1. Distribution of patients in the main and control groups by age

когенного риска, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени;

- гинекологический осмотр;
- комбинированное ультразвуковое исследование органов малого таза;
- расширенную кольпоскопию на кольпоскопе 3MV (Leisegang, Германия) с видеорегистрацией;
- ПЦР-диагностику инфекций, передаваемых половым путем;
- микробиологические посевы из цервикального канала и заднего свода влагалища.

Статистический анализ включал расчет описательных статистик и структурных характеристик совокупности, а также сравнение групп по критериям Манна–Уитни и Стьюдента. Инструмент оценки взаимосвязей на основе таблиц сопряженности — отношение вероятности воздействия в опытной группе к вероятности воздействия в контрольной группе — *отношение шансов*. Статистические расчеты реализованы с использованием специального программного средства — статистического пакета SPSS версии 23. Рассматриваемая совокупность факторов статистически значимо влияет на принадлежность пациентки к основной группе, то есть на наличие H-SIL. Это подтверждается значением статистики хи-квадрат, равной при 33 степенях свободы 127,87 ( $p < 0,0001$ ). Также для оценки качества полученной модели был использован показатель псевдо-R-квадрат, равный 0,4911. Его значение условно можно интерпретировать следующим образом: распределение пациенток между основной и контрольной группами на 49% может быть объяснено вариацией включенных в модель факторов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток с H-SIL составил  $40,8 \pm 11,5$  года, медиана возраста 37 лет. Сред-

ний возраст пациенток в контрольной группе  $40,6 \pm 11,4$  года, медиана 37 лет. Принято следующее распределение возрастных групп: до 30 лет, 30–40, 40–50, 50–60, больше 60 (рис. 1).

Пациентки моложе 40 лет имеют больше шансов наличия H-SIL по сравнению с более взрослыми. Так, в возрастной группе до 30 лет шансы выше в 26 раз, 30–40 лет — в 38 раз по сравнению с пациентками старше 50 лет. В группе 40–50 лет шансы наличия H-SIL не отличаются от более старшей возрастной группы ( $p < 0,05$ ).

Средний возраст сексуального дебюта у больных с H-SIL и РШМ, родившихся в 1980–1995 гг., составил 15,5 года, и был на 5 лет меньше, чем у родившихся в 1950–1969 гг. ( $M = 20,7 \pm 1,3$  года) и 1970–1979 гг. ( $M = 19,2 \pm 2,1$  года) ( $p < 0,05$ ).

Анализ менструальной функции пациенток основной и контрольной групп продемонстрировал, что у женщин с нарушениями менструального цикла по типу олигоменореи, у которых менструальный цикл превышает 35 дней, шансы на наличие H-SIL больше по сравнению с пациентками с нормальным менструальным циклом (21–34 дня) в 71 раз ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Сравнение шансов распределения пациенток между группами по фактору наличия аномальных кольпоскопических картин выявило, что наличие значительных поражений, относящихся к II степени кольпоскопических изменений, повышает шансы развития H-SIL в 8,4 раза по сравнению с нормальной кольпоскопической картиной. Шансы развития H-SIL у пациенток, имеющих по результатам кольпоскопии незначительные поражения (I степень), не отличаются от тех, кто имеет нормальную кольпоскопическую картину ( $p > 0,05$ ). Сравнение частоты встречаемости того или иного типа зоны трансформации (ЗТ) по данным кольпоскопии не выявило статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ).

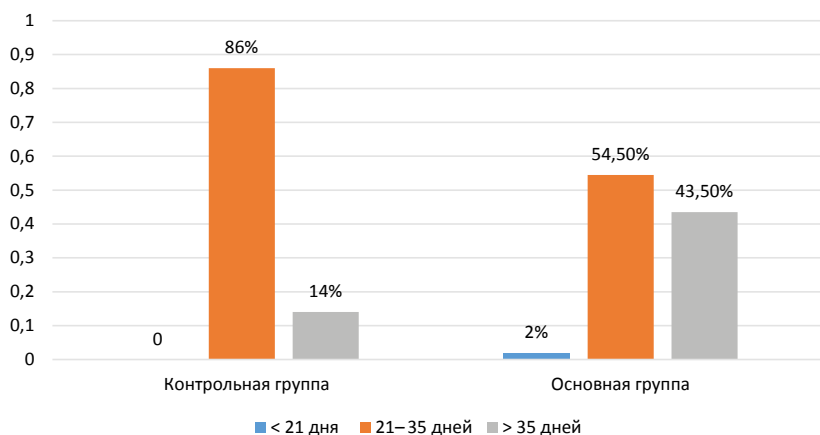


Рис. 2. Продолжительность менструального цикла пациенток обеих групп

Fig. 2. Duration of the menstrual cycle of patients of both groups

Наличие эндометриоза на шейке матки снижает риск развития Н-SIL в 0,24 раза по сравнению с его отсутствием.

По результатам нашего исследования, прием комбинированных оральных контрацептивов снижает шансы наличия Н-SIL в 0,04 раза. Все женщины, участвующие в исследовании, получали гормональную контрацепцию по рекомендации врача, им проводилось положенное цитологическое исследование, и дисплазия шейки выявлялась на более ранней степени.

Ранее проведенное лечение заболеваний шейки матки методом деструкции снижает риск наличия Н-SIL в 0,08 раза.

Наличие хронических заболеваний органов малого таза повышает риск наличия Н-SIL в 24 раза. Что интересно, не определен инфекционный агент выступал в роли кофактора прогрессии ВПЧ-инфекции, а неспецифический воспалительный процесс.

Остальные факторы (возраст наступления первой менструации, менопауза, тип ЗТ, количественная нагрузка ВПЧ и количество диагностируемых типов ВПЧ, количество родов и аборт, наличие миомы, бесплодия, кист яичников, вульвовагинального кандидоза или инфекций, передаваемых половым путем) не оказывают статистически значимого влияния на наличие Н-SIL.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о том, что пациентки моложе 40 лет имеют больше шансов наличия Н-SIL по сравнению с более взрослыми, отражают изменения характера сексуальных отношений в современном обществе. По мнению многих исследователей, произошло существенное снижение возраста начала половой

жизни и увеличение количества половых партнеров [8]. Снижение среднего возраста сексуального дебюта у более молодых пациенток больных с Н-SIL и РШМ объясняется менталитетом подростков, рано начавших половую жизнь (в 15–16 лет), что предопределяет и частую смену половых партнеров, повышает риск инфицирования ВПЧ вскоре после начала половой жизни и уменьшает возраст начала заболевания [9], что было показано в исследовании Короленковой Л.И., более 5 половых партнеров в возрасте 20–29 лет имеют 52,8%, 30–39 лет — 47,8%, 40–49 лет — 36,7%, 50–59 лет — 27,3% больных с Н-SIL и микроинвазивным РШМ [10].

Анализ менструальной функции пациенток основной и контрольной групп продемонстрировал, что пациентки с олигоменореей имеют большие шансы на наличие Н-SIL по сравнению с теми, у кого нормальный менструальный цикл, это связано с тем, что хроническое нарушение овуляции и, соответственно, дезорганизация процессов клеточной пролиферации и секреторной трансформации секреторного эпителия приводят к снижению провоспалительных факторов местного иммунитета. Аналогичный механизм реализуется и при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза. Что интересно, не инфекционный агент приводит к прогрессии ВПЧ-инфекции, а неспецифический воспалительный процесс, эти данные согласуются с современными представлениями о том, что бактериальный вагиноз может выступать в роли кофактора ВПЧ [11].

Наличие эндометриоза на шейке матки демонстрировало небольшое снижение риска развития Н-SIL по сравнению с его отсутствием. Однако в литературе не отражены данные, показывающие прогрессию или регресс ВПЧ-инфекции в Н-SIL при наличии эндометриоидных гетеротопий или их отсутствии.

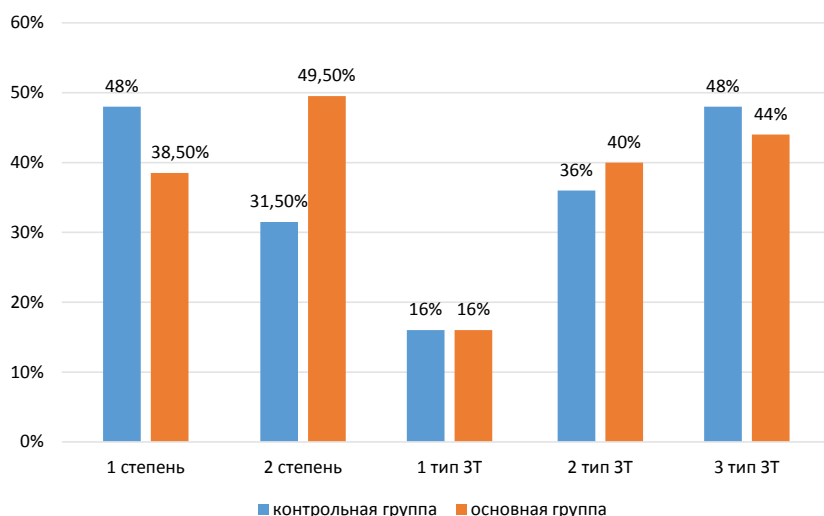


Рис. 3. Кольпоскопические признаки пациенток обеих групп

Fig. 3. Colposcopic signs of patients of both groups

Мы оцениваем полученный результат как следствие того, что женщины, имеющие эндометриоз шейки матки, чаще страдали контактными кровомазаниями, и этот факт заставлял обращаться к врачу, благодаря чему патология шейки матки могла быть выявлена и пролечена, что предотвратило развитие Н-SIL.

По результатам нашего исследования, женщины, принимавшие комбинированные оральные контрацептивы, имели более низкие шансы наличия Н-SIL, поскольку регулярно посещали акушера-гинеколога и им выполнялось цитологическое исследование, в связи с чем дисплазия шейки выявлялась на более ранней степени. Однако некоторые авторы приводят данные о том, что многолетний прием комбинированных оральных контрацептивов повышает риск развития РШМ [12, 13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в группу наибольшего риска развития Н-SIL попадают женщины в возрасте 30–40 лет, чей менструальный цикл составляет более 35 дней, имеющие значительные поражения по результатам кольпоскопического исследования, хронические заболевания органов малого таза, которым ранее не проводилась деструкция шейки матки. Изучение и анализ рутинных анамнестических данных обеспечивают информацией, полезной для прогнозирования течения ВПЧ-инфекции. Своевременная диагностика и лечение воспалительных заболеваний, олигоменореи, позволит улучшить прогноз течения ВПЧ-инфекции и снизить шансы развития Н-SIL.

**Таблица 1. Результаты оценки логистической регрессии с зависимой переменной Н-SIL**  
**Table 1. The results of estimation of logistic regression with the dependent variable Н-SIL**

| № п/п | Факторы / Factors                                                                                                                                       | Коэффициент отношения преобладания / Coefficient of the predominance ratio | Стандартная ошибка / Standard error | z-статистика / z-statistics | p     |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-------|
| 1     | Возраст (старше 50 лет) / Age (more than 50)                                                                                                            |                                                                            |                                     |                             |       |
|       | До 30 / up 30                                                                                                                                           | 26,30*                                                                     | 0,06                                | -1,97                       | 0,049 |
|       | 30–40                                                                                                                                                   | 37,92*                                                                     | 0,04                                | -2,24                       | 0,025 |
|       | 40–50                                                                                                                                                   | 6,05                                                                       | 0,25                                | -1,20                       | 0,230 |
| 2     | Продолжительность менструального цикла 35 дней (меньше 35 дней) / The duration of the menstrual cycle is 35 days (less than 35 days)                    | 71,07**                                                                    | 0,02                                | -2,66                       | 0,008 |
| 3     | Кольпоскопическое заключение (норма) / Colposcopic conclusion (norm)                                                                                    |                                                                            |                                     |                             |       |
|       | Незначительные поражения / minor injuries                                                                                                               | 2,06                                                                       | 0,42                                | -0,84                       | 0,403 |
|       | Значительные поражения / significant injuries                                                                                                           | 8,41**                                                                     | 0,11                                | -2,36                       | 0,018 |
| 4     | Зоны трансформации (третий тип) / Transformation zones (the third type)                                                                                 |                                                                            |                                     |                             |       |
|       | Первый тип / the first type                                                                                                                             | 1,64                                                                       | 0,51                                | -0,59                       | 0,553 |
|       | Второй тип / the second type                                                                                                                            | 0,86                                                                       | 0,73                                | 0,24                        | 0,806 |
| 5     | Наличие эндометриоза (нет) / Presence of endometriosis (no)                                                                                             | 0,24*                                                                      | 2,85                                | 2,05                        | 0,040 |
| 6     | Прием пациенткой комбинированных оральных контрацептивов в настоящее время (нет) / The patient is currently receiving combined oral contraceptives (no) | 0,04**                                                                     | 26,90                               | 2,91                        | 0,004 |

В скобках указаны базисные категории. \* – параметр значим на уровне 5%; \*\* – на уровне 1%  
The basic categories are shown in the brackets. \* – parameter is significant at the level of 5%; \*\* – at the level of 1%



#### Участие авторов:

Димитриади Т.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала.

Бурцев Д.В. – научное редактирование.

Дзhenkova E.A. – научное редактирование.

#### Authors contribution:

Dimitriadi T.A. – concept and design of study, text writing, processing of the material.

Burtsev D.V. – scientific editing.

Dzhenkova E.A. – scientific editing.

#### Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. илл. 236 с.
2. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. Онкогинекология. 2015; (1): 6–15.
3. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst. 2000 May 3; 92(9): 690–698. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.9.690>
4. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. World Health Organization, 2013, 58 p.
5. Wentzensen N, Arbyn M, Berkhof J, Bower M, Canfell K, Einstein M, et al. Eurogin 2016 Roadmap: how HPV knowledge is changing screening practice. Int J Cancer. 2017 May 15; 140(10): 2192–2000. <https://doi.org/10.1002/ijc.30579>
6. Bernard H. U. Taxonomy and phylogeny of papillomaviruses: an overview and recent developments. Infect Genet Evol. 2013 Aug; 18: 357–361. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.03.011>
7. Димитриади Т.А., Холодная Т.О. Диагностика и лечение патологии шейки матки: современный взгляд на проблему. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2007; (5(141)): 95–100.
8. Донников А.Е., Маркелов М.И., Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Ворошилина Е.С. и др. Анализ распространенности и вирусной нагрузки различных типов

- вируса папилломы человека в регионах Российской Федерации. Акушерство и гинекология. 2019; (4): 39–47. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.39-47>
9. Salcedo M. P., Baker E. S., Schmeler K. M. Intraepithelial Neoplasia of the Lower Genital Tract (Cervix, Vagina, Vulva): Etiology, Screening, Diagnosis, Management. Comprehensive Gynecology. 2017; 28: 655–665. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-06986-1.00028-7>
10. Короленкова Л.И. Ассоциированные с инфекцией вируса папилломы человека маркеры возникновения и прогрессии цервикальных интраэпителиальных неоплазий: от научных разработок к клинической практике. Опухоли женской репродуктивной системы. 2010; (4): 64–70. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2010-0-4-64-70>
11. Anaman-Torgbor JA, King J, Correa-Velez I. Barriers and facilitators of cervical cancer screening practices among African immigrant women living in Brisbane, Australia. Eur J Oncol Nurs. 2017 Dec; 31: 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2017.09.005>
12. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Wal-boomers JMM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. Lancet. 2002 Mar 30; 359(9312): 1085–1092. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08150-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08150-3)
13. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. Lancet. 2003 Apr 5; 361(9364): 1159–1167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12949-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12949-2)

#### References

1. Kaprin AD, Ctarinsky VV, Petrova GV. The State of cancer care to the population of Russia in 2018. Moscow, 2019. Fig. 236 p. (In Russian).
2. Aksel EM. Incidence and Mortality from Malignant Tumors of the Female Reproductive System in Russia. Onkoginekologiya. 2015; (1): 6–15. (In Russian).
3. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst. 2000 May 3; 92(9): 690–698. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.9.690>
4. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. World Health Organization, 2013, 58 p.
5. Wentzensen N, Arbyn M, Berkhof J, Bower M, Canfell K, Einstein M, et al. Eurogin 2016 Roadmap: how HPV knowledge is changing screening practice. Int J Cancer. 2017 15; 140(10): 2192–2000. <https://doi.org/10.1002/ijc.30579>
6. Bernard H. U. Taxonomy and phylogeny of papillomaviruses: an overview and recent developments. Infect Genet Evol. 2013 Aug; 18: 357–361. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.03.011>
7. Dimitriadi TA, Kholodnaya TO. Diagnosis and treatment of cervical pathology: a modern view of the problem News of higher educational institutions. North Caucasus region. Series: Natural Sciences. 2007; (5(141)): 95–100.
8. Donnikov AE, Markelov MI, Pestrikova TYu, Yurasova EA, Kotelnikova AV, Voroshilina ES, et al. Analysis of the prevalence and viral load of different human papillomavirus types in the regions of the Russian Federation. Obstetrics and Gynecology. 2019; (4): 39–47. (In Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.39-47>
9. Salcedo M. P., Baker E. S., Schmeler K. M. Intraepithelial Neoplasia of the Lower Genital Tract (Cervix, Vagina, Vulva): Etiology, Screening, Diagnosis, Management. Comprehensive Gynecology. 2017; 28: 655–665. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-06986-1.00028-7>

6. Bernard H. U. Taxonomy and phylogeny of papillomaviruses: an overview and recent developments. Infect Genet Evol. 2013 Aug; 18: 357–361. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.03.011>
7. Dimitriadi TA, Kholodnaya TO. Diagnosis and treatment of cervical pathology: a modern view of the problem News of higher educational institutions. North Caucasus region. Series: Natural Sciences. 2007; (5(141)): 95–100.
8. Donnikov AE, Markelov MI, Pestrikova TYu, Yurasova EA, Kotelnikova AV, Voroshilina ES, et al. Analysis of the prevalence and viral load of different human papillomavirus types in the regions of the Russian Federation. Obstetrics and Gynecology. 2019; (4): 39–47. (In Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.39-47>
9. Salcedo M. P., Baker E. S., Schmeler K. M. Intraepithelial Neoplasia of the Lower Genital Tract (Cervix, Vagina, Vulva): Etiology, Screening, Diagnosis, Management. Comprehensive Gynecology. 2017; 28: 655–665. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-06986-1.00028-7>

10. Korolenkova LI. Human papillomavirus infection-associated markers of the occurrence and progression of cervical intraepithelial neoplasias: from research developments to clinical practice. Tumors of female reproductive system. 2010; (4): 64–70. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2010-0-4-64-70>
11. Anaman-Torgbor JA, King J, Correa-Velez I. Barriers and facilitators of cervical cancer screening practices among African immigrant women living in Brisbane, Australia. Eur J Oncol Nurs. 2017 Dec; 31: 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2017.09.005>
12. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Wal-boomers JMM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. Lancet. 2002 Mar 30; 359(9312): 1085–1092. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08150-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08150-3)
13. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. Lancet. 2003 Apr 5; 361(9364): 1159–1167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12949-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12949-2)

#### Информация об авторах:

Димитриади Татьяна Александровна\* – к.м.н., руководитель Областного центра патологии шейки матки ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, доцент кафедры персонализированной и трансляционной медицины ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5399-6636>, SPIN: 3656-8744, AuthorID: 774153

Бурцев Дмитрий Владимирович – д.м.н., главный врач ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, заведующий кафедрой персонализированной и трансляционной медицины ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Дженкова Елена Алексеевна – д.б.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN: 6206-6222, AuthorID: 697354, Researcher ID WoS: K-9622-2014, Author ID Scopus: 697354

#### Information about authors:

Tatyana A. Dimitriadi\* – Cand. Sci. (Med.), head of the Regional Center of Cervical Pathology Regional Advisory and Diagnostic Centre, Rostov-on-Don, Russian Federation, associate Professor, Department of personalized and translational medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5399-6636>, SPIN: 3656-8744, AuthorID: 774153

Dmitrii V. Burtsev – Dr. Sci. (Med.), chief physician of the Regional Consulting and Diagnostic Center, head of the personalized and translational medicine department of the Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Elena A. Dzhenkova – Dr. Sci. (Biol.), associate professor, scientific secretary in National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN: 6206-6222, AuthorID: 697354, Researcher ID WoS: K-9622-2014, Author ID Scopus: 697354



## ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ РЕДОКС-СТАТУСА КРОВИ БОЛЬНЫХ ПРИ РАЗНЫХ ВИДАХ ПОРАЖЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.А.Горошинская\*, Е.М.Франциянц, В.И.Алейнов, Л.А.Немашкалова, Н.Д.Черярина, А.В.Шапошников, Е.А.Дженкова

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,  
344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

### Резюме

**Цель исследования.** Сравнительный анализ интенсивности перекисного окисления липидов и функционирования разных звеньев антиоксидантной системы в крови больных со злокачественным поражением поджелудочной железы и при хроническом панкреатите.

**Пациенты и методы.** В крови 51 больного до начала лечения и 22 доноров были исследованы содержание малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов, активность и содержание антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы), содержание восстановленного глутатиона и тиоловый статус крови, а также содержание витаминов Е и А как показателей неферментативного звена антиоксидантной системы. На основании гистологического исследования опухолей больные были разделены на группы: нейроэндокринный рак поджелудочной железы (РПЖ), аденокарцинома поджелудочной железы (ПЖ), аденокарцинома ПЖ с нейроэндокринным компонентом, выделена также группа больных хроническим панкреатитом.

**Результаты.** По большинству изученных показателей нейроэндокринный рак отличается от аденокарциномы ПЖ более выраженным нарушением сбалансированности работы всех звеньев антиоксидантной системы, что способствует большей интенсификации свободнорадикальных процессов. Для хронического панкреатита было характерно более низкое содержание всех изученных антиоксидантных ферментов, а также снижение тиолового статуса крови по сравнению со злокачественным поражением ПЖ, с чем, возможно, связан максимально высокий уровень МДА в плазме больных хроническим панкреатитом. При этом содержание витамина Е при хроническом панкреатите было значимо выше, чем при аденокарциноме и аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом.

**Заключение.** Наиболее выраженное нарушение окислительного статуса является одной из метаболических особенностей нейроэндокринного рака. Различия, выявленные у больных нейроэндокринным раком, аденокарциномой и панкреатитом, могут быть полезными как при диагностике разных видов поражения поджелудочной железы, так и для оценки состояния больных в динамике проводимого лечения.

### Ключевые слова:

аденокарцинома поджелудочной железы, нейроэндокринный рак, хронический панкреатит, окислительный статус крови, антиоксидантные ферменты, витамины Е и А

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Горошинская И.А., Франциянц Е.М., Алейнов В.И., Немашкалова Л.А., Черярина Н.Д., Шапошников А.В., Дженкова Е.А. Особенности регуляции редокс-статуса крови больных при разных видах поражения поджелудочной железы. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 30–46. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-3>

### Для корреспонденции

Горошинская Ирина Александровна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.  
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63  
E-mail: iagor17@mail.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>  
SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968  
ResearcherID: Y-2277-2018  
Scopus Author ID: 79968

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

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

Получено 27.02.2020, Рецензия (1) 18.03.2020, Рецензия (2) 27.04.2020, Принята к печати 24.06.2020

## PECULIARITIES OF REDOX STATUS REGULATION IN BLOOD OF PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF PANCREATIC LESIONS

I.A.Goroshinskaya\*, E.M.Frantsiyants, V.I.Aleynov, L.A.Nemashkalova, N.D.Cheryarina, A.V.Shaposhnikov, E.A.Dzhenkova

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,  
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

### Abstract

**Purpose of the study.** A comparative analysis of the intensity of lipid peroxidation and the functioning of various units of the antioxidant system in the blood of patients with malignant pancreatic lesions and with chronic pancreatitis.

**Patients and Methods.** The content of malondialdehyde (MDA) and diene conjugates, the activity and content of antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase, glutathione reductase, glutathione peroxidase), the content of reduced glutathione and blood thiol status, as well as the content of vitamins E and A (as indicators of the non-enzymatic link of the antioxidant system), were studied in the blood of 51 patients before treatment and 22 donors. Based on a histological study of tumors, patients were divided into groups: neuroendocrine pancreatic cancer, pancreatic adenocarcinoma, pancreatic adenocarcinoma with a neuroendocrine component; a group of patients with chronic pancreatitis was also identified.

**Results.** According to most of the studied parameters, neuroendocrine cancer differs from pancreatic adenocarcinoma in a more pronounced imbalance in the functioning of all units of the antioxidant system, which contributes to a greater intensification of free radical processes. Chronic pancreatitis was characterized by a lower content of all the studied antioxidant enzymes, as well as a decrease in the thiol status of the blood as compared with a malignant pancreatic lesion, which was possibly associated with the highest MDA level in the plasma of patients with chronic pancreatitis. At the same time, the content of vitamin E in chronic pancreatitis was significantly higher than for adenocarcinoma and adenocarcinoma with a neuroendocrine component.

**Conclusions.** The most pronounced violation of oxidative status is one of the metabolic features of neuroendocrine cancer. Differences revealed in patients with neuroendocrine cancer, adenocarcinoma and pancreatitis can be useful both in the diagnosis of different types of pancreatic lesions and for assessing the state of patients during treatment.

### Keywords:

pancreatic adenocarcinoma, neuroendocrine cancer, chronic pancreatitis, oxidative status of the blood, antioxidant enzymes, vitamins E and A

### For citation

Goroshinskaya I.A., Frantsiyants E.M., Aleynov V.I., Nemashkalova L.A., Cheryarina N.D., Shaposhnikov A.V., Dzhenkova E.A. Peculiarities of redox status regulation in blood of patients with different types of pancreatic lesions. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 30-46. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-3>

### For correspondence

Irina A. Goroshinskaya – Dr. Sci. (Biol.), professor, senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: [iagor17@mail.ru](mailto:iagor17@mail.ru)

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

SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968

ResearcherID: Y-2277-2018

Scopus Author ID: 79968

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

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

Received 27.02.2020, Review (1) 18.03.2020, Review (2) 27.04.2020, Accepted 24.06.2020

Ежегодно в мире более 200 тысяч человек умирают от рака поджелудочной железы (РПЖ), что выводит эту локализацию злокачественного процесса на 4-е место по смертности как у мужчин, так и у женщин [1, 2]. Ожидается, что к 2030 г. РПЖ станет второй по значимости причиной смерти от рака в США [3]. В России прирост смертности от РПЖ за период 2008–2018 гг. достиг 20% (для обоих полов), незначительно уступая лишь приросту смертности от опухолей ЦНС (21,98%). При этом наблюдается ежегодный прирост новых случаев РПЖ, и в 2018 г. число заболевших составило 19 165 человек (9361 мужчина и 9804 женщины), что превысило показатели 2008 г. на 32,7% у мужчин и на 39,3% у женщин. Средний возраст заболевших мужчин 65,5 года, женщин — 71,5 года, и эти показатели увеличились лишь на 2% по сравнению с 2008 г. В Ростовской области стандартизированный показатель смертности в 2018 г. от РПЖ несколько ниже, чем во всем Южном ФО (6,17) и по России в целом (6,59), и составляет 5,54 на 100 тыс. населения (8,19 у мужчин и 3,59 у женщин) [4].

Высокая смертность больных РПЖ обуславливает актуальность изучения метаболических особенностей разных видов заболевания поджелудочной железы, что может способствовать разработке дополнительных показателей для более раннего выявления злокачественных опухолей этого органа. Известно, что процессы свободнорадикального окисления и развитие оксидативного стресса играют важную роль в инициации злокачественной трансформации и прогрессировании неоплазии [5, 6, 7]. Выявлены активация перекисного окисления липидов, функционально значимые изменения компонентов системы оксида азота и глутатионзависимой системы в тканях опухоли и немалигнизированных органах в динамике роста экспериментальной меланомы мышей [8, 9, 10].

Генерация активных радикалов кислорода и азота, активация свободнорадикального окисления в физиологических условиях уравновешены функционированием антиоксидантной системы. Важная роль в защите клеток и тканей от окислительного стресса отводится как ферментативным антиоксидантам (церулоплазмин, аскорбиновая кислота, витамины А, Е, глутатион), так и антиоксидантным ферментам, таким как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза. Функционированию ферментативных и ферментативных антиоксидантных систем придают большое значение в регуляции процессов, поддерживающих прогрессию опухоли и развитие ее резистентности к проводимому лечению [11, 12]. Показана роль ак-

тивации редокс-зависимой системы антиоксидант-респонсивного элемента Keap1/Nrf2/ARE в выживании опухолевых клеток в условиях окислительного стресса, что может лежать в основе устойчивости опухолей к радио- и химиотерапии [13]. Дискутируется возможность применения регуляторов этой системы при профилактике и терапии злокачественных новообразований [14].

Целью данного исследования явился сравнительный анализ интенсивности перекисного окисления липидов и функционирования разных звеньев антиоксидантной системы в крови больных со злокачественным поражением поджелудочной железы и при хроническом панкреатите.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены данные, полученные в крови 51 больного с предварительным диагнозом РПЖ и 22 условно здоровых мужчин и женщин без злокачественных заболеваний (группа доноров). Все обследованные дали добровольное информированное согласие на использование материала для научных исследований. По результатам гистологического исследования образцов опухоли, полученных в процессе оперативного лечения больных, была выделена группа больных хроническим панкреатитом и сформированы 3 группы со злокачественным поражением поджелудочной железы в зависимости от экспрессии двух нейроэндокринных маркеров: хромогранина А и синаптофизина. Больных хроническим панкреатитом оказалось 9 человек (6 мужчин и 3 женщины), нейроэндокринным РПЖ (уровень Ki67 более 20% у всех больных, вошедших в группу) — 12 человек (6 мужчин и 6 женщин), аденокарциномой поджелудочной железы — 9 человек (6 мужчин и 3 женщины), аденокарциномой с нейроэндокринным компонентом, составляющим от 1% до 30%, — 21 человек (9 мужчин и 12 женщин). Значимых возрастных различий по группам выявлено не было, все больные находились в возрастном диапазоне 50–79 лет, средний возраст  $60 \pm 2,9$  года. В группу доноров вошли 11 мужчин и 11 женщин, средний возраст которых составил  $58,1 \pm 2,4$  года.

Об интенсивности процессов перекисного окисления липидов судили по содержанию в плазме и эритроцитах крови первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) диеновых конъюгатов и вторичного продукта ПОЛ малонового диальдегида (МДА), определяемого методом с использованием тиобарбитуровой кислоты. Состояние ферментативного звена антиоксидантной системы крови оценивали, определяя в эритроци-



тах активность ферментов: супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионредуктазы (ГР), а также содержание в плазме крови двух изоформ супероксиддисмутазы (СОД1 и СОД3), каталазы, ГР и двух изоформ глутатионпероксидазы (ГПО1 и ГПО3). Активность СОД (КФ 1.15.1.1) в эритроцитах определяли методом Misra H.P., Fridovich I. (1972) по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции восстановления молекулярного кислорода адреналином в щелочной среде. За единицу активности принимали количество фермента, вызывавшее 50% торможение реакции, и выражали в усл. ед./мг гемоглобина (Hb). Активность каталазы (КФ 1.11.1.6.) определяли в эритроцитах и плазме крови методом с использованием молибдата аммония и выражали в эритроцитах в мкмольх  $H_2O_2$ /мин×мгHb, в плазме крови — в нмольх  $H_2O_2$ /мин×мл плазмы. Активность ГР (КФ 2.1.5.18) определяли по скорости окисления NADPH в присутствии окисленного глутатиона при 340 нм и выражали в МЕ/мг гемоглобина. Использованные общепринятые спектрофотометрические методы определения диеновых конъюгатов, МДА, активности СОД и каталазы описаны в методических рекомендациях [15]. Исследовали также уровень восстановленного глутатиона в эритроцитах крови [15] и тиоловый статус методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора Immundiagnostik AG (Германия). Содержание СОД1 и СОД3 определяли ИФА-методами с использованием соответствующих наборов («БиоХимМак», Россия). Содержание каталазы, ГПО1 и ГПО3 определяли ИФА-методами (ELISA), содержание ГР — ИФА-методом (Cusabio). О состоянии неферментативного звена антиоксидантной системы судили по содержанию альфа-токоферола (витамин Е) и ретинола (витамин А), которое определяли в плазме крови ИФА-методами (ELISA).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0, используя критерии Стьюдента и Вилкоксона–Манна–Уитни для двух независимых выборок. Данные в группах предварительно проверялись на соответствие нормальному распределению по критерию Колмогорова–Смирнова и по W-критерию Шапиро–Уилка для малых выборок. В таблицах данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — выборочное среднее,  $m$  — ошибка среднего. Определяли также медиану ( $Me$ ), которая во всех исследованных группах практически не отличалась от  $M$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  или имеющими тенденцию к значимости при  $0,1 > p > 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов в крови оценивали по содержанию молекулярных продуктов: наиболее стабильного соединения — вторичного продукта ПОЛ МДА и первичных продуктов ПОЛ диеновых конъюгатов, которые представляют собой конъюгированные структуры диальдегида, появляющиеся при образовании гидропероксидов полиненасыщенных жирных кислот. Следует отметить, что МДА рассматривают как единственный продукт ПОЛ, соответствующий уровню доказательности А для оценки выраженности оксидативного стресса [16].

Ранее нами было показано, что содержание МДА при злокачественном поражении поджелудочной железы было повышено только в плазме крови больных нейроэндокринным РПЖ и аденокарциномой с нейроэндокринным компонентом на 27–38%, в то время как содержание диеновых конъюгатов возрастало в 2–3 раза во всех группах [17].

В таблице 1 представлены результаты исследования продуктов ПОЛ в сравнительном аспекте при хроническом панкреатите и злокачественном поражении поджелудочной железы.

У больных хроническим панкреатитом содержание МДА в плазме крови было увеличено на 74,3% относительно группы доноров и статистически значимо превышало содержание этого показателя во всех других группах больных: на 37% при нейроэндокринном РПЖ, на 76% при аденокарциноме поджелудочной железы и на 26% относительно аденокарциномы с нейроэндокринным компонентом. В отличие от плазмы крови значимых изменений МДА в эритроцитах при патологии поджелудочной железы ни в одной из групп больных выявлено не было.

Содержание диеновых конъюгатов было повышено как в плазме крови, так и в эритроцитах во всех исследованных нами группах больных. При хроническом панкреатите увеличение составляло 2,2 раза в плазме и в эритроцитах, при нейроэндокринном РПЖ достигало 2,6 раза и 2,9 раза соответственно, при аденокарциноме — 2,5 раза и 2,9 раза, при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом — 2,2 раза в плазме крови, а в эритроцитах просматривалась лишь тенденция к увеличению.

Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности ферментов первой линии антиоксидантной защиты — СОД и каталазы, содержанию восстановленного глутатиона, активности ГР и уровню витаминов А и Е — неферментативных компонентов антиоксидантной системы.

СОД является основным антиоксидантным ферментом, осуществляющим реакцию дисмутации

супероксид-анион радикала ( $O_2^-$ ). Широкое участие супероксидных радикалов в ферментативных реакциях синтеза простагландинов и метаболизма ксенобиотиков, а также клеточной пролиферации и экспрессии ряда генов позволяет рассматривать СОД как фермент, выполняющий не только защитную, антиоксидантную, но и регуляторную функции, будучи ключевым звеном регуляции стационарной концентрации  $O_2^-$  [18]. Как снижение, так и повышение СОД-активности может являться причиной развития патологических процессов: в первом случае вследствие недостаточной защиты от активных кислородных метаболитов, во втором — в результате цитотоксического действия  $H_2O_2$ , образующейся при дисмутации  $O_2^-$ . Существует несколько форм СОД. К основным

у млекопитающих относятся 3 изоформы СОД: медь-цинковая (Cu, Zn-СОД; СОД1), марганцевая (Mn-СОД; СОД2) и экстрацеллюлярная (Э-СОД; СОД3). Описана также Fe-СОД, филогенетически близкая к Mn-СОД.

Нами исследована в эритроцитах активность Cu, Zn-СОД, являющейся основной изоформой фермента, локализованной в цитоплазме и внутриклеточных структурах эукариот (табл. 2). Активность СОД в эритроцитах крови была статистически высокозначимо снижена во всех группах больных: при хроническом панкреатите на 36%, при нейроэндокринном РПЖ — на 39,7%, при аденокарциноме поджелудочной железы — на 35,2% ( $p=0,000000$ ), при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом — на 25,1% ( $p=0,000002$ ).

**Таблица 1. Содержание продуктов перекисного окисления липидов в плазме и эритроцитах крови больных с поражением поджелудочной железы разного гистотипа**

**Table 1. Content of lipid peroxidation products in plasma and red blood cells of patients with pancreatic lesions of different histotypes**

| Группы / Groups                                                                                                                                       | МДА пл.<br>нМ/мл плазмы /<br>pl MDA<br>nM<br>/ml of plasma | МДА эр.<br>нМ/мл 1%<br>гемолизата / RBC<br>MDA<br>nm/ml of 1%<br>hemolysate | Диеновые<br>конъюгаты пл. ед./<br>мл плазмы / PI<br>diene conjugates,<br>units / ml of plasma. | Диеновые<br>конъюгаты<br>эр.ед./мл 20%<br>гемолизата / RBC<br>Diene conjugates.<br>units / ml of 20%<br>hemolysate |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Доноры, $n=22$ / Donor, $n=22$                                                                                                                        | 5,767±0,269                                                | 2,718±0,161                                                                 | 0,89±0,159                                                                                     | 0,378±0,082                                                                                                        |
| Хронический панкреатит, $n=9$ /<br>Chronic pancreatitis, $n=9$                                                                                        | 10,05±0,429*                                               | 2,814±0,254                                                                 | 1,93±0,158*                                                                                    | 0,82±0,092*                                                                                                        |
| Нейроэндокринный РПЖ, $n=12$ /<br>Neuroendocrine PC, $n=12$                                                                                           | 7,337±0,534*, **                                           | 2,66±0,285                                                                  | 2,357±0,178*                                                                                   | 1,112±0,18*                                                                                                        |
| Аденокарцинома ПЖ, $n=9$ /<br>Pancreatic adenocarcinoma, $n=9$                                                                                        | 5,71±0,313**                                               | 2,325±0,274                                                                 | 2,191±0,258*                                                                                   | 1,09±0,204*                                                                                                        |
| Аденокарцинома с<br>нейроэндокринным<br>компонентом (н.э. комп.),<br>$n=21$ / Adenocarcinoma with<br>neuroendocrine component<br>(n.e. comp.), $n=21$ | 7,979±0,551*, **, ****                                     | 2,756±0,152                                                                 | 1,949±0,168*                                                                                   | 0,617±0,095*, ****, ****                                                                                           |
| Подгруппы по содержанию нейроэндокринного компонента / Subgroups according to the contents of the neuroendocrine component                            |                                                            |                                                                             |                                                                                                |                                                                                                                    |
| Аденокарцинома с н.э. комп.<br>≤1%, $n=12$ / Adenocarcinoma with<br>n.e. comp. ≤1%, $n=12$ .                                                          | 9,32±0,699*                                                | 2,86±0,174                                                                  | 1,448±0,081*                                                                                   | 0,612±0,147                                                                                                        |
| Аденокарцинома с 10% н.э.<br>комп., $n=6$ / Adenocarcinoma with<br>10% of n.e. comp., $n=6$                                                           | 6,8±0,435*, **                                             | 3,03±0,275                                                                  | 2,36±0,298*                                                                                    | 0,828±0,064*                                                                                                       |
| Аденокарцинома с 30% н.э.<br>комп., $n=3$ / Adenocarcinoma with<br>30% of n.e. comp., $n=3$                                                           | 4,973±0,266**                                              | 1,79±0,104*, **                                                             | 3,13±0,156*                                                                                    | 0,257±0,064                                                                                                        |

Примечание: статистическая значимость различий: \* — относительно группы доноров; \*\* — относительно группы с хроническим панкреатитом; \*\*\* — относительно группы с нейроэндокринным РПЖ; \*\*\*\* — относительно группы с аденокарциномой ПЖ.

Note: the statistical significance of differences: \* — relative to the donor group; \*\* — relative to the group with chronic pancreatitis; \*\*\* — relative to the group with neuroendocrine pancreatic cancer; \*\*\*\* — relative to the group with pancreatic adenocarcinoma.

Активность каталазы в эритроцитах также была снижена во всех группах больных: при хроническом панкреатите на 25,5%, при аденокарциноме поджелудочной железы — на 43,4%, при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом — на 31%. Наиболее выраженное снижение было выявлено при нейроэндокринном РПЖ — на 46,5%, а также у больных аденокарциномой с 10% нейроэндокринного компонента — на 44,7%.

Несмотря на однонаправленные изменения активности двух основных антиоксидантных ферментов, коэффициент их соотношения, отражающий скоординированность сопряженной работы ферментов первой линии антиоксидантной защиты — СОД и каталазы в эритроцитах, изменялся по-разному. При хроническом панкреатите выявлено незначительное по величине, но статистически значимое снижение коэффициента СОД/каталаза (на 13,9%,  $p=0,021$ ). У большинства больных остальных групп имело место повышение этого показателя: при нейроэндокринном РПЖ в среднем на 15,7%, при аденокарциноме поджелудочной

железы — на 19,1% ( $p<0,05$ ). Наибольшее увеличение соотношения СОД и каталазы наблюдалось у больных с аденокарциномой при наличии 10% нейроэндокринного компонента — коэффициент СОД/каталаза превышал уровень в группе доноров на 56,8%, у больных хроническим панкреатитом — на 82% ( $p<0,00001$ ) и был статистически значимо выше, чем в группах больных с нейроэндокринными опухолями и аденокарциномой поджелудочной железы на 31,7–35,5% ( $p=0,01–0,02$ ).

Каталаза является вторым ферментом первой линии антиоксидантной защиты, функционально сопряженным с СОД, поскольку осуществляет разложение  $H_2O_2$ , образуемой при дисмутации супероксид-анион радикала. В организме человека максимальное содержание фермента обнаружено в эритроцитах. Во внеклеточных жидкостях она быстро теряет свою активность в результате действия протеолитических ферментов и, как считают, не играет существенной защитной роли, однако при некоторых заболеваниях, сопровождаемых острыми воспалительными процессами, повыше-

**Таблица 2. Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах крови больных с поражением поджелудочной железы разных гистотипов**  
**Table 2. The activity of antioxidant enzymes in red blood cells of patients with lesions of the pancreas of different histotype**

| Группы / Groups                                                                                                                        | СОД<br>ед. актив./мл / SOD<br>a.u./ml | Каталаза<br>мкМ $H_2O_2$ /мин.<br>×мг Hb / Catalase<br>mcM $H_2O_2$ /min.<br>×mg Hb | Коэффициент<br>СОД/каталаза /<br>Coefficient<br>SOD/ catalase |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Доноры, $n=22$ / Donors, $n=22$                                                                                                        | 446,6±13,8                            | 129,9±5,26                                                                          | 3,513±0,111                                                   |
| Хронический панкреатит, $n=9$ / Chronic pancreatitis, $n=9$                                                                            | 286,0±15,2 *                          | 96,79±7,63 *                                                                        | 3,025±0,142 *                                                 |
| Нейроэндокринный РПЖ, $n=12$ / Neuroendocrine PC, $n=12$                                                                               | 269,1±13,5 *                          | 69,51±5,42 *. **                                                                    | 4,065±0,308*. **                                              |
| Аденокарцинома ПЖ, $n=9$ / Pancreatic adenocarcinoma, $n=9$                                                                            | 289,3±14,9 *                          | 73,49±7,58 *                                                                        | 4,183±0,338 *. **                                             |
| Аденокарцинома с нейроэндокринным компонентом (н.э. комп.), $n=21$ / Adenocarcinoma with neuroendocrine component (n.e. comp.), $n=21$ | 334,6±15,1 *. ***, ****               | 89,64±4,66 *. ***, ****                                                             | 3,895±0,226 **                                                |
| Подгруппы по содержанию нейроэндокринного компонента / Subgroups according to the contents of the neuroendocrine component             |                                       |                                                                                     |                                                               |
| Аденокарцинома с н.э. комп. ≤1%, $n=12$ / Adenocarcinoma with n.e. comp. ≤1%, $n=12$                                                   | 321,3±20,7 *                          | 97,92±4,79 *                                                                        | 3,264±0,11                                                    |
| Аденокарцинома с 10% н.э. комп., $n=6$ / Adenocarcinoma with 10% of n.e. comp., $n=6$                                                  | 381,5±21,5 *. **                      | 71,81±9,58 *                                                                        | 5,507±0,368 *. **, ***, ****                                  |
| Аденокарцинома с 30% н.э. комп., $n=3$ / Adenocarcinoma with 30% of n.e. comp., $n=3$                                                  | 294,3±28,9 *                          | 92,19±9,91 *                                                                        | 3,199±0,03                                                    |

Примечание: статистическая значимость различий: \* – относительно группы доноров; \*\* – относительно группы с хроническим панкреатитом; \*\*\* – относительно группы с нейроэндокринным РПЖ; \*\*\*\* – относительно группы с аденокарциномой ПЖ.

Note: the statistical significance of differences: \* – relative to the donor group; \*\* – relative to the group with chronic pancreatitis; \*\*\* – relative to the group with neuroendocrine pancreatic cancer; \*\*\*\* – relative to the group with pancreatic adenocarcinoma.

ние содержания каталазы в сыворотке крови может препятствовать окислению функционально важных молекул и структур [18].

В этой связи мы исследовали не только активность каталазы в эритроцитах, но и ее активность и содержание в плазме крови, а также содержание СОД1 и СОД3 в плазме крови (табл. 3).

Различия активности каталазы в плазме крови больных относительно группы доноров были в основном на уровне тенденции к статистической значимости ( $p=0,056-0,079$ ). Однако при сравнении между собой групп больных с разной гистологической картиной поражения поджелудочной железы были выявлены существенные различия. Наиболее низкая активность каталазы в плазме наблюдалась у больных нейроэндокринным раком, наиболее высокая — при аденокарциноме и особенно при аденокарциноме с 10% нейроэндокринного компонен-

та, где она была выше, чем при нейроэндокринном раке на 50,7–57,1% ( $p=0,0022-0,0029$ ). Анализируя уровень продуктов ПОЛ в этих группах, можно предположить, что высокая активность каталазы в плазме способствует низкому содержанию МДА, которое у таких больных оставалось на уровне, близком к значению у доноров. В то же время отсутствовала какая-либо зависимость между содержанием диеновых конъюгатов и активностью каталазы в плазме.

Содержание молекул каталазы было повышено во всех группах больных со злокачественным поражением поджелудочной железы: при нейроэндокринном РПЖ — на 33,2%, при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом — на 27,1% ( $p=0,02$ ), при аденокарциноме поджелудочной железы — на 82% ( $p=0,002$ ) относительно группы доноров. Напротив, у больных хроническим панкреатитом просматривалась тенденция к более низ-

**Таблица 3. Активность каталазы и содержание ферментов антиоксидантной защиты в плазме крови больных с поражениями поджелудочной железы разных гистотипов**  
**Table 3. Catalase activity and content of antioxidant protection enzymes in the blood plasma of patients with pancreatic lesions of different histotypes**

| Группы / Groups                                                                                                                    | Активность каталазы<br>нм H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> / мин. / The activity of catalase<br>nm H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> / min. | Содержание каталазы<br>нг/мл / Catalase content<br>ng/ml. | Содержание СОД1<br>нг/мл / Content SOD 1<br>ng/ml | Содержание СОД3<br>нг/мл / Content SOD 3<br>ng/ml |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Доноры, n=22 / Donors, n=22                                                                                                        | 29,64±1,66                                                                                                                           | 0,295±0,025                                               | 8,165±0,617                                       | 8,058±0,601                                       |
| Хронический панкреатит, n=9 / Chronic pancreatitis, n=9                                                                            | 31,39±2,16                                                                                                                           | 0,221±0,018                                               | 4,846±0,833 *                                     | 5,697±0,875 *                                     |
| Нейроэндокринный РПЖ, n=12 / Neuroendocrine PC, n=12                                                                               | 23,83±2,26*, **                                                                                                                      | 0,393±0,031*, **                                          | 11,949±0,504*, **                                 | 7,306±1,264                                       |
| Аденокарцинома ПЖ, n=9 / Pancreatic adenocarcinoma, n=9                                                                            | 35,9±2,75 *, **                                                                                                                      | 0,537±0,097 *, **                                         | 9,786±1,224 **                                    | 7,162±1,079                                       |
| Аденокарцинома с нейроэндокринным компонентом (н.э. комп.), n=21 / Adenocarcinoma with neuroendocrine component (n.e. comp.), n=21 | 27,78±2,41 ****                                                                                                                      | 0,375±0,022 *, **                                         | 12,923±0,564 *, **                                | 7,653±0,617                                       |
| Подгруппы по содержанию нейроэндокринного компонента / Subgroups according to the contents of the neuroendocrine component         |                                                                                                                                      |                                                           |                                                   |                                                   |
| Аденокарцинома с н.э. комп. ≤1%, n=12 / Adenocarcinoma with n.e. comp. ≤1%, n=12                                                   | 24,31±2,55                                                                                                                           | 0,393±0,031 *, **                                         | 13,908±0,66 *, **                                 | 8,572±0,753 **                                    |
| Аденокарцинома с 10% н.э. комп., n=6 / Adenocarcinoma with 10% of n.e. comp., n=6                                                  | 37,44±2,73 *, **                                                                                                                     | 0,35±0,047 **                                             | 12,963±0,985 *, **                                | 5,054±0,637 *                                     |
| Аденокарцинома с 30% н.э. комп., n=3 / Adenocarcinoma with 30% of n.e. comp., n=3                                                  | 22,34±4,31                                                                                                                           | 0,353±0,033 **                                            | 9,967±1,007 **                                    | 9,173±1,026 **                                    |

Примечание: статистическая значимость различий: \* – относительно группы доноров; \*\* – относительно группы с хроническим панкреатитом; \*\*\* – относительно группы с нейроэндокринным РПЖ; \*\*\*\* – относительно группы с аденокарциномой поджелудочной железы.

Note: the statistical significance of differences: \* – relative to the donor group; \*\* – relative to the group with chronic pancreatitis; \*\*\* – relative to the group with neuroendocrine pancreatic cancer; \*\*\*\* – relative to the group with pancreatic adenocarcinoma.

кому содержанию каталазы в плазме относительно группы доноров ( $p=0,085$ ), и показан статистически значимо более низкий уровень относительно всех групп онкологических больных — различия достигали 41,1–43,8% ( $p=0,0002–0,0003$ ) относительно больных с нейроэндокринными опухолями и аденокарциномой с нейроэндокринным компонентом и 58,8% ( $p=0,0056$ ) — относительно больных с аденокарциномой.

Содержание СОД1 было повышено у больных с нейроэндокринными опухолями и аденокарциномой с нейроэндокринным компонентом на 46,3% ( $p=0,0002$ ) и 58,3% ( $p=0,000002$ ) соответственно, а у больных хроническим панкреатитом снижено на 40,6% ( $p=0,005$ ) относительно группы доноров. Вследствие этого во всех группах со злокачественным поражением поджелудочной железы содержание СОД1 в плазме крови в 2–3 раза превышало содержание этого белка у больных хроническим панкреатитом.

В отличие от СОД1 содержание СОД3 не было повышено ни в одной из групп больных, статистически значимо более низким относительно группы доноров оно было при хроническом пан-

креатите и в подгруппе больных аденокарциномой с 10% нейроэндокринного компонента — на 29,3% и 37,3% соответственно.

Нами также были подсчитаны соотношения между активностью и содержанием ферментов для СОД и каталазы. Как было показано ранее, данные показатели для обоих ферментов были снижены во всех группах больных со злокачественным поражением поджелудочной железы с максимально низким уровнем относительно группы доноров при нейроэндокринном раке — снижение на 62,8% для СОД и 45,2% для каталазы [17].

В таблице 4 представлены коэффициент отношения активности СОД эритроцитов к содержанию цитозольной формы фермента (Cu/ZnSOD; СОД1) и коэффициент отношения активности и содержания каталазы в плазме крови больных РПЖ разного гистотипа в сравнении с данными показателями при хроническом панкреатите.

В отличие от больных со злокачественным поражением поджелудочной железы, при хроническом панкреатите наблюдалось увеличение коэффициента соотношения активности к содержанию каталазы в плазме крови на 32,6%, а соотношение активности

**Таблица 4. Соотношение активности и содержания супероксиддисмутазы и каталазы в крови больных с поражениями поджелудочной железы разных гистотипов**  
**Table 4. The ratio of activity and content of superoxide dismutase and catalase in the blood of patients with pancreatic lesions of different histotypes**

| Группы / Groups                                                                                                                        | Коэффициент активность/<br>содержание Cu/Zn СОД<br>усл. ед./мл / Activity<br>coefficient/<br>Cu/Zn content SOD<br>conv.units./ml | Коэффициент активность/<br>содержание каталазы<br>усл. ед./мл / Activity<br>coefficient/<br>catalase content conv.units/<br>ml |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Доноры, $n=22$ / Donors, $n=22$                                                                                                        | 61,86±5,3                                                                                                                        | 110±8,16                                                                                                                       |
| Хронический панкреатит, $n=9$ / Chronic pancreatitis, $n=9$                                                                            | 67,13±9,49                                                                                                                       | 145,88±9,68 *<br>$p=0,017447$                                                                                                  |
| Нейроэндокринный РПЖ, $n=12$ / Neuroendocrine PC, $n=12$                                                                               | 23,04±1,66 *. **                                                                                                                 | 60,3±4,89 *. **                                                                                                                |
| Аденокарцинома ПЖ, $n=9$ / Pancreatic adenocarcinoma, $n=9$                                                                            | 34,56±5,38 *. **                                                                                                                 | 78,85±8,87 *. **                                                                                                               |
| Аденокарцинома с нейроэндокринным компонентом (н.э. комп.), $n=21$ / Adenocarcinoma with neuroendocrine component (n.e. comp.), $n=21$ | 26,66±1,45 *. **                                                                                                                 | 75,42±7,05 *. **                                                                                                               |
| Подгруппы по содержанию нейроэндокринного компонента / Subgroups according to the contents of the neuroendocrine component             |                                                                                                                                  |                                                                                                                                |
| Аденокарцинома с н.э. комп. ≤1%, $n=12$ / Adenocarcinoma with n.e. comp. ≤1%, $n=12$                                                   | 23,45±2,06 *. **                                                                                                                 | 59,47±5,45 *. **                                                                                                               |
| Аденокарцинома с 10–30% н.э. комп., $n=9$ / Adenocarcinoma with 10-30% of n.e. comp., $n=9$                                            | 29,88±1,46 *. **, ***                                                                                                            | 96,68±11,7 **, ***                                                                                                             |

Примечание: статистическая значимость различий: \* — относительно группы доноров; \*\* — относительно группы с хроническим панкреатитом; \*\*\* — между подгруппами по содержанию нейроэндокринного компонента.  
Note: statistical significance of differences: \* — relative to the donor group; \*\* — relative to the group with chronic pancreatitis; \*\*\* — between subgroups according to the content of the neuroendocrine component.



к содержанию СОД не отличалось от значения в группе доноров. В результате коэффициент активности к содержанию каталазы во всех группах с опухолями поджелудочной железы был статистически значимо ниже, чем при хроническом панкреатите: при аденокарциноме и аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом в среднем на 47,6%, а при нейроэндокринном раке — на 58,7% ( $p < 0,000001$ ). Коэффициент активности к содержанию СОД при опухолевом поражении был также ниже, чем при хроническом панкреатите, на 48,5–65,7% ( $p < 0,01–0,000001$ ).

Поскольку снижение обоих коэффициентов относительно группы доноров при аденокарциноме поджелудочной железы было существенно менее выраженным, чем при нейроэндокринном раке, и составляло лишь 44,1% для СОД и 28,3% для каталазы, различия по сравнению с хроническим панкреатитом также были ниже при аденокарциноме — 48,5% и 45,9%, чем при нейроэндокринном раке. При этом следует отметить, что коэффициент соотношения активности к содержанию каталазы в плазме сильно зависел от количества нейроэндокринных клеток. В подгруппе больных, у которых обнаружен только 1% нейроэндокринного компонента, коэффициент был на 45,9% ниже, чем в группе доноров, и на 59,2% ниже относительно больных хрониче-

ским панкреатитом, а при наличии 10–30% — лишь на 12,1% и 33,7% соответственно. Сходная картина наблюдалась и для СОД: при наличии 1% нейроэндокринного компонента снижение коэффициента активности/содержание составляло 62,1% относительно доноров и 65,1% — относительно хронического панкреатита, а при наличии 10–30% — 51,7% и 55,5% соответственно. Различия между подгруппами были статистически значимыми: для коэффициента СОД —  $p = 0,022$ , для коэффициента каталазы —  $p = 0,005$ .

Снижение не только активности, но и соотношения активности к содержанию ферментов первой линии антиоксидантной защиты в плазме крови, а также появление дисбаланса между СОД и каталазой (на что указывает изменение коэффициента активностей этих ферментов в эритроцитах) свидетельствуют о существенном нарушении ферментативного звена антиоксидантной защиты при аденокарциноме и, особенно, при нейроэндокринном раке поджелудочной железы.

Повышенный уровень в плазме крови молекул СОД1 и каталазы, выявленный нами во всех группах больных со злокачественным поражением поджелудочной железы, может быть связан с выходом этих ферментов из мест локализации в результате увеличения проницаемости клеточных мембран.

**Таблица 5. Содержание восстановленного глутатиона и тиоловый статус в крови больных с поражениями поджелудочной железы разных гистотипов**

**Table 5. The content of reduced glutathione and thiol status in the blood of patients with pancreatic lesions of different histotypes**

| Группы / Groups                                                                                                            | Восстановленный глутатион<br>мкм/мгHb / Reduced<br>glutathione<br>microns / mg Hb | Тиоловый статус /<br>Thiol status |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Доноры, $n=18-22$ / Donors, $n=18-22$                                                                                      | 43,18±2,85 (22)                                                                   | 1822±65,4 (18)                    |
| Хронический панкреатит, $n=9$ / Chronic pancreatitis, $n=9$                                                                | 35,46±2,86                                                                        | 2583±307 *                        |
| Нейроэндокринный РПЖ, $n=12$ / Neuroendocrine PC, $n=12$                                                                   | 41,17±3,45                                                                        | 4045±447 *, **                    |
| Аденокарцинома ПЖ, $n=9$ / Pancreatic adenocarcinoma, $n=9$                                                                | 35,66±3,07                                                                        | 4454±404 *, **                    |
| Аденокарцинома с н.э. комп., $n=21$ /<br>Adenocarcinoma with n.e. comp., $n=21$                                            | 37,7±2,52                                                                         | 3929±244 *, **                    |
| Подгруппы по содержанию нейроэндокринного компонента / Subgroups according to the contents of the neuroendocrine component |                                                                                   |                                   |
| Аденокарцинома с н.э. комп. ≤1%, $n=12$ /<br>Adenocarcinoma with n.e. comp. ≤1%, $n=12$                                    | 37,72±2,23                                                                        | 3991±367 *, **                    |
| Аденокарцинома с 10% н.э. комп., $n=6$ /<br>Adenocarcinoma with 10% of n.e. comp., $n=6$                                   | 28,66±3,74 *                                                                      | 3383±312 *                        |
| Аденокарцинома с 30% н.э. комп., $n=3$ /<br>Adenocarcinoma with 30% of n.e. comp., $n=3$                                   | 55,74±4,49 **                                                                     | 4770±235 *, **                    |

Примечание: статистическая значимость различий: \* — относительно группы доноров; \*\* — относительно группы с хроническим панкреатитом.  
Note: statistical significance of differences: \* — relative to the donor group, \*\* — relative to the group with chronic pancreatitis.

Характерной особенностью больных хроническим панкреатитом явился низкий уровень содержания в плазме крови всех изученных ферментов (СОД1, СОД3 и каталазы), который был значимо ниже относительно уровня и у доноров, и у онкологических больных. При аденокарциноме наблюдалось выраженное повышение как активности, так и содержания каталазы в плазме крови, что, по-видимому, обеспечивало более низкое содержание МДА. Полученные нами данные позволяют думать о наличии антиоксидантных свойств не только у эритроцитарной каталазы, но и у фермента, выходящего в кровь. В то время как ранее считалось, что данный фермент, не имеющий собственной внеклеточной формы, не играет существенной роли в антиоксидантной защите [19].

Особенно важная роль в системе антиоксидантной защиты придается глутатиону и сопряженной с ним ферментативной системе [10, 20, 21]. Восстановленный глутатион является не только ловушкой свободных радикалов, но и участвует в восстановлении поврежденных клеток, защите тиоловых групп белков от окислительного повреждения, важен для репарации и экспрессии ДНК, регенерирует другие окисленные низкомолекулярные антиоксиданты, например, витамин С и витамин Е [22, 23]. Состояние глутатионзависимой системы рассматривают в качестве одного из основных ключевых компонентов патофизиологии рака [24].

В этой связи мы исследовали содержание восстановленного глутатиона (GSH), тиоловый статус, активность и содержание ГР, содержание двух форм глутатионпероксидазы в крови больных с поражениями поджелудочной железы разных гистотипов.

Ни в одной из основных групп больных не выявлено значимых отличий уровня восстановленного глутатиона по сравнению с группой без онкопатологии, а также с больными панкреатитом. Можно лишь отметить незначительно более высокое содержание глутатиона у больных нейроэндокринным РПЖ, особенно, в подгруппе больных аденокарциномой с 30% содержанием нейроэндокринного компонента, у которых отмечен значимо более высокий уровень глутатиона как относительно больных с аденокарциномным гистотипом опухоли ( $p=0,0071$ ), так и больных с хроническим панкреатитом ( $p=0,0048$ ).

Восстановленный глутатион является основным метаболитом, определяющим тиоловый статус крови. Под тиоловым статусом понимают количество в крови сульфгидрильных групп, как связанных с белком, так и свободных SH-групп, в том числе SH-групп GSH. Этот показатель был повышен во всех группах со злокачественным поражением поджелудочной железы как относительно группы доноров

на 115,6–144,5% ( $p\leq 0,000002$ ), так и относительно больных хроническим панкреатитом — на 52,1–72,4% ( $p\leq 0,002–0,02$ ). Особенно высоким тиоловый статус был у больных аденокарциномой с 30% содержанием нейроэндокринного компонента, соответственно на 162% и 84,7% выше, чем у доноров и при хроническом панкреатите.

Сохранение оптимального для клетки соотношения восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона является существенным для ее жизнеспособности [24, 25]. Нарушение внутриклеточного баланса форм глутатиона наблюдается при ряде патологий, включая злокачественные новообразования. Повышение тиолового статуса и увеличение коэффициента GSH/GSSG было показано в опухолевой и перитуморальной тканях желудка [26].

Выявленное в нашем исследовании статистически значимо более выраженное увеличение тиолового статуса при всех видах злокачественного поражения поджелудочной железы по сравнению с хроническим панкреатитом позволяет думать о включении адаптивных механизмов регулирования редокс-статуса, посредством которых организм пытается бороться со злокачественной агрессией.

Ферментом, осуществляющим регенерацию окисленного глутатиона в восстановленный, является ГР.

Нами исследованы активность ГР в гемолизате эритроцитов и содержание фермента в плазме крови. Был также вычислен коэффициент соотношения активности и содержания ГР, хотя мы создавали условность данного показателя, учитывая различия объектов исследования. Полученные данные представлены в таблице 6.

Активность ГР была ниже, чем в группе доноров, во всех группах больных, за исключением больных аденокарциномой и в подгруппе с минимальным количеством нейроэндокринного компонента. Наиболее низкая активность фермента была выявлена при нейроэндокринном раке — на 77,2% ниже, чем у доноров, и на 63,4% ниже, чем при хроническом панкреатите ( $p=0,000000$ ). При хроническом панкреатите активность фермента была ниже, чем у доноров, — на 37,7% ( $p<0,01$ ). При аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом активность фермента была в среднем ниже, чем у доноров, на 23,9% ( $p<0,05$ ) и снижалась по мере увеличения содержания нейроэндокринного компонента, при наличии 30% нейроэндокринных клеток различие достигало 72,5% ( $p=0,003$ ). Были выявлены статистически высоко значимые различия между подгруппами с 1% и 10–30% наличием нейроэндокринного компонента: активность ГР во втором случае была ниже в 2,3 раза ( $p<0,0001$ ), а коэффициент активность/содержание фермента — в 3,5 раза ( $p=0,000000$ ).

Содержание ГР в крови было сниженным во всех группах больных, но выраженность изменений существенно отличалась от выявленной для активности фермента. Максимально низкое содержание обнаружено при хроническом панкреатите — всего 15,7% от уровня у доноров. При аденокарциноме содержание молекул ГР было снижено на 54,5%, при нейроэндокринном раке — на 62,6%, при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом в среднем — на 58,6% с максимумом при наличии 30% нейроэндокринных клеток — на 75,6% относительно доноров. В результате только при нейроэндокринном раке было выявлено снижение коэффициента соотношения активности ГР к ее содержанию в крови на 40,6% ( $p=0,0001$ ). Во всех остальных группах больных данный показатель превышал значение у доноров: при аденокарциноме — в 2,5 раза, при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом — в 2 раза, а при хроническом панкреатите — в 5 раз. Можно заключить, что максимальная потеря способности ГР осуществлять восстановление окисленного глутатиона характерна для нейроэндокринного рака.

Глутатионпероксидазы (ГПО) относятся к важнейшим антиоксидантным ферментам, осуществляющим восстановление перекиси водорода и органических гидроперекисей с использованием глутатиона. Семейство ГПО включает по крайней мере 7 изоформ, различающихся по первичной структуре и локализации, а также по наличию селена. Основные изоформы ГПО содержат в своих активных центрах атомы селена и относятся к селен-зависимым ферментам [21].

Нами исследовано содержание в плазме крови двух селенсодержащих изоформ ГПО: цитозольной, или клеточной (ГПО1), и внеклеточной, или плазматической (ГПО3).

Определение содержания в крови ГПО1 показало, что количество этой формы фермента было выше, чем у доноров во всех группах больных: при нейроэндокринном раке — в 4,8 раза, при аденокарциноме — в 2,8 раза, при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом — в 4 раза, а при хроническом панкреатите — лишь в 2,7 раза ( $p=0,000000$  во всех случаях). Содержание фермента при нейроэндокринном раке и аденокарциноме с нейроэндокрин-

**Таблица 6. Активность и содержание глутатионредуктазы в крови больных с поражениями поджелудочной железы разных гистотипов**

**Table 6. The activity and content of glutathione reductase in the blood of patients with pancreatic lesion of different histotype**

| Группы / Groups                                                                                                            | Активность глутатионредуктазы<br>МЕ/мг Hb / The activity of glutathione reductase<br>IU/mg Hb | Содержание глутатионредуктазы<br>нг/мл плазмы / Glutathione reductase content<br>ng/ml of plasma | Коэффициент активности/содержание глутатионредуктазы / Coefficient of activity/glutathione reductase content |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Доноры, $n=22$ / Donors, $n=22$                                                                                            | 5,016±0,396                                                                                   | 37,02±2,84                                                                                       | 0,144±0,009                                                                                                  |
| Хронический панкреатит, $n=9$ / Chronic pancreatitis, $n=9$                                                                | 3,127±0,272 *                                                                                 | 5,81±1,064 *                                                                                     | 0,717±0,157 *                                                                                                |
| Нейроэндокринный РПЖ, $n=12$ / Neuroendocrine PC, $n=12$                                                                   | 1,145±0,085 *, **                                                                             | 13,85±1,115 *, **                                                                                | 0,086±0,006 *, **                                                                                            |
| Аденокарцинома ПЖ, $n=9$ / Pancreatic adenocarcinoma, $n=9$                                                                | 5,764±0,627 **, ***                                                                           | 16,85±1,99 *, **                                                                                 | 0,355±0,033 *, **, ***                                                                                       |
| Аденокарцинома с н.э. комп., $n=21$ / Adenocarcinoma with n.e. comp., $n=21$                                               | 3,816±0,403 *, ***, ****                                                                      | 15,31±1,515 *, **, ****                                                                          | 0,293±0,036 *, **, ****                                                                                      |
| Подгруппы по содержанию нейроэндокринного компонента / Subgroups according to the contents of the neuroendocrine component |                                                                                               |                                                                                                  |                                                                                                              |
| Аденокарцинома с н.э. комп. ≤1%, $n=12$ / Adenocarcinoma with n.e. comp. ≤1%, $n=12$                                       | 5,048±0,384 **, ***                                                                           | 12,59±1,35 *, **                                                                                 | 0,422±0,025 *, **, ***                                                                                       |
| Аденокарцинома с 10–30% н.э. комп., $n=9$ / Adenocarcinoma with 10-30% of n.e. comp., $n=9$                                | 2,173±0,297 *, **, ***, ****                                                                  | 18,94±2,68 *, **, ****                                                                           | 0,122±0,012 **, ***, ****                                                                                    |

Примечание: статистическая значимость различий: \* – относительно группы доноров; \*\* – относительно группы с хроническим панкреатитом; \*\*\* – относительно группы с нейроэндокринным РПЖ; \*\*\*\* – относительно группы с аденокарциномой ПЖ.

Note: statistical significance of differences: \* – relative to the donor group; \*\* – relative to the group with chronic pancreatitis; \*\*\* – relative to the group with neuroendocrine pancreatic cancer; \*\*\*\* – relative to the group with pancreatic adenocarcinoma

ным компонентом превосходило уровень при хроническом панкреатите в 1,8 и 1,5 раза ( $p<0,001-0,01$ ) соответственно (табл. 7).

Содержание ГПОЗ изменялось в меньшей степени, чем ГПО1. Незначительно выраженное увеличение выявлено при аденокарциноме (на 29,5%;  $p=0,044$ ) и нейроэндокринном раке (на 18,7%;  $p=0,06$ ), а при хроническом панкреатите наблюдали значимое снижение содержания ГПОЗ — на 35,2% ( $p=0,0005$ ).

Увеличение содержания ГПО1 было выражено значительно в большей степени, чем увеличение содержания СОД1 и содержания каталазы во всех группах больных со злокачественным поражением поджелудочной железы. Это позволяет предположить, что при РПЖ происходит переключение антиоксидантной защиты с ферментов первой линии (СОД, каталаза) на глутатионзависимые антиоксидантные ферменты, в первую очередь на ГПО. Ранее было показано, что активация ГПО при снижении активности и нарушении скоординированной работы ферментов первой линии антиоксидантной защиты наблюдалась при злокачественных опухолях других локализаций: колоректальном раке, при распространенном раке яичников и его рецидивах, при первичном раке вульвы и рецидивах, при раке шейки матки [27, 28].

Данные по исследованию содержания в плазме крови ретинола (витамин А) и  $\alpha$ -токоферола (витамин Е) представлены в таблице 8.

Во всех группах больных выявлено низкое содержание витамина А, отличавшееся от группы доноров с максимальной значимостью статистических различий: при нейроэндокринных опухолях и аде-

нокарциноме различия достигали 73,2% и 73,8% соответственно, при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом — 47,3% ( $p=0,000000$ ), при хроническом панкреатите — 58,2% ( $p=0,000001$ ).

Содержание витамина Е было повышенным относительно группы доноров у больных с нейроэндокринными опухолями и хроническим панкреатитом на 51,4% и 55,8% соответственно и, напротив, сниженным у больных с аденокарциномой на 39%, а также у больных с аденокарциномой с 1% нейроэндокринного компонента — на 31,4% ( $p\leq 0,001$ ). Следовательно, сниженный уровень витамина Е наблюдался при аденокарциноме, при увеличении в опухоли процента нейроэндокринного компонента его количество росло, достигая высоких значений при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы. Максимально высоким уровень витамина Е оказался при хроническом панкреатите.

Коэффициент соотношения витаминов Е и А (вит. Е/вит. А) был статистически значимо повышен во всех группах больных. При однонаправленных изменениях обоих витаминов относительно группы доноров наблюдалось в среднем двукратное увеличение показателя: в 2,2 раза при аденокарциноме и в 1,6 раза при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом, а при увеличенном содержании витамина Е на фоне низкого содержания А при нейроэндокринных опухолях и хроническом панкреатите коэффициент их соотношения превышал значение в группе доноров в 5,7 и 3,7 раза ( $p\leq 0,000002$ ) соответственно.

Содержание витамина Е и величина коэффициента вит. Е/вит. А при нейроэндокринных опухолях

**Таблица 7. Содержание глутатионпероксидаз (ГПО1 и ГПОЗ) в плазме крови больных с поражениями поджелудочной железы разных гистотипов**  
**Table 7. Content of glutathione peroxidase (GPO1 and GPO3) in the blood plasma of patients with pancreatic lesions of different histotypes**

| Группы / Groups                                                                                                 | Содержание ГПО1<br>нг/мл плазмы / Concentration<br>of GPO1<br>ng/ml in plasma | Содержание ГПОЗ<br>нг/мл плазмы /<br>Concentration of GPO3<br>ng/ml in plasma |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Доноры, $n=22$ / Donors, $n=22$                                                                                 | 13,94 $\pm$ 1,1                                                               | 1371 $\pm$ 74                                                                 |
| Хронический панкреатит, $n=9$ / Chronic pancreatitis, $n=9$                                                     | 37,74 $\pm$ 4,59 *                                                            | 889 $\pm$ 58 *                                                                |
| Нейроэндокринный РПЖ, $n=12$ / Neuroendocrine PC, $n=12$                                                        | 66,66 $\pm$ 5,09 *, **                                                        | 1627 $\pm$ 114 *, **                                                          |
| Аденокарцинома ПЖ, $n=9$ / Pancreatic adenocarcinoma, $n=9$                                                     | 39,28 $\pm$ 4,72 *, ***                                                       | 1776 $\pm$ 246 *, **                                                          |
| Аденокарцинома с нейроэндокринным компонентом, $n=21$ /<br>Adenocarcinoma with neuroendocrine component, $n=21$ | 56,11 $\pm$ 3,75 *, **, ****                                                  | 1499 $\pm$ 159 **                                                             |

Примечание: статистическая значимость различий: \* – относительно группы доноров; \*\* – относительно группы с хроническим панкреатитом; \*\*\* – относительно группы с нейроэндокринным РПЖ; \*\*\*\* – относительно группы с аденокарциномой ПЖ.

Note: statistical significance of differences: \* – relative to the donor group; \*\* – relative to the group with chronic pancreatitis; \*\*\* – relative to the group with neuroendocrine pancreatic cancer; \*\*\*\* – relative to the group with pancreatic adenocarcinoma.

и хроническом панкреатите статистически высоко значимо превышали данные показатели как при аденокарциноме ПЖ, так и при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом. Статистически значимым оказался прирост этих показателей и при увеличении процента нейроэндокринного компонента при аденокарциноме.

Полученные нами данные об увеличении коэффициента вит. Е/вит. А у онкологических больных согласуются с результатами ранее проведенных исследований, показавших 2–5-кратное увеличение этого показателя в клетках крови больных РШМ до начала и в динамике лучевой терапии [29].

Известно, что в регенерации ряда окисленных низкомолекулярных антиоксидантов, в том числе витамина Е, участвует глутатион [11, 24]. Однако отсутствие зависимости между уровнем витамина Е и содержанием восстановленного глутатиона в наших группах больных при разных видах поражения поджелудочной железы заставляет предположить другие механизмы повышения содержания витамина Е.

Интересно, что по содержанию витамина Е, как и по многим другим показателям антиоксидантной системы крови (активности каталазы в плазме,

активности ГР, коэффициентам соотношения активность/содержание для СОД, каталазы и ГР, уровню восстановленного глутатиона, содержанию ГПО1), группа больных с сочетанным гистотипом опухоли занимает промежуточное положение между нейроэндокринным раком и аденокарциномой ПЖ. В то время как по содержанию витамина А, коэффициенту вит. Е/вит. А, а также содержанию МДА в плазме и диеновых конъюгатов в эритроцитах, активности СОД и каталазы в эритроцитах выявлены существенные, статистически значимые различия в этой группе относительно аденокарциномы и нейроэндокринного рака.

Сопоставление изученных показателей окислительного статуса крови у больных со злокачественным поражением поджелудочной железы и при хроническом панкреатите показало, что для хронического панкреатита было характерно более низкое содержание всех изученных антиоксидантных ферментов, а также снижение тиолового статуса крови по сравнению со злокачественным поражением поджелудочной железы. С этим, возможно, связан максимально высокий уровень МДА в плазме больных хроническим панкреатитом. При этом содержание

**Таблица 8. Содержание витаминов А и Е в плазме крови больных с поражениями поджелудочной железы разных гистотипов**

**Table 8. The concentration of vitamins A and E in the blood plasma of patients with pancreatic lesions of different histotypes**

| Группы / Groups                                                                                                            | Ретинол (витамин А), мкг/мл / Retinol (vitamin A), mcg/ml | α-Токоферол (витамин Е), мкг/мл / α-Tocopherol (vitamin E), mcg/ml | Коэффициент вит. Е/ вит. А / Coefficient vit. E/vit. A |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Доноры, n=22 / Donors, n=22                                                                                                | 2,701±0,161                                               | 32,91±1,96                                                         | 12,63±0,81                                             |
| Хронический панкреатит, n=9 / Chronic pancreatitis, n=9                                                                    | 1,128±0,863 *                                             | 51,27±5,26 *                                                       | 46,61±5,5 *                                            |
| Нейроэндокринный РПЖ, n=12 / Neuroendocrine PC, n=12                                                                       | 0,723±0,05 **, **                                         | 49,82±1,47 *                                                       | 72,1±4,5 **, **                                        |
| Аденокарцинома ПЖ, n=9 / Pancreatic adenocarcinoma, n=9                                                                    | 0,709±0,063 *, **                                         | 20,06±2,76 *, **, ***                                              | 27,34±2,08 *, **, ***                                  |
| Аденокарцинома с н.э. комп., n=21 / Adenocarcinoma with n.e. comp., n=21                                                   | 1,424±0,101 *, **, ***, ****                              | 28,2±2,08 **, ***, ****                                            | 20,28±1,15 *, **, ***, ****                            |
| Подгруппы по содержанию нейроэндокринного компонента / Subgroups according to the contents of the neuroendocrine component |                                                           |                                                                    |                                                        |
| Аденокарцинома с н.э. комп. ≤1%, n=12 / Adenocarcinoma with n.e. comp. ≤1%, n=12                                           | 1,315±0,096 *, ***, ****                                  | 22,56±1,65 *, **, ***, ****                                        | 17,61±1,39 *, **, ***, ****                            |
| Аденокарцинома с 10–30% н.э. комп., n=9 / Adenocarcinoma with 10-30% of n.e. comp., n=9                                    | 1,569±0,194 *, **, ***, ****                              | 35,73±2,79 **, ***, ****, *****                                    | 23,84±1,18 *, **, ***, ****, *****                     |

Примечание: статистическая значимость различий: \* – относительно группы доноров; \*\* – относительно группы с хроническим панкреатитом; \*\*\* – относительно группы с нейроэндокринным РПЖ; \*\*\*\* – относительно группы с аденокарциномой ПЖ, \*\*\*\*\* – между подгруппами по содержанию нейроэндокринного компонента.

Note: statistical significance of differences: \* – relative to the donor group; \*\* – relative to the group with chronic pancreatitis; \*\*\* – relative to the group with neuroendocrine pancreatic cancer; \*\*\*\* – relative to the group with pancreatic adenocarcinoma; \*\*\*\*\* – between subgroups by neuroendocrine component content.



витамина Е было значимо выше, чем при аденокарциноме и аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом, что позволяет высказать предположение о незначительной роли неферментативного звена антиоксидантной системы при хроническом панкреатите. При злокачественном поражении поджелудочной железы нарушение окислительного статуса крови, несомненно, зависит как от снижения функциональных возможностей основных антиоксидантных ферментов, так и выраженного дисбаланса витаминов, составляющих основу неферментативного звена антиоксидантной защиты. Выявление наиболее выраженных изменений большинства изученных показателей у больных нейроэндокринным раком свидетельствует о том, что нарушение окислительного статуса является одной из метаболических особенностей этой патологии, возможно, связанной с повышенной агрессивностью течения данного гистотипа поражения поджелудочной железы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленных данных позволяет прийти к заключению, что во всех основных группах больных большинство изученных показателей статистически значимо отличалось от их уровня в группе доноров. Исключением явилось отсутствие отличий в содержании МДА в плазме при аденокарциноме ПЖ (при этом содержание МДА в эритроцитах оставалось нормальным во всех группах); не изменялись также эритроцитарный коэффициент СОД/каталаза, активность каталазы в плазме, содержание ГПОЗ и витамина Е в группе больных с аденокарциномой с нейроэндокринным компонентом; содержание СОД1 и активность ГР при

аденокарциноме; нормальными были содержание СОД3 при злокачественном поражении поджелудочной железы и уровень восстановленного глутатиона во всех группах больных. При хроническом панкреатите активность и содержание каталазы в плазме, а также соотношение активности к содержанию Cu/Zn СОД оставались на уровне доноров, а содержание обеих форм СОД было сниженным.

При злокачественном поражении поджелудочной железы более выраженная интенсификация ПОЛ характерна для нейроэндокринного рака, чему способствует более значительное ингибирование ферментов первой линии антиоксидантной защиты в эритроцитах и сниженная активность каталазы в плазме крови по сравнению с показателями при аденокарциноме, наиболее выраженные отклонения от нормы показателей, характеризующих функционирование основных ферментов глутатионовой системы, а также максимальное нарушение соотношения вит. Е/вит. А, свидетельствующее о нарушении и неферментативного звена антиоксидантной системы крови. При хроническом панкреатите направленность или выраженность изменения большинства изученных показателей существенно отличается от выявленных при злокачественном поражении поджелудочной железы.

Особенности в показателях, характеризующих различные звенья антиоксидантной системы, выявленные в крови больных с опухолями поджелудочной железы разных гистотипов, а также при хроническом панкреатите, могут иметь практическую значимость при диагностике заболевания, а оценка их динамики в ходе проводимого лечения, возможно, даст дополнительную информацию для оценки состояния больных и эффективности терапии.

#### Участие авторов:

Горошинская И.А. – анализ и интерпретация полученных результатов и данных литературы, статистическая обработка результатов, написание и оформление статьи.

Франциянц Е.М. – концепция и дизайн исследования, участие в подборе литературы, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Алейнов В.И. – сбор материала для исследования, предоставление информации о больных, ассистенция на операциях.

Немашкалова Л.А. – проведение определения содержания малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, восстановленного глутатиона, активности антиоксидантных ферментов.

Черярина Н.Д. – проведение определения содержания антиоксидантных ферментов, тиолового статуса, содержания витаминов А и Е.

Шапошников А.В. – анализ клинических показателей больных, научное редактирование.

Дженкова Е.А. – научное редактирование, оформление сопроводительных документов.

#### Authors contribution:

Goroshinskaya I.A. – analysis and interpretation of the obtained results and literature data, statistical processing of results, writing and formatting of the article.

Frantsiyants E.M. – concept and design of the research, participation in the selection of literature, final approval for publication of the manuscript.

Aleynov V.I. – collecting material for research, providing information on patients, assisting in operations.

Nemashkalova L.A. – determination of the content of malonovodialdehyde, diene conjugates, reduced glutathione, and activity of antioxidant enzymes.

Cheryarina N.D. – determination of the content of antioxidant enzymes, thiol status, vitamin A and E content.

Shaposhnikov A.V. – analysis of clinical indicators of patients, scientific editing.

Dzhenkova E.A. – scientific editing, registration of accompanying documents.

## Список литературы

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur. J. Cancer*. 2018; 103: 356–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017; 67: 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
3. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*. 2014; 74: 2913–2921. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155>
4. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В.М., 2019. Доступно по: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2018.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2018.pdf)
5. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Letters*. 2017; 387: 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.042>
6. Galadari S, Rahman A, Pallichankandy S, Thayyullathil F. Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress? *FreeRad. Biol. Med*. 2017; 104: 144–164. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.004>
7. Helfinger V, Schröder K. Redox control in cancer development and progression. *Mol. Aspects Med*. 2018; 63: 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.02.003>
8. Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Франциянц Е.М., Ткаля Л.Д., Пржедецкий Ю.В. Влияние роста перевивной меланомы B16/F10 на функционирование системы перекисного окисления липидов в печени самок мышей C57 BL/6. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2017; 3(2): 4–10. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-3-2-4-10>
9. Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М., Сурикова Е.И., Каплиева И.В., Бандовкина В.А. и др. Динамика концентрации компонентов NO-системы в процессе роста меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли у самок мышей. *Вопросы онкологии*. 2019; 65(6): 898–903.
10. Neskubina IV, Frantsiyants EM, Surikova EI, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Nemashkalova LA, et al. Actions and effects of malignant tumor growth and chronic neurogenic pain exerted on the glutathione system in cardiac mitochondria in experimental animals. *Cardiometry*. 2018; 13: 27–34. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2018.13.2734>
11. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 44(2): 532–553. <https://doi.org/10.1159/000485089>
12. Kalyanaraman B, Cheng G, Hardy M, Ouari O, Bennett B, Zielonka J. Teaching the basics of reactive oxygen species and their relevance to cancer biology: Mitochondrial reactive oxygen species detection, redox signaling, and targeted therapies. *Redox Biology*. 2018; 15: 347–362. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.12.012>
13. Зенков Н.К., Кожин П.М., Вчерашняя А.В., Мартинович Г.Г., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Особенности редокс-регуляции в опухолевых клетках. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019; 39(2): 11–26. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190202>
14. Wu S, Lu H, Bai Y. Nrf2 in cancers: A double-edged sword. *Cancer Med*. 2019; 8(5): 2252–2267. <https://doi.org/10.1002/cam4.2101>
15. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. *Методические рекомендации. С.-Петербург: 2000*, 104 с.
16. Проскурнина Е.В. Методы оценки свободнорадикального гомеостаза крови: Автореферат дисс. ... докт. мед.наук. М., 2018.
17. Горошинская И.А., Франциянц Е.М., Алейнов В.И., Немашкалова Л.А., Черярина Н.Д., Кит О.И. Показатели окислительного метаболизма в крови больных с разным гистотипом опухолей поджелудочной железы. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; 2. <https://doi.org/10.17513/spno.29548>
18. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. *Новосибирск: Сибирское университетское издание*, 2017, 284 с.
19. Герасименко М.Н., Зуков Р.А., Титова Н.М., Дыхно Ю.А., Модестов А.А., Попов Д.В. Антиоксидантная система и маркеры окислительного стресса при раке почки. *Сибирский онкологический журнал*. 2012; 25(5): 39–43.
20. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annual Review of Biochemistry*. 2017; 86:715–748. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>
21. Русецкая Н.Ю., Федотов И.В., Кофтина В.А., Бородулин В.Б. Соединения селена в редокс-регуляции воспаления и апоптоза. *Биомедицинская химия*. 2019; 65(3): 165–179. <https://doi.org/10.18097/PBMC20196503165>
22. Mironczuk-Chodakowska I, Witkowska AM, Zujko ME. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences*. 2018; 63: 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.05.005>
23. Corso CR, Acco A. Glutathione system in animal model of solid tumors: From regulation to therapeutic target. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Aug; 128: 43–57. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.05.014>
24. Andrisic L, Dudzika D, Barbasa C, Milkovic L, Grunec T, Zarkovic N. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biology*. 2018; 14: 47–58. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.009>
25. Сирота Т.В. Влияние серосодержащих соединений на хиноидный процесс аутоокислации адреналина; потенциальные нейропротекторы. *Биомедицинская химия*. 2019; 65(4): 316–323. <https://doi.org/10.18097/PBMC20196504316>

26. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Frantsiyants EM, Neskubina IV, Pogorelova YuA, Medvedeva DE, et al. Redox forms of glutathione mark the aggressiveness of stomach cancer. *Annals of Oncology*. 2018; 29 (Suppl5): v3–v4. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy151.010>

27. Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Шалашная Е. В., Неродо Г. А., Максимова Н. А., Меньшенина А. П. и др. Состояние свободнорадикальных процессов при раке яичников с разной распространенностью и течением заболевания. *Известия ВУЗ Северо-Кавказский регион*. 2017; 4(2): 10–19. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19>

## References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur. J. Cancer*. 2018; 103: 356–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017; 67: 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
3. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*. 2014; 74: 2913–2921. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155>
4. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Moscow, 2019. (In Russian). Available at: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2018.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2018.pdf)
5. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Letters*. 2017; 387: 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.042>
6. Galadari S, Rahman A, Pallichankandy S, Thayyullathil F. Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress? *Free Radic. Biol. Med*. 2017; 104: 144–164. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.004>
7. Helfinger V, Schröder K. Redox control in cancer development and progression. *Mol. Aspects Med*. 2018; 63: 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.02.003>
8. Bandovkina VA, Neskubina IV, Frantsiyants EM, Tkajla LD, Przhedetskiy YuV. Influence of transplantable B16/F10 melanoma growth on peroxidation system of the lipid in liver of female C57 BL/6 mice. *University News North Caucasus region. Natural Sciences*. 2017; 3(2): 4–10. (In Russian). <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-3-2-4-10>
9. Kit OI, Frantsiyants EM, Kotieva IM, Surikova EI, Kaplieva IV, Bandovkina VA, et al. The dynamics of the concentration of components of the NO-system during the growth of B16/F10 melanoma with chronic neurogenic pain in female mice. *Problems in Oncology*. 2019; 65(6): 898–903. (In Russian).
10. Neskubina IV, Frantsiyants EM, Surikova EI, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Nemashkalova LA, et al. Actions and effects of malignant tumor growth and chronic neurogenic pain exerted on the glutathione system in cardiac mitochondria in experimental animals. *Cardiometry*. 2018; 13: 27–34. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2018.13.2734>

28. Goroshinskaya I, Popova N, Menshenina A, Nemashkalova L, Shikhlyarova A, Frantsiyants E, et al. A. Free radical processes in the blood of patients with cervical cancer receiving various postoperative treatment modalities. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2019; 29 (Suppl 4): A218. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-ESGO.362>

29. Розенко Л. Я., Сидоренко Ю. С., Франциянц Е. М. Влияет ли объем опухоли на состояние антиоксидантной защиты организма? *Вопросы онкологии*. 1999; 45(5): 538–541.

thione system in cardiac mitochondria in experimental animals. *Cardiometry*. 2018; 13: 27–34. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2018.13.2734>

11. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 44(2): 532–553. <https://doi.org/10.1159/000485089>
12. Kalyanaraman B, Cheng G, Hardy M, Ouari O, Bennett B, Zielonka J. Teaching the basics of reactive oxygen species and their relevance to cancer biology: Mitochondrial reactive oxygen species detection, redox signaling, and targeted therapies. *Redox Biology*. 2018; 15: 347–362. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.12.012>
13. Zenkov NK, Kozhin PM, Vcherashnyaya AV, Martinovich GG, Kandalintseva NV, Menshchikova EB. Features of redox regulation in tumor cells. *Siberian scientific medical journal*. (In Russian). 2019; 39(2): 11–26. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190202>
14. Wu S, Lu H, Bai Y. Nrf2 in cancers: A double-edged sword. *Cancer Med*. 2019; 8(5): 2252–2267. <https://doi.org/10.1002/cam4.2101>
15. Arutyunyan AV, Dubinina EE, Zybinina NN. Methods for assessing free radical oxidation and the antioxidant system of the body. *Guidelines. S.-Peterburg: 2000*, 104 p. (In Russian).
16. Proskurnina EV. Methods for assessing free radical blood homeostasis. Abstract of dissertation. Moscow, 2018. (In Russian).
17. Goroshinskaya IA, Frantsiyants EM, Aleynov VI, Nemashkalova LA, Cheryarina ND, Kit OI. Parameters of oxidative metabolism in the blood of patients with pancreatic tumors of various histotype. *Modern problems of science and education*. 2020; 2. (In Russian). <https://doi.org/10.17513/spno.29548>
18. Menshchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, Bondar' IA, Trufakin VA. Oxidative stress. Pathological conditions and diseases. Novosibirsk: Siberian University Edition, 2017, 284 p. (In Russian).
19. Gerasimenko MN, Zukov RA, Titova NM, Dyhno JuA, Modestov AA, Popov DV. Antioxidant system and markers of oxidative stress in kidney cancer. *Siberian journal of oncology*. 2012; 25(5): 39–43. (In Russian).
20. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annual Review of Biochemistry*. 2017; 86: 715–748. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>
21. Rusetskaya NY, Fedotov IV, Koftina VA, Borodulin VB. Selenium

compounds in redox regulation of inflammation and apoptosis. Biomedical chemistry. 2019; 65(3): 165–179. (In Russian). <https://doi.org/10.18097/PBMC20196503165>

22. Mironczuk-Chodakowska I, Witkowska AM, Zujko ME. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. Advances in Medical Sciences. 2018; 63: 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.05.005>

23. Corso CR, Acco A. Glutathione system in animal model of solid tumors: From regulation to therapeutic target. Crit Rev Oncol Hematol. 2018; 128: 43–57. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.05.014>

24. Andrisic L, Dudzika D, Barbasa C, Milkovic L, Grunec T, Zarkovic N. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. Redox Biology. 2018; 14: 47–58. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.009>

25. Sirota TV. Effect of the sulfur-containing compounds on the quinoid process of adrenaline autoxidation; potential neuroprotectors. Biomeditsinskaya khimiya. 2019; 65(4): 316–323. (In Russian). <https://doi.org/10.18097/PBMC20196504316>

26. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Frantsiyants EM, Neskubina IV, Pogorelova YuA, Medvedeva DE, et al. Redox forms of glutathione mark the aggressiveness of stomach cancer. Annals of Oncology. 2018; 29 (Suppl5): v3–v4. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy151.010>

27. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Shalashnaya EV, Nerodo GA, Maksimova NA, Men'shenina AP, et al. State of free radical processes in ovarian cancer with different prevalence and course of the disease. University News North Caucasus region. Natural Sciences. 2017; 4(2): 10–19. (In Russian). <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19>

28. Goroshinskaya I, Popova N, Menshenina A, Nemashkalova L, Shikhlyarova A, Frantsiyants E, et al. Free radical processes in the blood of patients with cervical cancer receiving various postoperative treatment modalities. International Journal of Gynecologic Cancer. 2019; 29 (Suppl 4): A218. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-ESGO.362>

29. Rozenko LJa, Sidorenko JuS, Frantsiyants EM. Does the tumor volume affect the state of antioxidant defense of the body? Problems in Oncology. 1999; 45(5): 538–541. (In Russian).

#### Информация об авторах:

Горошинская Ирина Александровна\* – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 79968

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 462868

Алейнов Вячеслав Игоревич – очный аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 4731-0642, Author ID: 1054736, Scopus Author ID: 1054736

Немашкалова Людмила Анатольевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, Author ID: 734146, Scopus Author ID: 734146

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, Author ID: 558243, Scopus Author ID: 558243

Шапошников Александр Васильевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения общей онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 8756-9438, Author ID: 712823, Scopus Author ID: 712823

Дженкова Елена Алексеевна – д.б.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN: 6206-6222, Author ID: 697354, ResearcherID: K-9622-2014, Scopus Author ID: 697354

#### Information about authors:

Irina A. Goroshinskaya\* – Dr. Sci. (Biol.), professor, senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 79968

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), professor, deputy director general for science, head of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 462868

Vyacheslav I. Aleynov – full-time graduate student of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 4731-0642, Author ID: 1054736, Scopus Author ID: 1054736

Lyidmila A. Nemashkalova – researcher at the laboratory for studying the pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, Author ID: 734146, Scopus Author ID: 734146

Natalja D. Cheryarina – laboratory doctor at the laboratory for studying the pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, Author ID: 558243, Scopus Author ID: 558243

Aleksandr V. Shaposhnikov – Dr. Sci. (Med.), professor, chief scientific officer of the Department of General Oncology of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 8756-9438, Author ID: 712823, Scopus Author ID: 712823

Elena A. Dzhenkova – Dr. Sci. (Biol.), associate professor, scientific secretary of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN: 6206-6222, Author ID: 697354, ResearcherID: K-9622-2014, Scopus Author ID: 697354



## УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАЗОВ В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ШЕИ У БОЛЬНЫХ ПАПИЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, УСТАНОВЛЕННЫМ ВПЕРВЫЕ, И У ЛИЦ, РАНЕЕ ОПЕРИРОВАННЫХ И ПОСТУПИВШИХ ДЛЯ РАДИОЙОДТЕРАПИИ

В.С.Паршин\*, А.Д.Каприн, С.А.Иванов, А.А.Веселова, П.И.Гарбузов, В.С.Медведев

МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249035, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить возможности ультразвукового метода в диагностике метастазов в лимфатические узлы (ЛУ) шеи у больных с впервые установленным диагнозом папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) (первая группа) и у пациентов, ранее оперированных в различных клиниках РФ и поступивших в МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации для проведения радиойодтерапии (вторая группа).

**Пациенты и методы.** Больные ПРЩЖ разделены на две группы. Первую группу составили 649 больных с впервые установленным диагнозом ПРЩЖ. Всем пациентам выполнены тиреоидэктомия и лимфодиссекция шеи VI уровня в клинике МРНЦ. Среди них 92 больным произведена лимфодиссекция II–III–IV уровней шеи и 9 больным — VB уровня. Вторую группу составили 2875 пациентов, направленных в МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации для радиойодтерапии после хирургического лечения в различных лечебных учреждениях субъектов Российской Федерации. У 291 больного выявлены метастазы в ЛУ шеи и проведены реоперации: 89 больным в VI уровне, 170 больным — во II–III–IV уровнях и 32 больным — в VB уровне. Выявленные метастазы верифицированы гистологическим методом.

**Результаты.** В первой группе из 649 больных у 57,6% подтверждены метастазы в ЛУ по гистологическим данным, во второй — у 10,1% из 241 больных. В первой группе наибольшее количество больных с метастазами в VI уровне — 73%, во второй, в этом же уровне, — 30,6%. Метастазы во II–III–IV уровнях в первой группе выявляются у 24,6% пациентов, во второй — у 58,4%. В VB уровне в первой группе метастазы обнаружены у 2,4% больных, во второй — установлены у 11%. Множественные метастазы преобладают в первой группе больных — 75,4%, во второй группе — только у 20,3% больных.

**Заключение.** В группе пациентов с впервые установленным диагнозом ПРЩЖ после тиреоидэктомии и профилактической лимфодиссекции шеи VI уровня метастазы в ЛУ центральной зоны выявляются в 73%. Во второй группе пациентов после хирургического лечения по поводу ПРЩЖ чаще выявляются одиночные метастазы в ЛУ боковых уровней, что указывает на вероятное нерадикальное первичное лечение.

### Ключевые слова:

метастазы в VI, II–III–IV, VB уровни шеи, папиллярный рак, щитовидная железа, больные с впервые установленным диагнозом, больные, перенесшие тиреоидэктомию, ультразвуковой метод, гистологическая верификация

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Паршин В.С., Каприн А.Д., Иванов С.А., Веселова А.А., Гарбузов П.И., Медведев В.С. Ультразвуковая диагностика метастазов в лимфатические узлы шеи у больных папиллярным раком щитовидной железы, установленным впервые, и у лиц, ранее оперированных и поступивших для радиойодтерапии. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 47-55. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-4>

### Для корреспонденции

Паршин Владимир Сергеевич — д.м.н., профессор, заведующий отделением ультразвуковой диагностики и малоинвазивных технологий МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация  
Адрес: 249035, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4  
E-mail: parshin@mrrc.obninsk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0104-481X>. SPIN: 3352-9051, AuthorID: 132609  
Researcher ID: AAB-2706-2020. Scopus Author ID: 7006120592

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

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

Получено 25.12.2019, Рецензия (1) 22.01.2020, Рецензия (2) 30.01.2020, Принята к печати 24.06.2020



## ULTRASOUND DIAGNOSIS OF CERVICAL LYMPH NODE METASTASES IN PATIENTS WITH FIRST DIAGNOSED PAPILLARY THYROID CANCER AND IN PATIENTS PREVIOUSLY TREATED SURGICALLY AND ADMITTED FOR RADIOACTIVE IODINE THERAPY

V.S.Parshin\*, A.D.Kaprin, S.A.Ivanov, A.A.Veselova, P.I.Garbuzov, V.S.Medvedev

A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center,  
4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

### Abstract

**Purpose of the study.** To evaluate the potentialities of ultrasound method in diagnosing cervical lymph node metastasis in patients with first diagnosed papillary thyroid cancer (group 1) and in patients previously treated surgically at different clinics of the Russian Federation and subsequently admitted to the A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center — Branch of the National Medical Research Radiological Center to receive radioactive iodine therapy (group 2).

**Patients and methods.** Patients with PTC were divided into two groups. Group 1 included 649 patients with first diagnosed PTC. All the patients underwent thyroidectomy and level VI lymph node neck dissection at the clinic of the A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center — Branch of the National Medical Research Radiological Center. Of these patients, 92 patients underwent cervical lymph node dissection including levels II–III–IV and 9 patients underwent cervical lymph node dissection including level VB. Group 2 consisted of 2875 patients who had previously received surgery at different clinics of the Russian Federation. Subsequently, they were admitted to our institution to receive radioactive iodine therapy. In 291 of these patients, cervical lymph node metastases were found and reoperations were performed: in 89 cases at level VI, in 170 cases at levels II–III–IV and in 32 cases at level VB. The detected metastases were verified histologically.

**Results.** Histology confirmed the presence of nodal metastasis in 57.6% of 649 patients in group 1, and in 10.1% of 241 patients in group 2. In group 1, the incidence of metastatic disease in level VI nodes was 73% and in group 2, it was 30.6%. Metastases in levels II–III–IV were noted in 24.6% of patients in group 1, and in 58.4% of patients in group 2. Level VB metastasis was found in 2.4% of patients in group 1, and in 11% of patients in group 2. Multiple metastases were detected in 75.4% of patients in group 1, and in 20.3% of patients in group 2.

**Conclusion.** Central lymph node metastasis was observed in 73% of patients who were first diagnosed with PTC and treated with thyroidectomy and prophylactic level VI cervical lymph node dissection. In group 2, solitary metastases to lateral lymph nodes occurred more frequently after surgical treatment for PTC, which suggested that the primary treatment was insufficiently radical.

### Keywords:

metastases at neck levels VI, II–III–IV and VB, papillary cancer, thyroid gland, patients with first diagnosed PTC, post-thyroidectomy patients, ultrasound, histological verification

### For citation

Parshin V.S., Kaprin A.D., Ivanov S.A., Veselova A.A., Garbuzov P.I., Medvedev V.S. Ultrasound diagnosis of cervical lymph node metastases in patients with first diagnosed papillary thyroid cancer and in patients previously treated surgically and admitted for radioactive iodine therapy. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 47-55. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-4>

### For correspondence

Vladimir S. Parshin – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of ultrasound diagnostics and minimally invasive technologies A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.

Address: 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

E-mail: [parshin@mrrc.obninsk.ru](mailto:parshin@mrrc.obninsk.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0104-481X>

SPIN: 3352-9051, AuthorID: 132609

ResearcherID: AAB-2706-2020

Scopus Author ID: 7006120592

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

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

Received 25.12.2019, Review (1) 22.01.2020, Review (2) 30.01.2020, Accepted 24.06.2020

Ультразвуковая диагностика при современной ультразвуковой аппаратуре позволяет выявить метастазы папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) в лимфатические узлы (ЛУ) шеи на доклиническом этапе [1, 2]. Особенно сложно выполнить ультразвуковую оценку шеи при рубцовых изменениях после оперативного лечения. При этом имеются объективные ограничения [3–7]. Выполнение лимфодиссекций VI уровня расширило наши представления о частоте скрытых метастазов ПРЩЖ, в связи с чем необходима более тщательная оценка ЛУ шеи при ультразвуковом исследовании. По данным большой группы авторов, скрытые метастазы в VI уровне наблюдаются от 34% до 85% [8–11]. Во II–III–IV уровнях частота метастазов встречается от 9% до 74% [12–17]. Подобный разброс данных связан с разным контингентом больных, оперируемых в учреждениях онкологического и неонкологического профилей. У больных ПРЩЖ наличие метастазов в регионарных ЛУ рассматривается как предиктор прогноза рецидива и прогрессирования, помимо таких факторов, как размер первичной опухоли, экстраглоттидное распространение, пол, возраст. Особые дискуссии вызывает вопрос о тактике лечения скрытых метастазов в VI уровне шеи. В связи с этим роль ультразвукового метода изучена недостаточно.

**Цель исследования:** оценить возможности ультразвукового метода в диагностике метастазов в ЛУ шеи у больных с впервые установленным диагнозом ПРЩЖ (первая группа) и у пациентов, ранее оперированных в различных клиниках РФ и поступивших в МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации для проведения радиойодтерапии (вторая группа).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено две группы больных. Первая группа — 649 пациентов с впервые установленным диагнозом ПРЩЖ и оперированных в МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В таблице 1 представлено распределение пациентов по стадиям заболевания в соответствии с классификацией TNM 8-го пересмотра. Вторая группа — 2875 пациентов, поступивших в МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации для проведения радиойодтерапии и ранее оперированных в различных клиниках Российской Федерации. Период между проведенным хирургическим вмешательством и поступлением в клинику для проведения радиойодтерапии составил от 1,5 мес до 1 года.

В МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации всем пациентам первой и второй группы проведено ультразвуковое исследование ЛУ шеи на аппарате Sonoline Antares линейным датчиком с частотой 7,5–13 МГц. Исследование выполнено в В-режиме и дополнено режимами энергетического и цветового доплеровского картирования и панорамного сканирования, что обеспечило наиболее точную оценку локализации выявленного образования. Образования характеризовались наличием следующих ультразвуковых признаков: соотношением глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования более 0,5; отсутствием

**Таблица 1. Стадии заболевания у больных первой группы**  
**Table 1. Stages of the 1st group patients' disease**

| Пациенты моложе 55 лет                                   |                 |                 |       | n   | %    |
|----------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-------|-----|------|
| Стадия I / Stage I.                                      | Любая T / Any T | Любая N / Any N | M0    | 417 | 64,2 |
| Стадия II / Stage II                                     | Любая T / Any T | Любая N / Any N | M1    | 2   | 0,3  |
| Пациенты 55 лет и старше / Patients about 55 y.o. and up |                 |                 |       |     |      |
| Стадия I / Stage I                                       | T1a, T1b, T2    | N0              | M0    | 107 | 16,5 |
| Стадия II / Stage II                                     | T3 T1, T2, T3   | N0 N1           | M0 M0 | 39  | 6,0  |
| Стадия III / Stage III                                   | T4a             | Любая N / Any N | M0    | 61  | 9,4  |
| Стадия IVA / Stage IVA                                   | T4b             | Любая N / Any N | M0    | 21  | 3,3  |
| Стадия IVB / Stage IVB                                   | Любая T / Any T | Любая N / Any N | M1    | 2   | 0,3  |
| Всего / Total of.                                        |                 |                 |       | 649 | 100  |

дифференцировки коркового и мозгового слоев; тенденцией к понижению экзогенности тканевого компонента; ровными границами; правильной (в 70%) или неправильной (в 30%) формой; четкими или нечеткими контурами; пониженной васкуляризацией; различными размерами — до 1 см имелись в 47,2% случаев, от 1 до 2 см — в 40,8% и более 2 см — в 12%; тканевой природой (у 78% больных) или тканевой и жидкостной природой с дорзальным усилением ультразвукового сигнала (у 22%). Дополнительно наблюдали микрокальцинаты без дорзального стирания ультразвукового сигнала, компрессию мышц или вены, наличие двух образований в одном уровне, крупные кальцинаты с дорзальным стиранием ультразвукового сигнала, конгломераты, проникновение метастаза в просвет сосуда или в мышцу. Указанные признаки неоспоримо указывали на наличие метастаза. Ультразвуковую оценку локализации метастазов производили в соответствии с рекомендациями Американской академии отоларингологии и хирургии головы и шеи [18], согласно которым выделяют VI уровень ЛУ. I уровень — подбородочные и поднижне-

челюстные, II уровень — верхняя яремная группа, III уровень — средняя яремная группа, IV уровень — нижняя яремная группа, V уровень — ЛУ бокового треугольника шеи, VI уровень — передние шейные ЛУ. I, II, V уровни делятся на подуровни А и В.

Пациентам с подозрительными на метастатическое поражение ЛУ выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым наведением, с последующим цитологическим исследованием. Всем пациентам с установленными по ультразвуковым и цитологическим данным метастазами выполнены операции.

В первой группе всем пациентам произведена лимфодиссекция VI уровня (649 больных), дополнительно 92 больным произведена лимфодиссекция II–III–IV уровней и 9 — VB уровня. Дополнительная лимфодиссекция выполнена в связи с тем, что, по ультразвуковым дооперационным данным, в указанных уровнях имелись дополнительные объемные образования, не характерные для данных анатомических областей.

Во второй группе 291 больному выполнена ре-операция на ЛУ шеи: на VI уровне — 89 больным,

**Таблица 2. Распределение больных с метастазами ПРЩЖ в лимфатические узлы шеи. Ультразвуковые данные**  
**Table 2. Distribution of the patients with PTC metastases in neck lymphatic nodes. Ultrasound data**

| Уровни локализации метастазов /<br>The levels of metastases localization | Первая группа / 1 <sup>st</sup> group |      | Вторая группа / 2 <sup>nd</sup> group |      |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------|---------------------------------------|------|
|                                                                          | 649 больных / 649 patients            |      | 2875 больных / 2875 patients          |      |
|                                                                          | <i>n</i>                              | %    | <i>n</i>                              | %    |
| Все уровни шеи / All levels of the neck                                  | 106                                   | 16,3 | 283                                   | 9,8  |
| Из них / From them                                                       |                                       |      |                                       |      |
| VI уровень / VI level                                                    | 15                                    | 14,1 | 86                                    | 30,4 |
| II–III–IV уровень / II–III–IV levels                                     | 82                                    | 77,4 | 165                                   | 58,3 |
| VB уровень / VB level                                                    | 9                                     | 8,5  | 32                                    | 11,3 |

**Таблица 3. Распределение больных с метастазами ПРЩЖ в лимфатические узлы шеи. Гистологические данные**  
**Table 3. Distribution of the patients with PTC metastases in neck lymphatic nodes. Histology data**

| Уровни локализации метастазов /<br>The levels of metastases localization | Первая группа / 1 <sup>st</sup> group |      | Вторая группа / 2 <sup>nd</sup> group |      |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------|---------------------------------------|------|
|                                                                          | 649 больных / 649 patients            |      | 2875 больных / 2875 patients          |      |
|                                                                          | <i>n</i>                              | %    | <i>n</i>                              | %    |
| Все уровни шеи / All levels of the neck                                  | 374                                   | 57,6 | 291                                   | 10,1 |
| Из них / From them                                                       |                                       |      |                                       |      |
| VI уровень / VI level                                                    | 273                                   | 73   | 89                                    | 30,6 |
| II–III–IV уровень / II–III–IV levels                                     | 92                                    | 24,6 | 170                                   | 58,4 |
| VB уровень / VB level                                                    | 9                                     | 2,4  | 32                                    | 11,0 |

на II–III–IV уровнях — 170 больным, на VB уровне — 32 больным. Объем хирургического вмешательства у больных второй группы зависел от распространенности метастазов по уровням шеи.

Удаленные ЛУ шеи измеряли на макропрепаратах, подсчитывали их количество, все гистологически исследовали. В первой группе из 5975 удаленных ЛУ 4348 удалены при центральной лимфодиссекции шеи VI уровня, 1596 — из боковых коллекторов, при этом 32 ЛУ локализовались в уровне VB. Во второй группе удалено 508 ЛУ.

Выполнен ретроспективный анализ ультразвуковых и гистологических данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблицах 2 и 3 представлено распределение ультразвуковых и гистологических данных в исследуемых группах больных с метастазами в ЛУ шеи всех уровней.

При сопоставлении результатов исследований в группах получено, что при ультразвуковом исследовании в первой группе признаки метастазов выявлены у 106 (16,3%), а по гистологическим данным — метастатическое поражение ЛУ у 374 (57,6%) больных. По ультразвуковым данным метастазы были пропущены у 268 больных, что составило 41,3%.

Во второй группе, на фоне рубцовых изменений, по ультразвуковым данным признаки метастазов в ЛУ выявлены у 9,8%, верифицированы гистологически — у 10,1% больных.

В чем же причина несоответствия результатов в первой группе и столь высокий результат совпадений во второй группе? Рассмотрены объективные факторы. Среди 649 больных первой группы как по ультразвуковому, так и по гистологическому методам метастазы локализовались в VI, во II–III–IV и VB уровнях.

Оказалось, что в VI уровне по ультразвуковым данным метастазы выявили у 15 больных (14,1%), по гистологическим — у 273 (73%). Выяснилось, что метастазы в VI уровне не имели клинических проявлений, так как размер 4326 удаленных из 4348 ЛУ в 99,5% не достигал 5 мм. Ультразвуковое исследование выполнено на фоне воздушного столба трахеи или на фоне тканевых структур гортани, что не позволяло получить изображение ЛУ столь малого размера. Обнаруженные микрометастазы были установлены благодаря выполненной профилактической лимфодиссекции VI уровня и последующему гистологическому исследованию.

В то же время среди 649 больных у 15 (14,1%) в VI уровне по ультразвуковым данным выявляли паратрахеальные ЛУ, и их размеры были от 8 до 19 мм.

ЛУ имели шаровидную форму, пониженную эхогенность, точечные гиперэхогенные включения — то есть минимальный набор ультразвуковых признаков метастатического поражения. Наличие опухоли в самой щитовидной железе и измененные ЛУ служили показанием для выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковой навигацией.

Итак, основное несоответствие ультразвуковых и гистологических данных в выявлении метастазов в VI уровне обусловлено их размером до 5 мм и отсутствием клинических проявлений.

Почему же в первой группе наблюдали значительные ограничения метода и столь высокую корреляцию по второй группе? Метастазы в VI уровне во второй группе имели средний размер  $13 \pm 1,7$  мм, что значительно больше, чем размер метастазов в первой группе —  $4 \pm 2,4$  мм.

В группе пациентов с впервые установленным диагнозом ПРЩЖ гистологические результаты подтвердили наличие метастазов во II–III–IV уровнях у всех 82 больных, но, кроме этого, у 10 больных были установлены дополнительные метастазы.

По уровню VB в первой группе больных ультразвуковые и гистологические данные по количеству больных совпали в 100%.

Во второй группе по ультразвуковым данным подозрительные на метастазы ЛУ в VI уровне обнаружены у 86 больных (30,4%). По гистологическому методу метастазы установлены у 89 (30,6%) пациентов. Во II–III–IV уровнях по ультразвуковым данным метастазы обнаружены у 58,3%, по гистологическим — у 58,4%. В уровне VB частота больных с метастазами совпала.

Проанализирована частота одиночных и множественных метастазов в обеих группах по уровням шеи (табл. 4, 5). Метастазы как в первой, так и во второй группе носили одиночный и множественный характер. В первой группе наблюдения по ультразвуковым и гистологическим данным больные ПРЩЖ имели множественные метастазы — 75,4%, тогда как во второй группе множественные метастазы в ЛУ были только у 20,3%. По гистологическим данным в первой группе во всех уровнях преобладали множественные метастазы — от 1,3% до 52,7%. Во второй группе преобладали одиночные метастазы — от 10% до 48,1%.

В первой группе в результате хирургического лечения удалено 5975 ЛУ и по результатам морфологического исследования метастазы выявлены в 1414 (23,6%) случаях. Метастазы по гистологическим данным установлены в VI уровне в 943 (15,7%) ЛУ, во II–III–IV уровнях — в 454 (7,6%), в VB — в 17 (0,3%). Во второй группе пациентов удалено 508 ЛУ. Метастазы установлены в 370 (72,8%) узлах.

Ультразвуковой метод имеет существенные ограничения в диагностике клинически не выявляемых метастазов в VI уровне и обладает почти 100% информативностью в диагностике метастазов во II–III–IV и VB уровнях. Среди больных с впервые установленным диагнозом преобладают пациенты с множественными метастазами, среди перенесших оперативное исследование — с одиночными метастазами.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Рос-

сийской Федерации больным ПРЩЖ выполняются два базовых метода лечения — хирургический и радиоiodотерапевтический. В связи с этим удалось сформировать две группы больных: первая — это больные с впервые установленным диагнозом ПРЩЖ и вторая — больные, ранее оперированные в различных клиниках Российской Федерации по поводу ПРЩЖ и поступивших для проведения радиоiodтерапии. Первая группа составила 649 больных, вторая — 2875 больных. Накануне всем пациентам проводится ультразвуковое исследование шеи с целью диагностики метастазов в ЛУ шеи всех уровней. Тиреоидэктомия в сочетании с лимфодиссекцией центрального уровня выполнена всем 649 больным первой группы, 92 больным она была дополнена

**Таблица 4. Частота одиночных и множественных метастазов в первой и второй группах. Ультразвуковые данные**  
**Table 4. Frequency of single and multiple metastases in the first and second groups. Ultrasound data**

| Уровень / Level | Вид метастазов / Type of metastases | Первая группа / 1 <sup>st</sup> group |      | Вторая группа / 2 <sup>nd</sup> group |      |
|-----------------|-------------------------------------|---------------------------------------|------|---------------------------------------|------|
|                 |                                     | 649 больных / 649 patients            |      | 2875 больных / 2875 patients          |      |
|                 |                                     | <i>n</i>                              | %    | <i>n</i>                              | %    |
| VI              | одиночные / single                  | 8                                     | 7,6  | 72                                    | 25,4 |
|                 | множественные / multiple            | 7                                     | 6,6  | 14                                    | 5,0  |
| II–III–IV       | одиночные / single                  | 8                                     | 7,6  | 141                                   | 49,8 |
|                 | множественные / multiple            | 74                                    | 69,8 | 24                                    | 8,5  |
| VB              | одиночные / single                  | 4                                     | 3,7  | 24                                    | 8,5  |
|                 | множественные / multiple            | 5                                     | 4,7  | 8                                     | 2,8  |
| Все             | одиночные / single                  | 20                                    | 18,9 | 237                                   | 83,7 |
|                 | множественные / multiple            | 86                                    | 81,1 | 46                                    | 16,3 |

**Таблица 5. Частота одиночных и множественных метастазов в первой и второй группах. Гистологические данные**  
**Table 5. Frequency of single and multiple metastases in the first and second groups. Histology data**

| Уровень / Level | Вид метастазов / Type of metastases | Первая группа / 1 <sup>st</sup> group |      | Вторая группа / 2 <sup>nd</sup> group |      |
|-----------------|-------------------------------------|---------------------------------------|------|---------------------------------------|------|
|                 |                                     | 649 больных / 649 patients            |      | 2875 больных / 2875 patients          |      |
|                 |                                     | <i>n</i>                              | %    | <i>n</i>                              | %    |
| VI              | одиночные / single                  | 76                                    | 20,3 | 63                                    | 21,7 |
|                 | множественные / multiple            | 197                                   | 52,7 | 26                                    | 8,9  |
| II–III–IV       | одиночные / single                  | 12                                    | 3,2  | 140                                   | 48,1 |
|                 | множественные / multiple            | 80                                    | 21,5 | 30                                    | 10,3 |
| VB              | одиночные / single                  | 4                                     | 1    | 29                                    | 10   |
|                 | множественные / multiple            | 5                                     | 1,3  | 3                                     | 1    |
| Все             | одиночные / single                  | 92                                    | 24,6 | 232                                   | 79,7 |
|                 | множественные / multiple            | 282                                   | 75,4 | 59                                    | 20,3 |



лимфодиссекцией II–III–IV уровней, 9 больным — VB уровня. Во второй группе реоперация выполнена у 291 больного: на VI уровне у 89 больных, на II–III–IV — у 170 больных, на VB уровне — у 32 больных.

В первой группе в результате хирургического лечения и морфологического исследования было удалено 5975 ЛУ. По уровням шеи в центральном — 4348 ЛУ, во II–III–IV уровнях — 1596 узлов, в уровне VB — 32. Во второй группе пациентов удалено 508 ЛУ, установленных по результатам дооперационного ультразвукового исследования. Таким образом, в обеих группах имелась гистологическая верификация ультразвуковой информации. Выполнен ретроспективный анализ ультразвуковых и гистологических данных.

В группе больных с впервые установленным диагнозом по ультразвуковым данным метастазы в ЛУ установлены в 16,3%, во второй — у 9,8%. В то же время по гистологическим данным метастазы в первой группе обнаружены в 57,6%, во второй — в 10,1%.

Причина расхождения информации по количеству метастазов в первой группе связана с преимущественной локализацией метастазов — в VI группе. Оказалось, что по ультразвуковым данным в VI уровне выявлено у 14,1% больных с метастазами, по гистологическому у 73%. 99,5% удаленных ЛУ в клетчатке VI уровня не достигали 5 мм. Ультразвуковой метод не позволял визуализировать клинически не проявляемые метастазы. В то же время у 15 больных (14,1%) ЛУ локализовавшиеся в VI уровне имели размеры от 8 до 19 мм и получали ультразвуковое отображение. Был заподозрен метастатическое поражение ЛУ.

Совершенно иная ситуация складывалась по диагностике метастазов в боковых уровнях шеи. Среди 92 больных первой группы, которым выполнена лимфодиссекция II–III–IV уровней, метастазы по ультразвуковым данным выявлены в 77,4%.

Во второй группе по ультразвуковым данным метастазы во II–III–IV уровнях выявлены у 58,3% больных. По уровню VB информация совпала. Во второй группе ультразвуковая диагностика выполнялась на фоне рубцовых изменений, тем не менее, исследование оказалась очень информативным.

Ультразвуковой метод является базовым для выявления метастазов в боковых уровнях как для лиц с впервые установленным диагнозом, так и у ранее оперированных больных. Известно, что у пациентов с впервые установленным диагнозом метастазы чаще регистрируются в VI и затем в боковом коллекторе [1, 2]. Наш исследование подтверждает эту информацию. Среди лиц ранее оперированных по поводу ПРЩЖ метастазы многократно чаще выявляются в боковых уровнях и затем в центральном коллекторе.

Для лиц с впервые установленным диагнозом характерно выявление множественных метастазов в ЛУ во всех уровнях, в то время как среди лиц, ранее перенесших оперативное лечение, преобладают одиночные метастазы.

Таким образом, метастазы в ЛУ шеи наблюдаются в обеих группах больных ПРЩЖ. В первой группе частота метастазов преобладала в VI уровне, во второй — в боковом. В первой группе метастазы значительно чаще имеют множественный характер. Ультразвуковой метод имеет существенные ограничения в диагностике клинически не выявляемых метастазов в VI уровне, и обладает почти 100% информативностью в диагностике метастазов в II–III–IV и VB уровнях.

Понимание закономерностей метастазирования, учет ограничений и возможностей метода позволяет более целенаправленно выполнять ультразвуковое исследование шеи среди лиц с впервые установленным диагнозом и среди больных, перенесших оперативное лечение.

#### Участие авторов:

Паршин В.С. — концепция и дизайн исследования; сбор, анализ и интерпретация данных; написание текста.

Каприн А.Д. — концепция и дизайн исследования.

Иванов С.А. — концепция и дизайн исследования.

Гарбузов П.И. — обработка материала.

Веселова А.А. — сбор, анализ и интерпретация данных; написание текста.

Медведев В.С. — обработка материала.

#### Authors contribution:

Parshin V.S. — the concept and study design; collection, analysis and interpretation of data; writing of the text.

Kaprin A.D. — research concept and design.

Ivanov S.A. — research concept and design.

Garbuzov P.I. — the processing of the material.

Veselova A.A. — data collection, analysis and interpretation; writing the text.

Medvedev V.S. — processing of the material.

#### Список литературы

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. М.: Практическая медицина, 2013, 478 с.
2. Джатин Ша. Хирургия и онкология головы шеи. Пер. под ред. И. В. Решетова. М.: Т8 Издательские технологии, 2016, 838 с.
3. Liu Z, Zeng W, Liu C, Wang S, Xiong Y, Guo Y, et al. Diagnostic ac-

curacy of ultrasonographic features for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a single-center retrospective study. *World J Surg Oncol*. 2017 Jan 26; 15(1): 32. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1099-2>

4. Mizrachi A, Feinmesser R, Bachar G, Hilly O, Cohen M. Val-

ue of ultrasound in detecting central compartment lymph node metastases in differentiated thyroid carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 May; 271(5): 1215–1218. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2636-4>

5. Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope.* 2011 Mar; 121(3): 487–491. <https://doi.org/10.1002/lary.21227>

6. Паршин В.С., Цыб А.Ф., Ямасита С. Рак щитовидной железы, ультразвуковая диагностика. Клинический атлас (По материалам Чернобыля). Обнинск, 2002, 230 с.

7. Паршин В.С., Ямасита С., Цыб А.Ф. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы в России. Обнинск-Нагасаки, 2013, 147 с.

8. Lee HS, Roh J-L, Gong G, Cho K-J, Choi S-H, Nam SY, et al. Risk Factors for Re-recurrence After First Reoperative Surgery for Locoregional Recurrent/Persistent Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Surg.* 2015 Aug; 39(8):1943–1950. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3052-2>

9. Kim J-Y, Jung EJ, Park T, Jeong S-H, Jeong C-Y, Ju Y-T, et al. Impact of tumor size on subclinical central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma depends on age. *World J Surg Oncol.* 2015 Feb 28; 13:88. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0478-9>

10. Kim JW, Roh J-L, Gong G, Cho K-J, Choi S-H, Nam SY, et al. Recurrence in patients with clinically early-stage papillary thyroid carcinoma according to tumor size and surgical extent. *Am J Surg.* 2016 Sep; 212(3): 419–425.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.12.015>

11. Xiang Y, Lin K, Dong S, Qiao Li, He Q, Zhang X. Prediction of central lymph node metastasis in 392 patients with cervical lymph node-negative papillary thyroid carcinoma in Eastern China. *On-*

*col Lett.* 2015 Oct; 10(4): 2559–2564. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3544>

12. Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Predictive factors for lymph node metastasis in solitary papillary thyroid carcinomas: a retrospective study. *Pathol Oncol Res.* 2015 Jan; 21(1): 59–64. <https://doi.org/10.1007/s12253-014-9788-4>

13. Onoda N, Ishikawa T, Kawajiri H, Takashima T, Hirakawa K. Pattern of initial metastasis in the cervical lymph node from papillary thyroid carcinoma. *Surg Today.* 2013 Feb; 43(2): 178–184. <https://doi.org/10.1007/s00595-012-0228-3>

14. Hei H, Song Y, Qin J. Individual prediction of lateral neck metastasis risk in patients with unifocal papillary thyroid carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology.* 2019 Jun 1; 45(6): 1039–1045. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.02.016>

15. Hughes DT, Doherty GM. Central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Cancer Control.* 2011 Apr; 18(2): 83–88. <https://doi.org/10.1177/107327481101800202>

16. Gong Y, Yang J, Yan S, Su A, Liu F, Gong R, et al. Pattern of and clinicopathologic risk factors for lateral lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma patients with lateral cervical lymphadenopathy. *Medicine.* 2018 Sep; 97(36): e12263. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012263>

17. Merdad M, Eskander A, Kroeker T, Freeman JL. Metastatic papillary thyroid cancer with lateral neck disease: pattern of spread by level. *Head Neck.* 2013 Oct; 35(10): 1439–1442. <https://doi.org/10.1002/hed.23149>

18. Субраманиан С, Любаев В.Л., Бржезовский В.Ж., Айдарбекова А.А. Классификация лимфатических узлов шеи: необходимость перехода на современную классификацию в онкологической практике. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина* 2006; 17(3): 54–59.

## References

1. Paches AI. Head and neck tumors. Clinical manual. Moscow: Practical medicine, Publ., 2013, 478 p. (In Russian).

2. Dzhatin Sha. Surgery and oncology of the head and neck. Transl. ed. by IV. Reshetov. Moscow: T8 Publishing Technologies, Publ., 2016, 838 p. (In Russian).

3. Liu Z, Zeng W, Liu C, Wang S, Xiong Y, Guo Y, et al. Diagnostic accuracy of ultrasonographic features for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a single-center retrospective study. *World J Surg Oncol.* 2017 Jan 26; 15(1):32. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1099-2>

4. Mizrahi A, Feinmesser R, Bachar G, Hilly O, Cohen M. Value of ultrasound in detecting central compartment lymph node metastases in differentiated thyroid carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 May; 271(5): 1215–1218. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2636-4>

5. Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope.* 2011 Mar; 121(3): 487–491. <https://doi.org/10.1002/lary.21227>

6. Parshin VS, Tsyb AF, Yamashita S. Thyroid cancer. Ultrasound

diagnosis. Clinical atlas (According to Chernobyl materials). Obninsk, 2002, 230 p. (In Russian).

7. Parshin VS, Yamashita S, Tsyb AF. Ultrasound diagnosis of thyroid diseases in Russia. Obninsk–Nagasaki, 2013, 147 p. (In Russian).

8. Lee HS, Roh J-L, Gong G, Cho K-J, Choi S-H, Nam SY, et al. Risk Factors for Re-recurrence After First Reoperative Surgery for Locoregional Recurrent/Persistent Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Surg.* 2015 Aug; 39(8): 1943–1950. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3052-2>

9. Kim J-Y, Jung EJ, Park T, Jeong S-H, Jeong C-Y, Ju Y-T, et al. Impact of tumor size on subclinical central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma depends on age. *World J Surg Oncol.* 2015 Feb 28; 13: 88. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0478-9>

10. Kim JW, Roh J-L, Gong G, Cho K-J, Choi S-H, Nam SY, et al. Recurrence in patients with clinically early-stage papillary thyroid carcinoma according to tumor size and surgical extent. *Am J Surg.* 2016 Sep; 212(3): 419–425.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.12.015>

11. Xiang Y, Lin K, Dong S, Qiao Li, He Q, Zhang X. Prediction of central lymph node metastasis in 392 patients with cervi-

cal lymph node-negative papillary thyroid carcinoma in Eastern China. *Oncol Lett.* 2015 Oct; 10(4): 2559–2564. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3544>

12. Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Predictive factors for lymph node metastasis in solitary papillary thyroid carcinomas: a retrospective study. *Pathol Oncol Res.* 2015 Jan; 21(1): 59–64. <https://doi.org/10.1007/s12253-014-9788-4>

13. Onoda N, Ishikawa T, Kawajiri H, Takashima T, Hirakawa K. Pattern of initial metastasis in the cervical lymph node from papillary thyroid carcinoma. *Surg Today.* 2013 Feb; 43(2): 178–184. <https://doi.org/10.1007/s00595-012-0228-3>

14. Hei H, Song Y, Qin J. Individual prediction of lateral neck metastasis risk in patients with unifocal papillary thyroid carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology.* 2019 Jun 1; 45(6): 1039–1045. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.02.016>

15. Hughes DT, Doherty GM. Central neck dissection for pap-

illary thyroid cancer. *Cancer Control.* 2011 Apr; 18(2): 83–88. <https://doi.org/10.1177/107327481101800202>

16. Gong Y, Yang J, Yan S, Su A, Liu F, Gong R, et al. Pattern of and clinicopathologic risk factors for lateral lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma patients with lateral cervical lymphadenopathy. *Medicine.* 2018 Sep; 97(36): e12263. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012263>

17. Merdad M, Eskander A, Kroeker T, Freeman JL. Metastatic papillary thyroid cancer with lateral neck disease: pattern of spread by level. *Head Neck.* 2013 Oct; 35(10): 1439–1442. <https://doi.org/10.1002/hed.23149>

18. Subramanian S, Lyubaev VL, Brzhezovskii VZh, Aidarbekova AA. Classification of neck lymphnodes: the need for adapting the contemporary classification in oncology practice. *JOURNAL of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center.* 2006; 17(3): 54–59. (In Russian).

#### Информация об авторах:

Паршин Владимир Сергеевич\* – д.м.н., профессор, заведующий отделением ультразвуковой диагностики и малоинвазивных технологий МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0104-481X>, SPIN: 3352-9051, AuthorID: 132609, ResearcherID: AAB-2706-2020, Scopus Author ID: 7006120592

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, ResearcherID: K-1445-2014, Scopus Author ID: 6602709853

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор РАН, директор МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200

Веселова Анастасия Алексеевна – аспирант МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7586-1265>, SPIN: 5363-1160, AuthorID: 1056670, ResearcherID: AAA-9881-2020

Гарбузов Петр Иванович – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. SPIN: 1850-2958, AuthorID: 938887, ResearcherID: T-1084-2017, Scopus Author ID: 56879002700

Медведев Виктор Степанович – д.м.н., профессор, заведующий отделением радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9457-3034>, AuthorID: 381076, Scopus Author ID: 7202315760

#### Information about authors:

Vladimir S. Parshin\* – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of ultrasound diagnostics and minimally invasive technologies A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0104-481X>, SPIN: 3352-9051, ResearcherID: AAB-2706-2020, Scopus Author ID: 7006120592

Andrey D. Kaprin – academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, general director A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, ResearcherID: K-1445-2014, Scopus Author ID: 6602709853

Sergey A. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), professor of the Russian Academy of Sciences, director A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200

Anastasiya A. Veselova – postgraduate A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7586-1265>, SPIN: 5363-1160, AuthorID: 1056670, ResearcherID: AAA-9881-2020

Petr I. Garbuzov – Cand. Sci. (Med.), leading researcher of the department of radiosurgical treatment with open radionuclides A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation. SPIN: 1850-2958, AuthorID: 938887, ResearcherID: T-1084-2017, Scopus Author ID: 56879002700

Viktor S. Medvedev – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of radiosurgical treatment with closed radionuclides A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9457-3034>, AuthorID: 381076, Scopus Author ID: 7202315760



## НОВЫЕ СПОСОБЫ МЕСТНОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН

А.Ю.Григорьян\*, А.И.Бежин, Т.А.Панкрушева, Л.В.Жиляева

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041, Российская Федерация, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить в эксперименте на модели гнойной раны эффективность сочетанного воздействия бензалкония хлорида и метронидазола, иммобилизованных на различных основах.

**Материалы и методы.** Материалом явились исследования *in vitro* и экспериментальные животные (крысы породы Вистар), которым моделировалась гнойная рана с последующим разделением на 3 группы в соответствии со способом лечения тремя исследуемыми комбинациями, каждая из которых содержала бензалкония хлорид и метронидазол, отличались комбинации основами, коими явились полиэтиленоксид или натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, или полиметилсилоксана полигидрат. Методы исследования: в эксперименте *in vitro* определялись зоны задержки роста в отношении наиболее распространенных возбудителей раневой инфекции методом стандартных дисков. В эксперименте *in vivo* процесс заживления оценивался планиметрическим методом Л. Н. Поповой, обсемененность ран изучалась путем посева биоптата ран на питательные среды с последующим подсчетом выросших колоний. Данные обработаны статистически, достоверность отличий оценивали по Kruskal–Wallis test.

**Результаты.** Все исследуемые комбинации показали высокие зоны задержки роста в отношении всех исследуемых тест-штаммов микроорганизмов. Объективно самые высокие результаты были отмечены при использовании комбинации на основе полиэтиленоксида (*Staphylococcus aureus* 30 (29;30), *Bacillus cereus* 27 (27;28), *Escherichia coli* 20,5 (20;21), *Proteus vulgaris* 21,5 (20;22), *Pseudomonas aeruginosa* 17 (16;17), *Candida albicans* 25,5 (25;26)). При определении скорости заживления было отмечено, что максимальные значения в группах при использовании комбинаций на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и полиметилсилоксана полигидрата приходились на 1–3-и сутки (29,6 (27,6;31) и 20,2 (18,8;24,2) мм<sup>2</sup>/сут соответственно), а в группе при использовании комбинации на полиэтиленоксиде — на 3–5-е сутки (20,6 (17,3;22,8) мм<sup>2</sup>/сут).

**Заключение.** Проведенными нами исследованиями была показана высокая противомикробная активность всех разработанных комбинаций в отношении всех исследуемых штаммов микроорганизмов. Также можно рекомендовать комбинации на полиэтиленоксиде и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы для дальнейших доклинических исследований на всех сроках лечения, а комбинацию на основе полиметилсилоксана полигидрата — лишь в первую фазу раневого процесса.

### Ключевые слова:

гнойно-воспалительный процесс, гнойная рана, лечение ран, полиэтиленоксид, карбоксиметилцеллюлоза, полиметилсилоксана полигидрат, бензалкония хлорид, метронидазол

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкрушева Т.А., Жиляева Л.В. Новые способы местного медикаментозного лечения гнойных ран. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 56–63. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-5>

### Для корреспонденции

Григорьян Арсен Юрьевич – к.м.н., доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 305041, Российская Федерация, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>

SPIN: 3090-4890, AuthorID: 680257

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

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

Получено 15.11.2019, Рецензия (1) 13.03.2020, Рецензия (2) 20.04.2020, Принята к печати 24.06.2020

## NEW METHODS OF LOCAL MEDICAL TREATMENT OF PURULENT WOUNDS

A.Yu.Grigoryan\*, A.I.Bezhin, T.A.Pankrusheva, L.V.Zhilyaeva

Kursk State Medical University (KSMU),  
3 Karl Marx str., Kursk 305041, Russian Federation

### Abstract

**Purpose of the study.** To study experimental model of purulent wounds efficiency of the combined effects of benzalkonium chloride and metronidazole immobilized on various bases.

**Materials and methods.** The material was *in vitro* studies and experimental animals (Wistar rats), which was modeled a purulent wound and then divided into 3 groups according to the treatment method with the three studied combinations, each of which contained benzalkonium chloride and metronidazole, the combinations differed in bases, which were polyethylene oxide or sodium salt of carboxymethylcellulose, or polymethylsiloxane polyhydrate. Research methods: in an *in vitro* experiment, growth retardation zones were determined for the most common pathogens of wound infection using the standard disc method. In an *in vivo* experiment the healing process was evaluated by Popov's planimetric method, the contamination of the wounds was studied by sowing the biopsy of wounds on nutrient media with subsequent counting of the grown up colonies. The data were processed statistically, the reliability of the differences was assessed by the Kruskal-Wallis test.

**Results.** All test combinations showed high growth retardation areas for all test strains of microorganisms. Objectively, the highest results were observed with a combination of polyethylene oxide (*Staphylococcus aureus* 30 (29; 30), *Bacillus cereus* 27 (27; 28), *Escherichia coli* 20.5 (20; 21), *Proteus vulgaris* 21.5 (20; 22), *Pseudomonas aeruginosa* 17 (16; 17), *Candida albicans* 25.5 (25; 26)). In determining the healing rate, it was noted that the maximum values in the groups when using combinations based on the sodium salt of carboxymethylcellulose and polymethylsiloxane polyhydrate occurred on day 1–3 (29.6 (27.6; 31) and 20.2 (18.8; 24.2) mm<sup>2</sup>/day, respectively), and in the group using a combination on polyethylene oxide — for 3–5 days (20.6 (17.3; 22.8) mm<sup>2</sup>/day).

**Conclusion.** Our studies have shown the high antimicrobial activity of all the developed combinations for all the strains of microorganisms studied. It is also possible to recommend combinations on polyethylene oxide and sodium salt of carboxymethylcellulose for further preclinical studies at all times of treatment, and a combination based on polymethylsiloxane polyhydrate only in the first phase of the wound process.

### Keywords:

purulent-inflammatory process, purulent wound, wound healing, polyethylene oxide, carboxymethylcellulose, polymethylsiloxane polyhydrate, benzalkonium chloride, metronidazole

### For citation

Grigoryan A.Yu., Bezhin A.I., Pankrusheva T.A., Zhilyaeva L.V. New methods of local medical treatment of purulent wounds. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 56-63. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-5>

### For correspondence

Arsen Yu. Grigoryan – Cand. Sci. (Med.), associate professor of operative surgery and topographic anatomy, Kursk State Medical University (KSMU)  
Address: 3 Karl Marx str., Kursk 305041, Russian Federation  
E-mail: arsgrioryan@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>  
SPIN: 3090-4890, AuthorID: 680257

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

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



Неизменно высокая частота гнойно-воспалительных процессов мягких тканей в структуре хирургической патологии указывает на нерешенность данной проблемы [1, 2]. Причин тому несколько: поздняя обращаемость пациентов с повреждениями кожных покровов (как правило, люди обращаются за помощью с запущенными гнойными ранами), бесконтрольное применение антибактериальных препаратов, способность микроорганизмов — возбудителей раневой инфекции — приспосабливаться к имеющимся лекарственным средствам (антибиотикорезистентность) [3, 4, 5]. В распоряжении врача имеется большое разнообразие лекарственных средств и методик физиотерапевтического воздействия, не обойтись и без средств местного воздействия на рану, особенно в амбулаторной практике [6, 7]. При анализе литературы нами было отмечено, что в офтальмологической, гинекологической, стоматологической практике часто в изолированном виде применяются антисептик бензалкония хлорид и противомикробный препарат метронидазол, однако нет данных об их комбинированном применении на различных основах (носителях лекарственных веществ) [8, 9]. Современные препараты для местного воздействия на рану, в числе прочего, должны обладать хорошей сорбционной активностью, легко наноситься и не травмировать раневую поверхность. Такими основами могут явиться полиэтиленоксид, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, полиметилсилоксана полигидрат и др. [10, 11].

**Цель исследования:** изучить в эксперименте на модели гнойной раны эффективность сочетанного воздействия бензалкония хлорида и метронидазола, иммобилизованных на различных основах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Перед выполнением эксперимента на подопытных животных было проведено исследование *in vitro* по определению антимикробного спектра разработанных комбинаций путем измерения зон задержки роста в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Bacillus cereus* ATCC 10702, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885–653.

Экспериментальные животные (крысы-самцы породы Вистар) были разделены на 3 группы по 36 особей, которым под общим обезболиванием в стерильных условиях была произведена операция по моделированию гнойной раны площадью 250 мм<sup>2</sup> в соответствии с методом П.И.Толстых. В каждой группе ежедневно проводили перевязки с одной из исследуемых комбинаций в течение 14 дней. Протокол экспериментов был составлен в соответствии с соблюдением принципов гуманности по отношению к экспериментальным животным, изложенных в директивах Европейского сообщества и Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.11.2013 г., протокол № 2.

После проведения фармакотехнологических исследований различных составов мы отобрали следующие оптимальные комбинации для экспериментальной апробации.

1. Бензалкония хлорид — 0,02 г; метронидазол — 1,0 г; полиэтиленоксид М.м. 400–80,0 г; полиэтиленоксид М.м. 1500–20,0 г (Патент РФ на изобретение № 2542373) (группа БХ–М–ПЭО).

**Таблица 1. Зона задержки роста в мм, n=6, Me (25; 75)**  
**Table 1. The zone of growth inhibition in mm, n=6, Me (25; 75)**

| Исследуемый состав /<br>The composition under study | БХ-М-ПЭО /BC-M-PEO | БХ-М-NaKMЦ /<br>BC-M-NaCMC | БХ-М-ПП /BC-M-PP |
|-----------------------------------------------------|--------------------|----------------------------|------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-P            | 30 (29; 30) *      | 26 (26; 27)                | 27,5 (27; 28)    |
| <i>Bacillus cereus</i> ATCC 10702                   | 27 (27; 28) *      | 23 (22; 23)                | 25 (25; 25)      |
| <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922                  | 20,5 (20; 21)      | 19,5 (19; 20) ***          | 23 (23; 24)      |
| <i>Proteus vulgaris</i>                             | 21,5 (20; 22)      | 20 (20; 21)                | 20,5 (20; 22)    |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027             | 17 (16; 17)        | 12 (12; 13) ***            | 18,5 (18; 19)    |
| <i>Candida albicans</i> ATCC 885-653                | 25,5 (25; 26) *    | 23,5 (23; 24)              | 24,5 (24; 25)    |

Примечание: \* $p < 0,05$  при сравнении первого состава со вторым; \*\* $p < 0,05$  при сравнении первого состава с третьим; \*\*\* $p < 0,05$  при сравнении второго состава с третьим.

Note: \* $p < 0.05$  when comparing the first composition with the second; \*\* $p < 0.05$  when comparing the first composition with the third; \*\*\* $p < 0.05$  when comparing the second composition with the third.

2. Бензалкония хлорид — 0,02 г; метронидазол — 1,0 г; натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы — 4,0 г; вода очищенная — до 100,0 г (группа БХ–М–НаКМЦ).

3. Бензалкония хлорид — 0,02 г; метронидазол — 1,0 г; полиметилсилоксана полигидрат — 4,0 г; вода очищенная — до 100,0 г (группа БХ–М–ПП).

Антимикробный спектр разработанных комбинаций был изучен методом стандартных дисков на плотных питательных средах. Планиметрические характеристики высчитывали по методу Л.Н. Поповой (площадь ран (S), процент уменьшения площади ран (формула 1), скорость заживления (формула 2)).

Процент уменьшения площади ран (ПУП) от исходного размера высчитывали по формуле:

$$\text{ПУП} = \frac{S_0 - S}{S_0} \times 100\%, (1)$$

где  $S_0$  — исходный средний уровень площади на начало лечения, мм<sup>2</sup>;

S — средняя площадь ран на момент измерения, мм<sup>2</sup>.

Скорость заживления ран (СЗ), т.е. процент уменьшения площади раны за сутки, высчитывали по формуле:

$$\text{СЗ} = \frac{\text{ПУП}_1 - \text{ПУП}_0}{T}, (2)$$

где  $\text{ПУП}_1$  — процент уменьшения площади ран от исходной на момент измерения;

$\text{ПУП}_0$  — процент уменьшения площади ран при предыдущем измерении;

T — число дней между измерениями.

Бактериологическое исследование проводилось путем посева суспензированного участка раны на плотной питательной среде газонным способом, после чего производили подсчет выросших колоний.

Результаты обработаны статистически с помощью пакета Microsoft Excel 2010 и Statistica v. 6.0. Количественные признаки представляли в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me (25;75)). При множественном сравнении трех независимых выборок использовали критерий Kruskal–Wallis test. Критический уровень статистической значимости принят  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе результатов по определению зон задержки роста исследуемых комбинаций было отмечено, что все они показали высокие результаты в отношении всех исследуемых тест-штаммов микроорганизмов. Наиболее слабые зоны задержки роста были отмечены в отношении *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027. Результаты сравнения исследуемых комбинаций между собой представлены в таблице 1.

Также следует отметить, что самые широкие зоны задержки роста во всех исследуемых комби-

**Таблица 2. Планиметрические изменения ран, Me (25; 75)**  
**Table 2. Planimetric changes of wounds, Me (25; 75)**

| Группа / Group                                | БХ-М-ПЭО / ВС-М-РЕО                    |                     | БХ-М-НаКМЦ / ВС-М-НаСМС.              |                       | БХ-М-ПП / ВС-М-РР.                    |                   |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------|---------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|-------------------|
|                                               | S раны, мм <sup>2</sup> / wound S, mm2 | ПУП, % / PUP, %     | S раны, мм <sup>2</sup> / wound S mm2 | ПУП, % / PUP, %       | S раны, мм <sup>2</sup> / Wound S mm2 | ПУП, % / PUP, %   |
| 1-е сутки (n=36) / 1 <sup>st</sup> day (n=36) | 250 (248; 250)                         |                     | 249,5 (248;250)                       |                       | 250 (249;250)                         |                   |
| 3-и сутки (n=30) / 3 <sup>rd</sup> day (n=30) | 210 (200; 215) *, **                   | 16 (13,3; 20) *, ** | 99 (95; 112) ***                      | 60,2 (55,2; 62) ***   | 147,5 (129; 153)                      | 40,8 (38,6; 48,4) |
| 5-е сутки (n=24) / 5 day (n=24)               | 103 (99,5; 121) *                      | 58,8 (51,5; 60,1) * | 70 (61; 80) ***                       | 71,9 (67,9; 75,5) *** | 117 (100; 127)                        | 53,1 (49,2; 59,8) |
| 8-е сутки (n=18) / 8 days (n=18)              | 81 (71; 93) *                          | 67,4 (62,8; 71,7) * | 30,5 (28; 37) ***                     | 87,8 (85,2; 88,8) *** | 78 (74; 91)                           | 68,9 (63,6; 70,4) |
| 10-е сутки (n=12) / 10 days (n=12)            | 49 (46; 58) *                          | 80,3 (76,7; 81,6) * | 19,5 (16,5; 22) ***                   | 92,2 (91,2; 93,3) *** | 74,5 (66,5; 84,5)                     | 70,2 (66,1; 73,3) |
| 15-е сутки (n=6) / 15 day (n=6)               | 15 (10; 20) **                         | 93,9 (91,7; 94,8)   | 10 (8; 12) ***                        | 95,9 (95,2; 96,8) *** | 52 (48; 60)                           | 79,2 (76,1; 80,7) |

Примечание: \* $p < 0,05$  при сравнении первой группы со второй; \*\* $p < 0,05$  при сравнении первой группы с третьей; \*\*\* $p < 0,05$  при сравнении второй группы с третьей.

Note: \* $p < 0.05$  when comparing the first group with the second; \*\* $p < 0.05$  when comparing the first group with the third; \*\*\* $p < 0.05$  when comparing the second group with the third.

нациях были в отношении *Staphylococcus aureus*, что является положительным признаком вследствие того, что, по данным литературы, данный микроорганизм занимает первое место по частоте обнаружения в отделяемом из ран [1, 7, 8].

В таблицах 2 и 3 представлены результаты планиметрии ран у экспериментальных животных. На 1-е сутки площадь ран во всех группах была сопоставима и составила около 250 мм<sup>2</sup>, с течением времени происходило уменьшение площади и увеличение ПУП ран. В группе БХ-М-ПЭО максимальная скорость заживления пришлась на 3–5-е сутки исследования, а в группах БХ-М-НаКМЦ и БХ-М-ПП — на 1–3-и сутки эксперимента. Однако к 15-м суткам худший результат был отмечен в группе БХ-М-ПП, где площадь ран составила 52 (48;60) мм<sup>2</sup>, что превосходило результаты в группах БХ-М-ПЭО и БХ-М-НаКМЦ в 3,5 и 5,2 раза соответственно (различия статистически достоверны).

Обсемененность ран у экспериментальных животных на 1-е сутки составила в среднем

14,2×10<sup>7</sup> КОЕ/г. В процессе лечения происходил процесс снижения обсемененности ран (табл. 4). Наиболее медленно данный процесс проходил в группе БХ-М-ПП, различия с двумя другими группами статистически достоверны. Между группами БХ-М-ПЭО и БХ-М-НаКМЦ статистически значимых отличий выявлено не было. На 8-е сутки наблюдения разница по обсемененности ран между группами БХ-М-ПЭО и БХ-М-ПП составила 41,7, между группой БХ-М-НаКМЦ и БХ-М-ПП — 40,7. К 10-м суткам данные различия составили 94,9 и 37,6 раза соответственно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антисептик бензалкония хлорид является четвертичным аммониевым соединением, он снижает поверхностное натяжение на границе раздела двух сред, притягивает отрицательно заряженные частицы, в том числе и микроорганизмы, приво-

**Таблица 3. Скорость заживления ран у экспериментальных животных в процессе лечения, мм<sup>2</sup>/сут, Ме (25; 75)**  
**Table 3. The rate of wound healing in experimental animals during treatment, mm<sup>2</sup>/day Me (25; 75)**

| Группа / Group                         | БХ-М-ПЭО / ВС-М-РЕО     | БХ-М-НаКМЦ / ВС-М-НаСМС | БХ-М-ПП / ВС-М-ПП |
|----------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
| 1–3-и сутки (n=30) / 1–3 days (n=30)   | 8,4 (6,1; 10) *. **     | 29,6 (27,6; 31) ***     | 20,2 (18,8; 24,2) |
| 3–5-е сутки (n=24) / 3–5 days (n=24)   | 20,6 (17,3; 22,8) *. ** | 6,2 (3,5; 7,6)          | 5,2 (-0,2; 9,3)   |
| 5–8-е сутки (n=18) / 5–8 days (n=18)   | 4 (3,3; 6)              | 4,5 (3,4; 5,7)          | 3 (2; 4,9)        |
| 8–10-е сутки (n=12) / 8–10 days (n=12) | 7 (3,1; 10,7) *. **     | 1,5 (1,3; 2,7)          | 1,7 (-1,6; 3,5)   |
| 10–15-е сутки (n=6) / 10–15 days (n=6) | 2,7 (2,2; 3,9) *        | 0,6 (0,3; 0,6)          | 1,4 (1,1; 1,6)    |

Примечание: \**p*<0,05 при сравнении первой группы со второй; \*\**p*<0,05 при сравнении первой группы с третьей; \*\*\**p*<0,05 при сравнении второй группы с третьей.

Note: \**p*<0.05 when comparing the first group with the second; \*\**p*<0.05 when comparing the first group with the third; \*\*\**p*<0.05 when comparing the second group with the third.

**Таблица 4. Динамика обсемененности ран, КОЕ/г, Ме (25; 75)**  
**Table 4. Dynamics of contamination of wounds, CFU/g, Me (25; 75)**

| Группа / Group                                                    | Срок наблюдения, сут / Observation period, day |                                       |                                       |                                      |                                    |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
|                                                                   | 1                                              | 3                                     | 5                                     | 8                                    | 10                                 |
| <i>n</i> =6 (в каждом исследовании) / <i>n</i> =6 (in each study) |                                                |                                       |                                       |                                      |                                    |
| БХ-М-ПЭО / ВС-М-РЕО                                               | 14,2<br>(13,9; 14,5)×10 <sup>7</sup>           | 7,9<br>(7,5; 10,1)×10 <sup>6**</sup>  | 7,1<br>(6,8; 8,4)×10 <sup>5**</sup>   | 8,3<br>(6,7; 10,2)×10 <sup>4**</sup> | 9,9<br>(9,5; 11)×10 <sup>3**</sup> |
| БХ-М-НаКМЦ / ВС-М-НаСМС                                           | 14,1<br>(14,1; 14,2)×10 <sup>7</sup>           | 8,5<br>(8,1; 10,7)×10 <sup>6***</sup> | 10,2<br>(9,5; 11,3)×10 <sup>5</sup>   | 8,5<br>(5,8; 9,5)×10 <sup>4***</sup> | 25<br>(21,9; 35)×10 <sup>3</sup>   |
| БХ-М-ПП / ВС-М-ПП                                                 | 14,4<br>(13,9; 14,8)×10 <sup>7</sup>           | 15,8<br>(15,4; 16,2)×10 <sup>6</sup>  | 93,2<br>(87,4; 102,5)×10 <sup>5</sup> | 34,6<br>(25,8; 45,2)×10 <sup>5</sup> | 94<br>(80,5; 106)×10 <sup>4</sup>  |

Примечание: \**p*<0,05 при сравнении первой группы со второй; \*\**p*<0,05 при сравнении первой группы с третьей; \*\*\**p*<0,05 при сравнении второй группы с третьей.

Note: \**p*<0.05 when comparing the first group with the second; \*\**p*<0.05 when comparing the first group with the third; \*\*\**p*<0.05 when comparing the second group with the third.

дит к повреждению мембран клеток, денатурации внутриклеточных белков, нарушению процессов обмена веществ в клетках, обеспечивая выход жизненно важных компонентов в межклеточное пространство, что в конечном счете приводит к гибели микроорганизмов [12]. Таким образом, раствор с бензалкония хлоридом существенно снижает критическую концентрацию мицеллообразования, что позволяет ему проявлять высокую поверхностную активность при низких концентрациях и обеспечивать интимный контакт препарата с биологическими объектами за счет более эффективного смачивания и растекания [13]. Однако широко применяющийся в офтальмологической практике бензалкония хлорид не лишен и отрицательных качеств, так, в последние годы отмечается его пагубное воздействие на роговицу и конъюнктиву глаз [12, 14]. Несмотря на это, бензалкония хлорид продолжает широко применяться в комбустиологической практике [8].

Установлено, что бензалкония хлорид, введенный в мазевую основу, состоящую из сплава макроголов, проявляет ярко выраженную антимикробную активность как к патогенным грибам, так и к бактериям, что также нашло подтверждение в наших исследованиях. Кроме того, по литературным данным, имеется опыт создания многокомпонентных лекарственных средств (мазей) на основе полиэтиленоксида с бензалкония хлоридом и антибиотиками [9, 10, 11], где авторы показывают выраженную антимикробную активность в отношении штаммов микроорганизмов, что объясняется достаточно высоким высвобождением бензалкония хлорида из основы мази и выраженным бактерицидным действием последнего, что соотносится с полученными нами данными при сочетании бензалкония хлорида с метронидазолом.

В свою очередь, метронидазол широко используется в хирургической практике (при перитонитах,

гангренах, послеоперационных гнойных осложнениях) в качестве профилактики и лечения анаэробной инфекции, особенно при полимикробных инфекциях. По данным статистического анализа многопрофильных стационаров по затратам на антибактериальные препараты, метронидазол стабильно входит в топ самых востребованных [15, 16, 17].

Многие авторы при выборе основы для будущих лекарственных препаратов останавливаются на полиэтиленоксидных сплавах, карбоксиметилцеллюлозе или ее натриевой соли, пропиленгликоле, поливиниловом спирте. Мы в нашем исследовании использовали, помимо традиционных основ (полиэтиленоксид и натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы), еще и полиметилсилоксана полигидрат, сведения о его применении в комбинации с антисептиком бензалкония хлоридом и противомикробным препаратом метронидазолом отсутствуют.

Таким образом, применение *in vitro* и в эксперименте разработанных нами комбинаций обнаружило широкие зоны задержки роста в отношении наиболее распространенных штаммов микроорганизмов, вызывающих гнойно-воспалительный процесс мягких тканей. В исследованиях *in vivo* на модели гнойной раны в эксперименте была показана их способность сокращать микробную обсемененность и приводить к скорейшему заживлению ран. Следует отметить, что комбинации на полиэтиленоксиде и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы показали более стабильный результат на протяжении всего срока наблюдения и лечения. Комбинацию же на основе полиметилсилоксана полигидрата можно рекомендовать для использования лишь в первую фазу (первые 3 сут в нашем исследовании) раневого процесса. Данные настоящего исследования можно применять для дальнейших изысканий и доклинических испытаний в области местного лечения гнойных ран.

#### Участие авторов:

Григорьян А.Ю. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций, сбор, анализ и интерпретация данных, выполнение эксперимента, подготовка статьи.

Бежин А.И. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

Панкрушева Т.А. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование, техническое редактирование.

Жилиева Л.В. – сбор, анализ и интерпретация данных, выполнение эксперимента, обработка материала.

#### Authors contribution:

Grigoryan A.Yu. – research concept and design, text writing, material processing, technical editing, preparation of a bibliography, preparation of illustrations, collection, analysis and interpretation of data, execution of the experiment, preparation of the article.

Bezgin A.I. – research concept and design, scientific editing.

Pankrusheva T.A. – research concept and design, scientific editing, technical editing.

Zhilyaeva L.V. – collection, analysis and interpretation of data, performing experiment, processing of the material.

## Список литературы

1. Ниязов Б. С., Абдылдаев Н. К., Ниязова С. Б., Уметалиев Ю. К., Эраалиев Б. А., Асанова Н. А. Оценка эффективности лечения гнойных ран мягких тканей с применением 10% антисептического препарата повидон-йод, в период адаптации к высокогорью. Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. 2017; (6): 182–186.
2. Chiang N, Rodda OA, Sleigh J, Vasudevan T. Effects of topical negative pressure therapy on tissue oxygenation and wound healing in vascular foot wounds. *Journal of Vascular Surgery*. 2017 Aug 1; 66(2): 564–571. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.02.050>
3. Yan D, Liu S, Zhao X, Bian H, Yao X, Xing J, et al. Recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor in deep second-degree burn wound healing. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(22): 6881. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000006881>
4. Карпушкина П. И., Авдеева Н. А., Пигачёв А. В., Шамрова Е. А. Комплексное лечение гнойно-деструктивных поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом. Научный медицинский вестник. 2017; 1(7): 51–58. <https://doi.org/10.17117/nm.2017.01.051>
5. Краснолуцкая В. Н., Сесорова Д. В. Современные подходы к лечению гнойных ран. Центральный научный вестник. 2017; 2(5 (22)): 10–12.
6. Терсков Д. В., Черданцев Д. В., Дятлов В. Ю., Коваленко А. А. Эволюция применения отрицательного давления для лечения ран. Современные проблемы науки и образования. 2016; (3): 135.
7. Гринцов А. Г., Вороной А. Л., Миронова Ю. В., Луценко Ю. Г., Пилюгин Г. Г., Ахrameев В. Б. и др. Сравнительный анализ применения различных физических факторов в первой фазе раневого процесса. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2017; 2(2–3): 221–225.
8. Бутрин Я. Л., Чмырёв И. В. Сравнительная характеристика различных методов лечения глубоких ожогов лица. Вестник российской военно-медицинской академии. 2017; 3(59): 56–62.
9. Сенишин В. И. Влияние гиалуроната натрия на патохимические процессы переднего отдела глаза при применении капель с консервантом бензалкония хлоридом. Офтальмологический журнал. 2016; 4(471): 20–22.
10. Ерофеева Л. Н., Панкрушева Т. А., Чекареева М. С., Маравина И. Н., Автина Т. В., Автина Н. В. Исследования кафедры фармацевтической технологии по разработке полимерных лекарственных пленок. Медицинская наука и образование Урала. 2017; 18(4 (92)): 179–183.
11. Безусова Н. И., Цунтигагомедова П. Н., Климкина Е. А. Изучение современной номенклатуры мазей для лечения ран и ожогов. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2019; 1(51): 43–44.
12. Терещенко А. В., Белый Ю. А., Тахчиди Е. Х., Новиков С. В., Майчук Н. В., Усанова Г. Ю. Экспериментальное исследование влияния 0,1% раствора бензалкония хлорида на состояние роговицы у кроликов. Вестник оренбургского государственного университета. 2015; 12(187): 238–243.
13. Гайдамака Т. Б., Сенишин В. И., Рафалюк С. Я. Влияние консерванта глазных капель бензалкония хлорида на состояние лизосомальных мембран тканей переднего отдела глаза. Офтальмология. Восточная Европа. 2015; 2(25): 49–55.
14. Суббот А. М., Нестерова Т. В., Габашвили А. Н., Егорова Г. Б., Аверич В. В. Цитотоксичность бензалкония хлорида в составе антиглаукомного препарата в эксперименте на культуре клеток лимба роговицы и возможности ее снижения. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019; 82(7): 33–37. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2019-82-7-33-37>
15. Гостищев В. К., Купченко А. М., Косинец В. А. Антибактериальная терапия в структуре лекарственных средств при лечении пациентов с распространенным перитонитом. Вестник витебского государственного медицинского университета. 2017; 16(6): 51–60. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2017.6.51>
16. Рачина С. А., Захаренков И. А., Белькова Ю. А., Виноградова А. Г., Витязева В. П., Доманская О. В. и др. Одномоментное исследование использования антимикробных препаратов в многопрофильных стационарах Российской Федерации. Клиническая фармакология и терапия. 2017; 26(2): 62–69.
17. Измайлов А. Г., Доброквашин С. В., Волков Д. Е., Пырьков В. А., Закиров Р. Ф., Давлет-Кильдеев Ш. А. и др. Концепция профилактики и лечения послеоперационных раневых осложнений у хирургических больных. Практическая Медицина. 2017; 6(107): 50–54.

## References

1. Niyazov BS, Abdylbaev NK, Niyazova SB, Umetaliyev YuK, Eraaliyev BA, Asanova NA. Evaluation of the efficacy of soft tissues purulent wounds treatment with application of an antiseptic medicine 10% povidone-iodine during drug adaptation period to high altitude. *Bulletin of the Kyrgyz State Medical Academy. IK Ahunbaeva*. 2017; (6): 182–186. (In Russian).
2. Chiang N, Rodda OA, Sleigh J, Vasudevan T. Effects of topical negative pressure therapy on tissue oxygenation and wound healing in vascular foot wounds. *Journal of Vascular Surgery*. 2017 Aug 1; 66(2): 564–571. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.02.050>
3. Yan D, Liu S, Zhao X, Bian H, Yao X, Xing J, et al. Recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor in deep second-degree burn wound healing. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(22): 6881. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000006881>
4. Karpushkina PI, Avdeeva NA, Pigachev AB, Shamrova EA. Comprehensive treatment of purulent destructive lesions of the lower extremities in patients with diabetes. *Scientific Medical Bulletin*. 2017; 1(7): 51–58. (In Russian). <https://doi.org/10.17117/nm.2017.01.051>
5. Krasnolutskaia VN, Sesorova DV. Modern approaches to the treatment of the pus wound. *Central Science Bulletin*. 2017; 2(5 (22)): 10–12. (In Russian).
6. Terskov DV, Cherdantsev DV, Dyatlov VU, Kovalenko AA. Evolution of negative pressure therapy for wound care. *Modern problems of science and education*. 2016; (3): 135. (In Russian).
7. Grintsov AG, Voronoi AL, Mironova YuV, Lutsenko YuG, Pily-



ugin GG, Akhrameev VB, et al. Comparative analysis of various physical factors application in the first phase of wound process. *Bulletin of Urgent and Recovery Surgery*. 2017; 2(2–3): 221–225. (In Russian).

8. Butrin YaL, Chmyrev IV. The comparative characteristics of different methods of treatment of deep burns of the face. *Herald of the Russian Academy of Military Medicine*. 2017; 3(59): 56–62. (In Russian).

9. Senishin VI. Effect of sodium hyaluronate on the pathochemical process in the anterior eye segment when using benzalkonium chloride eye drops in glaucoma patients. *Journal of Ophthalmology*. 2016; 4(471): 20–22. (In Russian).

10. Erofeeva LN, Pankrusheva TA, Chekmareva MS, Maravina IN, Avtina TV, Avtina NV.

Investigations of the pharmaceutical technology department for the development of polymer medical films. *Medical science and education of Ural*. 2017; 18(4 (92)): 179–183. (In Russian).

11. Bezusova NI, Tsuntimagomedova PN, Klimkina EA. The study of the modern nomenclature of ointments for treatment of wounds and burns. 2019; 1(S1): 43–44. (In Russian).

12. Tereshchenko AV, Belyy YuA, Takhchidi EK, Novikov SV, Maychuk NV, Usanova GYu. Experimental study of the effect of a 0.1% solution of benzalkonium chloride on the condition of the cornea in rabbits. *Vestnik Orenburg State University*. 2015; 12(187): 238–243. (In Russian).

13. Gaidamaka TB, Senishin VI, Rafalyuk SY. Influence of preservative benzalkonium chloride on lysosomal membranes of the anterior eye tissues. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2015; 2(25): 49–55. (In Russian).

14. Subbot AM, Nesterova TV, Gabashvili AN, Egorova GB, Averich VV. Experimental Study of the Cytotoxicity of Benzalkonium Chloride as a Component of the Antiglaucoma Preparation on the Culture of Corneal Limbal Cells and the Possibility of Cytotoxicity Reduction. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2019; 82(7):33–37. (In Russian). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2019-82-7-33-37>

15. Gostishchev VK, Kupchenko AM, Kosinets VA. Antibacterial therapy in the structure of medicines used in the treatment of patients with generalized peritonitis. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2017; 16(6): 51–60. (In Russian). <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2017.6.51>

16. Rachina SA, Zakharenkov IA, Belkova YuA, Vinogradova AG, Vityazeva VP, Domanskaya OV, et al. Point prevalence survey of antimicrobial utilization in Russian multi-field hospitals. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2017; 26(2): 62–69. (In Russian).

17. Izmailov AG, Dobrokvashin SV, Volkov DE, Pyrkov VA, Zakirov RF, Davlet-Kildeev SA, et al. Concept of prevention and treatment of postoperative wound complications in surgical patients. *Practical Medicine*. 2017; 6(107): 50–54. (In Russian).

#### Информация об авторах:

Григорьян Арсен Юрьевич\* – к.м.н., доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>, SPIN: 3090-4890, Author ID: 680257

Бежин Александр Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3776-9449>, SPIN: 1250-5549, Author ID: 685598

Панкрушева Татьяна Александровна – д.фарм.н., профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1693-1892>, SPIN: 4473-2364, Author ID: 680269

Жилиева Людмила Владимировна – к.м.н., старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0390-4155>, SPIN: 1726-8119, Author ID: 679128

#### Information about authors:

Arsen Yu. Grigoryan\* – Cand. Sci. (Med.), associate professor of operative surgery and topographic anatomy Kursk State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>, SPIN: 3090-4890, AuthorID: 680257

Alexander I. Bezhin – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of operative surgery and topographic anatomy Kursk State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3776-9449>, SPIN: 1250-5549, AuthorID: 685598

Tatyana A. Pankrusheva – doctor of pharmaceutical science, professor, head of the department of pharmaceutical technology Kursk State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1693-1892>, SPIN: 4473-2364, AuthorID: 680269

Ludmila V. Zhilyaeva – Cand. Sci. (Med.), senior lecturer of the department of microbiology, virology, Immunology Kursk State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0390-4155>, SPIN: 1726-8119, AuthorID: 679128



## УСЛОВИЯ ОПТИМИЗАЦИИ КАЧЕСТВА ЭКСТРЕННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ИХ ОБСЛЕДОВАНИИ И ЛЕЧЕНИИ В УЗКОПРОФИЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

И.М.Хохлова<sup>1,3</sup>, В.Б.Кожевников<sup>1,2</sup>, К.Н.Мовчан<sup>2,3</sup>, Б.С.Артюшин<sup>3\*</sup>, Е.В.Барташевич<sup>3</sup>,  
А.В.Жарков<sup>3</sup>, Е.В.Железный<sup>3</sup>

1. СПб ГБУЗ «Городская больница №14», 198099, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Косинова, д. 19
2. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
3. СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», 198095, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Шкапина, д. 3

### Резюме

**Цель исследования.** Продемонстрировать сложности объективной интерпретации сведений об оказании медицинской помощи (МП) больным терминальными стадиями атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей (НК).

**Материалы и методы.** Изучены результаты лечения более чем 29 тыс. пациентов одного из узкопрофильных стационаров (УзПС) Санкт-Петербурга, в котором основное направление деятельности сотрудников — обследование пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей (в частности, критической ишемией нижних конечностей — КИНК).

**Результаты.** Констатируется, что, несмотря на безусловные успехи в оказании МП больным КИНК, высокая частота неудовлетворительных результатов лечения этой категории пациентов сохраняется (в 2017 г. среди 685 пациентов специализированного отделения УзПС показатели удельного веса случаев выполнения высоких ампутаций НК и летальности соответственно составили 11,7% (80) и 2,6% (18)). На клинических примерах продемонстрировано, что выраженная коморбидность больных КИНК и тяжесть их общего состояния (в сочетании с организационными сложностями в оказании им МП в условиях УзПС) способствуют формированию осложнений (вплоть до летальных исходов) не только основного, но и сопутствующих заболеваний. Затруднения в предоставлении МП надлежащего качества при жизнеугрожающих состояниях пациентам УзПС в случаях КИНК обуславливают необходимость шире осуществлять взаимодействие специалистов узко- и многопрофильных стационаров в рамках службы ургентной хирургии.

**Заключение.** При создании специализированных подразделений, в частности центров по сохранению НК, вне многопрофильных лечебно-профилактических учреждений должны быть предусмотрены возможности регламентированного привлечения консультантов должного уровня в узкопрофильные медицинские организации с обоснованным алгоритмом маршрутизации больных в случаях необходимости их экстренной регоспитализации в другие лечебно-профилактические учреждения.

### Ключевые слова:

узкопрофильный стационар, критическая ишемия нижних конечностей, ампутация нижних конечностей, качество медицинской помощи, полиморбидность, регоспитализация

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Хохлова И.М., Кожевников В.Б., Мовчан К.Н., Артюшин Б.С., Барташевич Е.В., Жарков А.В., Железный Е.В. Условия оптимизации качества экстренной хирургической помощи пациентам с критической ишемией нижних конечностей при их обследовании и лечении в узкопрофильной медицинской организации. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 64–74. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-6>

### Для корреспонденции

Артюшин Борис Сергеевич — к.м.н., доцент, врач-методист сектора по экспертизе качества медицинской помощи СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Адрес: 198095, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Шкапина, д. 30

E-mail: [artyushin\\_boris@mail.ru](mailto:artyushin_boris@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2734-1641>

SPIN: 5749-8921, Author ID: 873386

Researcher ID: F-1622-2019

Scopus Author ID: 57208254349

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

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

Получено 20.02.2020, Рецензия (1) 23.03.2020, Рецензия (2) 24.03.2020, Принята к печати 24.06.2020

## ORGANIZATIONAL PROBLEMS AND POSSIBLE WAYS OF ITS RESOLVE WHEN PROVIDING EMERGENCY SURGICAL CARE TO PATIENTS WITH COMORBID STATUS IN A HIGHLY SPECIALIZED MEDICAL INSTITUTION

I.M.Khokhlova<sup>1,3</sup>, V.B.Kozhevnikov<sup>1,2</sup>, K.N.Movchan<sup>2,3</sup>, B.S.Artyushin<sup>3\*</sup>, E.V.Bartashevich<sup>3</sup>,  
A.V.Zharkov<sup>3</sup>, E.V.Zheleznyi<sup>3</sup>

1. Saint Petersburg City Hospital No. 14,  
19 Kosinova str., Saint Petersburg 198099, Russian Federation
2. North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov,  
41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015, Russian Federation
3. Medical Informational and Analytical Center,  
30 Shkapina str., Saint Petersburg 198095, Russian Federation

### Abstract

**Purpose of the study.** To demonstrate the difficulties of objective interpretation of providing medical care to patients with critical limb ischemia.

**Materials and methods.** The results of treatment of more than 29 thousand patients of one of the highly specialized medical organizations of St. Petersburg were studied, in which the main activity of the staff is the examination of patients with surgical infection of soft tissues (particularly, the critical limb ischemia).

**Results.** It has been ascertained that, despite the unconditional success of providing medical care to patients with critical limb ischemia, a high frequency of unsatisfactory treatment results for this category of patients remains (in 2017, among 685 patients of the specialized department of the highly specialized medical organization, the proportion of cases of performing high amputations of limbs and mortality, respectively, was 11,7% (80) and 2,6% (18)). It has been demonstrated on clinical examples that the pronounced comorbidity of critical limb ischemia patients and the severity of their general condition (combined with organizational difficulties in providing them with providing medical care in conditions of highly specialized medical organization) contribute to the formation of complications (up to lethal outcomes) of not only the underlying, but also concomitant diseases. Difficulties in providing medical care of adequate quality in life-threatening conditions for patients of highly specialized medical organization in cases of critical limb ischemia necessitate a wider interaction between specialists in narrow and multidisciplinary hospitals as part of the emergency surgery service.

**Conclusion.** When creating specialized medical centers outside of multidisciplinary medical institutions, the possibilities should be provided for the regulated involvement of highly professional consultants with a reasonable algorithm for routing patients in cases of the need for their emergency re-hospitalization to other medical institutions.

### Keywords:

highly specialized medical organization, critical limb ischemia, amputation of the limb, quality of medical care, polymorbidity, rehospitalization

### For citation

Khokhlova I.M., Kozhevnikov V.B., Movchan K.N., Artyushin B.S., Bartashevich E.V., Zharkov A.V., Zheleznyi E.V. Organizational problems and possible ways of its resolve when providing emergency surgical care to patients with comorbid status in a highly specialized medical institution. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 64–74. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-6>

### For correspondence

Boris S. Artyushin – Cand. Sci. (Med.), associate Professor, methodologist of the sector for the examination of the medical care quality Medical informational and analytical center, Saint Petersburg, Russian Federation.

Address: 30 Shkapina str., Saint Petersburg 198095, Russian Federation

E-mail: [artyushin\\_boris@mail.ru](mailto:artyushin_boris@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2734-1641>

SPIN: 5749-8921, AuthorID: 873386

ResearcherID: F-1622-2019

Scopus Author ID: 57208254349

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

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

Received 20.02.2020, Review (1) 23.03.2020, Review (2) 24.03.2020, Accepted 24.06.2020

## ВВЕДЕНИЕ

Трофические изменения мягких тканей нижних конечностей (НК) обуславливаются преимущественно поражением их артериального русла (облитерирующим атеросклерозом артерий НК — ОАСНК или синдромом диабетической стопы — СДС). В настоящее время эти патологические состояния предлагается объединять в нозологическую группу, определяемую как «критическая ишемия нижних конечностей» — КИНК [1, 2]. Медицинская помощь (МП) данной категории пациентов традиционно предоставляется в отделениях сосудистой хирургии медицинских организаций (МО). Однако в современной медицинской практике отчетливо проявляется тенденция к организации специализированных подразделений, обозначаемых как «Центры по сохранению конечностей» — ЦСК [3]. Подобные структуры организационно формируются как оперативные (на функциональной основе) в бюджетных учреждениях здравоохранения с разным уровнем укомплектованности кадрами и неоднозначной технической вооруженностью. Одна из особенностей больных группы КИНК — преобладание среди пациентов людей преимущественно старшей возрастной группы [4]. Кроме того, у пациентов с КИНК, как правило, констатируются мультифокальный характер сосудистого поражения и выраженный полиморбидный фон сопутствующей патологии [5]. Как конкурирующие, так и сопутствующие патологические состояния, верифицируемые у пациентов наряду с основным заболеванием сосудов, нередко протекают остро или хронически, неосложненно или с осложнениями, с явными симптомами или атипичной клинической картиной [6]. Оказание МП больным КИНК сопровождается постоянным риском декомпенсации как основного, так и сопутствующих заболеваний, что подразумевает незамедлительное привлечение к участию в лечебном процессе спе-

циалистов соответствующего профиля. Последнее порой трудновыполнимо в условиях узкопрофильного стационара (УзПС). Данное обстоятельство обуславливает необходимость экстренного перевода пациентов в многопрофильный стационар (МнПС), что, в свою очередь, нередко сопровождается значительным риском для жизни больных [7].

**Цель исследования:** оценить возможности реализации (оптимизации) экстренной хирургической помощи пациентам узкопрофильной медицинской организации, госпитализированным в связи с КИНК, в плане предоставления им других видов медицинских пособий по причине декомпенсации сопутствующих заболеваний.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты обследования и лечения в 2010–2018 гг. 69 320 пациентов одного из УзПС Санкт-Петербурга — ГБУЗ «Городская больница № 14» (СПбГБ14), в которой МП целенаправленно оказывается больным хирургической инфекцией мягких тканей, обусловленной преимущественно осложненным течением СДС и КИНК (табл. 1).

В анализируемый период коечная мощность СПбГБ14 составила 301 место. Численность контингента пациентов, госпитализированных в связи с патологическими состояниями по профилям «гнояная хирургия» и «сосудистая хирургия», возрастала: если в 2013 г. МП оказана 13 тыс. больных нозологиями данных видов, то в 2018 г. — уже почти 19 тыс. пациентам, среди которых не менее 1 тыс. человек на лечение в СПбГБ14 в ургентном порядке переведены из других стационаров города. С диагнозом ОАСНК с 2010 по 2018 гг. госпитализированы 6346 больных. Хирургическая помощь в СПбГБ14 до 2014 г. осуществлялась исключительно в объеме высоких ампутаций НК (АНК) (с 2012 г. — 3552 случая).

**Таблица 1. Основные статистические показатели оказания МП больным КИНК и СДС в СПбГБ14 в 2010–2018 гг.**

**Table 1. Main statistical indicators of providing medical care (MC) to patients with critical limb ischemia (CLI) and diabetic foot syndrome (DFS) in Saint Petersburg City Hospital No. 14 (SPbCH14) in 2010–2018**

| Число пациентов, госпитализированных по поводу / Number of patients hospitalized for | Количественные параметры, годы / Quantitative parameters, years |      |      |      |      |      |      |       |      | Всего / The total of |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|-------|------|----------------------|
|                                                                                      | 2010                                                            | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017  | 2018 |                      |
| Болезни системы кровообращения (БСК) / diseases of the circulatory system            | 428                                                             | 398  | 428  | 369  | 790  | 943  | 1035 | 1211  | 1021 | 6623                 |
| Из них с СДС и КИНК / Of them with DFS and CLI                                       | 428                                                             | 398  | 428  | 369  | 711  | 898  | 976  | 1 151 | 987  | 6346                 |
| Всего / The total of                                                                 | 9217                                                            | 8303 | 7898 | 7787 | 7944 | 7631 | 6957 | 6851  | 6732 | 69320                |

С февраля 2014 г. в СПбГБ14 на функциональной основе организован Городской ЦСК, главной целью которого является снижение частоты случаев выполнения АНК у больных СДС и ОАСНК. С 2014 по 2018 гг. МП в ЦСК СПбГБ14 оказана более чем 2 тыс. пациентов.

Одной из главных особенностей работы ЦСК в отличие от «типовых» отделений сосудистой хирургии оказывается мультидисциплинарный подход, который подразумевает взаимодействие нескольких специалистов: сосудистого, эндоваскулярного, общего хирургов, терапевта, эндокринолога, предполагающее максимально эффективное лечебное воздействие на пациентов, как правило, характеризующихся выраженной коморбидностью. Общая схема указанного подхода представлена на рис. 1.

В структурном плане ЦСК представляет собой совокупность следующих подразделений стационара: приемное отделение, отделения осложнений сахарного диабета и осложнений облитерирующего атеросклероза, подразделения гнойной хирургии, сосудистой хирургии с отделением рентген-хирургических методов диагностики и лечения (рис. 2).

Частота выполнения реконструктивных хирургических вмешательств на артериях НК у больных КИНК с 2015 по 2018 гг. колебалась в пределах 746–874 реваскуляризации, в среднем — 832,5 в год. Соотношение эндоваскулярных и открытых операций на артериях ног составило 71,2 и 28,8% соответственно.

На примере двух клинических наблюдений продемонстрировано, что выраженная коморбидность больных КИНК и тяжесть их общего состояния (в сочетании с организационными сложностями в оказании им МП в условиях УзПС) нередко могут способствовать появлению осложнений как основного, так и сопутствующих заболеваний.

Статистическая обработка материалов осуществлялась посредством пакета прикладных программ Microsoft Excel.



Рис. 1. Схема взаимодействия специалистов при оказании МП больным КИНК в рамках мультидисциплинарного подхода

Fig. 1. the Scheme of interaction of specialists in providing MC to patients with CLI in the framework of a multidisciplinary approach

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целенаправленная госпитализация больных СДС и ОАСНК в СПбГБ14 и использование при оказании им МП современных методов лечения по единым критериям позволили значительно улучшить результаты обследования и лечения пациентов: в 2014–2018 гг. в ЦСК констатирован рост показателей хирургической деятельности в плане восстановления кровотока в НК. Если в 2014 г. осуществлены 275 хирургических коррекций артериального русла, то в 2018 г. — уже более 500. За весь период наблюдения число случаев реваскуляризации НК составило 2230 операций, при соотношении открытых и внутрисосудистых вмешательств на артериях НК 7:3 соответственно. Использование современных ангиохирургических технологий в СПбГБ14 способствовало снижению частоты осуществления высоких АНК: с 456 в 2014 г. до 323 в 2018 г. (рис. 3).

На примере показателей работы одного из отделений ЦСК СПбГБ14 (по оказанию МП больным СДС) также становится возможным констатировать существенное увеличение числа случаев выполнения реваскуляризирующих операций (со 125 в 2014 г. до 234 в 2017 г.) при устойчивой тенденции снижения показателей частоты проведения АНК с 1209 в 2014 г. до 364 в 2017 г. и летальности с 4,2 до 2,6% (табл. 2).

Несмотря на осторожный оптимизм, основанный на успешном преодолении проблем при лечении в ЦСК пациентов с расстройствами кровообращения в НК, параметры летальности у этой категории больных сохраняются высокими. Последнее обуславливается рядом особенностей. Прежде всего — преобладанием в структуре пациентов людей пожилого и старческого возраста, что, как известно, и отмечается среди больных КИНК. Очевиден и эпидемический рост заболеваемости населения сахарным диабетом и его осложнениями, в том числе СДС. Кроме этого, больные КИНК нередко вынуждены длительно пребывать в режиме госпитализации с осуществлением им, кроме разных лечебных процедур консервативной направленности, многократных операций (серии этапной некрэктомии, очередные повторные хирургические обработки в зоне инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства). Последнее нередко оказывается следствием сложных операций, перенесенных пациентами в прошлом, а также обуславливается высокой частотой сопутствующих заболеваний инфекционного генеза (в том числе ВИЧ, гепатит). Особенности течения заболевания у больных КИНК существенным образом сказываются на качестве их обследования, в частности, в плане верификации осложнений со-



путствующих заболеваний. В таких случаях закономерно происходит снижение качества МП (КМП), что оказывается поводом к тем или иным нареканиям со стороны пациентов или их представителей. В качестве демонстрации подобных явлений представлены данные о 2 клинических наблюдениях.

### Описание клинического случая 1

Пациент В., 64 года. Житель Ленинградской области. Страдает сахарным диабетом (СД) 2 типа. 30.05.2017 г. самостоятельно обратился в приемное отделение СПбГБ14 с жалобами на: подъем температуры тела до 38 °С; боли в правой стопе, ее отек, распространяющийся на голень; наличие болезненной язвы на подошвенной части правой стопы. Для уменьшения интенсивности болей вынужден опускать ногу ниже уровня постели во время сна. Данные анамнеза: 3 нед назад получил колотое ранение стопы, наступив на доску с ржавым гвоздем. В течение нескольких дней по периметру раневого отверстия на НК сформировался болезненный инфильтрат. Несмотря на проводимое консервативное лечение, инфильтрат увеличивался в размерах,  $t_{\text{тела}}$  повышалась до фебрильных цифр.

Status obiectivus communis: без особенностей.

Status localis: выраженный отек правой стопы, ее кожа гиперемирована, горячая на ощупь, болезненная при пальпации; флюктуация в очаге гипе-

ремии, болезненный инфильтрат на подошвенной поверхности правой стопы 6,0×6,0 см в проекции 4 и 5 плюснефаланговых суставов; в центре инфильтрата рана 1,0×1,5 см, из которой поступает гнойное отделяемое. На тыле стопы имеются трофические язвы с неровными краями, гнойно-некротическим отделяемым. Пульсация магистральных артерий на стопе и в подколенной ямке не определяется. Госпитализирован. Диагноз: ОАСНК. Хроническая артериальная недостаточность 4 ст. КИНК. Флегмона правой стопы. Инфицированная гнойно-некротическая трофическая язва тыла правой стопы. Интоксикация средней степени тяжести. Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь III ст. Цереброваскулярная болезнь (ЦВБ). Дисциркуляторная энцефалопатия 2 ст. СД 2 типа.

30.05.2017 г. выполнена некрэктомия с ампутацией IV–V пальцев правой стопы.

В послеоперационном периоде назначено комплексное лечение: антибактериальная, дезинтоксикационная, кардиотропная терапия. Назначено обследование и консультации врачей-специалистов.

С 01.06.2017 г. по 07.06.2017 г. продолжено комплексное лечение.

08.06.2017 г. выполнена ангиография НК: показаний к реваскуляризации нет. Диагноз: атеросклероз артерий правой нижней конечности.

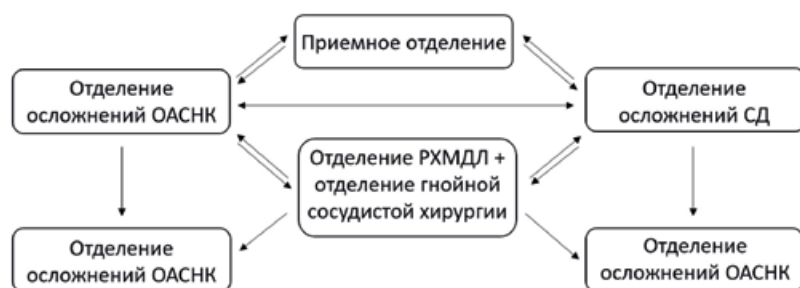


Рис. 2. Структура Центра спасения конечностей СПбГБ14

Fig. 2. Structure of the limb rescue Center (LRC) SPbCH14

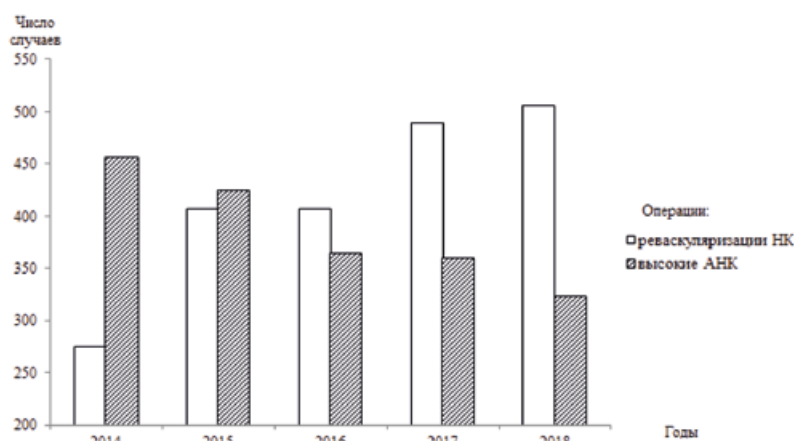


Рис. 3. Распределение хирургических вмешательств на НК, осуществленных в ЦСК СПбГБ14 в 2014–2018 гг. при критических нарушениях кровотока в ногах, с учетом видов операций

Fig. 3. Distribution of LL surgeries performed in LRC SPbCH14 in 2014–2018 for critical blood flow disorders in the legs, taking into account the types of operations

09.06.2017 г. выявлен недренированный гнойный очаг в области правой стопы (карман вдоль V плюсневой кости), что обусловило необходимость ревизии гнойной раны.

Во время некрэктомии гнойно-некротического очага стопы под общим обезболиванием после введения кетамина и фентанила на 10-й минуте анестезии произошла остановка сердечной и дыхательной деятельности, констатировано состояние клинической смерти. В ходе реанимационных мероприятий работа сердца восстановлена на 10-й минуте асистолии, больной переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), поддержку дофамином. Из операционной доставлен в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР) в крайне тяжелом состоянии (сознание — кома 1, ИВЛ, артериальное давление (АД) 110/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) по монитору 100 ударов в минуту, центральное венозное давление +1). По схемам проводились антибактериальная, дезинтоксикационная, кардиотропная терапия, инсулинотерапия. Осуществлялась профилактика тромбоэмболических осложнений гепарином.

Вероятнее всего, остановка сердца обусловлена анафилактическим шоком на компонент наркоза (кетамин, фентанил). Нельзя было исключить острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Для создания медикаментозной седации, нейровегетативной защиты головного мозга назначен раствор тиопентала натрия 2,0 г в/в капельно.

10.06.2017 г. и 14.06.2017 г. консультирован неврологом. Заключение: энцефалопатия смешанного генеза 3 ст. Кома 2 ст. Постреанимационная болезнь. Признан вероятным факт транзиторной ишемической атаки в вертебробазилярном бассейне во время наркоза с остановкой сердечной деятельности и дыхания. Признаков отека головного мозга нет. Данных за ОНМК нет. В переводе в специализированное отделение не нуждается.

С 09.06.2017 г. по 20.06.2017 г. проводилось консервативное лечение, ИВЛ. Отмечена тенденция к положительной динамике со стороны неврологического статуса: сопор, при осмотре — открывал глаза, моргал, выявлялась легкая корнеальная реакция и реакция зрачков на свет, появление резкой потливости на голове; чувствительность к болевым раздражителям оставалась прежней. Проведение мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга, ультразвуковой доплерографии брахицефальных сосудов решено произвести при стабилизации состояния.

20.06.2017 г. с целью сохранения дыхания на ИВЛ выполнена трахеостомия. Проведена санация трахеобронхиального дерева. На фоне проводимого лечения состояние больного оставалось крайне тяжелым. Уровень сознания: сопор — кома. На перевязке: рана с тенденцией к очищению, вяло гранулирует; отделяемое скудное, серозное.

На электрокардиограмме (ЭКГ) от 30.05.2017 г., 02, 07, 13, 14, 15, 16, 19.06.2017 г. — синусовый ритм

**Таблица 2. Параметры хирургической деятельности сотрудников ЦСК СПбГБ14 в 2014 и 2017 гг. при оказании МП больным СДС**

**Table 2. Parameters of surgical activity of employees of the LRC SPbCH14 in 2014 and 2017 when providing MC to patients with DFS**

| Индикаторы качества хирургической деятельности /<br>Indicators of the quality of surgical activity                                 | Количественные параметры в /<br>Quantitative parameters in |                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                    | 2014 г. / 2014 y.<br>(n=663)                               | 2017 г. / 2017 y.<br>(n=685) |
| Число пациентов, перенесших хирургические вмешательства, из них /<br>The number of patients who have undergone surgery, including: | 592                                                        | 651                          |
| сосудистые реконструкции / vascular reconstructions                                                                                | 125                                                        | 234                          |
| Ампутации НК в пределах / LL amputations within:                                                                                   |                                                            |                              |
| пальцев и их фаланг / fingers and their phalanges                                                                                  | 560                                                        | 511                          |
| стоп / feet                                                                                                                        | 43                                                         | 23                           |
| голеней / leg                                                                                                                      | 93                                                         | 63                           |
| бедер / femur                                                                                                                      | 33                                                         | 17                           |
| некрэктомии / necrectomies                                                                                                         | 480                                                        | 265                          |
| Всего операций / Total number of operations                                                                                        | 1 334                                                      | 1 083                        |
| Число случаев летальности, n (%) / Number of deaths, n (%)                                                                         | 28 (4,2)                                                   | 18 (2,6)                     |

с высокой ЧСС, блокада передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса, гипертрофия левого желудочка, ишемия его высоких отделов и боковой стенки, без отрицательной динамики.

21.06.2017 г. наметилась положительная неврологическая динамика — появление глотательного рефлекса, моргание век, увеличение подвижности глазных яблок, дыхание стало самостоятельным. Данные анализа крови: глюкоза 13,2–15,0 ммоль/л; лейкоциты  $12,8 \times 10^9$ /л, анемия (эритроциты  $2,84 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 83 г/л), нейтрофилия, лимфопения, анизоцитоз. На ЭКГ от 21.06.2017 г.: синусовый ритм с ЧСС 105 в минуту, ишемия высоких боковых отделов левого желудочка, его боковой стенки. По сравнению с 19.06.2017 г. реже ритм, ухудшилось кровообращение боковой стенки левого желудочка, в остальном без динамики.

22.06.2017 г. рентгенография органов грудной клетки: левосторонняя нижнедолевая пневмония, проведена коррекция терапии.

С 23.06.2017 г. по 29.06.2017 г. осуществлялось консервативное (антибактериальное, нейротропное, кардиотропное, дезинтоксикационное) лечение, динамика в неврологическом статусе практически отсутствовала: состояние тяжелое, речи нет, сохранялось косоглазие справа; глотательный рефлекс сохранен, появились движения глазных яблок; пирамидная симптоматика слева сохранялась; констатирована положительная динамика в течении пневмонии (рентгенологически — пневмония в стадии рассасывания).

29.06.2017 г. с учетом настоятельных просьб родственников пациента решено перевести его в отделение сестринского ухода в центральной районной больнице по месту жительства в Ленинградской области для дальнейшего симптоматического лечения.

04.07.2017 г. больной в сопровождении реанимационной бригады в стабильном состоянии переведен в отделение сестринского ухода МО по месту жительства. На момент выписки его состояние средней тяжести, стабильная гемодинамика без поддержки, самостоятельное эффективное дыхание через трахеостомическую трубку, питание зондовое.

Клинический диагноз при выписке из СПбГБ14:

Комбинированное заболевание: 1. ОАСНК. КИНК справа. Флегмона правой стопы. 2. ЦВБ. Сочетанная (диабетическая и дисциркуляторная) энцефалопатия. ОНМК от 08.06.2017 г. в вертебробазилярном бассейне.

Осложнения основного заболевания: Клиническая смерть от 09.06.2017 г. Постреанимационная болезнь.

Сопутствующие заболевания: Правосторонняя нижнедолевая пневмония, стадия рассасывания.

Анемия средней степени тяжести. Сахарный диабет 2 типа. ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Хроническая сердечная недостаточность 2 ф. кл. Гипертоническая болезнь 2 ст. Артериальная гипертензия 2 ст., риск сердечно-сосудистых осложнений — 4.

Через 2 нед после перевода в МО по месту жительства пациент скончался.

В ракурсе ведомственного контроля качества случай разобран на заседании Городской клинико-экспертной комиссии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга. При оценке результатов оказания МП пациенту В. усмотрен ряд дефектов, несомненно, негативно отразившихся на ее качестве. Основным из них может считаться факт нецелесообразности лечения пациента в тяжелом состоянии в стационаре, штат которого не предусматривает должности кардиолога и невролога. Именно так произошло в СПбГБ14, в которой консультации невролога при оказании МП больному постреанимационной энцефалопатией оказалось невозможным организовать с должной регулярностью. Сомнительным в плане повышения КМП также следует считать императивные (даже несмотря на настойчивые просьбы родственников пациента) перевод и транспортировку больного в отделение сестринского ухода лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), расположенного в Ленинградской области. Нецелесообразность последнего очевидна, так как МП пациенту должна была оказываться с соблюдением постельного режима (на минимуме положительной неврологической динамики, с уходом за трахеостомой, на фоне пневмонии и при незажившей ране стопы).

## Описание клинического случая 2

Больная Э., жительница Санкт-Петербурга, 1931 г.р. (86 лет), 02.03.2017 г. обратилась в поликлинику по месту жительства, предъявляла жалобы на боли в левой стопе, беспокоившие ее в течение месяца. Страдает СД 2 типа.

С диагнозом «СД 2 типа, декомпенсация? СДС? Гангрена I, IV, V пальцев левой стопы» экстренно госпитализирована в одну из МО СПб, где 03–13.03.2017 г. ей осуществлялось консервативное лечение согласно порядкам оказания МП при СДС. Констатирована положительная динамика. Сосудистым хирургом рекомендована плановая госпитализация в специализированное отделение ангиохирургии для реваскуляризации НК.

С 13.03.2017 г. по 20.04.2017 г. находилась под наблюдением врачей поликлиники по месту жительства. За плановой МП в отделение сосудистой хирургии не обращалась.

В связи с нарастанием болевого синдрома в левой НК 20.04.2017 г. бригадой скорой МП доставлена

в ЦСК на базе СПбГБ14. Местно: выраженный отек левой стопы, гиперемия кожи и уплотнение ее тканей; пальпация стопы и голени болезненная; трофическая язва размером 4,0×3,0 см, без флуктуации, со скудным гнойным отделяемым. Правая НК — без видимой патологии. Диагноз: «ОАСНК. КИНК слева. Сухая гангрена I, IV, V пальцев левой стопы. Восходящий лимфангит». Госпитализирована в отделение хирургии в экстренном порядке. Назначена комплексная терапия: антибактериальная, дезинтоксикационная, дезагрегантная, гипогликемическая, местная. Показаний к АНК нет.

В СПбГБ14, в связи со значительным потоком госпитализируемых больных КИНК, сроки ожидания пациентами ангиографического исследования даже при штатной работе специалистов ЦСК могут оказываться превышенными. При госпитализации пациентки в данное ЛПУ ангиограф оказался в нерабочем состоянии. К моменту восстановления работоспособности ангиографической установки время ожидания пациентами диагностической процедуры существенно превысило нормативные параметры, обозначенные в порядках оказания МП. Некоторые больные, ввиду невозможности осуществления им специализированной ангиохирургической помощи в СПбГБ14, вынуждены были обращаться за МП в другие ЛПУ Санкт-Петербурга.

На фоне консервативного лечения пациентке Э. проводилось комплексное динамическое обследование. Ее регулярно осматривал сосудистый хирург. Абсолютных показаний к экстренной АНК не было.

12.05.2017 г. выполнена ангиография артерий НК: слева — общая бедренная артерия проходима со стенозом 75%, поверхностная бедренная артерия — множественные стенозы (до субокклюзии), передняя большеберцовая артерия проходима в п/3, далее — окклюзия. Задняя большеберцовая артерия окклюзирована. Малоберцовая артерия — окклюзия в в/3, далее — проходима;

справа — общая подвздошная артерия стенозирована в устье до 90%, поверхностная бедренная артерия — окклюзия от устья, в н/3 проходима. Передняя большеберцовая артерия, малоберцовая артерия стенозированы до 60%. Задняя большеберцовая артерия — окклюзия от устья.

Принято решение об эндоваскулярном восстановлении кровотока в левой НК. В связи с сохраняющейся очередью на внутрисосудистые процедуры хирургическое лечение запланировано на 10.07.2017 г., при прогрессировании ишемии левой НК — ампутация конечности по жизненным показаниям.

Комплексная терапия и местное лечение продолжены в прежнем объеме.

С 24.05.2017 г. по 30.05.2017 г. у пациентки сохранялся выраженный болевой синдром в левой НК, ее отек, отмечалась общая слабость. 31.05.2017 г. констатировано ухудшение состояния больной до средней степени тяжести, распространение влажного некроза от пальцев на тыл стопы, ее отек, появление эпидермальных пузырей с мутно-геморрагической жидкостью, контрактура голеностопного сустава.

По жизненным показаниям выполнена АНК на уровне в/3 голени слева.

В послеоперационном периоде (31.05.2017–04.06.2017) состояние пациентки было стабильным (средней тяжести), температура тела — нормальной. Сохранялся болевой синдром в области хирургического вмешательства. Продолжалось комплексное консервативное лечение.

05.06.2017 г. — ухудшение состояния: развитие дезориентации, гипотония 80/50 мм. рт. ст., субфебрилитет. В связи с подозрением на левостороннюю нижнедолевую пневмонию осуществлена коррекция терапии. Лечение продолжено в условиях палаты отделения сосудистой хирургии.

С 06.06.2017 г. по 26.06.2017 г. состояние пациентки — стабильно тяжелое, обусловлено правосторонней гипостатической пневмонией, хронической сердечной и церебральной недостаточностью. Местно: без отрицательной динамики, культя левой голени без признаков инфицирования.

26.06.2017 г. в связи с ухудшением состояния, нарастанием признаков сердечно-сосудистой недостаточности переведена в отделение реанимации. Проводимое лечение — без значимого эффекта.

27.06.2017 г. констатировано быстрое ухудшение состояния. Асистолия. Проведение реанимационных мероприятий — без эффекта, констатирована биологическая смерть.

Патологоанатомический диагноз:

Комбинированное заболевание: 1. Атеросклероз артерий НК IV стадии, 12.05.2017 г. — ангиография НК. 2. ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз коронарных артерий IV ст.

Фоновое заболевание: Сахарный диабет (глюкоза крови 8,7 ммоль/л), липоматоз поджелудочной железы.

Осложнения основного заболевания: Влажная гангрена левой стопы, очаговые некрозы культы левой голени (операция от 31.05.2017 г. — ампутация левой НК в в/3 голени). Двусторонняя нижнедолевая застойная пневмония. Интоксикация: дистрофия миокарда, печени, почек, нейтрофилы  $15,79 \times 10^9/\text{л}$ , АЛТ 131,13 Ед/л, АСТ 355,35 Ед/л, креатинин 47,01 мкмоль/л, мочевины 16,45 ммоль/л. Хроническая сердечная недостаточность — веноз-

ное полнокровие и уплотнение внутренних органов, мускатная печень. Трофические язвы правой стопы.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь. Гипертрофия миокарда — вес сердца 600 г, толщина левого желудочка 2,6 см, правого 0,4 см. Цереброваскулярная болезнь. Мелкие кисты базальных ядер головного мозга. Атеросклероз церебральных артерий III стадии. Атеросклероз аорты и ее ветвей IV стадии, 5 степени. Нефросклероз.

Причина смерти: интоксикация, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность.

В сентябре 2017 г. родственники пациентки Э. обратились в Комитет по здравоохранению СПб с жалобами на качество МП, оказанной в СПбГБ14. По мнению заявителей, смерть больной наступила по причине невыполнения реваскуляризации НК, а АНК на уровне голени послужила фактором, ускорившим наступление летального исхода.

Анализируя данные об оказании МП пациентке Э., нельзя не обратить внимание на то, что допущенные дефекты лечения и обследования не позволили гарантированно прервать формирование нового патологического процесса — гангрены НК вследствие ее некупированной критической ишемии. Вероятность потери конечности (что непосредственно повлияло на социальные последствия заболевания и его исход) снижена не была. Тем не менее, учитывая тяжесть основного, конкурирующего, фонового и сопутствующих заболеваний, нельзя однозначно утверждать, что при отсутствии обнаруженных дефектов МП больной можно было бы сохранить НК или, в целом, — предотвратить летальный исход.

По результатам обсуждения членами Городской клинико-экспертной комиссии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга сделан вывод, что больной за время лечения с 20.04.2017 г. по 27.06.2017 г. по профилю «сосудистая хирургия» оказана МП ненадлежащего качества, IV класса (ошибки I–IV ранга). Подчеркнуто, что дефекты МП в определенной степени обуславливались не только технологическими, но и, в большей степени, — организационными причинами.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Существующая парадигма лечения больных ишемией НК в терминальных стадиях заболевания подразумевает активное использование эндоваскулярных технологий. На надлежащем уровне их применение возможно только в условиях специализированных рентген- или гибридных операционных. Одним из основных направлений улучшения КМП при патологии сердечно-сосудистой системы ока-

зывается создание новых и совершенствование работы функционирующих региональных сосудистых центров, оснащенных ангиографическими установками. В Санкт-Петербурге с 2011 г. региональные сосудистые центры учреждены на базе нескольких крупных лечебных учреждений: НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», СПб ГБУЗ «Покровская больница», СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», СПб ГБУЗ «Александровская больница». С 2016 г. региональные сосудистые центры функционируют в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» и СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2». Анализируя данные по организации региональных сосудистых центров, становится очевидным, что основной прерогативой деятельности их сотрудников оказывается осуществление МП больным острым инфарктом миокарда и ОНМК, а лечение больных ОАСНК осуществляется гораздо реже. Данное обстоятельство во многом обусловлено тем, что за счет средств территориального фонда обязательного медицинского страхования оказание МП в виде эндоваскулярной ангиопластики и стентирования сосудов НК происходит только в одной МО, на базе которой сформирован ЦСК — СПбГБ14. В других ЛПУ, оснащенных ангиографическими установками, диагностические и лечебные эндоваскулярные процедуры на периферических артериях осуществляются вне оплаты законченного случая в формате обязательного медицинского страхования.

Деятельность сотрудников узкопрофильных МО, несомненно, оказывается востребованной, особенно в ЛПУ, ориентированных сугубо на лечение такой сложной категории больных, как пациенты с хирургической инфекцией мягких тканей, в том числе сопряженной с КИНК. Однако, организовывая такое специализированное направление медицинской деятельности и управляя им в условиях УзПС, необходимо учитывать, что создание структурных подразделений неотложной хирургии, кардиологии, неврологии, организация круглосуточной эндоваскулярной и ряда других служб, формирование условий для разделения потоков так называемых «чистых» пациентов и больных хирургическими инфекциями (в соответствии с СанПиНом), а также создание отдельных операционных блоков с палатами реанимации, в этих учреждениях в настоящее время пока еще маловыполнимо из-за постоянного дефицита помещений, кадров, финансовых средств. В этом ракурсе использование возможности доставки пациента без потерь в допустимых временных интервалах в ближайший МнПС, несо-



менно, позволяет своевременно и максимально безопасно оказывать специализированную МП при затруднениях ее осуществления в узкоспециализированной медицинской организации.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленных данных позволяет не только в очередной раз обратить внимание на сложности лечения пациентов с заболеваниями сосудистого профиля при их полиморбидном статусе, но и заинтересованно сосредоточить внимание на трудностях оценки КМП, оказываемой данному контингенту больных. Вместе с тем, оптимальную организацию МП, рациональную маршрутизацию потоков пациентов должны обеспечивать не столько клиницисты, сколько менеджеры здравоохранения, в том числе уровня органа управления здравоохранением региона. Организационные и технические проблемы, возникающие в процессе оказания МП больным КИНК, необходимо устранять оперативно, в максимально короткие сроки, без ущерба здоровью находящихся на обследовании и лечении пациентов. При отсутствии в УзПС условий для осуществления лечебно-диагностических манипуляций необходимого уровня организаторы здравоохранения (вместе с клиницистами) должны изыскивать возможности для незамедлительного направления больных в специализированные МО, в которых обследование и лечение может быть гарантированно осуществлено с надлежащим

качеством. Роль, значение и место деятельности менеджеров здравоохранения при экспертизе КМП в каждом конкретном случае должны оцениваться отдельно.

Изучение опыта деятельности специалистов УзПС отчасти формирует мнение о необходимости уменьшать объемы нагрузки медицинской деятельности в подобных ЛПУ с целенаправленным переоснащением стационаров и их модернизацией при обеспечении полноценным штатом сотрудников, работающих по профилирующему виду медицинской деятельности. С другой стороны, в Санкт-Петербурге МнПС немало. Задачи подразделений УзПС должны решаться в комплексе со службами, составляющими основу многопрофильного обеспечения пациентов. Не секрет, что хирургическая тактика в ЛПУ существенно определяется возможностями финансирования. Даже организаторами здравоохранения признается, что интересы учреждений порой могут ставиться выше запросов больных в плане предоставления им МП в максимально возможном объеме. Вероятно, найти консенсус в этом ракурсе взаимодействия между медработниками и пациентами возможно путем достижения баланса между клиническим и организационным компонентами оказания МП с коллегиальным обсуждением и представлением предложений в орган управления здравоохранением. Очевидно одно: разбор клинических наблюдений с оценкой качества оказания МП не должен происходить половинчато и односторонне.

#### Участие авторов:

Хохлова И.М. – концепция и дизайн исследования.

Кожевников В.Б. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

Мовчан К.Н. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

Артюшин Б.С. – написание текста, обработка материала, подготовка статьи.

Барташевич Е.В. – техническое редактирование, оформление библиографии.

Жарков А.В. – сбор, анализ и интерпретация данных, обработка материала.

Железный Е.В. – сбор данных, обработка материала.

#### Authors contribution:

Khokhlova I.M. – concept and design of the research.

Kozhevnikov V.B. – research concept and design, scientific editing.

Movchan K.N. – research concept and design, scientific editing.

Artyushin B.S. – writing the text, processing the material, preparing the article.

Bartashevich E.V. – technical editing, preparation of a bibliography.

Zharkov A.V. – data collection, analysis and interpretation, material processing.

Zheleznyi E.V. – data collection, material processing.

#### Список литературы

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. М., 2019: 89 с. Доступно по: [http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations\\_LLA\\_2019.pdf](http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf)
2. Белов Ю.В., Винокуров И.А. Концепция подхода к хирургическому лечению критической ишемии нижних конечностей. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015;8 (5): 9–13.

3. Артюшин Б.С., Мовчан К.Н., Сухов В.К., Шлойдо Е.А., Шломин В.В. Результаты применения эндоваскулярных технологий при устранении критической ишемии нижних конечностей у пациентов региональных сосудистых центров, развернутых на базе многопрофильных стационаров. Современные проблемы науки и образования. 2018; (4): 188.
4. Асфандиярова Н.С., Дашкевич О.В., Дорошина Н.В., Сучкова Е.И. Сахарный диабет 2 типа и множественные

хронические заболевания. Сахарный Диабет. 2018; 21(6): 455–461. <https://doi.org/10.14341/DM9605>

5. Оганов Р.Г., Драпкина О.М. Полиморбидность: закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15(4): 4–9. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-4-9>

6. Госпитальная хирургия: учебник для медицинских вузов:

в 2 т./под ред. Б.Н.Котив, Л.Н.Бисенкова. СПб: СпецЛит. 2016; 1: 753.

7. Мовчан К.Н., Ерошкин В.В., Тарасов А.Д., Гриненко О.А., Яковенко Т.В., Русакевич К.И. Результаты эффективности обследования и лечения пациентов с патологией хирургического профиля по данным экспертизы качества оказываемой медицинской помощи. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016; (4(56)): 164–169.

## References

1. National recommendations for the diagnosis and treatment of lower limb artery diseases. М., 2019: 89 p.
2. Belov YuV, Vinokurov IA. Concept of approach to surgical treatment of critical lower limb ischemia. Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2015; 8(5): 9–13.
3. Artyushin BS, Movchan KN, Sukhov VK, Shloydo EA, Shlo-min VV. Results of application of endovascular technologies in removal of critical limb ischemia in regional vascular centers, developed on the basis of multidisciplinary stationaries. Modern problems of science and education. 2018; (4): 188.
4. Asfandiyarova NS, Dashkevich OV, Doroshina NV, Suchkova EI. Type 2 diabetes mellitus and multiple chronic diseases.

- Diabetes. 2018; 21(6): 455–461. <https://doi.org/10.14341/DM9605>
5. Oganov RG, Drapkina OM. Polymorbidity: specifics of co-development and concomitance of several diseases in one patient. Cardiovascular therapy and prevention. 2016; 15(4): 4–9. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-4-9>
6. Hospital surgery: textbook for medical schools: in 2 vol. Ed by B. N. Kotiv, L. N. Bisenkova. Saint Petersburg: SpecLit. 2016; 1: 753.
7. Movchan KN, Yeroshkin VV, Tarasov AD, Grinenko OA, Yakovenko TV, Rusakevich KI. Evaluating the effectiveness of screening and treatment of patients with surgical pathology according to expert examination the data quality of medical care. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2016; (4(56)): 164–169.

## Информация об авторах:

Хохлова Ирина Михайловна – главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница №14», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, консультант СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Кожевников Виталий Борисович – к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Городская больница №14», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Мовчан Константин Николаевич – д.м.н., профессор, начальник сектора по экспертизе качества медицинской помощи СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, профессор кафедры хирургии им. Н.Д. Монастырского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. Scopus Author ID: 7003932302

Артюшин Борис Сергеевич – к.м.н., доцент, врач-методист сектора по экспертизе качества медицинской помощи СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2734-1641>, SPIN: 5749-8921, Author ID: 873386, ResearcherID: F-1622-2019, Scopus Author ID: 57208254349

Бартасевич Екатерина Владимировна – к.м.н., врач-эксперт СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Жарков Александр Вячеславович – к.м.н., врач-эксперт СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Железный Егор Владиславович – оператор СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

## Information about authors:

Irina M. Khokhlova – chief medical officer Saint Petersburg City Hospital No. 14, Saint Petersburg, Russian Federation, consultant Medical informational and analytical center, Saint Petersburg, Russian Federation.

Vitalii B. Kozhevnikov – Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of General surgery North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation, Deputy chief medical officer Saint Petersburg City hospital No. 14, Saint Petersburg, Russian Federation.

Konstantin N. Movchan – Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the sector for medical care quality assessment Medical Informational and Analytical Center, Saint Petersburg, Russian Federation, Professor of the surgery Department named after N. D. Monastyrsky, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation. Scopus Author ID: 7003932302

Boris S. Artyushin\* – Cand. Sci. (Med.), associate Professor, methodologist of the sector for the examination of the medical care quality Medical Informational and Analytical Center, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2734-1641>, SPIN: 5749-8921, AuthorID: 873386, ResearcherID: F-1622-2019, Scopus Author ID: 57208254349

Ekaterina V. Bartashevich – Cand. Sci. (Med.), expert-doctor Medical Informational and Analytical Center, Saint Petersburg, Russian Federation.

Aleksandr V. Zharkov – Cand. Sci. (Med.), expert-doctor Medical Informational and Analytical Center, Saint Petersburg, Russian Federation.

Egor V. Zheleznyi – operator Medical Informational and Analytical Center, Saint Petersburg, Russian Federation.



## ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ИШЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ НА РАЗВИТИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.Е.Ройтберг<sup>1,2</sup>, К.Г.Мкртчян<sup>2</sup>, Н.Г.Кульченко<sup>3</sup>

1. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
2. ОАО «Медицина», 125047, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10
3. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить влияние нарушений ишемического характера в предстательной железе на развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

**Материалы и методы.** Проведено экспериментальное исследование, в которое были включены 20 белых нелинейных половозрелых крыс. Все животные были поделены на 2 равные группы: основная и контрольная (интактная). Животным основной группы ( $n=10$ ) мы создавали модель хронических ишемических нарушений в предстательной железе путем частичного лигирования нижней поллой вены. Спустя 1,5 мес мы проводили гормональное исследование всех крыс ( $n=20$ ) — определение концентрации андрогенов (тестостерон, дигидротестостерон) и эстрогенов (эстрадиол) в крови животных и ткани предстательной железы.

**Результаты.** В крови животных обеих групп уровни общего тестостерона и эстрадиола достоверно не имели отличий ( $p>0,05$ ). Уровень дигидротестостерона в сыворотке крови крыс основной группы на фоне ишемии был снижен на 18,1% по сравнению с интактной группой ( $p>0,05$ ). Однако мы зафиксировали повышенный уровень тестостерона ( $p<0,05$ ) и дигидротестостерона ( $p>0,05$ ) в ткани предстательной железы на фоне хронической ишемии.

**Заключение.** Хронические ишемические нарушения в предстательной железе могут быть самостоятельным патогенетическим фактором развития ДГПЖ. Повреждение сосудов приводит к нарушению кровотока и гипоксии с повышением тканевой концентрации тестостерона, что потенцирует развитие ДГПЖ.

### Ключевые слова:

доброкачественная гиперплазия предстательной железы, тестостерон, дигидротестостерон, эстрадиол, хроническая ишемия, экспериментальное исследование

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Ройтберг Г.Е., Мкртчян К.Г., Кульченко Н.Г. Влияние хронических ишемических нарушений в предстательной железе на развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 75-81. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-7>

### Для корреспонденции

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

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

E-mail: kle-kni@mail.ru

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

SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

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

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

Получено 15.04.2020, Рецензия (1) 16.04.2020, Рецензия (2) 25.04.2020, Принята к печати 24.06.2020

# INFLUENCE OF CHRONIC ISCHEMIC DISORDERS IN THE PROSTATE ON THE DEVELOPMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

G.E.Roitberg<sup>1,2</sup>, K.G.Mkrtchyan<sup>2</sup>, N.G.Kulchenko<sup>3</sup>

1. N.I.Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU),

1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation

2. "Medicina",

10 2<sup>nd</sup> Tverskaya-Yamskaya lane, Moscow 125047, Russian Federation

3. Peoples Friendship University of Russia (RUDN University),

6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

## Abstract

**Purpose of the study.** To assess the degree of influence of ischemic disorders in the prostate on the level of androgens.

**Materials and methods.** This was an experimental study that included 20 white non-linear sexually Mature rats. All animals were divided into 2 equal groups: main and control (intact). In the main group of animals ( $n=10$ ), we created a model of chronic ischemic disorders in the prostate by partial ligation of the inferior Vena cava. After 1.5 months, we conducted a hormonal study in all rats ( $n=20$ ) — determining the concentration of androgens (testosterone, dihydrotestosterone) and estrogens (estradiol) in the blood of animals and prostate tissue.

**Results.** In the blood of animals of both groups, the level of total testosterone and estradiol did not significantly differ ( $p>0.05$ ). The level of dihydrotestosterone in the blood serum of rats of the main group on the background of ischemia was reduced by 18.1%, compared to the intact group ( $p>0.05$ ). However, we detected elevated levels of testosterone ( $p<0.05$ ) and dihydrotestosterone ( $p>0.05$ ) in prostate tissue against the background of chronic ischemia.

**Conclusions.** Chronic ischemic disorders in the prostate can be an independent pathogenetic factor in the development of BPH. Vascular damage leads to impaired blood flow and hypoxia, with increased tissue concentration of testosterone, which potentiates the development of BPH.

## Keywords:

benign prostatic hyperplasia (BPH), testosterone, dihydrotestosterone, estradiol, chronic ischemia, experimental study

## For citation

Roitberg G.E., Mkrtchyan K.G., Kulchenko N.G. Influence of chronic ischemic disorders in the prostate on the development of benign prostatic hyperplasia. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 75-81. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-7>

## For correspondence

Nina G. Kulchenko – Cand. Sci. (Med.), urologist, senior lectures of the Departments of histology, cytology and embryology of the Medical Institute at Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation.

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

E-mail: [kle-kni@mail.ru](mailto:kle-kni@mail.ru)

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

SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

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

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

Received 15.04.2020, Review (1) 16.04.2020, Review (2) 25.04.2020, Accepted 24.06.2020

## ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является распространенным заболеванием среди мужчин пожилого и старческого возраста [1–4]. ДГПЖ характеризуется увеличением объема простаты с характерными морфологическими изменениями [5, 6, 7]. По данным разных авторов, это заболевание значительно снижает качество жизни пациента [8, 9, 10]. Особенно грозными являются осложнения ДГПЖ (острая задержка мочеиспускания, гематурия, инфекция мочевых путей и т. д.), которые встречаются у каждого пятого пациента старше 50 лет, и их частота увеличивается до 35% у пациентов 70 лет и старше [8, 11].

Этиология ДГПЖ до конца не изучена. По мнению многих авторов, развитие ДГПЖ связано с несколькими факторами: гормональные изменения, хроническое воспаление предстательной железы, метаболические нарушения и т. д. [2, 5, 9, 12]. В последнее время в литературе появились сообщения о роли хронической ишемии в патогенезе ДГПЖ [13, 14, 15].

**Цель исследования:** оценить влияние нарушений ишемического характера в предстательной железе на развитие ДГПЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование носило экспериментальное направление. В исследование были включены 20 белых нелинейных половозрелых крыс. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных [16]. Все животные были поделены на 2 равные группы: основная и контрольная (интактная). Первым этапом у животных основной группы ( $n=10$ ) была создана модель хронической ишемии предстательной железы путем хирургического вмешательства — частичного лигирования нижней полой вены. Вследствие этого возникают замедление оттока крови от тазовых

органов и задержка венозной крови в тканях предстательной железы. Из-за создавшейся компрессионной гиперволемии возникают вторичные нарушения в артериальных сосудах предстательной железы по типу перераспределительной ишемии, а ее клетки страдают от гипоксии.

Далее, через 1,5 мес после ишемического воздействия на предстательную железу, мы проводили гормональное исследование всем крысам ( $n=20$ ) — определение концентрации андрогенов (тестостерон, дигидротестостерон) в крови и ткани простаты. Так как существует мнение, что в патогенезе ДГПЖ играет роль нарушение соотношения андрогены/эстрогены, то мы определяли уровень эстрогенов (эстрадиол) в крови и ткани простаты. Уровень гормонов в сыворотке крови определяли методом иммунохемилюминесценции на аппарате Access 2 (Beckman Coulter, США). Для определения концентрации андрогенов в ткани предстательной железы мы готовили субстрат в соотношении ткань/физиологический раствор 1:10, который центрифугировали в течение 5 мин. Концентрация гормонов в клетках ткани предстательной железы определялась иммуноферментным методом (DRG Instrument GmbH, ФРГ) на анализаторе Artemis K-101 HTRF Microplate Reader (Berthold Technologies GmbH & Co. KG, ФРГ).

Статистическая обработка материала проводилась с применением программы STATISTICA 7.0. Оценку достоверности различий между количественными показателями выполняли с помощью критерия Манна–Уитни. Значимыми различия считали при  $p<0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

После окончания эксперимента, через 1,5 мес мы измеряли объем предстательной железы у животных обеих групп. Мы выявили достоверную разницу по этому показателю между основной и контрольной группой животных:  $346\pm 27$  и  $298\pm 21$  мм<sup>3</sup> соответственно ( $p<0,05$ ). Таким образом, зафиксиро-

**Таблица 1. Уровень андрогенов в крови животных обеих групп**  
**Table 1. The level of blood androgens in both groups of animals**

| Исследуемые группы животных /<br>Study groups of animals | Тестостерон, нг/мл /<br>Testosterone, ng/ml | Дигидротестостерон,<br>пг/мл /<br>Dihydrotestosterone,<br>pg/ml | Эстрадиол, пг/мл /<br>Estradiol, pg/ml |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Основная группа / the main group                         | 3,8±0,4                                     | 440±36                                                          | 23,6±3,14                              |
| Интактная группа / the intact group                      | 3,9±0,8                                     | 537±48                                                          | 29,5±4,7                               |
| <i>p</i>                                                 | >0,05                                       | >0,05                                                           | >0,05                                  |



ванный факт увеличения объема предстательной железы у крыс основной группы свидетельствует о развитии гиперплазии.

В крови животных обеих групп уровень общего тестостерона достоверно не отличался ( $p>0,05$ ). Показатели дигидротестостерона в сыворотке крови крыс с ишемическими поражениями предстательной железы был ниже на 18,1%, а эстрадиола — на 20,8% по сравнению с контрольной группой, однако эти значения были недостоверными ( $p>0,05$ ). Показатели концентрации андрогенов в крови у крыс обеих групп (в норме и при моделировании хронического ишемического поражения предстательной железы) представлены в таблице 1.

Показатели концентрации общего тестостерона в ткани предстательной железы имели достоверные различия между двумя группами животных и были выше у крыс с хроническими ишемическими поражениями предстательной железы на 22% ( $p<0,05$ ). Уровень дигидротестостерона также был выше на 9,1% в основной группе животных, однако эти показатели достоверно не отличались ( $p>0,05$ ). Концентрации эстрадиола в ткани простаты не имели значимых различий между группами экспериментальных животных ( $p>0,05$ ). Более того, концентрация эстрадиола в ткани предстательной железы и в основной группе, и в контрольной не достигла порогового значения. Уровни андрогенов в ткани предстательной железы у обеих групп крыс (в норме и при моделировании хронических ишемических нарушений простаты) представлены в таблице 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Артериальная недостаточность, вызванная атеросклерозом, является распространенной клинической проблемой у пожилых людей [17]. Исследования показали, что существует связь между развитием ДГПЖ и проявлениями атеросклероза сосудов при инсулиннезависимом сахарном диабете, гипертонической болезни [1, 3, 5, 14].

Экспериментальные исследования показали, что атеросклероз сосудов тазовых органов у кроликов приводит к ишемии нижних мочевыводящих путей и провоцирует окислительный стресс, что приводит к функциональным изменениям в предстательной железе и в стенке мочевого пузыря [18]. У кроликов при хронической ишемии предстательной железы развиваются стромальный фиброз и кистозная атрофия концевых секреторных отделов [18]. Модель ишемии предстательной железы на крысах показала аналогичные морфологические изменения [19]. Железистая гипертрофия простаты, индуцированная нарушением кровоснабжения (ишемией), может быть взаимосвязана со снижением выработки сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [20].

Простата является органом, реагирующим на андрогены [21]. Известно, что существует корреляция между экспрессией аденорецепторов и прогрессией ДГПЖ. Более того, повышенная чувствительность к тестостерону в ткани простаты при ее узловой гиперплазии достоверно коррелирует с уровнем IPSS и объемом железы [22]. Таким образом, длительно существующая хроническая ишемическая предстательной железы может привести к изменениям в экспрессии рецепторов половых гормонов.

Результаты нашего исследования показали, что уровень андрогенов в сыворотке крови у крыс на фоне ишемии ниже. Этот факт находит клиническое применение в лечении ДГПЖ методом склерозирования сосудов простаты [23]. Мы считаем, что достоверные различия показателей половых гормонов между основной и интактной группами крыс не были достигнуты из-за малых сроков наблюдения за животными. Однако мы зафиксировали повышенный уровень тестостерона ( $p<0,05$ ) и дигидротестостерона ( $p>0,05$ ) в ткани предстательной железы на фоне хронической ишемии органа. Опираясь на известные сведения, что тестостерон и его метаболиты провоцируют гиперплазию предстательной железы, можно утверждать, что длительно

**Таблица 2. Уровни андрогенов в ткани предстательной железы у животных обеих групп**  
**Table 2. The level of androgens in prostate tissue in animals of both groups**

| Исследуемые группы животных / Study groups of animal | Тестостерон, пмоль/г / Testosterone, pmol/g | Дигидротестостерон, нг/г / Dihydrotestosterone, ng/g | Эстрадиол, нг/г / Estradiol, ng/g |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Основная группа / the main group                     | 3,3±0,2                                     | 89±3                                                 | <10*                              |
| Контрольная группа / the control group               | 2,6±0,3                                     | 81±2                                                 | <10*                              |
| <i>p</i>                                             | <0,05                                       | >0,05                                                | >0,05                             |

Примечание: \* — показатели ниже порогового значения. Note: \* — indicators below the threshold

существующие ишемические нарушения в простате могут быть триггерным фактором развития ДГПЖ.

Berger A. P. et al. использовали модель культивирования клеток стромы предстательной железы человека. Авторы обратили внимание, что клетки реагировали на гипоксию, усиливая секрецию нескольких факторов роста *in vitro*. Следовательно, гипоксия может провоцировать гиперплазию (рост) простаты у человека [24].

#### Участие авторов:

Ройтберг Г.Е. – научное редактирование.

Мкртчян К.Г. – концепция и дизайн исследования.

Кульченко Н.Г. – написание текста, техническое редактирование, поиск библиографических источников, оформление библиографии.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические ишемические нарушения в предстательной железе могут быть самостоятельным патогенетическим фактором развития ДГПЖ. Повреждение сосудов предстательной железы приводит к нарушению кровотока и гипоксии, с повышением тканевой концентрации тестостерона, что потенцирует развитие ДГПЖ.

#### Authors contribution:

Roitberg G.E. – scientific editing.

Mkrtychyan K. G. – the concept and design of the study.

Kulchenko N. G. – writing the text, technical editing, search for bibliographic sources, design of the bibliography.

#### Список литературы

1. Xuan HN, Huy HD, Bich NNT, Hoang GP, Van KL, Duy TN, et al. Anatomical Characteristics and Variants of Prostatic Artery in Patients of Benign Hyperplasia Prostate by Digital Subtraction Angiography. Open Access Maced J Med Sci. 2019 Jul 13; 7(24): 4204–4208. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.361>
2. Bortnick EM, Simma-Chiang V, Kaplan SA. Long-term Consequences of Medical Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia. Rev Urol. 2019; 21(4): 154–157.
3. Chumakov PI, Marchenko LA, Kravchenko IV. Epidemiology of Age-Related Androgen Deficiency in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. RUDN Journal of Medicine. 2018; 22(3): 272–278. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-3-272-278>
4. Чекашкина В.Э., Страчук А.Г. Профилактика доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Вестник «Биомедицина и социология». 2018; 3(4): 41–44.
5. Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, Mondaini N, Novara G, Salonia A, et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). BJU Int. 2013; 112(4): 432–441. <https://doi.org/10.1111/bju.12118>
6. Асташов В.В., Бородин Ю.И., Юров М.А., Ларионов П.М., Иванова Е.Б., Казаков О.В. и др. Крово-и лимфообращение в простате при дисциркуляторных нарушениях. Прикладная токсикология. 2012; 3(7): 27–35.
7. Кульченко Н.Г. Оптимизация подходов консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы ингибиторами 5-альфа-редуктазы. клинко-морфологическое исследование. Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. 2012; 1: 101–106.
8. Sudeep HV, Venkatakrishna K, Amrutharaj B, Anitha, Shyamprasad K. A phytosterol-enriched saw palmetto supercritical CO2 extract ameliorates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia by regulating the inflammatory and apoptotic proteins in a rat model. BMC Complement Altern Med. 2019; 19(1): 270. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2697-z>
9. Акобова Р., Рыжакин С.М. Консервативная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Вестник

- "Биомедицина и социология". 2019; 4 (2): 21–24. <https://doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2019-4-2-21-24>
10. Каприн А.Д., Костин А.А., Кульченко Н.Г. Взаимосвязь ультразвуковых и морфологических изменений ткани предстательной железы у пациентов с доброкачественной гиперплазией на фоне консервативной терапии. Андрология и генитальная хирургия. 2012; 13(3): 47–51.
11. Данилов В.В., Осинкин К.С., Севрюков Ф.А. Воспроизводимость результатов урофлоуметрии у пациентов с аденомой предстательной железы. Вопросы урологии и андрологии. 2019; 7(3): 5–9.
12. Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В. Применение врачом общей практики интегрального подхода к оценке риска прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с инсулинорезистентностью. Справочник врача общей практики. 2018; (5): 14–19.
13. Berger AP, Bartsch G, Deibl M, Alber H, Pachinger O, Fritsche G, et al. Atherosclerosis as a risk factor for benign prostatic hyperplasia. BJU Int. 2006; 98: 1038–1042.
14. Thurmond P, Yang JH, Li Y, Lerner LB, Azadzo KM. Structural modifications of the prostate in hypoxia, oxidative stress, and chronic ischemia. Korean J Urol. 2015; 56(3): 187–96. <https://doi.org/10.4111/kju.2015.56.3.187>
15. Кирпатовский В.И., Мкртчян К.Г., Фролова Е.В., Каза-ченко А.В. Роль гормональных факторов и нарушения кровоснабжения предстательной железы в патогенезе ДГПЖ. Экспериментальная и клиническая урология. 2013; (2): 38–45.
16. Hawkins P, Morton DB, Burman O, Dennison N, Honess P. A guide to defining and implementing protocols for the welfare assessment of laboratory animals: eleventh report of the BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement. Westwood K National Research Council. Lab Anim. 2011; 45(1): 1–13. <https://doi.org/10.1258/la.2010.010031>
17. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence

and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet*. 2013; 382(9901): 1329–1340.

18. Azadzo KM, Babayan RK, Kozlowski R, Siroky MB. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit. *J Urol* 2003; 170(2): 659–663. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000064923.29954.7e>

19. Zarifpour M, Nomiya M, Sawada N, Andersson KE. Protective effect of tadalafil on the functional and structural changes of the rat ventral prostate caused by chronic pelvic ischemia. *Prostate* 2015; 75(3): 233–241. <https://doi.org/10.1002/pros.22909>

20. Kozlowski R, Kershen RT, Siroky MB, Krane RJ, Azadzo KM. Chronic ischemia alters prostate structure and reactivity in rabbits. *J. Urol*. 2010; 165: 1019–1026.

## References

1. Xuan HN, Huy HD, Bich NNT, Hoang GP, Van KL, Duy TN, et al. Anatomical Characteristics and Variants of Prostatic Artery in Patients of Benign Hyperplasia Prostate by Digital Subtraction Angiography. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Jul 13; 7(24): 4204–4208. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.361>
2. Bortnick EM, Simma-Chiang V, Kaplan SA. Long-term Consequences of Medical Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia. *Rev Urol*. 2019; 21(4): 154–157.
3. Chumakov PI, Marchenko LA, Kravchenko IV. Epidemiology of Age-Related Androgen Deficiency in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *RUDN Journal of Medicine*. 2018; 22(3): 272–278. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-3-272-278>
4. Chekashkina VE, Strachuk AG. Prevention of benign prostatic hyperplasia. *Bulletin "Biomedicine and sociology"*. 2018; 3(4): 41–44. (In Russian).
5. Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, Mondaini N, Novara G, Salonia A, et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int*. 2013; 112(4): 432–441. <https://doi.org/10.1111/bju.12118>
6. Astashov VV, Borodin Yul, Yurov MA, Larionov PM, Ivanova EB, Kazakov OV, et al. Blood and lymph circulation in the prostate in dyscirculatory disorders. *Journal of Applied toxicology*. 2012; 3(7): 27–35. (In Russian).
7. Kulchenko NG. Optimizing the conservative therapy of benign prostatic hyperplasia by inhibitors of 5- $\alpha$ -reductase. Clinical and morphological study. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2012; 1: 101–106. (In Russian).
8. Sudeep HV, Venkatakrishna K, Amrutharaj B, Anitha, Shyamprasad K. A phytosterol-enriched saw palmetto supercritical CO<sub>2</sub> extract ameliorates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia by regulating the inflammatory and apoptotic proteins in a rat model. *BMC Complement Altern Med*. 2019; 19(1): 270. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2697-z>
9. Akobova R1, Ryzhakin SM. Drug therapy of benign prostatic hyperplasia. *Bulletin "Biomedicine and sociology"*. 2019; 4(2): 21–24. (In Russian). <https://doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2019-4-2-21-24>

21. Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation*. 2011; 82: 184–199.

22. Austin DC, Strand DW, Love HL, Franco OE, Jang A, Grabowska MM, et al. NF- $\kappa$ B and androgen receptor variant expression correlate with human BPH progression. *Prostate*. 2016; 76(5): 491–511. <https://doi.org/10.1002/pros.23140>

23. Teichgräber U, Aschenbach R, Diamantis I, von Rundstedt FC, Grimm MO, Franiel T. Prostate Artery Embolization: Indication, Technique and Clinical Results. *Rofo*. 2018 Sep; 190(9): 847–855. <https://doi.org/10.1055/a-0612-8067>

24. Berger AP, Kofler K, Bektic J. Increased growth factor production in a human prostatic stromal cell culture model caused by hypoxia. *Prostate* 2003; 57: 57–65.

10. Kaprin AD, Kostin AA, Kulchenko NG. A relationship between ultrasound and morphological changes of prostate tissue in patients with benign hyperplasia during medical therapy. *Andrology and Genital Surgery*. 2012; 13(3): 47–51. (In Russian).

11. Danilov VV, Osinkin KS, Sevryukov FA. Reproducibility of uroflowmetry results in patients with benign prostatic hyperplasia. *Questions of urology and andrology*. 2019; 7(3): 5–9. (In Russian). <https://doi.org/10.20953/2307-6631-2019-3-5-9>

12. Roytberg G, Dorosh Z. Application of a holistic approach to assessing the risk of progression of atherosclerotic vascular disease in patients with insulin resistance by a general practitioner. *General practitioner's guide*. 2018; (5): 14–19. (In Russian).

13. Berger AP, Bartsch G, Deibl M, Alber H, Pachinger O, Fritsche G. Atherosclerosis as a risk factor for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2006; 98: 1038–1042.

14. Thurmond P, Yang JH, Li Y, Lerner LB, Azadzo KM. Structural modifications of the prostate in hypoxia, oxidative stress, and chronic ischemia. *Korean J Urol*. 2015; 56(3): 187–96. <https://doi.org/10.4111/kju.2015.56.3.187>

15. Kirpatovskij VI, Mkrtchyan KG, Frolova EV, Kazachenko AV. The role of the hormonal factors and blood supply disturbances of the prostate in the pathogenesis of the benign prostatic hyperplasia. *Experimental and Clinical Urology*. 2013; 2: 38–45. (In Russian).

16. Hawkins P, Morton DB, Burman O, Dennison N, Honess P. A guide to defining and implementing protocols for the welfare assessment of laboratory animals: eleventh report of the BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement. *Westwood K National Research Council. Lab Anim*. 2011; 45(1): 1–13. <https://doi.org/10.1258/la.2010.010031>

17. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet*. 2013; 382(9901): 1329–1340.

18. Azadzo KM, Babayan RK, Kozlowski R, Siroky MB. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit. *J Urol* 2003; 170(2): 659–663. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000064923.29954.7e>

19. Zarifpour M, Nomiya M, Sawada N, Andersson KE. Protective effect of tadalafil on the functional and structural changes of the rat ventral prostate caused by chronic pelvic ischemia. *Prostate* 2015; 75(3): 233–241. <https://doi.org/10.1002/pros.22909>
20. Kozlowski R, Kershen RT, Siroky MB, Krane RJ, Aza-zoi KM. Chronic ischemia alters prostate structure and reactivity in rabbits. *J. Urol.* 2010; 165: 1019–1026.
21. Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation*. 2011; 82: 184–199.
22. Austin DC, Strand DW, Love HL, Franco OE, Jang A, Grabows-ka MM, et al. NF- $\kappa$ B and androgen receptor variant expression correlate with human BPH progression. *Prostate*. 2016; 76(5): 491–511. <https://doi.org/10.1002/pros.23140>
23. Teichgräber U, Aschenbach R, Diamantis I, von Rundstedt FC, Grimm MO, Franiel T. Prostate Artery Embolization: Indication, Technique and Clinical Results. *Rofo*. 2018 Sep; 190(9): 847–855. <https://doi.org/10.1055/a-0612-8067>
24. Berger AP, Kofler K, Bektic J. Increased growth factor production in a human prostatic stromal cell culture model caused by hypoxia. *Prostate* 2003; 57: 57–65.

#### Информация об авторах:

Ройтберг Григорий Ефимович – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова», г. Москва, Российская Федерация, президент клиники ОАО «Медицина», г. Москва, Российская Федерация. SPIN: 1032-9122, AuthorID: 218525

Мкртчян Карен Гагикович – к.м.н., врач-уролог, старший врач 3 клинического отделения клиники ОАО «Медицина», г. Москва, Российская Федерация.

Кульченко Нина Геннадьевна\* – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, Author ID: 543055

#### Information about authors:

Grigory E. Roitberg – professor, academician of Russian Academy of Science, doctor of medical science, head of the Department of therapy and family medicine of the N.I.Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, President of the clinic "Medicina", Moscow, Russian Federation. SPIN: 1032-9122, AuthorID: 218525

Karen G. Mkrtchyan – Cand. Sci. (Med.), urologist, senior doctor of the 3rd clinical Department of the clinic "Meditsina", Moscow, Russian Federation.

Nina G. Kulchenko\* – Cand. Sci. (Med.), urologist, senior lectures of the Departments of histology, cytology and embryology of the Medical Institute at Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055



## ИДЕИ СИНЕРГИЗМА В ОНКОЛОГИИ: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ РЕАЛИЗАЦИИ

Е.С.Евстратова<sup>1\*</sup>, В.Г.Петин<sup>2</sup>

1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
2. МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249035, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

### Резюме

Обзор посвящен анализу малоисследованной проблемы применения идей синергизма в онкологии при использовании различных агентов в комбинированных воздействиях. Приводится пример определения и количественной оценки коэффициента синергического усиления. Подчеркивается, что независимое сложение определяется произведением вероятностей эффектов, индуцированных каждым агентом в отдельности. Повышенные температуры синергически усиливают летальное действие ионизирующего излучения и химических соединений, применяемых в лечении онкологических заболеваний. Отмечены универсальные закономерности проявления синергизма, не зависящие от применяемых агентов, биологических объектов и тестов. Максимальный синергизм наблюдается при одновременном применении агентов. Синергизм, регистрируемый в результате комбинированных воздействий двух факторов, наблюдается лишь при определенном отношении эффектов, индуцированных каждым агентом. Синергизм зависит от интенсивности применяемых факторов — действующей температуры, мощности дозы ионизирующего излучения или концентрации химических агентов. Эти универсальные закономерности продемонстрированы для про- и эукариотических клеток, в том числе онкологического происхождения. Существование универсальных закономерностей синергизма указывает на необходимость разработки новой парадигмы и теоретической модели синергизма, которая должна учитывать выявленные закономерности. Предложена оригинальная биофизическая концепция синергетического взаимодействия. Приводятся конкретные результаты, демонстрирующие возможные пути использования идей синергизма в онкологии за счет достижения максимального коэффициента синергического усиления. Делается вывод, что знание и учет описанных в данной работе идей и общих закономерностей синергизма могут быть полезными для специалистов, использующих одновременное действие различных агентов для оптимизации комбинированных методов лечения в современной онкологии.

### Ключевые слова:

синергизм, онкология, гипертермия, цисплатин, ионизирующие излучения, математическая модель

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Евстратова Е.С., Петин В.Г. Идеи синергизма в онкологии: перспективы практической реализации. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 82-91. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-8>

### Для корреспонденции

Евстратова Екатерина Сергеевна — к.б.н., заведующая отделением, заведующая отделением регенеративных технологий и биофабрикации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация.

Адрес: 249036, Россия, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

E-mail: ekevs7240@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3821-611X>

SPIN: 1922-6348, AuthorID: 736646

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

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

Получено 04.08.2019, Рецензия (1) 28.03.2020, Рецензия (2) 06.04.2020, Принята к печати 24.06.2020



## SYNERGISTIC IDEAS IN ONCOLOGY: PROSPECTS FOR PRACTICAL IMPLEMENTATION

E.S.Evstratova<sup>1\*</sup>, V.G.Petin<sup>2</sup>

1. National Medical Research Radiological Center,  
4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation
2. A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center (A.F.Tsyb MRRC),  
4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

### Abstract

The review is devoted to the analysis of the problem of synergistic ideas application in oncology after simultaneous combined application of agents. An example of the determination and quantification of the synergistic enhancement ratio is presented. It is emphasized that independent addition is determined by product of probabilities of the effects induced by each agent applied separately. Elevated temperatures synergistically enhance the lethal effect of ionizing radiation and chemical compounds used in the treatment of cancer. Analyzing the dependence of the synergistic effect on the acting temperature after its simultaneous application with ionizing radiation or cisplatin, the existence of an optimal temperature ensuring the greatest synergistic interaction was shown for cultured mammalian and yeast cells. The universal regularities of the manifestation of synergism, independent on the agents, biological objects and tests used, are noted. The greatest synergy is observed with the simultaneous application of agents. The synergism recorded as a result of the combined effects of two factors is observed only with a certain ratio of the effects induced by each agent. Synergism depends on the intensity of the factors used — the current temperature, the dose rate of ionizing radiation or the concentration of chemical agents. These universal patterns have been demonstrated for pro- and eukaryotic cells, including oncological origin. The existence of universal patterns of synergism indicates the need to develop a new paradigm and theoretical model of synergism, which should take into account the identified patterns. An original biophysical concept of synergistic interaction is proposed. Concrete results are presented that demonstrate the possible ways of using the ideas of synergism in oncology by achieving the greatest synergistic enhancement ratio for the combined effects of various physical and chemical agents. It is concluded that the knowledge and the application of the ideas and general patterns of synergy described in this paper can be useful for specialists using the simultaneous action of various agents to optimize combined treatment methods in modern oncology.

### Keywords:

synergism, oncology, hyperthermia, cisplatin, ionizing radiations, mathematical model

### For citation

Evstratova E.S., Petin V.G. Synergistic ideas in oncology: prospects for practical implementation. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 82-91. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-8>

### For correspondence

Ekaterina S. Evstratova – Cand. Sci. (Biol.), head of the Department, head of the Department of regenerative technologies and biofabrication National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.

Address: 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

E-mail: [ekvs7240@mail.ru](mailto:ekvs7240@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3821-611X>

SPIN: 1922-6348, AuthorID: 736646

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

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

Received 04.08.2019, Review (1) 28.03.2020, Review (2) 06.04.2020, Accepted 24.06.2020

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В общем виде синергетику определяют как науку о самоорганизации или возникновении нового качества [1, 2]. Используемый в радиобиологии и радиационной онкологии термин «синергизм» означает «совместное действие» (от греч. «син» — совместно и «эргос» — действие). Многообразие используемых физических факторов и химических агентов обуславливает необходимость исследования общих закономерностей проявления синергизма, не зависящих от применяемых в комбинациях агентов, биологических объектов и тестов. Оценка потенциальной значимости синергетического взаимодействия ионизирующих излучений с гипертермией и химическими ингибиторами восстановления в медицинской радиологии и онкологии остается актуальной и нерешенной проблемой. Известно, что максимальный эффект комбинированного действия двух агентов достигается при их одновременном действии [3, 4]. Увеличение интервала времени между применениями этих агентов приводит к снижению или даже отсутствию синергического эффекта. Данная работа посвящена обзору теоретических возможностей использования идей синергизма в онкологии при одновременном комбинированном действии различных физических и химических агентов.

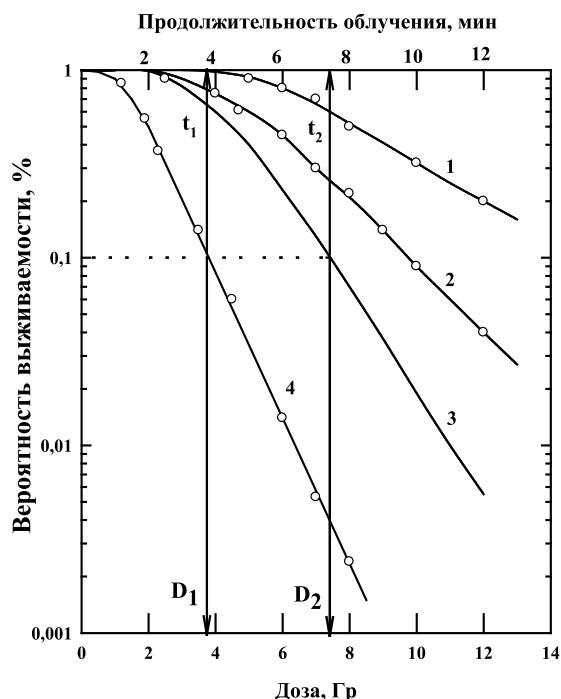


Рис. 1. Пример количественной оценки коэффициента синергического усиления

Fig. 1. Example of quantitative estimation of the synergistic gain coefficient .

## Определение синергизма и его количественная оценка

Синергический эффект двух повреждающих агентов наблюдается в случае, если он превышает независимую сумму эффектов от каждого агента [3, 4]. Важно отметить, что при независимом суммировании вероятность эффекта  $S_x$  определяется произведением вероятностей эффектов, индуцируемых каждым агентом в отдельности:  $S_x = S_1 \cdot S_2$ ,

где  $S_1$  и  $S_2$  — вероятности биологического эффекта, например, выживаемости клеток после действия каждого из применяемых агентов в отдельности [5]. Это означает, что при независимом действии двух агентов суммарное число повреждений определяется суммой повреждений, индуцированных каждым агентом [6]. Для более четкого понимания синергического взаимодействия на рис. 1 представлен пример количественной оценки коэффициента синергического усиления (далее для простоты — коэффициент синергизма). На этом рисунке приведены полученные экспериментально кривые выживаемости культивируемых клеток млекопитающих HeLa после раздельного действия только гипертермии (43 °C, кривая 1), рентгеновского излучения (250 кВ, 1 Гр/мин, кривая 2), а также после одновременного терморadiационного воздействия (кривая 4). Эти кривые построены на основании усреднения данных, полученных разными авторами и опубликованных в учебнике для радиологов [7]. Кривая 3 — теоретическая кривая, ожидаемая при независимом сложении эффектов ( $S_x = S_1 \cdot S_2$ ) от ионизирующего излучения  $S_1$  и гипертермии  $S_2$ . Для оценки эффективности взаимодействия мы использовали коэффициент синергизма  $k$  [6], определяемый отношением изоэффективных доз или продолжительностей воздействия на теоретической (кривая 3) и экспериментально полученной кривой выживаемости (кривая 4)  $k = t_2/t_1 = D_2/D_1$  (см. рис. 1). Фактически этот коэффициент показывает, во сколько раз уменьшилась доза, необходимая для инактивации клеток при независимом сложении эффектов от каждого агента, по сравнению с изоэффективной дозой, регистрируемой при одновременном применении агентов.

Кривая 1 — кривая зависимости вероятности выживаемости культивируемых клеток млекопитающих HeLa от продолжительности действия гипертермии (43 °C), кривая 2 — кривая зависимости вероятности выживаемости той же линии клеток от дозы рентгеновского излучения (250 кВ, 1 Гр/мин), кривая 4 — кривая зависимости вероятности выживаемости той же линии клеток от дозы ионизирующего излучения (или продолжительности терморadiа-

ционного воздействия). Кривая 3 — теоретическая кривая, ожидаемая при независимом сложении эффектов от гипертермии и ионизирующего излучения. Нижняя ось абсцисс — поглощенная доза, Гр, верхняя ось абсцисс — продолжительность воздействия, мин, ось ординат — вероятность выживаемости клеток.

#### **Примеры синергического взаимодействия**

Известно, что повышенные температуры синергически усиливают летальное действие ионизирующего излучения и многих химических соединений, применяемых в лечении онкологических заболеваний [6–9]. Количественные закономерности и механизмы синергического взаимодействия гипертермии с ионизирующими излучениями и лекарственными соединениями детально изучены на клетках различного происхождения [6, 8, 9] и солидных опухолях лабораторных животных [7]. Синергические эффекты регистрируются на целостных организмах как животных [10, 11], так и человека [12–14]. Общие закономерности наблюдавшихся проявлений синергизма для различных объектов отмечались также в публикациях [4, 9, 15]. Резюмируем основные моменты этих наблюдений.

При изучении зависимости синергизма от доз воздействующих факторов и их интенсивности, в соответствии с концептуальными основами синергизма [6, 8, 9, 16, 17], должна регистрироваться максимальная эффективность взаимодействия. Эта закономерность наблюдалась и хорошо воспроизводилась для клеток про- и эукариот при комбинированном действии гипертермии с ионизирующим излучением, ультрафиолетовым светом, ультразвуком и различными химическими агентами. На этом основании был сделан вывод, что с увеличением действующей температуры коэффициент синергизма возрастал, достигал максимального значения, а затем уменьшался. Аналогичный вывод на уровне животных был сделан в работе [10]. В этой работе, посвященной нагреву кроликов при одновременном действии микроволн и повышенной температуры окружающей среды, коэффициент синергизма достигал очень высокого значения ( $k = 12$ ), показывая, что продолжительность одновременного действия повышенной температуры и СВЧ-излучения уменьшалась в 12 раз по сравнению с этим параметром, ожидаемым при независимом сложении эффектов от каждого агента.

Известно, что радон и его короткоживущие продукты  $\alpha$ -распада считаются важными источниками воздействия естественной радиоактивности. Синергетическое взаимодействие между курением табака и радоном является реальной проблемой для

человека [12–14, 18]. Поэтому представляют интерес результаты работ [9, 19], в которых представлено математическое описание и прогноз летальных и канцерогенных эффектов после совместного действия гипертермии с ионизирующим излучением, УФ-светом и ультразвуком. Предложенная в этих работах математическая модель прогнозировала максимальную эффективность синергетического взаимодействия. Модель предполагает, что проявления синергизма следует ожидать за счет образования дополнительных канцерогенных повреждений, возникающих в результате взаимодействия субповреждений, вызванных рассматриваемыми агентами. Результаты предсказаний модели были проверены путем сравнения с экспериментальными данными [4, 6, 8–10].

#### **Общие закономерности и механизмы синергических взаимодействий**

Выявлены некоторые общие закономерности синергических взаимодействий [6, 9], не зависящие от применяемых агентов, биологических объектов и тестов. Наиболее существенные из них можно сформулировать следующим образом. Синергизм, наблюдаемый в результате комбинированных воздействий двух факторов, регистрируется лишь при определенном соотношении эффектов, индуцированных каждым агентом. Наиболее интересная закономерность проявления эффектов синергизма заключается в экспериментальном наблюдении, что существуют критерии, обеспечивающие достижение максимального синергического эффекта [16]. Интересно, что эффективность одновременного комбинированного действия зависит от интенсивности применяемых факторов [2, 17, 20]. Например, для обеспечения оптимального соотношения одновременного терморadiaционного воздействия при уменьшении мощности дозы (или интенсивности других агентов) необходимо снизить действующую температуру, и наоборот. Эти универсальные закономерности продемонстрированы для про- и эукариотических клеток, в том числе онкологического происхождения [7–9]. Эти же закономерности продемонстрированы на лабораторных животных и людях при одновременном действии различных физических и химических факторов [10, 12–14, 18]. Значимость этих эффектов неоднократно подчеркивалась в работах [21, 22].

Некоторые исследователи полагали, что ингибирование восстановления в результате комбинированных воздействий можно рассматривать как причину взаимного усиления двух действующих агентов [7]. Известно, что процесс восстановления описывается двумя параметрами: необратимый

компонент радиационного повреждения и константа восстановления, характеризующая вероятность восстановления в единицу времени [9]. Количественная оценка этих параметров после различных комбинированных воздействий показала, что константа восстановления не зависит от условий комбинированных воздействий [23–25]. Это означает, что механизм синергического взаимодействия не связан с нарушением самого процесса восстановления. Альтернативный механизм синергического взаимодействия обусловлен формированием в условиях комбинированных воздействий более «тяжелых» необратимых повреждений, от которых клетка неспособна восстанавливаться. Опубликованы многочисленные результаты, показывающие, что снижение как скорости, так и объема восстановления обусловлены формированием необратимых повреждений [24, 25], а не нарушением самого процесса восстановления.

Существование универсальных закономерностей синергизма указывает на необходимость разработки новой парадигмы и теоретической модели синергизма, которая должна учитывать выявленные закономерности. Была предложена оригинальная биофизическая концепция синергетического взаимодействия — синергизм обусловлен формированием дополнительных эффективных повреждений, возникающих в результате взаимодействия субповреждений, которые сформированы обоими агентами, но не проявляются при их отдельном применении [4, 9, 19]. Эти субповреждения считаются неэффективными после применения каждого агента в отдельности.

### Описание экспериментальных работ

Опубликованы обширные данные об инактивации клеток млекопитающих (клетки яичника китайского хомячка Chinese hamster ovary (CHO)) после раздельного применения гипертермии, ионизирующего излучения и цисплатина [7], а также после одновременного действия гипертермии с ионизирующим излучением или цисплатином. Цисплатин в настоящее время широко применяется в онкологии как противоопухолевое средство [21, 22]. Данные по синергическому взаимодействию гипертермии с ионизирующим излучением или цисплатином получены также для диплоидных дрожжевых клеток [23–25]. Используя усредненные результаты, представленные в работах [7, 23–25], можно рассчитать зависимость коэффициента синергического усиления после одновременного действия гипертермии с ионизирующим излучением или с цисплатином для клеток CHO. Результаты приведены в таблице 1. Ранее такая оценка не проводилась. Видно, что для клеток млекопитающих после одновременного действия ионизирующего излучения и повышенных температур (37–41 °C) коэффициент синергического усиления плавно увеличивался от 1,0 до 3,7 и затем уменьшался до 1,4 с увеличением действующей температуры до 42 °C. Авторы работ [7, 9] отмечают, что при более высоких температурах гибель клеток обусловлена в основном действующей температурой, а не ионизирующим излучением, поэтому синергическое взаимодействие этих агентов практически отсутствовало при более высоких температурах. Более четко максимальный эффект синергического усиления выявлялся после одновременного дей-

**Таблица 1. Зависимость коэффициента синергизма одновременного применения гипертермии (Т, °C) с ионизирующим излучением ( $k_1$ ) или цисплатином ( $k_2$ ). Для клеток млекопитающих использовали рентгеновское излучение (250 кВ; 0,033 Гр/мин), концентрация цисплатина 3 мкМ. Для дрожжевых клеток применяли  $\gamma$ -кванты  $^{60}\text{Co}$  (10 Гр/мин), концентрация цисплатина 0,25 мг/мл**

| Клетки млекопитающих CHO / Mammalian cells CHO                                                                                 |         |         |         |         |         |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Т, °C                                                                                                                          | 37      | 38      | 39      | 40      | 41      | 42      |
| $k_1$                                                                                                                          | 1,0±0,1 | 1,1±0,2 | 1,3±0,2 | 1,5±0,3 | 3,7±0,5 | 3,5±0,4 |
| $k_2$                                                                                                                          | 1,5±0,2 | 2,5±0,2 | 3,6±0,3 | 3,1±0,3 | 2,0±0,2 | 1,4±0,1 |
| Диплоидные дрожжи <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , штамм XS800 / Diploid yeast <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , strain XS800 |         |         |         |         |         |         |
| Т, °C                                                                                                                          | 42,5    | 45      | 47,5    | 50      | 52,5    | 55      |
| $k_1$                                                                                                                          | 1,0±0,1 | 1,6±0,1 | 1,8±0,2 | 2,0±0,2 | 1,8±0,3 | 1,0±0,1 |
| $k_2$                                                                                                                          | 1,0±0,1 | 1,4±0,1 | 1,6±0,2 | 1,8±0,2 | 2,0±0,2 | 1,4±0,1 |

ствия цисплатина и гипертермии (см. табл. 1). Другими словами, представленные данные демонстрируют существование оптимального соотношения действующих агентов, прогнозируемое математической моделью синергизма [9, 19].

Для демонстрации общности выявленных закономерностей были использованы диплоидные дрожжевые клетки *Saccharomyces cerevisiae* (штамм XS800), которые в стационарной стадии роста подвергали одновременному действию гипертермии с ионизирующим излучением ( $\gamma$ -кванты  $^{60}\text{Co}$ , 10 Гр/мин) или препаратом цисплатин различных концентраций. Детали методов культивирования, определения выживаемости и статистической обработки описаны ранее [15, 23–25]. В таблице 1 приведены значения коэффициентов синергизма после одновременного действия гипертермии с ионизирующим излучением ( $k_1$ ) или цисплатином ( $k_2$ ) на диплоидных дрожжевых клетках *Saccharomyces cerevisiae*. Данные, приведенные в таблице 1, демонстрируют существование оптимальной температуры, обеспечивающей наиболее эффективное синергическое взаимодействие:  $k_1 = 2$  при температуре 50 °С,  $k_2 = 2$  при температуре 52 °С. Существование оптимального значения температуры при комбинированных воздействиях продемонстрировано и для других клеточных систем и воздействующих агентов [6, 9, 16].

Другой универсальной закономерностью проявления синергизма является его зависимость от интенсивности применяемых агентов. Для дрожжевых клеток было показано, что при фиксированной действующей температуре существуют оптимальная мощность дозы ионизирующего излучения или интенсивность УФ-света, обеспечивающие максимальное синергическое взаимодействие [17]. Было доказано теоретически и подтверждено экспериментально, что при уменьшении интенсивности одного из применяемых агентов следует уменьшить и интенсивность другого фактора для обеспечения максимального синергического взаимодействия при их одновременном действии [4]. Используя данные для клеток млекопитающих, опубликованные в учебнике для радиологов [7], были рассчитаны кривые зависимости коэффициента синергизма от температуры, при которой происходило облучение [4, 9]. Оказалось, что эти кривые смещаются в область более низких температур с уменьшением мощности дозы ионизирующего излучения. Например, для клеток китайского хомячка двукратное усиление эффекта ( $k = 2,0$ ) одновременного действия гипертермии и ионизирующего излучения достигалось для мощностей доз ионизирующего излучения 3,6, 0,12 и 0,033 Гр/мин при температурах 43,

41 и 40,5 °С соответственно. Это означает, что для достижения того же самого синергического эффекта с уменьшением мощности дозы необходимо уменьшать температуру, при которой происходит облучение, для обеспечения того же самого коэффициента синергизма. Аналогичная закономерность подтверждается и в экспериментах с диплоидными дрожжевыми клетками [4, 9] — при уменьшении мощности дозы ионизирующего излучения от 250 до 25, 10 и 5 Гр/мин для обеспечения максимального синергического эффекта необходимо было уменьшать действующие температуры, при которых происходило облучение, от 54 до 52,5, 50 и 48 °С соответственно.

Представляло интерес проанализировать, сохранится ли выявленная закономерность для синергического взаимодействия лекарственных соединений и гипертермии. В качестве примера мы выбрали одновременное действие цисплатина и гипертермии. При действии химических агентов дозой может служить продолжительность действия, в то время как аналогом интенсивности будет концентрация химических препаратов. Действительно, с увеличением дозы ионизирующего излучения возрастает число радиационных повреждений, а мощность дозы влияет на скорость формирования этих повреждений [15]. В случае применения химических соединений с ростом продолжительности их действия увеличивается число формируемых ими повреждений, а изменение концентрации препаратов влияет на скорость их формирования. Тогда можно ожидать, что уменьшение концентрации цисплатина должно сопровождаться соответствующим уменьшением действующей температуры для сохранения какого-либо фиксированного значения синергического эффекта. Такая зависимость рассчитана для культивируемых клеток китайского хомячка на основании данных, опубликованных ранее [4, 9, 17, 20]. Показано, что с уменьшением концентрации цисплатина с 12 до 6 и 3 мкМ для обеспечения коэффициента синергизма  $k = 3,0$  необходимо было уменьшать действующую температуру от 40,8 до 39,6 и 38,0 °С соответственно. Похожие результаты были получены и для диплоидных дрожжевых клеток — при снижении концентрации цисплатина с 835 до 167 мкмоль/л для обеспечения максимального синергического эффекта необходимо было уменьшать действующую температуру, при которой происходило облучение, от 52,5 до 50,5 °С соответственно. Эти данные показывают, что чем меньше концентрация цисплатина, тем меньшее значение применяемой температуры будет обеспечивать заданное значение коэффициента синергизма. Отметим, что зависимость синер-



гизма от интенсивности применяемых агентов была продемонстрирована ранее и для других клеточных систем [4, 9] и животных [10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описания работ, приведенных в данном обзоре, демонстрируют существование оптимального соотношения действующих агентов для достижения максимального синергического взаимодействия при их одновременном применении. Например, в работах [4, 6, 9, 15, 16] было показано существование оптимальных температур, при которых достигается максимальный синергизм при одновременном воздействии инактивирующих агентов на клетки различного происхождения. Эта закономерность является универсальной, поскольку ее проявление не зависело от применяемых агентов, биологических объектов и тестов. Было отмечено, что механизм синергизма обусловлен формированием дополнительных летальных повреждений за счет взаимодействия некоторых субповреждений, формируемых параллельно с эффективными летальными повреждениями [9]. Эти субповреждения не являются эффективными при раздельном применении агентов [16]. Существование максимального синергического взаимодействия при одновременном действии различных агентов, в том числе гипертермии с ионизирующим излучением или цисплатином, можно объяснить следующим образом. Увеличение синергизма с действующей температурой обусловлено повышенным формированием термических повреждений и соответствующих им термических субповреждений, ответственных за синергизм. В соответствии с математической моделью синергизма [9] максимум синергического взаимодействия достигается при равенстве субповреждений от гипертермии и ионизирующего излучения или цисплатина. Дальнейшее уменьшение коэффициента синергического усиления с повышением температуры обусловлено увеличением термических повреждений и уменьшением соответствующих субповреждений, сформированных ионизирующим излучением или цисплатином. Это уменьшение связано с сокращением продолжительности действия применяемых агентов за счет подавляющего инактивирующего действия гипертермии.

Вторая универсальная закономерность проявления синергизма заключается в его зависимости от интенсивности физических факторов или концентрации химических агентов при фиксированной действующей температуре. Эта закономерность продемонстрирована ранее для различных объ-

ектов и применяемых агентов [6, 10, 17, 20]. Показано, что с увеличением концентрации химических агентов коэффициент синергического усиления вначале возрастает, достигает максимального значения, а затем снова уменьшается. Существование максимального синергического взаимодействия гипертермии с цисплатином подтверждено для культивируемых клеток китайского хомячка и диплоидных дрожжевых клеток на основании ранее опубликованных данных для одновременного действия гипертермии с цисплатином [4, 9, 23]. Можно использовать базовые представления математической модели синергизма [9, 19] для интерпретации существования оптимальной концентрации препарата, обеспечивающей максимум синергического взаимодействия с гипертермией. Отсутствие синергического взаимодействия или его небольшая эффективность при низких значениях концентраций цисплатина может быть следствием большого числа повреждений от гипертермии при значительно меньшем вкладе цисплатина в инактивацию клеток. Максимальный синергический эффект наблюдается при равенстве субповреждений от каждого агента. При дальнейшем повышении концентрации цисплатина образуется большее число летальных повреждений от химического фактора и соответствующих им субповреждений, ответственных за синергизм, поэтому эффективность синергического взаимодействия значительно уменьшается из-за отсутствия равенства субповреждений от каждого агента.

Опубликованные ранее результаты [6, 9, 23–25] демонстрируют экспериментальные данные, указывающие на универсальность проявления синергического взаимодействия для клеток различного происхождения, которые не зависят от использованного объекта, природы физических и химических факторов, используемых при комбинированных воздействиях. Нужно отметить, что в современной онкологической практике идеи синергизма практически не используются. Можно полагать, что знание и учет описанных в данной работе общих закономерностей синергизма могут быть полезными для специалистов, использующих одновременное действие различных агентов для оптимизации комбинированных методов лечения в современной онкологии.

Главная эвристическая ценность проведенного обзора заключается в необходимости и принципиальной возможности разработки практических методов одновременного терморадикационного воздействия для реализации максимального синергического эффекта, позволяющего снизить дозу ионизирующего излучения или концентрации химических агентов при лучевой терапии. Идеи

синергизма также могут быть использованы для оптимизации комбинированного применения лекарственных средств в клинической терапии.

В работе отражены результаты исследования, выполненного в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, который много лет успешно внедряет

в клиническую практику собственные экспериментальные методики в области ядерной медицины, лучевой терапии онкологических и неонкологических заболеваний, управления радиочувствительностью опухолевых и нормальных тканей на основе новых знаний о механизмах канцерогенеза [26].

#### Участие авторов:

Евстратова Е.С. – сбор, анализ и интерпретация данных, обработка материала, подготовка статьи, написание текста, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Каприн А.Д. – научное редактирование.

Петин В.Г. – сбор, анализ и интерпретация данных, обработка материала, подготовка статьи, написание текста.

#### Authors contribution:

Evstratova E.S. – data collection, analysis and interpretation, material processing, article preparation, text writing, technical editing, bibliography design, illustrations preparation.

Kaprin A.D. – scientific editing.

Petin V.G. – data collection, analysis and interpretation, material processing, article preparation, text writing.

#### Список литературы

1. Синергетика. Антология. Под ред. Князевой Е. Н. М.; СПб.: Центр гуманитарных инициатив, 2013, 408 с.
2. Berthoud H-R. Synergy: A Concept in Search of a Definition. *Endocrinology*. 2013 Nov 1; 154(11): 3974–3977. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1420>
3. Sucher NJ. Searching for synergy in silico, *in vitro* and *in vivo*. *Synergy*. 2014 Sep 1; 1(1): 30–43. <https://doi.org/10.1016/j.synres.2014.07.004>
4. Evstratova ES, Petin VG, Zhurakovskaya GP. Synergistic effects and their potential significance for the influence of natural intensities of environmental factors on cell growth. *Synergy*. 2018; 6: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.synres.2017.12.001>
5. Гмурман В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика. 12-е изд. М.: Издательство Юрайт, 2014.
6. Петин В. Г., Морозов И. И. Синергетика факторов окружающей среды. М.: ГЕОС, 2015.
7. Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the Radiologist. Chapters 17, 27, 28. 8th ed. PA: Wolters Kluwer; 2018.
8. Белкина С. В., Петин В. Г. Прогнозирование повышения радиочувствительности клеток млекопитающих при последовательном применении гипертермии и ионизирующего излучения. *Российский биотерапевтический журнал*. 2014; 3: 65–69.
9. Petin VG, Kim JK. Synergistic Interaction and Cell Responses to Environmental Factors. New York: Nova Sciences Publisher; 2016.
10. Жаворонков Л. П., Петин В. Г. Количественные критерии микроволнового поражения. М.: ГЕОС, 2018.
11. Григорьев Ю. Г., Григорьев О. А. Сотовая связь и здоровье: электромагнитная обстановка, радиобиологические и гигиенические проблемы, прогноз опасности. 2-е издание, М.: Экономика, 2016.
12. Lantz PM, Mendez D, Philbert MA. Radon, smoking, and lung cancer: the need to refocus radon control policy. *Am J Public Health*. 2013; 103(3): 443–447. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2012.300926>
13. Melloni BBM. Lung cancer in never-smokers: radon exposure and environmental tobacco smoke. *Eur Respir J*. 2014; 44: 850–852. <https://doi.org/10.1183/09031936.00121314>
14. Torres-Durán M, Barros-Dios JM, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Residential radon and lung cancer in never smokers. A systematic review. *Cancer Lett*. 2014; 345(1): 21–26. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.12.010>
15. Пронкевич М. Д., Евстратова Е. С., Белкина С. В., Анохин Ю. Н., Петин В. Г. Сравнение эффектов комбинированных воздействий для дрожжевых клеток и клеток млекопитающих. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2017; 62(6): 21–27. [https://doi.org/10.12737/article\\_5a25317ce480f3.74497732](https://doi.org/10.12737/article_5a25317ce480f3.74497732)
16. Петин В. Г., Жураковская Г. П. Закономерности проявления максимального синергического взаимодействия. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2014; 54(6): 589–596. <https://doi.org/10.7868/S0869803114060101>
17. Петин В. Г., Жураковская Г. П. Влияние интенсивности действующих агентов на проявление синергического взаимодействия. *Радиационная Биология. Радиоэкология*. 2015; 55(6): 596–606. <https://doi.org/10.7868/S0869803115060107>
18. Meenakshi C., Mohankumar M. N. Synergistic effect of radon in blood cells of smokers — An *in vitro* study. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2013; 757(1): 79–82. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2013.06.018>
19. Жураковская Г. П., Петин В. Г. Принципы математического моделирования комбинированных воздействий в биологии и медицине (обзор литературы). *Радиация и Риск*. 2015; 24(1): 61–73.
20. Евстратова Е. С., Петин В. Г. Биофизическая интерпретация зависимости синергизма от интенсивности применяемых агентов. *Биофизика*. 2018; 63(6): 1186–1194. <https://doi.org/10.1134/S0006302918060182>
21. Каприн А. Д., Мардынский Ю. С. Терапевтическая радиология: национальное руководство. Глава 4. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
22. Helena CB, Clemens B, Zandvliet MMJM, Moonen CTW, Deckers R. Combination of chemotherapy, radiotherapy and hyperthermia *in vitro*. *Synergy*. 2019; 9: 100052. <https://doi.org/10.1016/j.synres.2019.100052>
23. Евстратова Е. С., Петин В. Г. Влияние цисплатина на радиочувствительность и восстановление дрожжевых клеток. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2013; 53(6): 598–603. <https://doi.org/10.7868/S0869803113060040>
24. Евстратова Е. С., Петин В. Г. Повышение радиочувствительности клеток при ингибировании их способности

восстанавливаться от потенциально летальных радиационных повреждений. Цитология. 2015; 57(6): 422–427.

25. Evstratova ES, Kim J-H, Lim Y-K, Kim JK, Petin VG. Chemical inhibition of cell recovery after irradiation with sparsely and densely ionizing radiation. J Rad Industry. 2016; 10(4): 199–204.

26. Каприн А. Д., Галкин В. Н., Жаворонков Л. П., Иванов В. К.,

Иванов С. А., Романко Ю. С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований — основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск. 2017; 26(2): 26–40. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40>

## References

1. Synergetic. Anthology. Ed by Knyazeva E. N. M.; SPb.: Tsentr gumanitarnykh initsiativ, 2013, 408 p. (In Russian).
2. Berthoud H.R. Synergy: a concept in search of a definition. Endocrinology. 2013; 154: 3974–3977. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1420>
3. Sucher NJ. Searching for synergy in silico, *in vitro* and *in vivo*. Synergy. 2014; 1: 30–43. <https://doi.org/10.1016/j.synres.2014.07.004>
4. Evstratova ES, Petin VG, Zhurakovskaya GP. Synergistic effects and their potential significance for the influence of natural intensities of environmental factors on cell growth. Synergy. 2018; 6: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.synres.2017.12.001>
5. Gmurman VE. Theory of Probability and Mathematical Statistics. 12th ed. Moscow: Yurayt Publishing House, 2014. (In Russian).
6. Petin VG, Morozov II. Synergy of environmental factors. Moscow: GEOS, 2015. (In Russian).
7. Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the Radiologist. Chapters 17, 27, 28. 8th ed. PA: Wolters Kluwer; 2018.
8. Belkina SV, Petin VG. Prognosis of the Mammalian Cells Radiosensitivity increase under sequential action of hyperthermia and ionizing radiation. Russian Journal of Biotherapy. 2014; 3: 65–69. (In Russian).
9. Petin VG, Kim JK. Synergistic Interaction and Cell Responses to Environmental Factors. New York: Nova Sciences Publisher; 2016.
10. Zhavoronkov LP, Petin VG. Quantitative criteria for microwave damage. Moscow: GEOS; 2018. (In Russian).
11. Grigor'ev YuG, Grigor'ev OA. Cellular communications and health: electromagnetic environment, radiobiological and hygienic problems, hazard prediction. 2nd edition, Moscow: Economy; 2016. (In Russian).
12. Lantz PM, Mendez D, Philbert MA. Radon, smoking, and lung cancer: the need to refocus radon control policy. Am J Public Health. 2013; 103(3): 443–447. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2012.300926>
13. Melloni BBM. Lung cancer in never-smokers: radon exposure and environmental tobacco smoke. Eur Respir J. 2014; 44: 850–852. <https://doi.org/10.1183/09031936.00121314>
14. Torres-Durán M, Barros-Dios JM, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Residential radon and lung cancer in never smokers. A systematic review. Cancer Lett. 2014; 345(1): 21–26. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.12.010>
15. Pronkevich MD, Evstratova ES, Belkina SV, Anokhin YuN, Petin VG. Comparison of the Combined Effect of Hyperthermia with Ionizing Radiation or Cisplatin on Yeast and Mammalian Cells. Medical Radiology and Radiation Safety.

2017; 62(6): 21–27. (In Russian). [https://doi.org/10.12737/article\\_5a25317ce480f3.74497732](https://doi.org/10.12737/article_5a25317ce480f3.74497732)

16. Petin VG, Zhurakovskaya GP. Regularities of the highest synergistic interaction display. Radiation Biology. Radioecology. 2014; 54(6): 589–596. (In Russian). <https://doi.org/10.7868/S0869803114060101>

17. Petin VG, Zhurakovskaya GP. Effect of intensity of acting agents on the manifestation of synergistic interaction. Radiation Biology. Radioecology. 2015; 55(6): 596–606. (In Russian). <https://doi.org/10.7868/S0869803115060107>

18. Meenakshi C, Mohankumar MN. Synergistic effect of radon in blood cells of smokers — An *in vitro* study. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2013; 757(1): 79–82. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2013.06.018>

19. Zhurakovskaya GP, Petin VG. Principles of mathematical modeling of combined effects in biology and medicine. Review of the literature. Radiation and Risk. 2015; 24(1): 61–73. (In Russian).

20. Evstratova ES, Petin VG. Biophysical Interpretation of the Dependence of Synergy on the Intensity of the Applied Agents. Biophysics. 2018; 63(6): 1186–1194. (In Russian). <https://doi.org/10.1134/S0006302918060182>

21. Kaprin AD, Mardynskij YuS. Therapeutic radiology: national leadership. Chapter 4. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russian).

22. Helena CB, Clemens B, Zandvliet MMJM, Moonen CTW, Deckers R. Combination of chemotherapy, radiotherapy and hyperthermia *in vitro*. Synergy. 2019; 9: 100052. <https://doi.org/10.1016/j.synres.2019.100052>

23. Evstratova ES, Petin VG. Cisplatin influence on the radiosensitivity and recovery of yeast cells. Radiation Biology. Radioecology. 2013; 53(6): 598–603. (In Russian). <https://doi.org/10.7868/S0869803113060040>

24. Evstratova ES, Petin VG. Increase in Cell Radiosensitivity After Inhibition of Cell Ability to Recover from Potentially Lethal Radiation Damage. Cell and Tissue Biology. 2015; 57(6): 422–427. (In Russian).

25. Evstratova ES, Kim J-H, Lim Y-K, Kim JK, Petin VG. Chemical inhibition of cell recovery after irradiation with sparsely and densely ionizing radiation. J. Rad. Industry. 2016; 10(4): 199–204.

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

---

**Информация об авторах:**

Евстратова Екатерина Сергеевна\* – к.б.н., заведующая отделением, заведующая отделением регенеративных технологий и биофабрикации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3821-611X>, SPIN: 1922-6348, AuthorID: 736646, ResearcherID: O-4987-2014, Scopus Author ID: 55370750400

Петин Владислав Георгиевич – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6435-6917>, SPIN: 9731-4751, AuthorID: 80686, ResearcherID: O-4609-2014, Scopus Author ID: 7005955046

**Information about authors:**

Ekaterina S. Evstratova\* – Cand. Sci. (Biol.), head of the Department, head of the Department of regenerative technologies and biofabrication National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3821-611X>, SPIN: 1922-6348, AuthorID: 736646, ResearcherID: O-4987-2014, Scopus Author ID: 55370750400

Vladislav G. Petin – Dr. Sci. (Biol.), Professor, chief research worker, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6435-6917>, SPIN: 9731-4751, AuthorID: 80686, ResearcherID: O-4609-2014, Scopus Author ID: 7005955046



## МИТОХОНДРИИ ТРАНСФОРМИРОВАННОЙ КЛЕТКИ КАК МИШЕНЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Е.М.Франциянц, И.В.Нескубина, Е.А.Шейко\*

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,  
344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63

### Резюме

Митохондрии представляют собой внутриклеточные органеллы в эукариотических клетках, которые участвуют в биоэнергетическом метаболизме и клеточном гомеостазе, включая генерацию аденозинтрифосфата (АТФ) посредством транспорта электронов и окислительного фосфорилирования в сочетании с окислением метаболитов циклом трикарбоновых кислот и катаболизмом жирных кислот с помощью  $\beta$ -окисления. Митохондрии производят активные формы кислорода (АФК), инициируют и реализуют апоптоз, активируют многочисленные пути передачи сигналов, связанные со смертью клеток, регулируя транслокацию проапоптотических белков из промежуточного пространства митохондрий в цитозоль. Этим обусловлено появление новой дисциплины — медицины митохондрий. В обзоре рассмотрены и проанализированы научные публикации, посвященные роли митохондрий в жизнеобеспечении трансформированных клеток, изучению их особенностей структурно функциональных дисфункций в рамках митохондриальной медицины. Митохондриальная медицина является развивающейся дисциплиной, значение которой вытекает из центральной функции митохондрий в производстве АТФ, генерации АФК и гибели клеток в результате некроза или апоптоза. Следовательно, осмысление роли митохондриальной дисфункции в изучении патофизиологии рака, многих других распространенных заболеваний весьма важно. Это дает импульс развитию митохондриальной фармакологии с использованием митохондрий как мишеней для различного рода воздействий, что может служить биохимической основой при разработке новых противоопухолевых средств. Возможно, комбинированное использование модуляторов метаболизма митохондрий и средств противоопухолевой терапии будет способствовать появлению нового направления в противоопухолевом лечении, которое послужит существенному повышению эффективности лечения онкобольного.

### Ключевые слова:

митохондрии, дисфункция митохондрий, митохондриальная медицина, митохондриальная фармакология, онкология, противоопухолевые препараты

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Шейко Е.А. Митохондрии трансформированной клетки как мишень противоопухолевого воздействия. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 92–108. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-9>

### Для корреспонденции

Шейко Елена Александровна — к.б.н., профессор РАЕ, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.  
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63  
E-mail: [esheiko@inbox.ru](mailto:esheiko@inbox.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>  
SPIN: 7293-3480, AuthorID: 462868

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

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

Получено 15.01.2020, Рецензия (1) 10.03.2020, Рецензия (2) 12.03.2020, Принята к печати 24.06.2020



# MITOCHONDRIA OF TRANSFORMED CELL AS A TARGET OF ANTITUMOR INFLUENCE

E.M.Frantsiyants, I.V.Neskubina, E.A.Sheiko\*

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,  
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

## Abstract

Mitochondria are intracellular organelles in eukaryotic cells that participate in bioenergy metabolism and cell homeostasis, including ATP generation through electron transport and oxidative phosphorylation in combination with oxidation of metabolites by the tricarboxylic acid cycle and fatty acid catabolism via  $\beta$ -oxidation. the production of reactive oxygen species, as well as the initiation and implementation of apoptosis. Mitochondria play a crucial role in cellular energy metabolism and the regulation of programmed cell death. mitochondria activate numerous signaling pathways associated with cell death. Mitochondria have the ability to control the activation of programmed cell death by regulating the translocation of proapoptotic proteins from the intermediate space of mitochondria to the cytosol. This is the reason for the emergence of a new discipline — mitochondrial medicine. The review examined and analyzed scientific publications on the role of mitochondria in the life support of transformed cells, the study of their functioning and structurally functional dysfunctions, as part of mitochondrial medicine. Mitochondrial medicine is a developing discipline whose significance stems from the central function of mitochondria in the production of adenosine triphosphate, the generation of reactive oxygen species, and cell death due to necrosis or apoptosis. Consequently, mitochondrial dysfunction plays an important role in the pathophysiology of cancer, many other common diseases and side effects of drugs. Perhaps the combined use of modulators of mitochondrial metabolism and antitumor therapy will contribute to the emergence of a new direction in antitumor treatment, which will significantly increase the effectiveness of cancer treatment.

## Keywords:

mitochondria, mitochondrial dysfunctions, mitochondrial medicine, mitochondrial pharmacology, oncology, antitumor drugs

## For citation

Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Sheiko E.A. Mitochondria of transformed cell as a target of antitumor influence. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 92–108. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-9>

## For correspondence

Elena A. Sheiko – Cand. Sci. (Biol.), RAE Professor, researcher at the laboratory for studying the pathogenesis of malignant tumors of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: [esheiko@inbox.ru](mailto:esheiko@inbox.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>

SPIN: 7293-3480, AuthorID: 462868

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

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

Received 15.01.2020, Review (1) 10.03.2020, Review (2) 12.03.2020, Accepted 24.06.2020

Актуальность развития митохондриальной медицины обусловлена расширением представлений о роли и значении митохондрий в патогенезе различных заболеваний, в том числе и рака [1, 2]. Наряду с ключевой энергетической функцией митохондрии контролируют критические для обеспечения жизнеспособности трансформированных клеток процессы поддержания окислительно-восстановительного и кальциевого гомеостаза, онкогенную передачу сигналов, регуляцию путей рецепторнезависимого апоптоза, реализацию механизмов редоксзависимой и  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой сигнальной трансдукции, контроль ядерной функции [3, 4, 5]. В случае злокачественных новообразований перестройка митохондрий, частично являющаяся результатом мутаций митохондриального генома, сопровождается репрограммированием энергетического метаболизма [6, 7]. В то же время некоторые виды рака имеют мутации в митохондриальных ферментах цикла Кребса (ТКА), которые продуцируют онкогенные метаболиты. Удаление митохондриальной ДНК (мтДНК) ограничивает онкогенез, и редкие опухоли человека с мутантными митохондриальными геномами преобразуются из доброкачественных в злокачественные формы. Таким образом, митохондрии играют важную и многофункциональную роль в прогрессировании злокачественных опухолей, а воздействие на митохондрии будет способствовать возникновению новых терапевтических возможностей [3, 7]. Одним из перспективных направлений противоопухолевой терапии является поиск агентов селективного воздействия на митохондрии с учетом специфики перестройки как самих митохондрий, так и митохондриального метаболизма трансформированной клетки и (или) активации энергетического метаболизма перепрограммированными митохондриями [7, 8]. Это дает импульс развитию митохондриальной фармакологии для использования особых свойств митохондрий трансформированных клеток в качестве мишеней противоопухолевого воздействия.

## ВВЕДЕНИЕ

Особенностью митохондрий млекопитающих и человека является наличие собственного митохондриального генома, кольцевой митохондриальной ДНК, длиной в 16,5 тыс. нуклеотидов, содержащей 37 генов, из которых 13 участвуют в процессах выработки энергии в дыхательной цепи. Митохондриальная ДНК располагается во внутренней мембране митохондрий и состоит из пяти сопряженно функционирующих ферментных комплексов, включающих 86 субъединиц [9]. Главными свойствами митохондриального генома являются отсутствие его реком-

бинаций, цитоплазматическое наследование генома, выраженная нестабильность и высокая скорость нуклеотидных замен. Отсутствие гистонов и близость митохондриального генома к источникам образования активных форм кислорода делает мтДНК высокочувствительной к различного рода мутациям [10]. Мутации мтДНК связаны с широким спектром заболеваний, включая возрастные заболевания, нейродегенеративные заболевания, кардиомиопатию, диабет и различные виды рака [11, 12, 13]. При изучении злокачественных опухолей были отмечены различные мутации в мтДНК. Так, мутации зародышевой мтДНК в нуклеотидах 10398 и 16189 были связаны с раком молочной железы и раком эндометрия [11]. Соматические мутации мтДНК опухоли варьируют от тяжелых мутаций по типу вставки-делеции и терминации цепи до умеренных миссенс-мутаций. Было показано, что из 190 специфичных для опухолей соматических мутаций мтДНК 72% также являются вариантами мутаций последовательностей мтДНК. Можно выделить 52% миссенс-мутаций соматической мРНК опухоли, 83% мутаций тРНК, 38% мутаций рРНК и т. д. Эти мутации могут происходить как на участках мтДНК, кодирующих белки, так и «некодирующих» областях. Мутации всего 13 генов, кодирующих белки митохондриальной цепи переноса электронов, могут вызывать изменения в активности клеточного дыхания и таким образом влиять на метаболизм раковой клетки. Частичное ингибирование окислительного фосфорилирования (OXPHOS) вследствие мутации мтДНК повышает образование активных форм кислорода (ROS). Накопление ROS может приводить к мутациям проонкогенов и запускать процессы репликации, что приводит к развитию злокачественного образования [14]. Мутации мтДНК в опухолях могут делиться на два основных класса: (1) тяжелые мутации, которые ингибируют OXPHOS, увеличивают продукцию ROS и способствуют пролиферации опухолевых клеток; (2) более легкие мутации, позволяющие опухолям адаптироваться к новым условиям. Первый тип мутаций может быть потерян клеткой во время последующей оксигенации опухоли, в то время как последний тип мутаций может стать для клетки фиксированным [13]. Поскольку мтДНК имеют очень высокую частоту мутаций, это может запускать три вида клинически значимых мутаций мтДНК: мутации на уровне зародышевой линии, приводящие к «митохондриальной болезни»; варианты «древних» мутаций, закрепленных в геноме, разнообразие которых позволяло человеку адаптироваться к среде обитания, и соматические мутации, накапливающиеся с возрастом, разрушая выработку митохондриальной энергии и обеспечивая «часы старения» [12, 13]. Мутации

в структурных генах OXPHOS, кодируемых в ядерной ДНК, также могут вызывать митохондриальное заболевание, а изменения в генах митохондриального биогенеза ядерной ДНК могут дестабилизировать мтДНК и приводить к клиническим фенотипам, т.е. совокупности характеристик, присущих конкретному заболеванию [12, 13]. Исследования мышей, несущих «вредные» мутации мтДНК, показали, что яичник млекопитающего избирательно устраняет наиболее вредные мутации мтДНК. Однако более мягкие мутации мтДНК передаются через яичник и женскую зародышевую линию и внедряются в общую популяцию. Эта уникальная генетическая система обеспечивает гибкий метод генерирования мутаций в клетке, что позволяет млекопитающим адаптироваться к различного рода изменениям [12].

При мутациях митохондриального генома одним из характерных явлений значится гетероплазмия. В работе Wernick R. I. et al. [15] гетероплазмия определяется как наличие более чем одного типа последовательности мтДНК в клетке, ткани или индивидууме и влияет на возникновение митохондриальных заболеваний человека и на многочисленные синдромы, связанные со старением. Понимание динамики мтДНК трансгенераций имеет решающее значение для изучения основных механизмов митохондриальной болезни и эволюции. Это исследование дает новую информацию для осмысления гетероплазматических путей мутации в митохондриальном геноме животных. При этом явлении, в результате специфичности митохондриального цитоплазматического наследования, во время клеточного деления распределение мутантных мтДНК между дочерними клетками происходит неравномерно по случайному выбору, поэтому в этих клетках будут одновременно присутствовать копии мтДНК с нормальным и мутированным аллелем. Количество митохондрий с мутантной мтДНК будет нарастать постепенно, но когда в клетке достигается определенный порог концентрации мутантных копий, происходит ингибирование процессов окислительного фосфорилирования, повышение образования ROS, усиление роста и метастатического потенциала, что приводит к злокачественной трансформации [16–19].

#### **Митохондриальная дисфункция и митохондриальная динамика — роль в развитии злокачественных новообразований**

Митохондриальная дисфункция является одной из первичных причин развития опухоли. Ретроградная передача сигналов, инициированная дисфункциональными митохондриями, может вызывать глобальные изменения в экспрессии генов, которые

влияют на морфологию, функцию клеток и приводят их к опухолевой трансформации. Как правило, это связано с нарушением важных функций митохондрий, приводящих к метаболической перестройке опухолевой трансформированной клетки. В обзоре Srinivasan S. et al. [19] дано современное представление роли динамики слияния-деления митохондрий при раке. Эта дисфункция не является (только) результатом дефекта внутри митохондрий как такового, но, в частности, она связана с дефектами в промежуточном метаболизме и регуляторном взаимодействии с ними. Изменения в динамике митохондрий способствуют перестройке биоэнергетического и биосинтетического профиля раковой клетки через передачу сигналов от «дефектных» митохондрий к ядру, что приводит к изменениям в транскрипции и/или активности генов. Внутриопухолевая гетерогенность предполагает существование многообразных метаболических паттернов у раковых клеток в одной и той же опухолевой массе, и перестройка их метаболического профиля во многом определяется степенью митохондриальных дисфункций. В этой работе представлены новые данные о динамике и дисфункции митохондрий с целью проиллюстрировать причинно-следственную связь между дефектами митохондриальной ДНК, чрезмерным делением, митохондриальной ретроградной передачей сигналов и прогрессированием рака. В дополнение к этим факторам динамика митохондрий может играть важную роль в передаче сигналов стресса. Нормальные митохондрии представляют собой высокодинамичные органеллы, размер, форма и сеть которых контролируются клеточной физиологией. Дефектная динамика митохондрий и нарушение функции данных органелл были зарегистрированы при многих онкологических заболеваниях. Недавние исследования показывают, что повышенное деление митохондрий обозначается проонкогенным фенотипом. Митохондриальная дисфункция является отличительной чертой рака и связана с его прогрессированием до метастатического и лекарственно-устойчивого фенотипа. В работе Guerra F. Et al. [20] было показано, что эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) позволяет эпителиальным раковым клеткам приобретать мезенхимальные признаки, наделяя их повышенной подвижностью и инвазивностью, что способствует распространению рака и метастазированию. Индукция ЭМП организована ЭМП-индуцирующими транскрипционными факторами, которые включают экспрессию «мезенхимальных» генов и выключают экспрессию «эпителиальных» генов [21, 22]. Прямая связь между метастазированием и митохондриальной дисфункцией в настоящее время активно изуча-

ется. Обнаружение того, что митохондриальная дисфункция вследствие дерегулированной митофагии, истощения митохондриального генома (мтДНК) или мутаций в ферментах цикла Кребса, является доказательством того, что митохондриальная дисфункция и ЭМТ взаимосвязаны [23]. Помимо этого, было выявлено несколько других сопряженных с раком митохондриальных изменений, и в настоящее время митохондрии становятся ключевыми участниками трансформации и прогрессирования опухоли. Это неудивительно, поскольку митохондрии активно участвуют в биоэнергетике и действуют как метаболические и сигнальные центры, связывая клеточный метаболизм и передачу ими сигналов. В связи с чем, митохондрии обладают ключевой ролью не только в онкогенезе, но и в метастазировании рака. Среди различных метаболических фенотипов, встречающихся в опухолях, обзор Porporato P.E. et al. [24] фокусируется на вкладе митохондрий, липидного и аминокислотного обмена в метастатический процесс. Для роста, пролиферации и метастазирования опухоли трансформированные злокачественные клетки нуждаются в функционально-активных митохондриях. Известно, что сдвиги в митохондриальной активности усиливают прометастатические признаки, включающие нарастание продукции митохондриальных активных форм кислорода (mtROS), повышенную устойчивость к апоптозу и увеличенную или *de novo* продукцию метаболических интермедиатов. Цикл ТСА функционирует как продуцент онкометаболитов, таких как сукцинат, фумарат и D-2-гидроксиглутарат, которые контролируют выработку энергии, окислительно-восстановительные процессы и др. Метаболизм липидов и метаболизм аминокислот, таких как глутамин, глутамат и пролин, также в настоящее время становится центральной контрольной точкой метастазирования рака. Взаимодействие между ЭМТ и митохондриальным метаболизмом при раке было недавно подчеркнуто. Например, мутации фермента фумаратгидратазы цикла трикарбоновых кислот вызывают наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак. Рак почки с дефицитом фумаратгидратазы очень агрессивен и метастазирует даже на ранних этапах развития. Фумарат, низкомолекулярный метаболит, который накапливается в клетках с дефицитом фумаратгидратазы, играет ключевую роль в трансформации клеток, что делает его объектом для изучения роли данного метаболита в поддержании и стимулировании клеточной пролиферации. Было показано, что фумарат ингибирует  $\alpha$ -кетоглутарат-зависимые диоксигеназы, которые участвуют в деметилировании ДНК и гистонов. Однако связь между накоплением фумарата, эпигенетическими изменениями и он-

когенезом неясна. В обзоре Sciacovelli M. et al. [25] показано, что потеря фумаратгидратазы и последующее накопление фумарата в клетках мыши и человека вызывает ЭМТ, фенотипическое переключение, связанное с инициацией рака, инвазией и метастазированием. Фумарат ингибирует Tet-опосредованное деметилирование регуляторной области антиметастатического кластера miRNA mir-200ba429, что приводит к экспрессии связанных с ЭМТ транскрипционных факторов и улучшенным миграционным свойствам. Эти эпигенетические и фенотипические изменения повторяются путем инкубации клеток, обладающих фумаратгидратазой, с проникаемым для клеток фумаратом. Потеря фумаратгидратазы связана с подавлением miR-200 и признаком ЭМТ при раке почки и ассоциирована с неблагоприятным клиническим исходом. Эти результаты означают, что потеря фумаратгидратазы и накопление фумарата способствуют развитию агрессивных признаков опухолей, таких как раннее метастазирование, быстрое увеличение первичного очага [26]. В этой связи митохондриальные метаболические изменения могут стимулировать ЭМТ, или, иначе, активация ЭМТ может регулировать метаболизм раковых клеток, влияя на экспрессию метаболических генов. Точные механизмы, лежащие в основе дисфункции митохондрий, многочисленны и могут включать в себя дерегулированные аутофагические процессы, дисбаланс в гомеостазе активных форм кислорода (АФК), мутации в комплексах окислительного фосфорилирования (OXPHOS), в цепочках переноса электронов (ETC) или ферментах цикла Кребса (ТСА). Несмотря на неоднородность механизмов, индукция ЭМТ была описана как один из конечных фенотипов во многих эпителиальных опухолевых клетках, пораженных митохондриальной дисфункцией [20].

Механизмы, способствующие дисфункции митохондрий, могут быть множественными и происходить на уровне митохондриальных белков, кодируемых мтДНК или ядер. Мутации в ферментах цикла ТСА фумаратгидратазы (FH), изоцитратдегидрогеназы (IDH) и сукцинатдегидрогеназы (SDH) давно признаны онкогенными, но лишь недавно они были связаны с активацией ЭМТ. Мутации фумаратгидратазы подавляют превращение фумарата в малат и вызывают наследственный лейомиоматоз и высокоагрессивный почечноклеточный рак, способный метастазировать на ранней стадии, даже когда первичная опухоль еще очень мала [27]. Накопление фумарата в FH-клетках (мутированных по гену фумаратдегидрогеназы) будет стимулировать ЭМТ через эпигенетический механизм: фумарат подавляет антиметастатический кластер miRNA mir-200ba429, ингибируя деметилирование

регуляторной области, что приводит к экспрессии ЭМТ-TFs [28]. Этот механизм объясняет агрессивную природу FH-мутированных опухолей. Изоцитратдегидрогеназа способствует окислительному декарбонилированию изоцитрата до  $\alpha$ -кетоглутарата. Мутации в изоформах IDH1/2 часто встречаются при олигодендроглиомах и астроцитомах, а также при лейкемии, меланоме, раке простаты, толстой кишки и легких [29]. Мутантные IDH являются неоморфными и катализируют превращение  $\alpha$ -кетоглутарата в 2-гидроксиглутарат, онкометаболит, который, как было показано, индуцирует ЭМТ и связан с наличием отдаленных метастазов при колоректальном раке [30]. Сукцинатдегидрогеназа является еще одним ферментом цикла ТСА, участвующим в ЭМТ. Он катализирует превращение сукцината в фумарат и мутации SDH с потерей функции, предрасполагают к наследственной феохромоцитоме, параганглиоме, желудочно-кишечной стромальной опухоли и почечно-клеточному раку [31]. В метастатических феохромоцитомах и параганглиомах мутации в субъединице гена *SDHB* связаны с активацией факторов транскрипции SNAIL и SLUG в результате эпигенетического ремоделирования вследствие гиперметилирования промоторных островков CpG, что способствует физиологическим изменениям, приводящим к ЭМТ [32, 33]. Очаговые делеции *SDHB* были также идентифицированы при серозном раке яичников [34] и колоректальном [35], и было показано, что они стимулируют ЭМТ через эпигенетический механизм.

Наконец, комбинированный анализ по гену *RNAseq* и метаболомики солидных опухолей показал, что подавление митохондриальных белков, особенно тех, которые участвуют в OXPHOS, коррелирует с плохим клиническим прогнозом по морфотипам опухолей с сигнатурой гена эпителиально-мезенхимального перехода [36]. Последовательно, потеря генов OXPHOS наблюдалась в клеточных линиях метастатического рака и в образцах метастатической меланомы и рака почки. OXPHOS был подавлен примерно у 60% пациентов с низкой выживаемостью, причем наиболее поражены субъединицы Комплекса I и IV ETC. При опухолях, в которых обнаружено подавление OXPHOS, было обнаружено, что причиной активного проявления ЭМТ явилось именно наличие митохондриальной дисфункции, что приводит к повышению агрессивности рака через потерю полярности эпителиальных клеток и контактов клетка-клетка/клетка-внеклеточный матрикс с образованием циркулирующих клеток, которые становятся источником метастазирования [20].

Мутации в кодируемых мтДНК белках также способствуют митохондриальной дисфункции, непо-

средственно влияя на систему ETC/OXPHOS. Еще несколько лет назад считалось, что мтДНК высокочувствительна к повреждениям из-за отсутствия систем репарации ДНК. В настоящее время широко распространено мнение, что митохондрии как дрожжей, так и млекопитающих оснащены практически всеми известными путями восстановления ядерной ДНК, реализующимися через эксцизионные основания, исправление несоответствия и разрывов одной цепи с возможностью негомологичного соединения концов и гомологичной рекомбинации [37].

Изменения в динамике митохондрий способствуют перестройке биоэнергетического и биосинтетического профиля раковой клетки через передачу сигналов от «дефектных» митохондрий к ядру, что приводит к изменениям в транскрипции и/или активности генов. В литературе есть сообщения, что изменения экспрессии в ядерных генах влияют на содержание мтДНК и индуцируют ЭМТ: например, пониженные уровни  $\beta$ -катенина в базальных клетках рака молочной железы, положительных по ErbB2, способствуют реализации программы ЭМТ посредством снижения содержания мтДНК, что коррелирует с подавлением митохондриального биогенеза [38]. Недавнее исследование, проведенное на 207 образцах первичной опухоли молочной железы, показало прямую корреляцию между низким содержанием мтДНК и наличием отдаленного метастазирования: у пациентов с  $\leq 350$  молекул мтДНК на клетку наблюдалась более низкая 10-летняя бессобытийная выживаемость без метастазирования по сравнению с пациентами с  $> 350$  мтДНК молекул на клетку [39]. Предполагается, что низкое содержание мтДНК может быть прогностическим маркером отдаленного метастазирования при раке молочной железы.

Митохондрии, клеточные метаболические центры, выполняют многие важные процессы и необходимы для производства метаболитов, таких как АТФ, железо-серные кластеры, гем, аминокислоты и нуклеотиды. Чтобы выполнить свои многочисленные функции, митохондрии должны связаться со всеми другими органеллами для обмена небольшими молекулами, ионами и липидами. Поскольку митохондрии в значительной степени исключены из везикулярных путей транспортировки, они в значительной степени зависят от мест контакта с мембраной. Места контактов — это области, расположенные в непосредственной близости от органелл, которые обеспечивают эффективный перенос молекул, избавляя от необходимости медленной и нецелевой диффузии через цитозоль. В более общем плане, множественные метаболические пути требуют координации между митохондриями



и другими органеллами, а активность митохондрий влияет на все другие клеточные образования. Следовательно, раскрытие различных средств митохондриального «общения» позволит нам лучше понять митохондрии и патологические процессы, которые могут возникнуть при отсутствии надлежащего перекрестного «общения». В обзоре Eisenberg-Bord M. et al. [40] авторы фокусируются на том, как митохондрии взаимодействуют с различными органеллами в клетке, и подчеркивают, как эта связь важна для митохондриального и клеточного гомеостаза. Дисфункциональные митохондрии могут генерировать широкий спектр ретроградных ответов, то есть внутриклеточных сигналов, передаваемых из митохондрий в ядро, что приводит к изменениям в экспрессии ядерных генов для метаболических изменений, а это, в свою очередь, может быть использовано в качестве мишеней для направленного воздействия посредством блокировки внутриклеточных сигналов от дисфункциональных митохондрий [40]. Митохондриальная ретроградная передача сигналов сохраняется у млекопитающих как в ответ на нарушение энергетического обмена, так и на протеотоксический стресс. В свою очередь, дисфункциональные митохондрии производят аномальные сигналы стресса (то есть SOS), которые распространяются в другие клеточные компартменты и влияют на системные регуляторные процессы [40, 41]. Из нескольких ретроградных сигнальных путей, активированных у млекопитающих, митохондриальная дисфункция и кальций/кальциневрин-опосредованная ретроградная сигнализация принимает участие в активации ЭМТ [42]. Гомеостаз кальция строго зависит от митохондрий, и его дерегуляция из-за различных митохондриальных стрессов, таких как истощение мтДНК или ингибирование ETC/OXPHOS, может вызывать увеличение цитозольного кальция, который активирует кальций-зависимую ретроградную передачу сигналов. В настоящее время злокачественный опухолевый процесс характеризуется неконтролируемой скоростью пролиферации клеток даже при низкой доступности питательных веществ, что поддерживается метаболическим перепрограммированием. Отто Варбург был первым, кто установил связь между раком и митохондриальным дыханием и интерпретировал усиленный аэробный гликолиз как митохондриальную дисфункцию. Сегодня принято считать, что многие типы раковых клеток нуждаются в полностью функциональных митохондриях для поддержания своего гомеостаза. Кальций — ключевой регулятор нескольких клеточных процессов — доказал свою важность для митохондриального метаболизма. Инозитол-1,4,5-трифосфатный рецептор

(IP3R) — опосредованный перенос кальция из эндоплазматического ретикулума в митохондрии через митохондриальный кальциевый унипортер (MCU) — оказывается необходимым для поддержания митохондриальной функции и клеточного энергетического баланса. Как IP3R, так и MCU сверхэкспрессируются в нескольких типах раковых клеток, и ингибирование связи кальция между этими двумя органеллами вызывает остановку пролиферации, уменьшение миграции и гибель клеток через механизмы, которые до конца не изучены. В обзоре Bustos G. et al. [43] авторы суммируют и анализируют существующие результаты о роли кальция в клеточных процессах, подчеркивая ключевую роль кальция и митохондриального метаболизма в злокачественном процессе и его потенциал в качестве новой терапевтической мишени. Митохондриальная дисфункция, вызванная истощением мтДНК, стимулирует ЭМТ в эпителиальных клетках молочной железы за счет опосредованной кальциневрином А ретроградной передачи сигналов митохондрий, которая запускает транскрипционную активацию факторов транскрипции SLUG, SNAIL и TWIST, металлопротеиназы MMP-9 и мезенхимальных маркеров фибронектина, виментина и N-кадгерина, с соответствующим уменьшением эпителиального маркера E-cadherina. Следует отметить, что у истощенных мтДНК клеток также наблюдаются нарушения траектории и более высокая скорость деления митохондрий, что является характерным для клеток с высокой метастатической способностью. Потенциальная связь между митохондриальной дисфункцией и ЭМТ была также выявлена в клеточных линиях аденокарциномы простаты и молочной железы, обедненных мтДНК, которые приобрели мезенхимный фенотип и показали избыточную экспрессию трансформирующего фактора роста-бета (TGF- $\beta$ ). Уменьшение содержания мтДНК индуцирует ЭМТ, что может приводить к формированию фенотипа, характерного для трансформированных клеток. Авторы показали [44], что сигнальный каскад Raf/MAPK был высоко активирован вместе с экспрессией и рецептора TGF- $\beta$  типа I (TGFRI- $\beta$ ). Функционирование ЭМТ требует взаимодействия передачи сигналов TGF- $\beta$  с активацией каскада Raf/MAPK. Если же ЭМТ индуцировался в клетках, истощенных по мтДНК, это приводило к приобретению опухолевых признаков прогрессии, таких как более высокая инвазивность и потеря способности стимулирования гормонозависимого роста. Было показано, что уменьшение содержания мтДНК индуцирует ЭМТ, что способствует большему проявлению свойств, характерных для опухолетрансформированной клетки. Совсем недавно было сообщено,

что истощение мтДНК индуцирует ЭМТ в клетках гепатоцеллюлярной карциномы посредством передачи сигналов TGF- $\beta$ /SMAD/SNAIL [45]. Кроме того, было показано при раке молочной железы, что подавление SSBP1 через истощение мтДНК запускало опосредованную кальциевым ретроградную передачу сигналов митохондрий, приводящую к транслокации c-Rel/p50 в ядро, приводящую к повышению уровней TGF- $\beta$  и TGF- $\beta$ - управляемый ЭМТ [46].

### Митохондрии как мишень для противоопухолевой терапии

Растущий интерес к митохондриям вызвал широкий интерес к поиску новых фармакологических средств и целенаправленных терапевтических методов для митохондриально-зависимых патологий (болезни соединительной ткани, синдром хронической усталости, гликогеноз, кардиомиопатия, мигрень, печеночная недостаточность, панцитопения, а также гипопаратиреоз, диабет, рахит и другие), что привело к появлению «медицины митохондрий» в качестве новой области биомедицинских исследований. Что касается препаратов, способных воздействовать на митохондрии опухолевых клеток, то это направление в онкофармакологии активно развивается. Препараты, воздействующие на митохондрии, для клинического использования должны обладать комплексом различных характеристик, включая высокое накопление в митохондриях, длительную циркуляцию в крови, селективность в отношении опухолевых тканей и опухолевых клеток. Уже были получены многочисленные многообещающие результаты [47]. Появляются новые направления по воздействию на опухолевые клетки, так, предлагается редактирование митохондриального генома с «исправлением» дефектов мтДНК. В доклинических моделях описано несколько пилотных методов лечения на уровне митохондрий и получены обнадеживающие результаты, которые раскрывают понимание митохондриальных мишеней и способны предложить новую возможность для селективной противоопухолевой терапии [47]. Частота мутаций мтДНК значительно выше, чем у ядерной ДНК, также из-за непосредственной близости мтДНК к сайтам, генерирующим АФК. Накопление мутаций мтДНК было обнаружено при нескольких типах рака и связано с метастатическим прогрессированием и/или химиорезистентностью [47]. Guerra F. Et al. [17] подробно описывают современное понимание митохондриальной дисфункции с особым вниманием к роли изменений мтДНК в контексте химиорезистентности рака. Авторы делают упор на возможность разработки терапевтических под-

ходов, направленных на различные метаболические события, характерные для раковых злокачественных клеток, включая гликолиз, глутаминолиз, окислительное фосфорилирование и ретроградную передачу сигналов, с целью предотвратить химиорезистентность опухолей путем разнообразных влияний на митохондрии.

Воздействие на митохондрии опухолевых клеток является перспективным направлением противоопухолевой терапии, следовательно, разработка мощных систем для адресной доставки митохондриальных терапевтических средств к участку митохондрий имеет потенциал для развития этого направления наномедицины. В исследовании Momekova D. et al. [48] показано, что функциональная смешанная система основана на двух совместно собранных триблок-сополимерах: поли (2- (диметиламино) этилметакрилат)-b-поли (ε-капролактон)-b-поли (2- (диметиламино)этилметакрилат), несущие трифенилфосфониевые лиганды (PDMAEMA20 (TPP+)-b-PCL70-b-PDMAEMA20 (TPP+)) и поли (этиленоксид)-поли (ε-капролактон)-b-поли (этиленоксид) (PEO113-b-PCL70-b- PEO113), был создан для митохондрий, направленных на доставку куркумина. Высокая проапоптотическая активность системы и субклеточные механизмы цитотоксичности были продемонстрированы с использованием хемочувствительной клеточной линии HL-60 и ее резистентного варианта HL-60/DOX. Далее, успешная локализация наноносителей в митохондриях была доказана с помощью флуоресцентной микроскопии с использованием DAPI (4',6-диамидино-2-фенилиндол) в качестве трекера клеточной локализации. В экспериментах *in vitro* выявлен большой потенциал разработанной функциональной системы для нацеленной доставки куркумина в митохондрии, вызывающей запрограммированную гибель опухолевых клеток.

Митохондриальная терапия в своих различных аспектах пронизывает все большее пространство традиционных терапевтических подходов в лечении «классических» заболеваний. Широко публикуются и обсуждаются результаты по механизмам использования лекарственных средств для исправления митохондриальных дисфункций, нормализации митохондриальной динамики, восстановления внутриклеточных взаимодействий и сигнальных путей [35, 47]. Однако применяемые в настоящее время агенты и/или препараты, сориентированные на митохондрии, имеют некоторые недостатки. Например, эффективно накапливаются в митохондриях благодаря отрицательному потенциалу митохондриальной мембраны, но в то же время обладают повышенной токсичностью [35]. Некоторые веще-

ства пептидной природы из-за своих громоздких структур, изначально низкой проницаемости через мембраны и чрезвычайно невысокой стабильности в сыворотке крови имеют слабую способность воздействия на митохондрии клеток. По-прежнему остаются сложности в разработке агентов, которые преимущественно воздействуют на митохондриальные аномалии в опухолевых клетках без проявления токсичности для нормальных клеток. Необходимы дополнительные исследования для производства препаратов с возможностью применения в клинической практике, воздействующих на митохондрии. Для этой задачи следует исследовать и использовать для агентов различные факторы (например, заряд, размер агента, проницаемость, мембранный потенциал и внеклеточная специфичность) и их комбинации. Известно, что заряды анионных агентов влияют на их коллоидную стабильность в крови и клеточную интернализацию. То есть анионные агенты обычно имеют коллоидную стабильность в крови, тогда как катионные системы могут агрегировать с сывороточными белками и клетками крови во время кровообращения. Кроме того, катионные агенты преимущественно интернализируются в опухолевых клетках по сравнению с нормальными клетками из-за большей проницаемости деполяризованной плазматической мембраны трансформированных клеток. Таким образом, стратегия разработки эффективных противоопухолевых препаратов может включать агенты как с отрицательным, так и с положительным зарядом, для чего требуются особые молекулы, способные к преобразованию зарядов. Во-вторых, что касается размеров, наноразмерная система доставки лекарств преимущественно накапливается в опухолевой ткани [35]. Предполагается использовать малые молекулы вследствие определенных, свойственных для них факторов (например, эффект их повышенной проницаемости и удержания (EPR)). В результате после селективного накопления отрицательно заряженного или гидрофильного стабилизированного полимером наноразмерного DDS (drug delivery system) в опухолевой ткани поверхностные характеристики DDS изменяются, превращаются в катионные заряды. Преобразование заряда может происходить за счет химически или физически инициированных опухолеспецифических стимулов, таких как внеклеточные значения pH или изменения активности ферментов, например матриксной металлопротеиназы. Следовательно, путем изменения заряда перезаряжаемых наноразмерных DDS может происходить избирательное накопление этого агента в опухолевых клетках по сравнению с нетрансформированными клетками. С дру-

гой стороны, во многих случаях возможно прямое связывание целевого фрагмента агента, направленного на митохондрии, с молекулами противоопухолевых препаратов, что значительно укрупняет размер молекулы и снижает эффективность исходных лекарств, за счет инактивации или ингибирования активной части противоопухолевых средств. Одним из путей реализации этой проблемы может быть использование физической загрузки лекарств в наноразмерные лекарственные носители, например гидроксиапатит ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , HAP), который может проникать в митохондрии опухолевых клеток, а затем вызывать апоптоз путем изменения потенциала мембраны митохондрий [35]. Как уже упоминалось ранее [48], такие комплексы с наноносителем могут избирательно накапливаться в патологических очагах, таких как опухоль, благодаря эффекту повышенной проницаемости и удержания (EPR), который возникает из-за определенной скорости протекания в кровеносной сосудистой сети и сниженного лимфатического оттока опухолевой ткани.

Возможны противоопухолевые воздействия, опосредованные через антиокислительную систему антиоксидантов, нацеленных на митохондрии, были получены многообещающие клинические результаты, и антиоксидант SkQ1, получивший название Виомитин, который используется в России для лечения заболеваний глаз. Вполне возможно, что этот препарат будет одобрен и в качестве антиоксидантного агента при противоопухолевой терапии [49]. Эффективность антиоксидантной терапии была продемонстрирована на экспериментальных мышинных моделях с различными митохондриальными заболеваниями, где использовали миметики супероксиддисмутазы, которые каталитически разрушают митохондриальные АФК. Мыши с генетической недостаточностью в MnSOD умирают в среднем в восьмидневном возрасте с момента рождения из-за вторичной дилатационной кардиомиопатии, вызванной инактивацией АФК ферментных центров железо-сера в митохондриях. Однако ежедневная инъекция этим мышам миметика порфирина MnTBAP (марганец 5, 10, 15, 20-tetrakis (4-бензойная кислота)) может спасти животных. К сожалению, MnTBAP нелегко проникает через гематоэнцефалический барьер, и у животных, получавших MnTBAP, развиваются двигательные расстройства в сочетании с губчатой энцефалопатией моторных центров. Лечение MnSOD-дефицитных животных комплексами марганца с селеном EUK-8, —134, —189, которые действительно проникают через гематоэнцефалический барьер, защищает этих животных. Следовательно, использование митохондриально

направленных антиоксидантных ферментов помогает выявить перспективное направление в лечении определенных аспектов митохондриальных заболеваний. Еще один подход к лечению митохондриальных дисфункций и связанных с ними заболеваний заключается в ингибировании mtPTP и снижении способности клеток к апоптозу. Тем не менее это все еще новая область, поэтому соответствующие соединения и терапевтические режимы еще предстоит выяснить [50].

Знание молекулярных основ ремоделирования экспрессии генов, происходящих в течение жизни, и плейотропии широкого спектра патологических фенотипов весьма важно. Обратимость эпигенетических меток на митохондриальном уровне, с одной стороны, делает их восприимчивыми к фармакологической модуляции. С другой стороны, это открывает новые возможности для конструирования и синтеза фармакологически активных молекул, которые могут модулировать митохондриальную эпигенетику. Эти и другие вопросы подробно отражены в работе D'Aquila и соавт. [51], где также представлена взаимосвязь митохондриальных эпигенетических изменений как в физиологических, так и в патологических состояниях. Митохондриальные протеомные исследования позволили получить множество данных, которые вместе внесли вклад в определение митохондриального протеома. Митохондриальный протеом человека был исследован в основном в связи с изучением различных заболеваний, в том числе и при злокачественных опухолях. Поскольку митохондрии играют одну из центральных ролей в этиологии рака [51], с помощью методов митохондриальной протеомики можно выявлять митохондриальные дисфункции, определять специфическое митохондриальное влияние для определенного вида рака. Уже сегодня митохондриальная протеомика является важным методологическим приемом для этой области исследований, и в дальнейшем будет иметь весомое значение для диагностики и лечения онкологических заболеваний [52, 53].

Исследования Monteith et. al. [54] показывают, что кальций является «вездесущим» клеточным сигналом, который выполняет важную роль в прогрессировании рака, способствуя пролиферации, миграции клеток, метастазированию и васкуляризации и придавая устойчивость к апоптозу. Однако то, как сигналы кальция могут влиять на митохондриальный метаболизм, остается плохо изученным. Кальций — не единственный ион, способный оказывать воздействие на митохондриальные функции. Получен интересный факт, указывающий, что ингибирование митохондриального калиевого

канала Kv1.3 или двухпорового калиевого канала TASK-3 способно нарушать функцию митохондрий. Калиевый канал Kv1.3 выражен в митохондриях органов центральной нервной системы и в иммунных клетках, а также в нескольких типах раковых клеток, которые также имеют высокий уровень Kv1.3, включая меланому, лейкемию и опухоли поджелудочной железы. Было показано, что прямое торможение Kv1.3 путем использования двух митохондриальных ингибиторов, таких как 5-фенилалкоксипсорален и его производное PAP-1, изменяет функцию митохондрий и приводит к гибели даже химиорезистентных клеток, независимо от статуса p53. Погибают 98% клеток опухоли. В эксперименте на мышинных моделях меланомы и аденокарциномы протока поджелудочной железы было получено уменьшение размеров опухоли более чем на 90% и 60% соответственно. Эта работа дает прямые доказательства того, что специфическое фармакологическое таргетирование митохондриального калиевого канала может привести к опосредованному ROS селективному апоптозу раковых клеток *in vivo*, не вызывая значительных побочных эффектов [55].

Митохондриальная электронно-транспортная цепь (ETC) запускает многие метаболические процессы в клетке. Ингибирование этой цепи подавляет пролиферацию клеток, но добавление пирувата позволяет клеткам с нарушением функции ETC пролиферировать. Пируват стимулирует синтез аспартата GOT1-зависимым способом, который необходим для восстановления пролиферации клеток с дисфункцией ETC. Пируват, вероятно, путем нормализации окислительно-восстановительных уровней, способствует синтезу аспартата, что нормализует процессы пролиферации клеток с тяжелыми дефектами ETC. Важно отметить, что хотя сильное ингибирование ETC оказывает антипролиферативное действие, слабое ингибирование ETC, наблюдаемое в раковых клетках, имеющих гетероплазматические мутации мтДНК, может оказывать благоприятное влияние на онкогенез, вероятно, не влияя на синтез аспартата. Добавление аспартата или сверхэкспрессия транспортера аспартата позволяет клеткам пролиферировать без активной работы цепи ETC. Следовательно, включение синтеза аспартата является важной ролью ETC в пролиферации клеток. Дефектный синтез аспартата вносит определенный вклад в патофизиологию онкологических заболеваний, характеризующихся дисфункцией ETC. Таким образом, ось пируват-аспартат может представлять определенный интерес при разработке новых лекарственных препаратов, способных повышать клеточный уровень аспартата *in vivo*. Можно представить несколько стратегий



для достижения этой цели, включая доставку про- ницаемых для клеток пролекарств, высвобожда- ющих аспарат, или небольших молекул, которые косвенно усиливают аспарат за счет увеличения пирувата или NAD<sup>+</sup>/NADH. Терапия пируватом, на- правленная на пациентов с митохондриальными дисфункциями, имеет клиническое преимущество. Авторы считают, что усилия по изучению этой воз- можности оправданы, учитывая, что современные методы лечения этих заболеваний имеют ограни- ченную эффективность [56].

Митохондриальные дисфункции и связанные с ними заболевания также можно лечить методами генной терапии. Митохондриальная генная терапия может включать как соматическую терапию для ослабления симптомов, так и терапию, способную устранять наследственные по материнской линии патогенные мутации. Известно, что большинство как точечных мутаций, так и делеций мтДНК являются функционально рецессивными и поэтому вызывают дефицит ОXPHOS только в том случае, если они при- сутствуют выше определенного порога. В настоящее время нет эффективных лечебных методов лечения для пациентов с нарушениями мтДНК, и поэтому терапия для таких пациентов в основном сосре- доточена на ослаблении симптомов [12].

Однако в эксперименте достигнуты определенные успехи лечения дефектов мтДНК путем трансдукции нДНК. Показана возможность напрямую модифици- ровать последовательность мтДНК. Меченный флуо- ресцеином олигонуклеотид был введен в митохон- дрии клеток путем ковалентного связывания аминов на 3'-конце олигонуклеотида с аминами митохондри- ального нацеливающего пептида из орнитин-транс- карбамилазы (ОТС) с использованием глутаральде- гида. Когда эта конструкция была инкапсулирована в липосомы, то этот комплекс был подвергнут воз- действию фибробластов кожи и депонирован в цито- золе. Впоследствии перенесен в митохондрии, кото- рые флуоресцировали до 8 дней. Хотя эта процедура направляла олигонуклеотид на митохондрии, кова- лентная связь олигонуклеотида с белком ограничи- вала бы его биодоступность. В качестве альтернативы белковые нуклеиновые кислоты (ПНК) были замене- ны олигонуклеотидами. Поскольку пептидные связи не заряжены, ПНК связываются с большей аффи- ностью с комплементарными цепями нуклеиновой кислоты, чем с другими цепями нуклеиновой кис- лоты. Репликации мтДНК *in vitro* синтезированная ПНК, комплементарная общей точке прерывания делеции 4977 нп, ингибировала репликацию матрицы деле- ции на 80%, не влияя на репликацию нормальной матрицы. Также ПНК, комплементарная варианту MERRF A8344G, ингибировала репликацию мутант-

ной мтДНК примерно на 75%, но не ингибировала нормальное состояние. Кроме того, обнаружено, что ПНК способны поглощаться клетками большинства млекопитающих. Тем не менее пока не было проде- монстрировано никаких клинических эффектов этой системы *in vivo* [12]. Хотя все эти подходы предпо- лагают возможность модифицировать мтДНК путем воздействия на клетки экзогенной ДНК или ПНК, никаких успешных изменений мтДНК в живой транс- формированной клетке пока не задокументировано.

В качестве альтернативы для уничтожения му- тантной мтДНК была предложена общая стимуляция митохондриального биогенеза. Митохондриальная дисфункция, которая возникает из-за первичных де- фектов в органелле или вызвана стрессорными воз- действиями окружающей среды внутри клетки, иг- рает критическую роль в формировании болезней человека. Несмотря на центральную роль митохон- дрий в здоровье и заболевании человека, нет сер- тифицированных лекарственных средств, которые непосредственно нацелены на них. Были представ- лены возможные новые лекарственные мишени в митохондриальной биологии, включая модифика- цию белка, транспорт ионов кальция (Ca<sup>2+</sup>) и дина- мику, с учетом вступления фармакологии в новую эру митохондриальной медицины [57].

Актуальным является обсуждение современ- ных тенденций и будущих подходов в доставке терапевтических молекул в опухоли. Субклеточные органеллспецифичные наночастицы для одновре- менного нацеливания на опухоль, визуализации и доставки лекарств представляют огромный ин- терес в терапии рака. Kim K.Y. et al. [58] сообщают о получении селективного митохондриально-наце- ленного зонда, который был синтезирован путем включения трифенилфосфина с цианостильбеном и фрагментом с длинной алкильной цепью. Низко- молекулярный зонд на основе цианостильбена взаимодействует с противораковым препаратом и представляет собой узкую гомогенную наночасти- цу с диаметром 20 нм. Самосборные наночастицы цианостильбена (N1) избирательно накапливаются в митохондриях опухолевых клеток и испускают видимую флуоресценцию, что позволяет визуали- зировать их присутствие в митохондриях трансфор- мированной клетки. Авторами было показано, что N1 также был способен доставлять в митохондрии с высокой эффективностью такой противоопухо- левый препарат, как доксорубин (DOX). Было отмечено, что N1 проявляет высокоселективную цитотоксичность для раковых клеток по сравнению с нормальными клетками, и данная способность к избирательной агрегации в митохондриях явля- ется перспективным направлением для самоорга-



низирующихся наночастиц в биологических системах. Агрегация N1 в митохондриях привела к значительному увеличению генерации внутриклеточных активных форм кислорода и снижению потенциала митохондриальной мембраны в раковых клетках. Кроме того, эксперименты на мышах показали, что самоорганизующийся N1 обладал способностью эффективно усваивать и доставлять противоопухолевый препарат в опухолевые, а не в здоровые ткани. На модели ксенотрансплантата *in vivo* было продемонстрировано, что и N1, и N1, инкапсулированные доксорубином (N1-DOX) эффективно подавляют рост опухоли. Таким образом, полученные авторами результаты показывают, что применение N1 в качестве митохондриального нацеливающего зонда — платформы для доставки лекарств и химиотерапевтического агента — обеспечивает уникальное направление для потенциальной противораковой терапии с визуальным контролем, а также специфическую для опухоленосителя систему доставки противоопухолевых препаратов к трансформированным злокачественным клеткам [58].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухолевые клетки, как правило, обладают высокой метаболической пластичностью для того, чтобы синхронизировать передачу энергии и биосинтез с их агрессивной программой в поддерживающей микросреде. Митохондрии занимают центральное место в метаболизме опухолевых клеток и обмене веществ со стромой. Митохондрии хорошо известны как электростанции, способные в присутствии кис-

лорода оптимально производить энергию из различных метаболических субстратов, которые питают цикл трикарбоновых кислот и, в конечном счете, окислительное фосфорилирование. Они контролируют выживание и гибель клеток и действуют как сигнальные органеллы, которые влияют на клеточное поведение — от пролиферации клеток до иммунного ответа. На сегодняшний день появляется все больше информации о том, что при опухолевых заболеваниях митохондриальная биоэнергетика и передача сигналов активно участвуют в инициации, прогрессировании и метастазировании опухоли. Также признано, что все основные опухолевые супрессоры и онкогены имеют прочные связи с метаболическими путями с участием митохондрий.

Остается актуальной разработка новых терапевтических стратегий, направленных на особенности митохондрий при трансформации клеток. Изучение метаболизма и путей воздействия на митохондрии в условиях опухолевого роста позволит получить более глубокое понимание критически важных проблем онкологических заболеваний. Следовательно, полученные знания о состоянии митохондрий в патологически измененных клетках, степени их дисфункции дают важную информацию для осмысления патофизиологии рака, что дает импульс для развития митохондриальной фармакологии.

Комбинируя традиционные химиотерапевтические лекарственные средства и модулируя метаболизм митохондрий трансформированной клетки, можно добиться повышения эффективности противоопухолевой терапии.

## Участие авторов:

Франциянц Е.М. — концепция и дизайн статьи.

Нескубина И.В. — техническое и научное редактирование.

Шейко Е.А. — сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

## Authors contribution:

Frantsiyants E.M. — article concept and design.

Neskubina I.V. — technical and scientific editing.

Sheiko E.A. — data collection, analysis and interpretation, article preparation.

## Список литературы

1. Цареградский А. Д., Сухоруков В. С. Митохондриальная медицина — проблемы и задачи. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012; 4(2): 4–13.
2. Gasparre G, Rossignol R, Sonveaux P. Mitochondria in Cancer. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2017; 1858(8): 553–732. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2017.05.004>
3. Picard M, Wallace DC, Burelle Y. The rise of mitochondria in medicine. *Mitochondrion*. 2016; 30: 105–116. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.07.003>
4. Heekimi S, Wang Y, Noe A. Mitochondrial ROS and the effectors of the intrinsic apoptotic pathway in aging cells: the discerning killers! *Front. Genet*. 2016; 7: 161. <https://doi.org/10.3389/fgene.2016.00161>
5. Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016; 1863(12): 2977–2992. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.09.012>
6. Капля А. А., Сорокина Л. В., Хижняк С. В. Перепрограммирование энергетического метаболизма митохондрий в злокачественных новообразованиях. *Ukr. Biochem. J*. 2015; 87(6): 19–35. <https://doi.org/10.15407/ubj87.06.019>
7. Zong WX, Rabinowitz JD, White E. Mitochondria and Cancer. *Mol Cell*. 2016 Mar 3; 61(5): 667–676. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.02.011>
8. Badrinath N, Yoo SY. Mitochondria in cancer: in the aspects of tumorigenesis and targeted therapy. *Carcinogenesis*. 2018 Dec

- 31; 39(12): 1419–1430. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy148>
9. Куликов В.А., Беляева Л.Е. О биоэнергетике опухолевой клетки. Вестник ВГМУ. 2015; 14(6): 5–14.
10. Srinivasan S, Guha M, Kashina A, Avadhani NG. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial dynamics-The cancer connection Biochim. Biophys. 2017; 1858(8): 602–614. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2017.01.004>
11. Brandon M, Baldi P, Wallance DC. Mitochondrial mutations in cancer. Oncogene. 2006; 25(34): 4647–4662. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209607>
12. Wallace DC. The mitochondrial genome in human adaptive radiation and disease: on the road to therapeutics and performance enhancement. Gene. 2005 Jul 18; 354: 169–80. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.05.001>
13. Wallace DC. Mitochondrial DNA mutations in disease and aging. Environ Mol Mutagen. 2010 Jun; 51(5): 440–50. <https://doi.org/10.1002/em.20586>
14. Wallace DC. Mitochondria and cancer. Nat Rev Cancer. 2012 Oct; 12(10): 685–698. <https://doi.org/10.1038/nrc3365>
15. Wernick RI, Estes S, Howe DK, Denver DR. Paths of Heritable Mitochondrial DNA Mutation and Heteroplasmy in Reference and gas-1 Strains of *Caenorhabditis elegans*. Front Genet. 2016; 7: 51. <https://doi.org/10.3389/fgene.2016.00051>
16. Gustafsson CM, Falkenberg M, Larsson NG. Maintenance and Expression of Mammalian Mitochondrial DNA. Annu Rev Biochem. 2016 Jun 2; 85: 133–160. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060815-014402>
17. Guerra F, Arbin AA, Moro L. Mitochondria and cancer chemoresistance. Biochim Biophys Acta Bioenerg. 2017; 1858(8): 686–699. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2017.01.012>
18. Ostojić J, Panozzo C, Bourand-Plantefol A, Herbert CJ, Dujardin G, Bonnefoy N. Ribosome recycling defects modify the balance between the synthesis and assembly of specific subunits of the oxidative phosphorylation complexes in yeast mitochondria. Nucleic Acids Res. 2016; 44(12): 5785–5797. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw490>
19. Srinivasan S, Guha M, Kashina A, Avadhani NG. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial dynamics-The cancer connection Biochim. Biophys. 2017; 1858(8): 602–614. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2017.01.004>
20. Guerra F, Guaragnella N, Arbin AA, Bucci C, Giannattasiom S, Moro L. Mitochondrial Dysfunction: A Novel Potential Driver of Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cancer. Frontiers in oncology. 2017 Dec 1; 7: 295. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00295>
21. Yeung KT, Yang J. Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis. Mol Oncol. 2017; 11(1): 28–39. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12017>
22. Shibue T, Weinberg RA. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications. Nat Rev Clin Oncol. 2017; 14(10): 611–629. [https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.14\(10\): 611-629](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.14(10): 611-629)
23. Payen VL, Porporato PE, Baselet B, Sonveaux P. Metabolic changes associated with tumor metastasis, part 1: tumor pH, glycolysis and the pentose phosphate pathway. Cell Mol Life Sci. 2016; 73(7): 1333–1348. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2098-5>
24. Porporato PE, Payen VL, Baselet B, Sonveaux P. Metabolic changes associated with tumor metastasis, part 2: mitochondria, lipid and amino acid metabolism. Cell Mol Life Sci. 2016; 73(7): 1349–1363. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2100-2>
25. Sciacovelli M, Goncalves E, Johnson TI, Zecchini VR, da Costa AS, Gaude E, et al. Fumarate is an epigenetic modifier that elicits epithelial-to-mesenchymal transition. Nature. 2016; 537(7621): 544–547. <https://doi.org/10.1038/nature19353>
26. Girolimetti G, Guerra F, Iommarini L, Kurelac I, Vergara D, Maffia M, et al. Platinum-induced mitochondrial DNA mutations confer lower sensitivity to paclitaxel by impairing tubulin cytoskeletal organization. Hum Mol Genet. 2017; 26(15): 2961–2974. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx186>
27. Schmidt LS, Linehan WM. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2014; 7: 253–260. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S42097>
28. Sciacovelli M, Frezza C. Oncometabolites: unconventional triggers of oncogenic signalling cascades. Free Radic Biol Med. 2016; 100: 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.025>
29. Cairns RA, Mak TW. Oncogenic isocitrate dehydrogenase mutations: mechanisms, models, and clinical opportunities. Cancer Discov. 2013; 3(7): 730–741. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0083>
30. Colvin H, Nishida N, Konno M, Haraguchi N, Takahashi H, Nishimura J, et al. Oncometabolite D-2-hydroxyglutarate directly induces epithelial-mesenchymal transition and is associated with distant metastasis in colorectal cancer. Sci Rep. 2016; 6: 36289. <https://doi.org/10.1038/srep36289>
31. Bardella C, Pollard PJ, Tomlinson I. SDH mutations in cancer. Biochim Biophys Acta. 2011; 1807(11): 1432–1443. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2011.07.003>
32. Letouze E, Martinelli C, Lorient C, Burnichon N, Abermil N, Ottolenghi C, et al. SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma. Cancer Cell. 2013; 23(6): 739–752. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.04.018>
33. Lorient C, Domingues M, Berger A, Menara M, Ruel M, Morin A, et al. Deciphering the molecular basis of invasiveness in Sdhb-deficient cells. Oncotarget. 2015; 6(32): 32955–32965. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5106>
34. Aspuri PP, Lunt SY, Varesio L, Vergnes L, Gozo M, Beach JA, et al. Succinate dehydrogenase inhibition leads to epithelial-mesenchymal transition and reprogrammed carbon metabolism. Cancer Metab. 2014; 2: 21. <https://doi.org/10.1186/2049-3002-2-21>
35. Wang Z, Guo W, Kuang X, Hou S, Liu H. Nanopreparations for mitochondria targeting drug delivery system: current strategies and future prospective. Asian J Pharm Sci. 2017; 12: 498–508. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.05.006>
36. Gaude E, Frezza C. Tissue-specific and convergent metabolic transformation of cancer correlates with metastatic potential and patient survival. Nat Commun. 2016; 7: 13041. <https://doi.org/10.1038/ncomms13041>

37. Stein A, Sia EA. Mitochondrial DNA repair and damage tolerance. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017; 22: 920–943. <https://doi.org/10.2741/4525>
38. Vergara D, Stanca E, Guerra F, Priore P, Gaballo A, Franck J, et al. beta-Catenin knockdown affects mitochondrial biogenesis and lipid metabolism in breast cancer cells. *Front Physiol*. 2017; 8: 544. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00544>
39. Weerts MJ, Sieuwerts AM, Smid M, Look MP, Foekens JA, Sleijfer S, et al. Mitochondrial DNA content in breast cancer: impact on in vitro and in vivo phenotype and patient prognosis. *Oncotarget*. 2016; 7(20): 29166–29176. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8688>
40. Eisenberg-Bord M, Schuldiner M. Mitochondria — if only we could be a fly on the cell wall. *Biochim Biophys Acta*. 2017; 1864(9): 1469–1480. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.04.012>
41. Picard M, McManus MJ. Mitochondrial Signaling and Neurodegeneration. In: Reeve A, Simcox E, Duchon M, Turnbull D. (eds) *Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Disorders*. Springer, Cham. 2016; 107–137 p. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-28637-2\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-28637-2_5)
42. Quiros PM, Mottis A, Auwerx J. Mitonuclear communication in homeostasis and stress. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016; 17(4): 213–226. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.23>
43. Bustos G, Cruz P, Lavy A, Cárdenas C. Endoplasmic Reticulum-Mitochondria Calcium Communication and the Regulation of Mitochondrial Metabolism in Cancer: A Novel Potential Target. *Front Oncol*. 2017; 7: 199. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.0019>
44. Naito A, Cook CC, Mizumachi T, Wang M, Xie CH, Evans TT, et al. Progressive tumor features accompany epithelial-mesenchymal transition induced in mitochondrial DNA-depleted cells. *Cancer Sci*. 2008; 99(8): 1584–1588. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2008.00879.x>
45. Yi EY, Park SY, Jung SY, Jang WJ, Kim YJ. Mitochondrial dysfunction induces EMT through the TGF-beta/Smad/Snail signaling pathway in Hep3B hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol*. 2015; 47(5): 1845–1853. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3154>
46. Jiang HL, Sun HF, Gao SP, Li LD, Huang S, Hu X, et al. SSBP1 suppresses TGFbeta-driven epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis in triple-negative breast cancer by regulating mitochondrial retrograde signaling. *Cancer Res*. 2016; 76(4): 952–964. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-16>
47. Guaragnella N, Giannattasio S, Moro L. Mitochondrial dysfunction in cancer chemoresistance. *Biochem Pharmacol*. 2014; 92(1): 62–72. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.07.027>
48. Momekova D, Ugrinova I, Slavkova M, Momekov G, Grancharov G, Gancheva V, et al. Superior proapoptotic activity of curcumin-loaded mixed block copolymer micelles with mitochondrial targeting properties. *Biomaterials Science*. 2018 Nov 20; 6(12): 3309–3317. <https://doi.org/10.1039/C8BM00644J>
49. Bi R, Logan I, Yao Y-G. Leber Hereditary Optic Neuropathy: A Mitochondrial Disease Unique in Many Ways. *Handb Exp Pharmacol*. 2017; 240: 309–336. [https://doi.org/10.1007/164\\_2016\\_1](https://doi.org/10.1007/164_2016_1)
50. Battogtokh G, Choi YS, Kang DS, Park SJ, Shim MS, Huh KM, et al. Mitochondria-targeting drug conjugates for cytotoxic, anti-oxidizing and sensing purposes: current strategies and future perspectives. *Acta Pharm Sin B*. 2018 Oct; 8(6): 862–880. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.05.006>
51. D'Aquila P, Bellizzi D, Passarino G. Mitochondria in health, aging and diseases: the epigenetic perspective, *Biogerontology*. 2015; 16(5): 569–585. <https://doi.org/10.1007/s10522-015-9562-3>
52. Palmfeldt J, Bross P. Proteomics of human mitochondria, *Mitochondrion*. 2017; 33: 2–14. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.07.006>
53. Tyanova S, Albrechtsen R, Kronqvist P, Cox J, Mann M, Geiger T. Proteomic maps of breast cancer subtypes. *Nat Commun*. 2016 Jan 4; 7: 10259. <https://doi.org/10.1038/ncomms10259>
54. Monteith GR, Prevarskaya N, Roberts-Thomson SJ. The calcium-cancer signalling nexus. *Nat Rev Cancer*. 2017; 17(6): 367–380. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.18>
55. Leanza L, Romio M, Becker KA, Azzolini M, Trentin L, Managò A, et al. Direct Pharmacological Targeting of a Mitochondrial Ion Channel Selectively Kills Tumor Cells In Vivo. *Cancer Cell*. 2017 10; 31(4): 516–531.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.03.003>
56. Birsoy K, Wang T, Chen WW, Freinkman E, et al. An Essential Role of the Mitochondrial Electron Transport Chain in Cell Proliferation Is to Enable Aspartate Synthesis. *Cell*. 2015; 162(3): 540–551. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.016>
57. Wang Z, Guo W, Kuang X, Hou S, Liu H. Nanopreparations for mitochondria targeting drug delivery system: current strategies and future prospective. *Asian J Pharm Sci*. 2017; 12: 498–508. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.05.006>
58. Kim KY, Jin H, Park J, Jung SH, Lee JH, Park H, et al. Mitochondria-targeting self-assembled nanoparticles derived from triphenylphosphonium-conjugated cyanostilbene enable site-specific imaging and anticancer drug delivery. *Nano Res*. 2018 Feb 1; 11(2): 1082–1098. <https://doi.org/10.1007/s12274-017-1728-7>

## References

1. Caregradov AD, Suhorukov VS. Mitochondrial medicine: Problems and tasks. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2012; 4(2): 4–13. (In Russian).
2. Gasparre G, Rossignol R, Sonveaux P. Mitochondria in Cancer. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2017; 1858(8): 553–732. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2017.05.004>
3. Picard M, Wallace DC, Burrelle Y. The rise of mitochondria in medicine. *Mitochondrion*. 2016; 30: 105–116. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.07.003>
4. Heekimi S, Wang Y, Noe A. Mitochondrial ROS and the effectors of the intrinsic apoptotic pathway in aging cells: the discerning killers! *Front. Genet*. 2016; 7: 161. <https://doi.org/10.3389/fgene.2016.00161>
5. Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis

signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016; 1863(12): 2977–2992. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.09.012>

6. Kaplia AA, Sorokina LV, Khyzhnyak SV. Reprogramming of mitochondrial energy metabolism in malignant neoplasms. *Ukr. Biochem. J.* 2015; 87(6): 19–35. (In Russian). <https://doi.org/10.15407/ubj87.06.019>

7. Zong WX, Rabinowitz JD, White E. Mitochondria and Cancer. *Mol Cell*. 2016 Mar 3; 61(5): 667–676. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.02.011>

8. Badrinath N, Yoo SY. Mitochondria in cancer: in the aspects of tumorigenesis and targeted therapy. *Carcinogenesis*. 2018 Dec 31; 39(12): 1419–1430. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy148>

9. Kulikov VA, Belyaeva LE. On bioenergetics of a tumoral cell. *Vestnik VGMU*. 2015; 14(6): 5–14. (In Russian).

10. Srinivasan S, Guha M, Kashina A, Avadhani NG. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial dynamics-The cancer connection *Biochim. Biophys.* 2017; 1858(8): 602–614. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2017.01.004>

11. Brandon M, Baldi P, Wallance DC. Mitochondrial mutations in cancer. *Oncogene*. 2006; 25(34): 4647–4662. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209607>

12. Wallace DC. The mitochondrial genome in human adaptive radiation and disease: on the road to therapeutics and performance enhancement. *Gene*. 2005 Jul 18; 354: 169–80. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.05.001>

13. Wallace DC. Mitochondrial DNA mutations in disease and aging. *Environ Mol Mutagen*. 2010 Jun; 51(5): 440–50. <https://doi.org/10.1002/em.20586>

14. Wallace DC. Mitochondria and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012 Oct; 12(10): 685–698. <https://doi.org/10.1038/nrc3365>

15. Wernick RI, Estes S, Howe DK, Denver DR. Paths of Heritable Mitochondrial DNA Mutation and Heteroplasmy in Reference and gas-1 Strains of *Caenorhabditis elegans*. *Front Genet*. 2016; 7: 51. <https://doi.org/10.3389/fgene.2016.00051>

16. Gustafsson CM, Falkenberg M, Larsson NG. Maintenance and Expression of Mammalian Mitochondrial DNA. *Annu Rev Biochem*. 2016 Jun 2; 85: 133–160. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060815-014402>

17. Guerra F, Arbin AA, Moro L. Mitochondria and cancer chemoresistance. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2017; 1858(8): 686–699. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2017.01.012>

18. Ostojić J, Panozzo C, Bourand-Plantefol A, Herbert CJ, Dujardin G, Bonnefoy N. Ribosome recycling defects modify the balance between the synthesis and assembly of specific subunits of the oxidative phosphorylation complexes in yeast mitochondria. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44(12): 5785–5797. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw490>

19. Srinivasan S, Guha M, Kashina A, Avadhani NG. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial dynamics-The cancer connection *Biochim. Biophys.* 2017; 1858(8): 602–614. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2017.01.004>

20. Guerra F, Guaragnella N, Arbin AA, Bucci C, Giannattasiom S, Moro L. Mitochondrial Dysfunction: A Novel Potential

Driver of Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cancer. *Frontiers in oncology*. 2017 Dec 1; 7: 295. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00295>

21. Yeung KT, Yang J. Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis. *Mol Oncol*. 2017; 11(1): 28–39. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12017>

22. Shibue T, Weinberg RA. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017; 14(10): 611–629. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.00295>

23. Payen VL, Porporato PE, Baselet B, Sonveaux P. Metabolic changes associated with tumor metastasis, part 1: tumor pH, glycolysis and the pentose phosphate pathway. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73(7): 1333–1348. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2098-5>

24. Porporato PE, Payen VL, Baselet B, Sonveaux P. Metabolic changes associated with tumor metastasis, part 2: mitochondria, lipid and amino acid metabolism. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73(7): 1349–1363. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2100-2>

25. Sciacovelli M, Goncalves E, Johnson TI, Zecchini VR, da Costa AS, Gaude E, et al. Fumarate is an epigenetic modifier that elicits epithelial-to-mesenchymal transition. *Nature*. 2016; 537(7621): 544–547. <https://doi.org/10.1038/nature19353>

26. Girolimetti G, Guerra F, Iommarini L, Kurelac I, Vergara D, Maffia M, et al. Platinum-induced mitochondrial DNA mutations confer lower sensitivity to paclitaxel by impairing tubulin cytoskeletal organization. *Hum Mol Genet*. 2017; 26(15): 2961–2974. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx186>

27. Schmidt LS, Linehan WM. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014; 7: 253–260. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S42097>

28. Sciacovelli M, Frezza C. Oncometabolites: unconventional triggers of oncogenic signalling cascades. *Free Radic Biol Med*. 2016; 100: 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.025>

29. Cairns RA, Mak TW. Oncogenic isocitrate dehydrogenase mutations: mechanisms, models, and clinical opportunities. *Cancer Discov*. 2013; 3(7): 730–741. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0083>

30. Colvin H, Nishida N, Konno M, Haraguchi N, Takahashi H, Nishimura J, et al. Oncometabolite D-2-hydroxyglutarate directly induces epithelial-mesenchymal transition and is associated with distant metastasis in colorectal cancer. *Sci Rep*. 2016; 6: 36289. <https://doi.org/10.1038/srep36289>

31. Bardella C, Pollard PJ, Tomlinson I. SDH mutations in cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1807(11): 1432–1443. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2011.07.003>

32. Letouze E, Martinelli C, Lorient C, Burnichon N, Abermil N, Ottolenghi C, et al. SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma. *Cancer Cell*. 2013; 23(6): 739–752. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.04.018>

33. Lorient C, Domingues M, Berger A, Menara M, Ruel M, Morin A, et al. Deciphering the molecular basis of invasiveness in Sdhb-deficient cells. *Oncotarget*. 2015; 6(32): 32955–32965. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5106>

34. Aspuria PP, Lunt SY, Varembo L, Vergnes L, Gozo M, Beach JA, et al. Succinate dehydrogenase inhibition leads to epithelial-mesenchymal transition and reprogrammed carbon metabolism. *Cancer Metab.* 2014; 2: 21. <https://doi.org/10.1186/2049-3002-2-21>
35. Wang Z, Guo W, Kuang X, Hou S, Liu H. Nanopreparations for mitochondria targeting drug delivery system: current strategies and future prospective. *Asian J Pharm Sci.* 2017; 12: 498–508. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.05.006>
36. Gaude E, Frezza C. Tissue-specific and convergent metabolic transformation of cancer correlates with metastatic potential and patient survival. *Nat Commun.* 2016; 7: 13041. <https://doi.org/10.1038/ncomms130>
37. Stein A, Sia EA. Mitochondrial DNA repair and damage tolerance. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2017; 22: 920–943. <https://doi.org/10.2741/4525>
38. Vergara D, Stanca E, Guerra F, Priore P, Gaballo A, Franck J, et al. beta-Catenin knockdown affects mitochondrial biogenesis and lipid metabolism in breast cancer cells. *Front Physiol.* 2017; 8: 544. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00544>
39. Weerts MJ, Sieuwerts AM, Smid M, Look MP, Foekens JA, Sleijfer S, et al. Mitochondrial DNA content in breast cancer: impact on in vitro and in vivo phenotype and patient prognosis. *Oncotarget.* 2016; 7(20): 29166–29176. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8688>
40. Eisenberg-Bord M, Schuldiner M. Mitochondria — if only we could be a fly on the cell wall. *Biochim Biophys Acta.* 2017; 1864(9): 1469–1480. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.04.012>
41. Picard M, McManus MJ. Mitochondrial Signaling and Neurodegeneration. In: Reeve A, Simcox E, Duchon M, Turnbull D. (eds) *Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Disorders.* Springer, Cham. 2016; 107–137 p. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-28637-2\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-28637-2_5)
42. Quiros PM, Mottis A, Auwerx J. Mitonuclear communication in homeostasis and stress. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016; 17(4): 213–226. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.23>
43. Bustos G, Cruz P, Lovy A, Cárdenas C. Endoplasmic Reticulum-Mitochondria Calcium Communication and the Regulation of Mitochondrial Metabolism in Cancer: A Novel Potential Target. *Front Oncol.* 2017; 7: 199. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.0019>
44. Naito A, Cook CC, Mizumachi T, Wang M, Xie CH, Evans TT, et al. Progressive tumor features accompany epithelial-mesenchymal transition induced in mitochondrial DNA-depleted cells. *Cancer Sci.* 2008; 99(8): 1584–1588. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2008.00879.x>
45. Yi EY, Park SY, Jung SY, Jang WJ, Kim YJ. Mitochondrial dysfunction induces EMT through the TGF-beta/Smad/Snail signaling pathway in Hep3B hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol.* 2015; 47(5): 1845–1853. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3154>
46. Jiang HL, Sun HF, Gao SP, Li LD, Huang S, Hu X, et al. SSBP1 suppresses TGFbeta-driven epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis in triple-negative breast cancer by regulating mitochondrial retrograde signaling. *Cancer Res.* 2016; 76(4): 952–964. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-16>
47. Guaragnella N, Giannattasio S, Moro L. Mitochondrial dysfunction in cancer chemoresistance. *Biochem Pharmacol.* 2014; 92(1): 62–72. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.07.027>
48. Momekova D, Ugrinova I, Slavkova M, Momekov G, Grancharov G, Gancheva V, et al. Superior proapoptotic activity of curcumin-loaded mixed block copolymer micelles with mitochondrial targeting properties. *Biomaterials Science.* 2018 Nov 20; 6(12): 3309–3317. <https://doi.org/10.1039/C8BM00644J>
49. Bi R, Logan I, Yao Y-G. Leber Hereditary Optic Neuropathy: A Mitochondrial Disease Unique in Many Ways. *Handb Exp Pharmacol.* 2017; 240: 309–336. [https://doi.org/10.1007/164\\_2016\\_1](https://doi.org/10.1007/164_2016_1)
50. Battogtokh G, Choi YS, Kang DS, Park SJ, Shim MS, Huh KM, et al. Mitochondria-targeting drug conjugates for cytotoxic, anti-oxidizing and sensing purposes: current strategies and future perspectives. *Acta Pharm Sin B.* 2018 Oct; 8(6): 862–880. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.05.006>
51. D'Aquila P, Bellizzi D, Passarino G. Mitochondria in health, aging and diseases: the epigenetic perspective, *Biogerontology.* 2015; 16(5): 569–585. <https://doi.org/10.1007/s10522-015-9562-3>
52. Palmfeldt J, Bross P. Proteomics of human mitochondria, *Mitochondrion.* 2017; 33: 2–14. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.07.006>
53. Tyanova S, Albrechtsen R, Kronqvist P, Cox J, Mann M, Geiger T. Proteomic maps of breast cancer subtypes. *Nat Commun.* 2016 Jan 4; 7: 10259. <https://doi.org/10.1038/ncomms10259>
54. Monteith GR, Prevarskaya N, Roberts-Thomson SJ. The calcium-cancer signalling nexus. *Nat Rev Cancer.* 2017; 17(6): 367–380. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.18>
55. Leanza L, Romio M, Becker KA, Azzolini M, Trentin L, Managò A, et al. Direct Pharmacological Targeting of a Mitochondrial Ion Channel Selectively Kills Tumor Cells In Vivo. *Cancer Cell.* 2017 10; 31(4): 516–531.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.03.003>
56. Birsoy K, Wang T, Chen WW, Freinkman E, et al. An Essential Role of the Mitochondrial Electron Transport Chain in Cell Proliferation Is to Enable Aspartate Synthesis. *Cell.* 2015; 162(3): 540–551. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.016>
57. Wang Z, Guo W, Kuang X, Hou S, Liu H. Nanopreparations for mitochondria targeting drug delivery system: current strategies and future prospective. *Asian J Pharm Sci.* 2017; 12: 498–508. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.05.006>
58. Kim KY, Jin H, Park J, Jung SH, Lee JH, Park H, et al. Mitochondria-targeting self-assembled nanoparticles derived from triphenylphosphonium-conjugated cyanostilbene enable site-specific imaging and anticancer drug delivery. *Nano Res.* 2018 Feb 1; 11(2): 1082–1098. <https://doi.org/10.1007/s12274-017-1728-7>



---

#### Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868

Нескубина Ирина Валерьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Шейко Елена Александровна\* – к.б.н., профессор РАЕ, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>, SPIN: 7293-3480, AuthorID: 479978

#### Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), professor, deputy director general for science, head of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868

Irina V. Neskubina – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 734116

Elena A. Sheiko\* – Cand. Sci. (Biol.), RAE Professor, researcher at the laboratory for studying the pathogenesis of malignant tumors of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>, SPIN: 7293-3480, AuthorID: 479978



## МЕТОДИКИ ФОРМИРОВАНИЯ НЕОЦИСТУРЕТРОАНАСТОМОЗА ПРИ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ПЛАСТИКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ

П.С.Козлова<sup>3</sup>, К.М.Нюшко<sup>1\*</sup>, В.А.Горбач<sup>2</sup>, Б.Я.Алексеев<sup>1</sup>

1. МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
2. Научно-исследовательский геотехнологический центр Дальневосточного отделения Российской академии наук, 683002, Российская Федерация, г. Петропавловск-Камчатский, Северо-Восточное шоссе, 30, а/я 56
3. Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, 119991, Российская Федерация, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1

### Резюме

В данном обзоре литературы описаны различные хирургические методики, позволяющие снизить вероятность развития недержания мочи после ортотопической пластики мочевого пузыря по Штудеру. Удовлетворительное удержание мочи возможно при сохранении максимальной длины уретры, состоятельности везико-уретрального анастомоза, достаточном объеме неоцистиса с низким давлением, а также функциональной и морфологической адаптации стенки кишки.

Рассмотрены методики, способствующие снижению натяжения в области везико-уретрального анастомоза и давления при короткой брыжейке, сохранению функциональной длины уретры с помощью «вторичного сфинктера», уделено внимание некоторым особенностям выделения сегмента подвздошной кишки достаточной длины для формирования неоцистиса удовлетворительного объема, выполнения неоцистуретроанастомоза во время робот-ассистированной цистопластики, рассмотрены сравнение хирургических методик, а также возможная целесообразность использования шовного материала V-Юс. Описан модифицированный способ формирования робот-ассистированного анастомоза для лапароскопических операций. Представлены результаты клинических исследований, в одном из которых рассмотрены результаты модификации техники «pop-hole», а в другом — метод временного натяжения зоны анастомоза. Описан опыт формирования везико-уретрального анастомоза с помощью сшивающего аппарата САРЮ, а также опыт реконструкции фасции Денонвиллье интраоперационно. Упомянуто искусственное приспособление, использующееся для достижения удержания мочи: искусственный сфинктер мочевого пузыря (AUS).

### Ключевые слова:

рак мочевого пузыря, ортотопическая цистопластика, удержание мочи, везико-уретральный анастомоз, аппарат САРЮ, искусственный сфинктер мочевого пузыря

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Козлова П.С., Нюшко К.М., Горбач В.А., Алексеев Б.Я. Методики формирования неоцистуретроанастомоза при ортотопической пластике мочевого пузыря после радикальной цистэктомии. 2020; 7(2): 109–115. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-10>

### Для корреспонденции

Нюшко Кирилл Михайлович – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

E-mail: kirandja@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

SPIN: 7162-5527, AuthorID: 651466

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

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

Получено 08.01.2020, Рецензия (1) 26.01.2020, Рецензия (2) 10.02.2020, Принята к печати 24.06.2020

# METHODS OF NEOCYSTOURETHROANASTOMOSIS FORMATION IN ORTHOTOPIC BLADDER PLASTIC SURGERY AFTER RADICAL CYSTECTOMY

P.S.Kozlova<sup>3</sup>, K.M.Nyushko<sup>1\*</sup>, V.A.Gorbach<sup>2</sup>, B.Ya.Alekseev<sup>1</sup>

1. P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation
2. Scientific Research Geotechnological Centre Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, 30, Severo-Vostochnoe Shosse, a/ya 56, Petropavlovsk-Kamchatsky, 683002, Russian Federation
3. Lomonosov Moscow State University, 27/1 Lomonosov ave., Moscow, 119991, Russian Federation

## Abstract

This literature review describes various surgical techniques that reduce the urinary incontinence chance after orthotopic plastic surgery of the bladder by Studer. Satisfactory retention of urine is possible in case of maintaining the maximum length of the urethra, consistency of vesico-urethral anastomosis, sufficient volume of neocystis with low pressure, as well as functional and morphological adaptation of the intestinal wall.

The techniques that help to reduce tension in the region of the vesico-urethral anastomosis and pressure in a short mesentery, preservation of functional urethral length by "secondary sphincter" using, attention is paid to some exposure characteristics of the ileum segment of sufficient length for the formation of neocities a satisfactory amount of, performing neotestamentaria during robot-assisted of cystoplasty, comparing the surgical techniques, as well as possible the feasibility of using suture V-loc. A modified method for forming a robot-assisted anastomosis for laparoscopic operations is described. The results of clinical studies are presented, in one of which the results of modification of the "non-hole" technique are considered, and in the other — the method of temporary tension of the anastomosis zone. The article describes the experience of forming a vesico-urethral anastomosis using a CAPIO cross-linking device, as well as the experience of reconstructing The denonvillier fascia intraoperatively. An artificial device to achieve urinary retention: the artificial urinary sphincter (AUS).

## Keywords:

bladder cancer, orthotopic cystoplasty, urinary retention, vesico-urethral anastomosis, CAPIO device, artificial urinary sphincter

## For citation

Kozlova P.S., Nyushko K.M., Gorbach V.A., Alekseev B.Ya. Methods of neocystourethroanastomosis formation in orthotopic bladder plastic surgery after radical cystectomy. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 109-115. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-10>

## For correspondence

Kirill M. Nyushko – Cand. Sci. (Med.), leading researcher of oncurological Department, P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre.

Address: 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russian Federation

E-mail: kirandja@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

SPIN: 7162-5527, AuthorID: 651466

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

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

Received 08.01.2020, Review (1) 26.01.2020, Review (2) 10.02.2020, Accepted 24.06.2020

## ВВЕДЕНИЕ

При хирургическом лечении мышечно-инвазивной формы рака мочевого пузыря (РМП), а также в случае мышечно-неинвазивных опухолей с высокой степенью риска, БЦЖ-рецидивирующих или БЦЖ-рефрактерных, при частых рецидивах неинвазивного РМП [1, 2] необходимо принимать решение в пользу радикальной цистэктомии с билатеральной лимфодиссекцией вместо трансуретральной резекции. Техника выполнения операции зависит большей частью от технического оборудования клиники и навыков хирурга, так как отдаленные онкологические результаты одинаковы при проведении как открытых, так и робот-ассистированных/лапароскопических операций [3].

Существует несколько способов отведения мочи после радикальной цистэктомии [4], при этом могут использоваться различные отделы желудочно-кишечного тракта [5]. В этом вопросе на данный момент нет золотого стандарта, выбор методики осуществляется индивидуально в зависимости от множества факторов, у каждой из которых имеются свои преимущества и недостатки. Формирование механизма отведения мочи является одним из основных и наиболее сложных этапов операции. После многих лет клинического опыта при проведении ортотопической пластики большинство хирургов используют участок подвздошной кишки для формирования неоцистиса (техника Hautmann или Studer) [6, 7].

Одним из критериев успешно проведенной операции является удержание мочи у пациентов, так как это является составляющей как физического, так и психологического здоровья пациента.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Радикальная цистэктомия нарушает целостность рефлекторной дуги и анатомической структуры, отвечающую за контроль мочеиспускания в момент резекции шейки мочевого пузыря и предстательной железы [8]. Удержание мочи после ортотопической пластики возможно в случае отсутствия повреждений сфинктера уретры и дна таза, которые способны поддерживать удовлетворительное давление сопротивления в зоне сфинктера [9]. Дополнительные факторы, которые могут влиять на мочеиспускание, включают длину и чувствительность уретры, возраст пациента и психическое состояние, а также отсутствие нарушений иннервации сфинктера мочеиспускательного канала [8]. Ночное недержание мочи у этих пациентов было связано с несколькими причинами, включая потерю

пузырно-уретрального рефлекса, который обычно позволяет повысить тонус уретрального сфинктера по мере увеличения объема мочевого пузыря, снижение мышечного тонуса и давления закрытия уретры во время сна, произвольные сокращения произвольного резервуара высокой амплитуды, снижение чувствительности перепончатой части мочеиспускательного канала после радикальной цистэктомии и снижение бдительности пациента во время сна [10]. Во сне внутриуретральное давление снижается, и пациент сталкивается с вышеупомянутой проблемой, когда давление в мочевом пузыре превышает сопротивление уретрального сфинктера [8]. Состоятельность анастомоза между неоцистисом и уретрой также является важнейшим аспектом успешного функционального исхода после операции.

Для снижения напряжения в области везико-уретрального анастомоза сбоку от него могут быть наложены два шва между резервуаром и тазовым дном. Для того чтобы увеличить вероятность состоятельности и дальнейшего удержания, обеспечивается отсутствие натяжения уретрального анастомоза [11]. Некоторые авторы подчеркивают важность сохранения сосудисто-нервного пучка для достижения этой цели [12].

После радикальной простатэктомии или радикальной цистэктомии с ортотопическим мочевым пузырем (у пациентов мужского пола) анастомоз между уретрой и мочевым пузырем/неоцистисом подвергается высокому риску неудовлетворительного удержания мочи из-за сокращения функциональной длины уретры, а также опущения промежности после рассечения передней части крестцово-лобковых связок. Чтобы это исправить, некоторые авторы считают целесообразным формировать так называемый «вторичный сфинктер» (Rocca Rossetti, 1982), сшивая таким образом не только края анастомоза, но и медиальную часть мышцы, поднимающей прямую кишку, и позадиуретральную поперечно-полосатую мускулатуру. Данная техника обеспечивает хорошее положение остаточной части функциональной уретры в брюшной полости и предотвращает опасное натяжение в зоне формирования анастомоза. Подчеркивается важность тонкого расслоения верхушки предстательной железы без каких-либо манипуляций с перепончатым отделом мочеиспускательного канала, чтобы не повредить его кровоснабжение [12].

Были разработаны технические методики, помогающие выполнить уретральный анастомоз без натяжения, так как этот момент имеет решающее значение для профилактики недержания мочи или возникновения стриктуры. При этом было показа-

но, что необходимо сохранять максимальную длину уретры. Доказано, что максимальное сохранение длины уретры оптимизирует мочеиспускание после радикальной простатэктомии и цистэктомии. Для оптимального захвата петли подвздошной кишки и низведения до культи уретры следует предварительно убрать сигмовидную кишку из таза. Для того чтобы избежать натяжения зоны формирования везико-уретрального анастомоза, необходимо выделять сегмент подвздошной кишки с наибольшим количеством брыжейки [13].

Для аккуратной работы с тканями уместно использование шовного материала V-Loc, который является безопасным и эффективным при выполнении роботизированной лапароскопической простатэктомии, связанной со снижением времени образования везико-уретрального анастомоза [14]. Эта особенность нити предупреждает соскальзывание, обеспечивая постепенное натяжение, чтобы устранить зазор между уретрой и подвздошной петлей, в то же время сводя к минимуму риск разрыва ткани, а также имеются данные о сокращении времени операции при использовании данного шовного материала [15].

При необходимости выделения дополнительной длины можно выполнить раннюю детубуляризацию выбранного участка подвздошной кишки. Это дает возможность использовать более длинный задний сегмент, обеспечивая тем самым дополнительную длину задней пластинки неоцистуретроанастомоза. Если есть необходимость в дополнительной мобилизации, возможно вскрытие оболочки брыжейки подвздошной петли, однако данный маневр следует использовать в крайних случаях, поскольку он может увеличить вероятность разрыва брыжеечных сосудов, что может привести к нарушениям перфузии неоцистиса [16].

Лапароскопический уретро-подвздошный анастомоз технически сложен для выполнения ввиду двух причин: возникновение анастомотического и брыжеечного натяжения, когда неоцистис помещается вниз на культи уретры без помощи рук; недостаточная визуализация этого участка и нестабильность самого неоцистиса по сравнению с обычным мочевым пузырем. На данный момент существуют методики, с помощью которых можно совершенствовать технику выполнения анастомоза между неоцистисом и уретрой. Авторы предлагают модифицированный способ создания U-образного ортотопического мочевого пузыря. Этап уретро-анастомоза получил следующие преобразования в сравнении с робот-ассистированной методикой: в отличие от оригинального U-образного новообразования, место для уретрального анастомоза рас-

положено в точке поворота U-образного сегмента подвздошной кишки; это способствует прикреплению уретры к наиболее низко расположенному сегменту подвздошной кишки, который выбирается интракорпорально до экстракорпоральной реконструкции. Обеспечивается продольная укладка, которая поддерживает низкое напряжение брыжейки. Относительно продольная форма неоцистиса (несмотря на то, что сферическая конфигурация является стандартом) имеет значение каждый раз, когда возрастает нагрузка на брыжейку при мобилизации подвздошной кишки вниз к уретре. Поскольку нет значительной разницы между исходной U-образной формой и упомянутой модификацией в отношении связи между выбранной длиной подвздошной кишки и объемом мочевого пузыря, функциональные результаты данной конструкции предполагают быть такими же, как у исходного U-образного мочевого пузыря [17].

При короткой брыжейке подвздошной кишки предлагается следующий способ для снижения давления в зоне анастомоза: изменение конфигурации нижней части неоцистиса в форму воронки длиной 5 см, что позволит петле приблизиться к культе уретры и, следовательно, может облегчить выполнение неоцистуретроанастомоза [18].

Проведено клиническое исследование для модификации техники «non-hole» для уретрального анастомоза, при которой каудальная часть кишечной пластинки анастомозируется непосредственно с участком уретры непрерывными обвивными швами перед имплантацией мочеточников. Один шов начинается на 6 ч, формируются узлы в кишечнике, затем шов продолжается до отметки 12 ч по часовой стрелке. Другой шов также начинается в 6 ч и продолжается в противоположную сторону. В данном эксперименте использовали специальный иглодержатель, было обнаружено, что он наиболее удобен для хирурга (дистальный конец иглодержателя изогнут на 120 градусов). Данная методика является достаточно простой для выполнения и показала низкий процент отдаленных осложнений, но требуется проведение более долгосрочных исследований для ее внедрения в обычную практику онкологов [19].

Существует метод временного натяжения зоны анастомоза, который может быть полезен для идентификации и стабилизации неоцистиса и обеспечивает четкую визуализацию анастомотического участка без чрезмерного натяжения. Проводился анализ двух групп пациентов. В 1-й группе неоцистуретроанастомоз был выполнен интракорпорально с использованием четырех узловых швов. Во 2-й группе была применена следующая моди-



фикация: метод временного натяжения для облегчения формирования интракорпорального шва. Перед тем, как поместить неоцистис в таз, формируется петлевой шов в области шейки в положении 5 ч. Конец петли прикрепляется к кончику катетера Фолея, который ретроградно вводится через уретру и проводится через разрез в брюшной полости. Затем ортотопический резервуар помещают обратно в таз, сбрасывают ближе к культе уретры путем перетягивания катетера Фолея и стабилизации шейки неоцистиса. При натяжении и перемещении шва становится легко идентифицировать и визуализировать шейку пузыря. Первый лапароскопический шов анастомоза располагается на уретре и шейке неоцистиса в положении 4–6 ч. Петлевой шов поддерживает удовлетворительное натяжение во время формирования анастомоза, а затем разрезается и извлекается из уретры пациента без каких-либо затруднений. Авторы методики утверждают, что с ее помощью получилось сократить время операции для уретрального анастомоза без каких-либо неблагоприятных функциональных результатов в послеоперационном периоде. Требуется проведение долгосрочных испытаний с большей выборкой пациентов для включения методики в клиническую практику [20].

Зарубежные коллеги из Германии сравнивают два способа формирования анастомоза во время робот-ассистированной цистэктомии с ортотопической цистопластикой. Первый — с помощью шести узловых швов, а второй — по аналогии с везикоуретральным при выполнении простатэктомии, который выполняют с помощью викриловой нити 3–0 с 2 иглами 5/8: начиная с 6 ч условного циферблата, прошивая уретру и необледдер непрерывным швом по часовой стрелке слева до 12 ч, далее также непрерывным швом, но против часовой стрелки формируют вторую полуокружность анастомоза. Концы нитей связывают на передней полуокружности уретры. Авторы считают, что нет принципиальных различий в отдаленных результатах, поэтому выбор методики должен оставаться на усмотрение оперирующего хирурга [21].

Известен опыт формирования неоцистуретроанастомоза с помощью сшивающего аппарата САРЮ. Проанализированы функциональные результаты операции у 2 групп пациентов, в первом случае анастомоз выполняли с помощью аппарата, а во втором — классическим способом. Ни у одного из пациентов группы САРЮ не было послеоперационного подтекания анастомоза через 3 нед, тогда как во второй группе были зарегистрированы такие осложнения при выполнении восходящей цистографии. Удержание мочи было определено как удовле-

творительное в обеих группах пациентов в разные промежутки времени после вмешательства. Авторы говорят об уменьшении не только общего времени проведения операции с 3,6 до 3,4 ч, но и об ускорении процесса формирования анастомоза (10,2 мин САРЮ в сравнении с 19,6 мин при классическом способе). Считается, что данное сшивающее устройство поможет снизить риск возникновения отдаленных стриктур, так как снизится чрезмерное рубцевание, распространяющееся в сфинктер и нарушающее механизм закрытия [22].

Mineo Bianchi F. et al. описывают опыт использования задней мышечно-фасциальной реконструкции во время формирования уретро-подвздошного анастомоза. В данном проспективном исследовании были получены данные по 42 пациентам, которым была выполнена робот-ассистированная радикальная цистэктомия с ортотопической цистопластикой. Им выполнялась реконструкция фасции Денонвиля с использованием V-loc. Результаты показали процент дневного и ночного удержания мочи 61,9% против 52,4%, 73,8% против 64,3% и 90,5% против 73,8% через 3, 6 и 12 мес наблюдения соответственно. При этом у молодых пациентов эффект был более очевиден, чем у пожилых [23].

Существуют искусственные приспособления, которые могут использоваться для удержания мочи. Например, искусственный сфинктер мочевого пузыря (AUS) активно используется при лечении недержания мочи нейрогенного характера, однако в настоящее время находит применение и в онкоурологии. В основном этот клапан используется у лиц мужского пола, накладывается на бульбозный отдел уретры. Такой способ применим при возникновении осложнений после лучевой терапии или ортотопической цистопластики. По результатам опросников, имплантация AUS привела к значительным улучшениям в социальной адаптации пациентов (0–1 прокладка в день). Послеоперационных осложнений в ранний и поздний период не наблюдалось. Имеются риски, связанные с имплантацией AUS, которые включают в себя повреждение мочеиспускательного канала или мочевого пузыря во время размещения сфинктера, возможные трудности опорожнения мочевого пузыря, требующие временной самокатетеризации, стойкий стресс у больных при сохраняющемся недержании мочи, инфицирование и впоследствии нагноение устройства, рецидивирующее недержание мочи из-за поломки устройства или атрофии тканей уретры, несмотря на возможность проведения дополнительной операции по удалению старого устройства и установке нового. Достаточно маленькая выборка, краткосрочность проведенного исследо-

вания и относительно большой перечень возможных осложнений не позволяют однозначно говорить в пользу этого способа [24, 25].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что в последнее десятилетие роботизированная и лапароскопическая хирургия заняли устойчивые позиции в области онкологической урологической хирургии, классический открытый хирургический подход на данный момент времени продолжает оставаться золотым стандартом, так как далеко не каждый стационар оснащен достаточным техническим оборудованием. Кроме того, стоимость открытой операции существенно

ниже по сравнению с роботизированной или лапароскопической операцией.

Таким образом, вопрос удержания мочи у пациентов после перенесенной радикальной цистэктомии с формированием ортотопического мочевого пузыря остается открытым. Несмотря на уже имеющиеся консервативные и хирургические способы коррекции данного осложнения, универсальный подход к решению проблемы отсутствует. Необходимы дальнейшие клинические исследования, а также совершенствование уже имеющихся методик для снижения числа пациентов с послеоперационным недержанием мочи после проведенной радикальной цистэктомии с ортотопической пластикой мочевого пузыря.

### Участие авторов:

Козлова П.С. – написание текста.

Нюшко К.М. – разработка дизайна исследования.

Горбач В.А. – получение данных для анализа.

Алексеев Б.Я. – получение данных для анализа.

Каприн А.Д. – обзор публикаций по теме статьи.

### Authors contribution:

Kozlova P.S. – text writing.

Nyushko K.M. – research design development.

Gorbach V. A. – getting data for analysis.

Alekseyev B.Ya. – getting data for analysis.

Kaprin A.D. – review of publications on the subject of the article.

### Список литературы/References

1. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Peña JA, Algaba F, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol.* 2012 Jul; 62(1): 118–125. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.029>
2. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñero L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009 Nov; 182(5): 2195–203. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.07.016>
3. Yuh BE, Wilson TG, Bochner B, Chan KG, Palou J, Stenzl A, et al. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. *European urology.* 2015; 67(3): 402–422. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.008>
4. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, van der Poel HG, Meinhart W, Antonini N, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol.* 2008 Apr; 53(4): 834–842; discussion 842–844. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.09.008>
5. Stenzl A. Bladder substitution. *Curr Opin Urol.* 1999 May; 9(3): 241–245. <https://doi.org/10.1097/00042307-199905000-00009>
6. Hautmann RE, Miller K, Steiner U, Wenderoth U. The ileal neobladder: 6 years of experience with more than 200 patients. *J Urol.* 1993 Jul; 150(1): 40–45. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35392-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35392-2)
7. Burkhard FC, Studer UE. Orthotopic bladder substitution. *Curr Opin Urol.* 2000 Jul; 10(4): 343–349. <https://doi.org/10.1097/00042307-200007000-00009>
8. Chen Z, Lu G, Li X, Li X, Fang Q, Ji H, et al. Better compliance contributes to better nocturnal continence with orthotopic ileal neobladder than ileocolonic neobladder after radical cystectomy for bladder cancer. *Urology.* 2009 Apr; 73(4): 838–843. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.09.076>
9. Kato M, Takeda A, Saito S, Terai A, Taki Y, Kato S, et al. Long-term functional outcomes of ileal and sigmoid orthotopic neobladder procedures. *Urology.* 2007 Jan; 69(1): 74–77. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.09.023>
10. Koraitim MM, Atta MA, Foda MK. Orthotopic bladder substitution in men revisited: identification of continence predictors. *J Urol.* 2006 Nov; 176(5): 2081–2084. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.07.006>
11. Studer UE, Varol C, Danuser H. Orthotopic ileal neobladder. *BJU Int.* 2004 Jan; 93(1): 183–193. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2004.04641.x>
12. Boccafroschi C, Annoscia S, Lozzi C, Signorello D. [Vesico-urethral and entero-urethral anastomosis: anatomo-surgical considerations and technical note]. *Arch Ital Urol Androl.* 1993 Oct; 65(5): 563–569.
13. Hamada A, Razdan S, Etfay MH, Fagin R, Razdan S. Early return of continence in patients undergoing robot-assisted laparoscopic prostatectomy using modified maximal urethral length preservation technique. *J Endourol.* 2014 Aug; 28(8): 930–938. <https://doi.org/10.1089/end.2013.0794>
14. Tewari AK, Srivastava A, Sooriakumaran P, Slevin A, Grover S,

- Waldman O, et al. Use of a novel absorbable barbed plastic surgical suture enables a “self-cinching” technique of vesicourethral anastomosis during robot-assisted prostatectomy and improves anastomotic times. *J Endourol.* 2010 Oct; 24(10): 1645–1650. <https://doi.org/10.1089/end.2010.0316>
15. Zorn KC, Trinh Q-D, Jeldres C, Schmitges J, Widmer H, Lattouf J-B, et al. Prospective randomized trial of barbed polyglyconate suture to facilitate vesico-urethral anastomosis during robot-assisted radical prostatectomy: time reduction and cost benefit. *BJU Int.* 2012 May; 109(10): 1526–1532. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10763.x>
16. Almassi N, Zargar H, Ganesan V, Fergany A, Haber G-P. Management of Challenging Urethro-ileal Anastomosis During Robotic Assisted Radical Cystectomy with Intracorporeal Neobladder Formation. *Eur Urol.* 2016 Apr; 69(4): 704–709. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.09.037>
17. Hu S-W, Wu C-C, Chen K-C, Ho C-H. Modified U-Shaped ileal neobladder designed for facilitating neobladder-urethral anastomosis in extracorporeal reconstruction after robotic-assisted radical cystectomy. *J Cancer Res Ther.* 2019 Mar; 15 (Supplement): S51–S55. [https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT\\_538\\_17](https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_538_17)
18. Carini M, Serni S, Lapini A. Modified urethro-ileal anastomosis in the Studer ileal bladder. *Arch Ital Urol Androl.* 1993 Dec; 65(6): 653–656.
19. Hou G-L, Li Y-H, Zhang Z-L, Xiong Y-H, Chen X-F, Yao K, et al. A modified technique for neourethral anastomosis in orthotopic neobladder reconstruction. *Urology.* 2009 Nov; 74(5): 1145–1149. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.06.082>
20. Miki J, Yanagisawa T, Tsuzuki S, Kimura T, Kishimoto K, Egawa S. Improved technique for intracorporeal neobladder-urethral anastomosis in laparoscopic radical cystectomy. *Int J Urol.* 2017; 24(4): 330–331. <https://doi.org/10.1111/iju.13299>
21. Horstmann M, Kurz M, Padevit C, Horton K, John H. Technique of the urethral anastomosis in orthotopic neo-bladder following robot-assisted radical cystectomy (RARC). *Aktuelle Urol.* 2013 Mar; 44(2): 137–140. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1331692>
22. Badawy AA, Saleem MD, El-Baset EA, Morsi ES. Decreasing operative time and incontinence rates in patients treated with radical cystectomy and urethral diversion: a prospective randomized trial using a new suturing device (CAPIO). *Int Urol Nephrol.* 2012 Jun 1; 44(3): 769–774. <https://doi.org/10.1007/s11255-011-0105-9>
23. Mineo Bianchi F, Romagnoli D, D’Agostino D, Salvaggio A, Giampaoli M, Corsi P, et al. Posterior muscle-fascial reconstruction and knotless urethro-neo bladder anastomosis during robot-assisted radical cystectomy: Description of the technique and its impact on urinary continence. *Arch Ital Urol Androl.* 2019 Mar 29; 91(1): 5–10. doi:10.4081/aiua.2019.1.5
24. Simma-Chiang V, Ginsberg DA, Teruya KK, Boyd SD. Outcomes of artificial urinary sphincter placement in men after radical cystectomy and orthotopic urinary diversions for the treatment of stress urinary incontinence: the University of Southern California experience. *Urology.* 2012 Jun; 79(6): 1397–1401. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.02.006>
25. Chung E. Contemporary surgical devices for male stress urinary incontinence: a review of technological advances in current continence surgery. *Transl Androl Urol.* 2017 Jul; 6 (Suppl 2): S112–S121. <https://doi.org/10.21037/tau.2017.04.12>

#### Информация об авторах:

Козлова Полина Сергеевна – студентка 5 курса факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5346-3285>

Ньюшко Кирилл Михайлович\* – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4171-6211>, SPIN: 7162-5527, AuthorID: 651466

Горбач Владимир Александрович – заместитель генерального директора по науке, Научно-исследовательский геотехнологический центр Дальневосточного отделения Российской академии наук, г. Петропавловск-Камчатский, Российская Федерация. SPIN: 8008-2449, AuthorID: 165392

Алексеев Борис Яковлевич – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по науке МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. SPIN: 4692-5705, AuthorID: 651796

#### Information about authors:

Polina S. Kozlova – 5th-year student of the Faculty of fundamental medicine of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5346-3285>

Kirill M. Nyushko\* – Cand. Sci. (Med.), leading researcher of the oncology Department of P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4171-6211>, SPIN: 7162-5527, AuthorID: 651466

Vladimir A. Gorbach – Deputy General Director for science, Scientific Research Geotechnological Centre Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russian Federation. SPIN: 8008-2449, AuthorID: 165392

Boris Ya. Alekseev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director for science P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. SPIN: 4692-5705, AuthorID: 651796



## ОБЪЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ ОНКОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Ф.А.Пчелинцева<sup>1\*</sup>, М.В.Петрова<sup>1</sup>, И.С.Шмыр<sup>2</sup>, К.А.Миронов<sup>2</sup>, Е.В.Гамеева<sup>3</sup>

1. ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», 107031, Российская Федерация, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2
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. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

### Резюме

**Цель обзора.** Оценить необходимость использования шкал оценки тяжести состояния пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для прогнозирования риска развития осложнений и летального исхода после плановых онкохирургических вмешательств.

В обзоре рассмотрены методы объективной оценки тяжести состояния пациентов в ОРИТ онкохирургического профиля: прогностические шкалы и метод экспертных оценок. Проанализированы исследования зарубежных и отечественных специалистов по сравнению эффективности применения различных прогностических шкал в клинической практике.

**Заключение.** Принимая во внимание особенности течения послеоперационного периода у данной группы пациентов и прогрессивно увеличивающееся количество таких пациентов в реанимациях как общехирургического, так и онкологического профиля, а также необходимость соблюдения принципов доказательной медицины, дальнейшие исследования и выбор наиболее эффективной прогностической шкалы для данной группы пациентов являются перспективным направлением.

### Ключевые слова:

прогностические шкалы, онкохирургия, оценка тяжести состояния, операционные риски, послеоперационные осложнения, онкологические пациенты, метод экспертных оценок

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Пчелинцева Ф.А., Петрова М.В., Шмыр И.С., Миронов К.А., Гамеева Е.В. Объективные методы оценки тяжести состояния пациентов в отделении реанимации онкохирургического профиля. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 116-128. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-11>

### Для корреспонденции

Пчелинцева Фатима Артемовна – аспирант кафедры анестезиологии-реаниматологии ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 107031, Российская Федерация, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

E-mail: 57-1986@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3126-0916>

SPIN: 2025-8811, AuthorID: 1064397

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

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

Получено 13.03.2020, Рецензия (1) 15.04.2020, Рецензия (2) 21.04.2020, Принята к печати 24.06.2020

# OBJECTIVE METHODS FOR ASSESSING THE SEVERITY OF PATIENTS CONDITION IN A SURGICAL INTENSIVE CARE UNIT

F.A.Pchelintseva<sup>1\*</sup>, M.V.Petrova<sup>1</sup>, I.S.Shmyr<sup>2</sup>, K.A.Mironov<sup>2</sup>, E.V.Gameeva<sup>3</sup>

1. Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, 25/2 Petrovka str., Moscow 107031, Russian Federation
2. N.I.Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation
3. National Medical Research Radiological Centre, 3 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation

## Abstract

**Purpose of the review.** Analysis of the objective methods to evaluate the need for prognostic scales in the intensive care unit for predicting the risk of complications and mortality of cancer patients after elective surgery.

The review considers methods for an objective assessment of the severity of the condition of patients in the intensive care unit of the oncological surgical profile: prognostic scales and expert evaluations. We have analyzed studies of foreign and Russian experts about comparing the best of the different prognostic scales in clinical practice for post-elective surgical cancer patients.

**Conclusion.** Our review considers the need for an objective value of the severity of patients on admission to the intensive care unit for elective oncological surgeries by using prognostic scales. Further research and selection of the most effective prognostic score complying with the principles of evidence-based medicine for this group of patients have a good prospect.

## Keywords:

prognostic scales, oncological surgery, assessment of the severity of the condition, surgical risks, postoperative complications, cancer patients, expert evaluations

## For citation

Pchelintseva F.A., Petrova M.V., Shmyr I.S., Mironov K.A., Gameeva E.V. Objective methods for assessing the severity of patients condition in a surgical intensive care unit. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 116-128. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-11>

## For correspondence

Fatima A. Pchelintseva – clinical post-graduate student of the department of anesthesiology-reanimatology Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, Moscow, Russian Federation. Address: 25/2 Petrovka str., Moscow 107031, Russian Federation

E-mail: 57-1986@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3126-0916>

SPIN: 2025-8811, AuthorID: 1064397

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

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



## АКТУАЛЬНОСТЬ

Современное состояние анестезиолого-реанимационной службы позволяет с каждым годом расширять показания к радикальному хирургическому лечению онкологических пациентов [1]. В то же время происходит значительное сокращение противопоказаний, обусловленных сопутствующей патологией жизненно важных органов и систем, а также связанных с последствиями лучевой и химиотерапии. При этом хирургическое лечение остается приоритетным методом, которое обеспечивает радикальное лечение при многих онкологических заболеваниях [2]. Наличие злокачественной опухоли, обширные травматичные хирургические вмешательства и серьезная сопутствующая патология приводят к тому, что любое минимальное отклонение от нормального течения послеоперационного периода может закончиться летальным исходом. Совокупность операционной травмы и выраженной сопутствующей патологии способствуют развитию осложнений в раннем послеоперационном периоде. Пациента, поступающего в хирургический стационар на плановое оперативное вмешательство, в большинстве случаев принято рассматривать как компенсированного. Однако онкологические пациенты должны быть рассмотрены как особая группа среди всех плановых хирургических пациентов. Это обусловлено их особым общим соматическим статусом [3].

Очевидным является то, что сочетание тяжелой операционной травмы и выраженной сопутствующей хронической патологии внутренних органов значительно повышает риски развития осложнений как во время проведения хирургического вмешательства, так и в послеоперационном периоде [4].

Одной из центральных проблем в онкохирургии является высокая частота периоперационных осложнений [5], достигающая при наиболее продолжительных и обширных оперативных вмешательствах 12–27,5%, а у оперированных пожилых пациентов — 40% [3].

Несмотря на наличие высоких рисков развития различных послеоперационных осложнений в онкологии, в последние годы благодаря достижениям анестезиологии и реаниматологии летальность при плановых операциях практически сведена к минимуму. Однако при поверхностной предоперационной оценке соматического статуса и недооценке факторов риска после операции вероятность осложнений резко возрастает. Поэтому крайне актуальным остается обсуждение того, что необходимо сделать для минимизации осложнений и исключения летальных исходов в раннем послеоперационном периоде.

Одной из основных задач врача анестезиолога-реаниматолога в плановой хирургической реанимации является своевременное выявление пациентов с изначально высоким риском послеоперационных осложнений и стремление минимизировать их развитие путем строгого соблюдения мер профилактики и более пристального и длительного наблюдения данных пациентов в ОРИТ. Для этого необходимым условием является адекватная оценка тяжести состояния пациента при его поступлении в отделение реанимации.

В медицинской практике существует метод определения тяжести состояния пациента, основанный на опыте врача — субъективная экспертная оценка, позволяющая проанализировать какой-либо период заболевания и разделить состояние на «удовлетворительное», «средней тяжести», «тяжелое» и «крайне тяжелое». Такая оценка состояния не имеет четких критериев и единой трактовки, однако довольно часто применяется в практической медицине. Но опыта и знаний клиницистов не всегда достаточно для принятия единственно верного решения, касающегося оценки исхода у конкретного пациента, выбора метода терапии, а также прогностической оценки результатов каждого варианта лечения. Адекватная оценка тяжести состояния и прогнозирование дальнейшего течения заболевания, основанное на оценке динамики органических и функциональных нарушений, позволяет более тщательно определять показания к переводу больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также своевременному переводу пациента из ОРИТ в профильное отделение.

Часто затруднения возникают в случае необходимости прогнозирования исхода у пациента в краткосрочной перспективе. Таким образом, интуитивный характер оценок, основанный на опыте и профессионализме врача, существенно замедляет совершенствование прогностических возможностей и передачу молодым коллегам. В данной ситуации, трудно себе представить сопоставимую альтернативу прогностическим шкалам [6]. Также необходимо учитывать современные юридические аспекты медицины, когда первичная объективная оценка тяжести состояния пациента при его поступлении в ОРИТ, посредством использования объективных методов позволяет обоснованно защищать честь и достоинство медицинских сотрудников при неоправданных обвинениях в их причастности к наступлению неблагоприятного исхода у тяжелого пациента.

Недавние исследования в области здравоохранения не выявили связи между фактом госпитализации пациента в отделение интенсивной терапии и улуч-

шением результатов лечения при различных видах плановой некардиальной хирургии. Необходимость госпитализации в отделение интенсивной терапии определяется риском развития осложнений и сложностью операции [7]. Для выявления лиц с высоким риском осложнений и летального исхода применяются различные инструменты сортировки. В последние 30 лет для выявления наиболее подверженных риску осложнений и летального исхода после операции используются прогностические шкалы.

Одним из важнейших аспектов использования прогностических шкал является отбор онкологических пациентов для программы fast-track-технологий. В современной медицине лечение становится технологическим процессом. Это совокупность обязательных лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий, основанных на принципах доказательной медицины, четкое и последовательное выполнение которых позволяет обеспечить получение целевого запланированного результата.

Принципы fast-track-хирургии базируются на инновационных подходах к хирургической тактике. Доказано, что комплексное лечение, основанное на fast-track-технологиях и подтвержденное принципами доказательной медицины, значительно ускоряет процесс послеоперационной реабилитации и снижает количество осложнений. Последние достижения в области хирургического и периоперационного ведения переместили фокус послеоперационной помощи на предотвращение осложнений и сокращение продолжительности госпитализации.

В настоящее время технологии fast-track широко задействованы в разных отраслях хирургии и демонстрируют положительные результаты, однако в лечении онкологических пациентов они используются ограничено. В работах отечественных авторов обсуждаются вопросы целесообразности применения fast-track-методов у тяжелобольных пациентов с онкологическими заболеваниями и сопутствующей патологией. И только применение объективных методов оценки состояния пациента помогает обосновать включение пациента высокого риска в программу ускоренного послеоперационного восстановления. Объективная оценка тяжести состояния пациентов у онкологических больных позволяет оптимизировать ведение пациента в раннем послеоперационном периоде и снизить вероятность развития осложнений, что способствует улучшению результатов хирургического лечения таких пациентов [8].

Объективная оценка использует анализ функционального состояния органов и систем посредством измерения различных лабораторных показателей и использования полученных данных в специальных оценочных прогностических шкалах.

Таким образом, целью данного обзора является оценить необходимость использования шкал оценки тяжести состояния пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии для прогнозирования риска развития осложнений и летального исхода после плановых онкохирургических вмешательств.

### **Раздел 1. Методы объективной оценки тяжести состояния пациентов онкохирургического профиля.**

Для ранней диагностики, прогнозирования патологического состояния и выбора методов лечения наибольшее клиническое значение имеют балльные оценочные шкалы, которые также позволяют осуществлять анализ работы лечебного учреждения, сравнительную оценку эффективности терапии, рационализацию материальных затрат и управление потоком больных [9].

Несмотря на то что прогностические шкалы были разработаны еще в середине прошлого века, в нашей стране они редко применяются на практике в отделениях интенсивной терапии. Тем не менее, адекватная и своевременная оценка тяжести состояния пациента, поступившего в отделение реанимации и интенсивной терапии после планового хирургического лечения и прогноз дальнейшего течения заболевания, развитие возможных осложнений, полученный при помощи прогностических шкал способствует рациональному распределению ресурсов и усилий при лечении таких пациентов. Количественная интерпретация прогноза заболевания и обоснование соответствующей тактики лечения также облегчает проведение контроля правильности действий врача [6].

Для объективной оценки тяжести состояния пациента и прогнозирования исхода заболевания предложено большое количество оценочных шкал. Они включают в себя клинические данные о состоянии здоровья перед операцией, основной диагноз, а также физиологические и лабораторные данные на момент поступления в ОРИТ.

Прогностические шкалы относятся к так называемым интегральным системам оценки, в данном случае «измеряется» тяжесть состояния, т.е. целью этих систем является дать общую оценку состояния больного по совокупности клинических и лабораторных параметров без заострения внимания на каждом параметре в отдельности [10]. Особое внимание следует уделить тому факту, что современные прогностические модели, используемые для всех пациентов ОРИТ, оказались неточными в прогнозировании исхода у онкологических пациентов [11]. Для объективной оценки риска наступления летального исхода, развития различных

осложнений, а также выздоровления предлагается применять ту прогностическую шкалу, которая наиболее приспособлена к определенной нозологической форме [12]. В исследованиях найдены многочисленные данные о том, что нозоспецифические шкалы способны точнее прогнозировать вероятность смерти для конкретных заболеваний [13].

Прогностическую систему (шкалу) можно назвать идеальной, если она одновременно высокочувствительна и высокоспецифична. В клинической практике эти условия редко соблюдаются одновременно, но между ними необходим компромисс, формирующий качество прогноза [10].

Большинство прогностических систем вычислены с использованием логистического мультивариантного анализа и отличаются друг от друга набором клинических, инструментальных и лабораторных параметров, а также особенностями их использования. Объем и простота получения этих параметров, используемых в качестве входных показателей, во многом определяет удобство и качество использования прогностических шкал в ежедневной клинической практике [14].

В различных литературных источниках можно найти несколько десятков шкал для оценки тяжести состояния, которые разработаны для пациентов любого профиля и любой нозологии, в том числе и онкологической. Прогностические шкалы могут быть нозоспецифичными, то есть рекомендованные к применению при конкретной группе заболеваний, например, для пациентов онкологического профиля или пациентов с сепсисом, травмой, панкреатитом, менингитом, инфарктом миокарда и рядом других заболеваний [15]. Такие прогностические шкалы, как APACHE II, SAPS II и MPM II 24, являются нозонеспецифичными и могут быть использованы для прогнозирования результата лечения для любого пациента, поступившего в ОРИТ. Однако большинство шкал были построены для больных общего профиля и не были проверены на онкологических больных [16]. До настоящего времени в мире отсутствуют единые общепринятые стандартизованные подходы к оценке тяжести состояния плановых хирургических пациентов онкологического профиля. Кроме того, по мнению ряда авторов, исследующих применения шкал в отделениях интенсивной терапии, для обеспечения максимальной точности в прогнозировании требуются постоянные обновления, а также региональные поправки [17, 18].

Варианты по модификации и созданию узкоспециализированных шкал были обусловлены необходимостью улучшить их информативность при определенных патологических состояниях. Для решения поставленных задач предлагается учитывать фак-

торы риска, которые характерны для конкретных заболеваний. На этом основании создаются множество шкал, адаптированных для прогнозирования исхода в различных клинических ситуациях. Однако встречаются и противоположные мнения, опровергающие наличие существенных достоинств специализированных шкал в прогнозировании исходов патологических состояний.

В клинической практике наиболее часто при оценке состояния онкологического пациента используются следующие шкалы.

**APACHE** (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) — это первая интегральная модель оценки тяжести состояния пациента в общих отделениях реанимации и интенсивной терапии. В 1985 г., когда Knaus et al. опубликовали вторую версию шкалы оценки острых и хронических физиологических расстройств и нарушений II (APACHE II), она быстро получила широкое распространение как прогностический индекс летального исхода в отделениях интенсивной терапии и как инструмент мониторинга при клинических испытаниях во всем мире [19]. Первоначальная шкала APACHE II является наиболее цитируемой в литературе по интенсивной медицине на сегодняшний день [20]. Для подсчета баллов по APACHE II используются наихудшие значения параметров, полученные в течение 24 ч с момента поступления пациента в ОРИТ. Основным диагнозом, приводящим к поступлению в ОРИТ, добавляется к полученному баллу, и прогнозируемая смертность рассчитывается на основе балла APACHE II пациента и его основного диагноза при поступлении.

**SAPS.** Данная шкала разработана и утверждена во Франции в 1984 г., предполагалось использование 13 физиологических параметров и возраста для прогнозирования риска смерти у критических пациентов в отделениях интенсивной терапии [21]. В 1993 г. Le Gall и его коллеги [22] использовали анализ логистической регрессии для разработки SAPS II, которая включала уже 17 переменных: 12 физиологических параметров, возраст, вид госпитализации (экстренная, плановая) и 3 параметра, связанных с основным заболеванием. Шкала SAPS II была валидизирована при использовании данных в 137 отделениях интенсивной терапии в 12 странах [22]. В ряде исследований было показано, что, по сравнению с APACHE II, SAPS II обладает большей прогностической значимостью при определении вероятности летального исхода пациентов ОРИТ [23].

В 2005 г. была создана совершенно новая модель SAPS 3. Были использованы сложные статистические методы для выбора и определения веса переменных с использованием базы данных 16 784 па-

циентов из 303 отделений интенсивной терапии в 35 странах [24]. Оценка SAPS 3 включает в себя 20 переменных, разделенных на три подкласса, связанных с характеристиками пациента до поступления, обстоятельствами поступления и степенью физиологического расстройства в течение 1 ч (в отличие от 24-часового временного интервала в модели SAPS II) до или после поступления в реанимацию [25]. Однако следует отметить, что размер выборки для разработки некоторых из этих уравнений был относительно небольшим, что может поставить под угрозу их прогностическую точность.

**MPM (Mortality Probability Model)** была впервые разработана S. Lemeshow с соавт. в 1985 г. Система основывалась на данных о пациентах отделения интенсивной терапии и состояла из модели с параметрами, полученными при поступлении пациента в ОРИТ. В 1993 г. была разработана шкала MPM II с большой базой данных 12610 пациентов ОРИТ из 12 стран [26]. MPM II основана на бивариантном анализе (ответы на вопросы да/нет, кроме возраста, который вводится как фактический возраст в годах), и каждая переменная получает оценку 1 или 0 соответственно. MPM II состоит из 2 компонентов: MPM II 0 включает в себя 15 параметров, собранных при поступлении больного в ОРИТ, MPM II 24–8 параметров, собранных через 24 ч с момента поступления, и 5 параметров при поступлении. Затем при помощи уравнения логистической регрессии определяется вероятность госпитальной смертности. Одним из преимуществ использования шкалы MPM II 24 является предельная простота заполнения, связанная с тем, что почти все необходимые переменные дихотомические.

**MPM cancer** была разработана в США в 1998 г. на основе данных, полученных в ОРИТ четырех академических медицинских центров. Все переменные были собраны у онкологических пациентов, поступивших в ОРИТ. Предварительная модель была построена на 1483 больных, а затем проверена еще на 230 пациентах. Главным критерием оценки была выживаемость после госпитализации в ОРИТ. В результате была получена прогностическая модель, состоящая из 16 однозначных и легкодоступных параметров, для оценки вероятности госпитальной летальности среди пациентов отделения интенсивной терапии онкологического профиля [27].

**Шкала POSSUM (Physiologic and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity)** была предложена в 1991 г. G.P.Copeland с соавт. для расчета вероятности летального исхода и послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших оперативное вмешательство. Шкала была создана как быстрая и простая оценка и нашла широкое применение в общей хирургической практике как

для плановых, так и экстренных больных. Система POSSUM имеет две части, одна из которых включает физиологические показатели, другая — оценку тяжести операции. Физиологическая часть состоит из 12 параметров. Физиологические параметры собираются к моменту операции, операционная же тяжесть оценивается в процессе хирургического вмешательства. Сочетание физиологических и послеоперационных хирургических показателей подвергаются регрессионному анализу для определения риска хирургического вмешательства, полученные баллы представлены в процентном значении вероятности летального исхода [28]. Шкала POSSUM применима для всех пациентов, перенесших операцию, но не учитывает особенности хирургических вмешательств в каждой области хирургии (кардиохирургия, абдоминальная, пищеводная, онкология), что привело к созданию специализированных шкал POSSUM: P-POSSUM — Портмутовская модификация, V-POSSUM — для сосудистой патологии, RAAA-POSSUM — для аневризм брюшного отдела аорты и др. [29, 30]. Создание и применение в практике специализированных шкал позволяют повысить прогностическую точность шкалы, но произошло снижение возможности сравнительной оценки тяжести пациентов между различными областями хирургии.

Приоритетной областью применения описанных выше прогностических шкал является оценка вероятности летального исхода в urgentных отделениях реанимации и интенсивной терапии у критических пациентов. Такой прогноз не всегда применим в плановой хирургии, так как уровень летальности низкий, однако, принимая во внимание особенности онкохирургии, вероятность развития осложнений в послеоперационном периоде остается высокой. Среди множества прогностических моделей особое внимание необходимо уделить шкале POSSUM, при расчете которой, помимо прогнозирования летального исхода в послеоперационном периоде, вычисляется вероятность развития осложнений, выраженная в процентах.

Обзор данных зарубежных исследований о применении прогностических шкал оценки тяжести состояния для онкологических пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии продемонстрировал достаточно противоречивые результаты. Большинство зарубежных исследований носило ретроспективный характер и включало ограниченное число пациентов, что не позволяло сделать вывод о превосходстве одного из них.

Большое количество исследований показывает, что общие прогностические модели для пациентов ОРИТ обычно занижают риск смерти для онкологи-



ческих пациентов. Наряду с этими исследованиями имеются данные о том, что шкалы, специфичные для онкологических больных показывают лучшую калибрационную и дискриминационную способность. Тем не менее, специализированные шкалы были проверены на относительно небольшом числе пациентов, и необходимы новые более крупные исследования, чтобы подтвердить ценность этих моделей.

В сравнительном исследовании австрийских ученых (Schellongowski, Benesch и др., 2004 г.) трех шкал APACHE II, SAPS II и MPM II в отношении их прогностической ценности для онкологических пациентов в ОПИТ было показано, что SAPS II превосходила APACHE II и MPM II в прогнозировании госпитальной летальности у группы онкологических пациентов.

По данным исследования Shikai Hong и др. шкала POSSUM показала хорошие результаты в отношении прогнозирования риска заболеваемости после резекции рака желудка. Для прогнозирования послеоперационной смертности POSSUM и p-POSSUM продемонстрировали превосходные показатели по сравнению с APACHE II [29].

В 2016 г. было опубликовано проспективное когортное исследование, показавшее, что ожидаемая заболеваемость и смертность, определенные по шкале POSSUM, показали значения значительно выше наблюдаемых, а система P-POSSUM была более эффективна в прогнозировании смертности [30].

На основании проспективного исследования в отделении интенсивной терапии Белграда A. D. Sekulic и соавт. установили, что значения шкал APACHE II и SAPS II, измеренные при поступлении в ОПИТ, были значимыми предикторами осложнений [31].

По данным отечественных исследований (Потанина О.К., 2011–2012 гг.), шкалы оценки тяжести состояния SAPS II и MPM II продемонстрировали высокую прогностическую точность и могут быть рекомендованы для прогнозирования летального исхода у реанимационных больных хирургического профиля, в том числе пациентов с онкологическими заболеваниями. В данное исследование были включены 22 пациента онкохирургического профиля, что составляло лишь 7% от общей группы [32].

Исследование Fang Y. (2014 г.) показало, что шкала APACHE II неэффективна при прогнозировании смертности у пациентов с раком желудка в послеоперационном периоде, а наиболее достоверными были признаны P-POSSUM и POSSUM. Также было установлено, что возраст и тип операции являются независимыми факторами риска смертности у данной группы пациентов [33].

В исследовании R. Butterfield и соавт. (Сидней, 2015 г.) получена клинически полезная прогностическая способность шкалы POSSUM у пациентов, пере-

несших операцию по поводу злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта [34].

В 2019 г. в отделении интенсивной терапии на 30 коек в Кракове было проведено ретроспективное исследование с целью сравнить шкалы APACHE II, SAPS II и SOFA в точности прогнозирования смертности у пациентов, поступающих в ОПИТ. Установлено, что шкалы APACHE II и SAPS II имеют лучшую дискриминационную, калибрационную способность и способность прогнозировать смертность в ОПИТ, чем SOFA. Среди этих шкал SOFA не достигла ожидаемых результатов [35].

Существует также растущий интерес к биологическим маркерам кардиореспираторного здоровья или воспаления, которые можно использовать для прогнозирования периоперационного исхода, таким как N-концевой мозговой натрийуретический пептид (NT-BNP) и высокочувствительный С-реактивный белок (СРБП). Однако, хотя биомаркеры получили широкое распространение в качестве инструментов прогнозирования риска, они не являются специфичными, и оба требуют дальнейшей проверки в крупных многоцентровых исследованиях.

Преимущество балльных систем прогнозирования заключается в том, что они обычно нейтральны по стоимости и могут выполняться в любое время дня и ночи. Во многих больницах не хватает ресурсов для проведения дорогостоящих анализов, поэтому в идеале они должны быть дешевыми, и их можно проводить у постели больного.

## Раздел 2. Метод экспертной оценки.

Метод экспертных оценок — это метод организации работы со специалистами-экспертами и обработки мнений экспертов, выражающихся в количественной или качественной форме с целью подготовки информации для принятия решений [36].

Сущность метода экспертных оценок заключается в том, что в основу прогноза закладывается мнение специалиста или коллектива специалистов, обладающих предельной компетенцией в предметной области, основанное на профессиональном, научном и практическом опыте [37].

В процедуру экспертного анализа входит разработка оценки проблемы на основе мнения экспертов (специалистов) с целью последующего принятия решения. Данный метод применяется в случаях, когда решение проблемы сложное, при недостаточности имеющейся информации. К тому же метод экспертных оценок может быть использован на любом этапе исследовательской работы и в тех случаях, когда выбор, обоснование и оценка решения не могут быть выполнены на основе статистических расчетов. Важное применение данный метод нашел для



поиска лучшего варианта решения проблемы среди имеющихся и прогнозирования развития различных процессов, что особенно актуально при оценке тяжести состояния пациента при поступлении его в отделение реанимации в виду необходимости прогнозирования дальнейшего течения послеоперационного периода.

Для того чтобы получить экспертную оценку необходимо сформировать рабочую группу экспертов, являющихся специалистами в данной области и полностью ориентированных в изучаемой проблеме, которая и организует деятельность экспертов, объединенных в экспертную комиссию.

Существует две группы экспертных оценок: индивидуальные оценки (мнение независимых друг от друга экспертов) и коллективные. При индивидуальном варианте метода с каждым экспертом работают отдельно, при этом эксперт высказывает свое независимое мнение.

В настоящее время не существует научно обоснованных и однозначных рекомендаций по применению разных методов оценки.

Наиболее популярными методами экспертных оценок являются следующие.

- Метод «Дельфи» — анкетирование экспертов с дальнейшей статистической обработкой полученных данных.
- Мозговой штурм — совещание, при котором запрещено критиковать предложения других. Экспертам необходимо высказывать и развивать свои идеи. При этом все идеи фиксируются, а после обсуждаются на предмет актуальности.
- Метод совещаний — это метод экспертной оценки, при котором в процессе дискуссии вырабатывается единое коллективное мнение. В процессе метода совещаний эксперты могут высказывать свои идеи, а также критиковать идеи других экспертов.

Индивидуальные оценки экспертов рассчитываются с использованием статистических методов. Определяется доля мнений экспертов по представленным вопросам, выраженная в процентах; также применяются методы ранговой корреляции Спирмена, при этом определяется направление и связь между изучаемыми признаками.

Метод экспертной оценки достаточно хорошо разработан в науке. Основной характеристикой метода является использование человека как «измерительного прибора» для количественной оценки процессов и суждений, которые не поддаются непосредственному измерению.

Многие важные медицинские решения принимаются в ситуациях, когда доказательная база неадекватна. Использование официального протокола экспертных оценок осуществимо и может быть

использовано для продвижения научно обоснованной практики, предоставляя мощный инструмент для сочетания профессионального суждения с исследованием доказательств и принятием клинических решений в интересах пациента [38].

Таким образом, метод экспертной оценки используются при невозможности точного измерения необходимого показателя с помощью приборов, там где люди пока не нашли замены органам чувств человека, его интуиции, и его главному «компьютеру» — мозгу. При применении экспертной оценки квалифицированными специалистами оценка является точной и воспроизводимой. Проведенные эксперименты по оценке качества методики свидетельствуют, что погрешность результатов составляет 5–10% и сопоставимы с допустимыми погрешностями измерительных методов [39].

Основные стадии проведения экспертизы:

1. определение цели экспертизы;
2. подбор и разработка основного состава рабочей группы;
3. разработка подробного сценария проведения сбора и анализа экспертных мнений;
4. подбор экспертов в соответствии с их компетентностью и формирование экспертной комиссии;
5. сбор и анализ экспертной информации;
6. интерпретация полученных результатов и подготовка заключения.

На наш взгляд, при рассмотрении данного метода с позиции практикующего врача, основным недостатком является сложность рутинного применения данного метода в ежедневной практике врача анестезиолога-реаниматолога.

В таблице 1 проанализированы и приведены преимущества и недостатки основных объективных методов оценки тяжести состояния пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт использования шкал оценки тяжести состояния в качестве прогностических моделей насчитывает более 30 лет. Значительная часть выполненных за последние годы клинических исследований дает основания считать применение прогностических шкал в практике врача ОРИТ обоснованным. Тем не менее применение прогностических моделей нельзя считать рутинным и стандартизированным методом оценки тяжести состояния онкологического пациента после плановой операции, в нашей стране они редко применяются на практике в отделениях интенсивной терапии. Таким образом, проблема объективной оценки тяжести состояния и прогнозирования исхода заболевания у пациентов онкохирургического профиля в отделе-

**Таблица 1. Преимущества и недостатки методов оценки тяжести состояния пациентов**  
**Table 1. Advantages and disadvantages of patients' severity condition assessing methods**

| Метод оценки / The methods of assessing                    | Преимущества / Advantages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Недостатки / Disadvantages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Прогностические шкалы / Prognostic scales                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Объективность оценки</li> <li>• Возможность выбрать нозоспецифическую шкалу</li> <li>• Возможность ранней диагностики, прогнозирования патологического состояния и выбора методов лечения</li> <li>• Прогнозирование исхода у пациента в краткосрочной перспективе</li> <li>• Простота метода и минимальные затраты</li> <li>• юридические аспекты медицины: при неоправданных обвинениях в причастности к наступлению неблагоприятного исхода у тяжелого пациента</li> <li>• Количественная интерпретация прогноза заболевания</li> <li>• Обоснование соответствующей тактики лечения</li> <li>• проведение контроля правильности действий врача /</li> <li>• Objectivity of the assessment</li> <li>• The opportunity to choose nosospecific scale</li> <li>• Possibility of early diagnosis, prognosis of the pathological condition and choice of treatment methods</li> <li>• Predicting the patient's outcome in the short term</li> <li>• Simplicity of the method and minimal costs</li> <li>• The legal aspects of medicine: when unjustified accusations of involvement in the occurrence of an adverse outcome in a severe patient</li> <li>• Quantitative interpretation of the disease prognosis</li> <li>• Justification of appropriate treatment tactics</li> <li>• monitoring the correctness of the doctor's actions</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• большое количество шкал</li> <li>• отсутствие универсальной шкалы</li> <li>• точность прогнозирования не является 100%</li> <li>• для обеспечения максимальной точности в прогнозировании требуются постоянные обновления, а также региональные поправки /</li> <li>• large number of scales</li> <li>• the absence of a universal scale</li> <li>• prediction accuracy is not 100%</li> <li>• to ensure maximum accuracy in forecasting, constant updates are required, as well as regional adjustments</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Метод экспертных оценок / The method of expert evaluations | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Возможность получения количественных оценок в случаях, когда отсутствуют статистические сведения или, показатель имеет качественную природу</li> <li>• Возможность использования на любом этапе работы</li> <li>• Не требуют высоких затрат средств на организацию и проведение /</li> <li>• Ability to obtain quantitative estimates in cases where statistics are not available or the indicator is of a qualitative nature</li> <li>• Probability to be used at any stage of work</li> <li>• They do not require high expenses for organizing and conducting</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Субъективность метода в силу человеческого фактора</li> <li>• Сложность рутинного применения данного метода в ежедневной практике</li> <li>• Достоверность и надежность результатов исследования зависят от компетентности экспертов</li> <li>• Трудоемкость процедуры сбора информации</li> <li>• Потребность в высоко квалифицированных специалистах для проведения опроса</li> <li>• Проблема подбора экспертов</li> <li>• Требуется проверки /</li> <li>• Subjectivity of the method due to the human factor</li> <li>• Complexity of routine application of this method in daily practice</li> <li>• The validity and reliability of research results depend on the competence of experts</li> <li>• Complexity of the information collection procedure</li> <li>• Needed highly qualified specialists to conduct the survey</li> <li>• The problem of selecting experts</li> <li>• Requires verification</li> </ul> |

нии реанимации является актуальной в современной клинической практике ввиду противоречивых клинических исследований по данной тематике. Однако, учитывая особенности течения послеоперационного периода у данной группы пациентов, прогрессивно увеличивающееся количество таких

пациентов в реанимациях как общехирургического, так и онкологического профиля, а также необходимость соблюдения принципов доказательной медицины, необходимо дальнейшее исследование и выбор наиболее эффективной прогностической шкалы для данной группы пациентов.

#### Участие авторов:

Пчелинцева Ф.А. – сбор и анализ данных, написание текста, подготовка статьи.

Петрова М.В. – научное редактирование.

Шмыр И.С. – техническое редактирование, оформление библиографии.

Миронов К.А. – техническое редактирование, оформление библиографии.

Гамеева Е.В. – научное редактирование.

#### Authors contribution:

Pchelintseva F.A. – collection and analysis of data, writing text, article preparation.

Petrova M.V. – scientific editing.

Shmyr I.S. – technical editing, bibliography.

Mironov K.A. – technical editing, bibliography.

Gameeva E.V. – scientific editing.

#### Список литературы

1. Azoulay E, Schellongowski P, Darmon M, Bauer PR, Benoit D, Depuydt P, et al. The Intensive Care Medicine research agenda on critically ill oncology and hematology patients. *Intensive Care Med.* 2017 Sep; 43(9): 1366–1382. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4884-z>
2. Феоктистов П.И., Карманов И.Е. Экстремальная операционная кровопотеря в онкохирургии: приговор пациенту или вызов персоналу? *Клиническая практика.* 2019; 10(3): 42–48. <https://doi.org/10.17816/clinpract10342-48>
3. Loh KP, Ramdass S, McHugh C, Mohile SG, Maggiore R. Assessing Frailty and Vulnerability in Older Adults with Cancer. *Current Geriatrics Reports.* 2017 Dec 1; 6(4): 231–238. <https://doi.org/10.1007/s13670-017-0222-0>
4. Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B, Kochanek M, Azoulay É, von Bergwelt-Baildon MS. Critical care of patients with cancer. *CA Cancer J Clin.* 2016 Nov 12; 66(6): 496–517. <https://doi.org/10.3322/caac.21351>
5. Удалов Ю.Д., Гордиенко А.В., Самойлов А.С., Бахарев С.А. Прогнозирование и минимизация рисков фатальных исходов планового хирургического лечения онкологических больных с коморбидной соматической патологией. Медицина экстремальных ситуаций. 2018; 20(2): 136–145.
6. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. 3-е изд., дополн. и исправл. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015.
7. Ghaffar S, Pearse RM, Gillies MA. ICU admission after surgery: who benefits? *Curr Opin Crit Care.* 2017 Oct; 23(5): 424–429. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000448>
8. Кашия Ш.Р. Особенности раннего послеоперационного периода при мультиорганных вмешательствах по поводу местнораспространенных злокачественных опухолей. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2005. Доступно по: [https://rusneb.ru/catalog/000199\\_000009\\_004065949/](https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_004065949/)
9. Белялов Ф.И. Использование шкал прогноза в клинической медицине. *Российский кардиологический журнал.* 2016; 21(12): 23–27. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-23-27>
10. Darvall JN, Byrne T, Douglas N, Anstey JR. Intensive Care Prac-

tice in the Cancer Patient Population: Special Considerations and Challenges. *Curr Anesthesiol Rep.* 2018 Dec 1; 8(4): 439–447. <https://doi.org/10.1007/s40140-018-0293-2>

11. Белялов Ф.И. Прогнозирование заболеваний с помощью шкал. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7(1): 84–93. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-1-84-93>

12. Karagoz S, TekdosSeker Y, Cukurova Z, Hergunsel O. The Effectiveness of Scoring Systems in the Prediction of Diagnosis-Based Mortality. *TherApherDial.* 2019 Oct; 23(5): 418–424. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12780>

13. Потанина О.К. Сравнение эффективности существующих прогностических моделей для оценки тяжести состояния реанимационных больных хирургического профиля. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2012; 23 с.

14. Евтюков Г.М., Александрович Ю.С., Иванов Д.О. Оценка тяжести состояния больных, находящихся в критическом состоянии. Перспективы И Пути Развития Неотложной Педиатрии. 2006; 72–76.

15. Kingah P, Alzubaidi N, Yafawi JZD, Shehada E, Alshabani K, Soubani AO. Factors Associated with Mortality in Patients with a Solid Malignancy Admitted to the Intensive Care Unit — A Prospective Observational Study. *J Crit Care Med (Targu Mures).* 2018 Oct 1; 4(4): 137–142. <https://doi.org/10.2478/jccm-2018-0019>

16. Basile M, Press A, Adia AC, Wang JJ, Herman SW, Lester J, et al. Does Calculated Prognostic Estimation Lead to Different Outcomes Compared with Experience-Based Prognostication in the ICU? A Systematic Review. *Crit Care Explor.* 2019 Feb 1; 1(2): e0004. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000004>

17. Wijeyesundera DN. Predicting outcomes: Is there utility in risk scores? *Can J Anaesth.* 2016 Feb; 63(2): 148–158. <https://doi.org/10.1007/s12630-015-0537-2>

18. Śmiechowicz J. Prognostic scoring systems for mortality in intensive care units — the APACHE model. *Anesthesiol Intensive Ther.* 2015; 47(1): 87–88. <https://doi.org/10.5603/AIT.2015.0009>

19. Moreno RP, Nassar AP Jr. Is APACHE II a useful tool for clinical research? *Rev Bras TerIntensiva.* 2017 Sep; 29(3): 264–267. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170046>

20. Le Gall J-R, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med.* 1984 Nov; 12(11): 975–977. <https://doi.org/10.1097/00003246-198411000-00012>
21. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993 Dec 22; 270(24): 2957–2963. <https://doi.org/10.1001/jama.270.24.2957>
22. Jones HJ, de Cossart L. Risk scoring in surgical patients. *Br J Surg.* 1999 Feb; 86(2): 149–157. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1999.01006.x>
23. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3— From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005 Oct; 31(10): 1345–1355. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2763-5>
24. Falcão ALE, Barros AG de A, Bezerra AAM, Ferreira NL, Logato CM, Silva FP, et al. The prognostic accuracy evaluation of SAPS 3, SOFA and APACHE II scores for mortality prediction in the surgical ICU: an external validation study and decision-making analysis. *Ann Intensive Care.* 2019 Jan 30; 9(1): 18. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0488-9>
25. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA.* 1993 Nov 24; 270(20): 2478–2486.
26. Biskup E, Cai F, Vetter M, Marsch S. Oncological patients in the intensive care unit: prognosis, decision-making, therapies and end-of-life care. *Swiss Med Wkly.* 2017; 147: w14481. <https://doi.org/10.4414/smw.2017.14481>
27. Flavin K, Vasdev N, Ashead J, Lane T, Hanbury D, Nathan P, et al. Perioperative Considerations in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Rev Urol.* 2016; 18(3): 133–142. <https://doi.org/10.3909/riu0697>
28. Hong S, Wang S, Xu G, Liu J. Evaluation of the POSSUM, p-POSSUM, o-POSSUM, and APACHE II scoring systems in predicting postoperative mortality and morbidity in gastric cancer patients. *Asian J Surg.* 2017 Apr; 40(2): 89–94. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2015.07.004>
29. González-Martínez S, Martín-Baranera M, Martí-Saurí I, Borrell-Grau N, Pueyo-Zurdo JM. Comparison of the risk prediction systems POSSUM and P-POSSUM with the Surgical Risk Scale: A prospective cohort study of 721 patients. *Int J Surg.* 2016 May; 29: 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.03.005>
30. Sekulic AD, Trpkovic SV, Pavlovic AP, Marinkovic OM, Illic AN. Scoring Systems in Assessing Survival of Critically Ill ICU Patients. *Med Sci Monit.* 2015 Sep 4; 21: 2621–2629. <https://doi.org/10.12659/MSM.894153>
31. Потанина О. К., Дорфман А. Г., Швырёв С. Л., Зарубина Т. В., Петрова М. В. Опыт использования зарубежных нозоноспецифических прогностических шкал у больных хирургического и онкологического профиля. *Вестник Российского Научного Центра Рентгенодиагностики Минздрава России.* 2011; (11–3): 74–85.
32. Fang Y, Wu C, Gu X, Li Z, Xiang J, Chen Z. Perioperative mortality and morbidity prediction using POSSUM, P-POSSUM and APACHE II in Chinese gastric cancer patients: surgical method is a key independent factor affecting prognosis. *Int J Clin Oncol.* 2014 Feb; 19(1): 74–80. <https://doi.org/10.1007/s10147-013-0525-x>
33. Butterfield R, Stedman W, Herod R, Aneman A. Does adding ICU data to the POSSUM score improve the prediction of outcomes following surgery for upper gastrointestinal malignancies? *Anaesth Intensive Care.* 2015 Jul; 43(4): 490–496. <https://doi.org/10.1177/0310057X1504300412>
34. Kądziołka I, Świstek R, Borowska K, Tyszecki P, Serednicki W. Validation of APACHE II and SAPS II scales at the intensive care unit along with assessment of SOFA scale at the admission as an isolated risk of death predictor. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019; 51(2): 107–111. <https://doi.org/10.5114/ait.2019.86275>
35. Орлов А. И. Экспертные оценки. Учебное пособие. М., 2002, 31 с. Доступно по: <http://www.aup.ru/books/m154/>
36. Дanelян Т. Я. Формальные методы экспертных оценок. Экономика, статистика и экономика. *Вестник УМО.* 2015; (1): 183–187. <https://doi.org/10.21686/2500-3925-2015-1-183-187>
37. Dolan JG, Veazie PJ. Harnessing Expert Judgment to Support Clinical Decisions When the Evidence Base Is Weak. *Med Decis Making.* 2019; 39(1): 74–79. <https://doi.org/10.1177/0272989X18810178>
38. Денисова А. Л., Зайцев Е. В. Теория и практика экспертной оценки товаров и услуг. Учебное пособие. Тамбов: Изд-во Тамб. гос. техн. ун-та, 2002. 72 с.

## References

1. Azoulay E, Schellongowski P, Darmon M, Bauer PR, Benoit D, Depuydt P, et al. The Intensive Care Medicine research agenda on critically ill oncology and hematology patients. *Intensive Care Med.* 2017 Sep; 43(9): 1366–1382. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4884-z>
2. Feoktistov PI, Karmanov IE. Extreme blood loss in cancer surgery: is it a verdict to the patient or a challenge to the staff? *Clinical practice.* 2019; 10(3): 42–48. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/clinpract10342-48>
3. Loh KP, Ramdass S, McHugh C, Mohile SG, Maggiore R. Assessing Frailty and Vulnerability in Older Adults with Cancer. *Current Geriatrics Reports.* 2017 Dec 1; 6(4): 231–238. <https://doi.org/10.1007/s13670-017-0222-0>
4. Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B, Kochanek M, Azoulay É, von Bergwelt-Baildon MS. Critical care of patients with cancer. *CA Cancer J Clin.* 2016 Nov 12; 66(6): 496–517. <https://doi.org/10.3322/caac.21351>
5. Udalov YuD, Gordienko AV, Samoilov AS, Bakharev SA. Forecasting and risks minimization of fatal adverse outcomes of elective surgical treatment of oncological patients with comorbid somatic pathology. *Medicine of Extreme Situations.* 2018; 20(2): 136–145. (In Russian).

6. Aleksandrovich YuS, Gordeev VI. Rating and predictive scales in medicine of critical states. 3rd ed. and corrected. Saint Petersburg: ELBI-SPb, 2015. (In Russian).
7. Ghaffar S, Pearse RM, Gillies MA. ICU admission after surgery: who benefits? *Curr Opin Crit Care*. 2017 Oct; 23(5): 424–429. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000448>
8. Kashia ShR. Features of the early postoperative period with multi-organ interventions for locally advanced malignant tumors. The dissertation for the degree of candidate of medical sciences. 2005. Available at: [https://rusneb.ru/catalog/000199\\_000009\\_004065949/](https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_004065949/)
9. Belyalov FI. Application of prediction scores in clinical medicine. *Russ J Cardiol*. 2016; 21(12): 23–27. (In Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-23-27>
10. Darvall JN, Byrne T, Douglas N, Anstey JR. Intensive Care Practice in the Cancer Patient Population: Special Considerations and Challenges. *Curr Anesthesiol Rep*. 2018 Dec 1; 8(4): 439–447. <https://doi.org/10.1007/s40140-018-0293-2>
11. Belialov FI. Risk prediction scores of diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7(1): 84–93. (In Russian). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-1-84-93>
12. Karagoz S, TekdosSeker Y, Cukurova Z, Hergunsel O. The Effectiveness of Scoring Systems in the Prediction of Diagnosis-Based Mortality. *TherApherDial*. 2019 Oct; 23(5): 418–424. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12780>
13. Potanina OK. Comparison of the effectiveness of existing prognostic models for assessing the severity of the state of resuscitation patients with a surgical profile. The dissertation for the degree of candidate of medical sciences. 2012; 23 p. (In Russian).
14. Evtukov GM, Aleksandrovich YuS, Ivanov DO. Assessment of the severity of the condition of patients in critical condition. Prospects and ways of Development of Emergency Pediatrics. 2006; 72–76. (In Russian).
15. Kingah P, Alzubaidi N, Yafawi JZD, Shehada E, Alshabani K, Soubani AO. Factors Associated with Mortality in Patients with a Solid Malignancy Admitted to the Intensive Care Unit — A Prospective Observational Study. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2018 Oct 1; 4(4): 137–142. <https://doi.org/10.2478/jccm-2018-0019>
16. Basile M, Press A, Adia AC, Wang JJ, Herman SW, Lester J, et al. Does Calculated Prognostic Estimation Lead to Different Outcomes Compared with Experience-Based Prognostication in the ICU? A Systematic Review. *Crit Care Explor*. 2019 Feb 1; 1(2): e0004. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000004>
17. Wijesundera DN. Predicting outcomes: Is there utility in risk scores? *Can J Anaesth*. 2016 Feb; 63(2): 148–158. <https://doi.org/10.1007/s12630-015-0537-2>
18. Śmiechowicz J. Prognostic scoring systems for mortality in intensive care units — the APACHE model. *Anesthesiol Intensive Ther*. 2015; 47(1): 87–88. <https://doi.org/10.5603/AIT.2015.0009>
19. Moreno RP, Nassar AP Jr. Is APACHE II a useful tool for clinical research? *Rev Bras TerIntensiva*. 2017 Sep; 29(3): 264–267. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170046>
20. Le Gall J-R, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med*. 1984 Nov; 12(11): 975–977. <https://doi.org/10.1097/00003246-198411000-00012>
21. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993 Dec 22; 270(24): 2957–2963. <https://doi.org/10.1001/jama.270.24.2957>
22. Jones HJ, de Cossart L. Risk scoring in surgical patients. *Br J Surg*. 1999 Feb; 86(2): 149–157. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1999.01006.x>
23. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3 — From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005 Oct; 31(10): 1345–1355. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2763-5>
24. Falcão ALE, Barros AG de A, Bezerra AAM, Ferreira NL, Logato CM, Silva FP, et al. The prognostic accuracy evaluation of SAPS 3, SOFA and APACHE II scores for mortality prediction in the surgical ICU: an external validation study and decision-making analysis. *Ann Intensive Care*. 2019 Jan 30; 9(1): 18. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0488-9>
25. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA*. 1993 Nov 24; 270(20): 2478–2486.
26. Biskup E, Cai F, Vetter M, Marsch S. Oncological patients in the intensive care unit: prognosis, decision-making, therapies and end-of-life care. *Swiss Med Wkly*. 2017; 147: w14481. <https://doi.org/10.4414/smw.2017.14481>
27. Flavin K, Vasdev N, Ashead J, Lane T, Hanbury D, Nathan P, et al. Perioperative Considerations in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Rev Urol*. 2016; 18(3): 133–142. <https://doi.org/10.3909/riu0697>
28. Hong S, Wang S, Xu G, Liu J. Evaluation of the POSSUM, p-POSSUM, o-POSSUM, and APACHE II scoring systems in predicting postoperative mortality and morbidity in gastric cancer patients. *Asian J Surg*. 2017 Apr; 40(2): 89–94. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2015.07.004>
29. González-Martínez S, Martín-Baranera M, Martí-Saurí I, Borrell-Grau N, Pueyo-Zurdo JM. Comparison of the risk prediction systems POSSUM and P-POSSUM with the Surgical Risk Scale: A prospective cohort study of 721 patients. *Int J Surg*. 2016 May; 29: 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.03.005>
30. Sekulic AD, Trpkovic SV, Pavlovic AP, Marinkovic OM, Illic AN. Scoring Systems in Assessing Survival of Critically Ill ICU Patients. *Med Sci Monit*. 2015 Sep 4; 21: 2621–2629. <https://doi.org/10.12659/MSM.894153>
31. Potanina OK, Dorfman AG, Shvyrev SL, Zarubina TV, Petrova MV. The experience of using foreign noson-specific prognostic scales in patients with surgical and oncological profiles. *Bulletin of the Russian Science and Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation*. 2011; (11–3): 74–85. (In Russian).
32. Fang, Y, Wu C, Gu X, Li Z, Xiang J, Chen Z. Perioperative mortality and morbidity prediction using POSSUM, P-POSSUM and



APACHE II in Chinese gastric cancer patients: surgical method is a key independent factor affecting prognosis. *Int J Clin Oncol*. 2014 Feb; 19(1): 74–80. <https://doi.org/10.1007/s10147-013-0525-x>

33. Butterfield R, Stedman W, Herod R, Aneman A. Does adding ICU data to the POSSUM score improve the prediction of outcomes following surgery for upper gastrointestinal malignancies? *Anaesth Intensive Care*. 2015 Jul; 43(4): 490–496. <https://doi.org/10.1177/0310057X1504300412>

34. Kądziołka I, Świstek R, Borowska K, Tyszecki P, Serednicki W. Validation of APACHE II and SAPS II scales at the intensive care unit along with assessment of SOFA scale at the admission as an isolated risk of death predictor. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2019; 51(2): 107–111. <https://doi.org/10.5114/ait.2019.86275>

35. Orlov AI. Expert estimates. Tutorial. Moscow: 2002, 31 p. (In Russian). Available at: <http://www.aup.ru/books/m154/>

36. Danelyan TY. Formal methods of expert assessments. *Statistics and Economics*. 2015; (1): 183–187. (In Russian). <https://doi.org/10.21686/2500-3925-2015-1-183-187>

37. Dolan JG, Veazie PJ. Harnessing Expert Judgment to Support Clinical Decisions When the Evidence Base Is Weak. *Med Decis Making*. 2019; 39(1): 74–79. <https://doi.org/10.1177/0272989X18810178>

38. Denisova AL, Zaitsev EV. Theory and practice of expert evaluation of goods and services: Textbook. Tambov: Publishing house of Tamb. state tech. University, 2002. 72 p. (In Russian). Available at: <https://tstu.ru/book/elib/pdf/2002/zaicev.pdf>

#### Информация об авторах:

Пчелинцева Фатима Артемовна\* – аспирант кафедры анестезиологии-реаниматологии ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3126-0916>, SPIN: 2025-8811, AuthorID: 1064397

Петрова Марина Владимировна – д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>, SPIN: 9132-4190, AuthorID: 187043, Scopus Author ID: 57191543337, ResearcherID: P-1259-2015

Шмыр Илья Сергеевич – аспирант кафедры медицинской кибернетики и информатики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-5174>, SPIN: 3523-7548, AuthorID: 1039039, ResearcherID: C-2800-2019

Миронов Константин Александрович – аспирант кафедры медицинской кибернетики и информатики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация.

Гамеева Елена Владимировна – к.м.н., заместитель директора по лечебной работе МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8509-4338>, SPIN: 9423-7155, AuthorID: 294656, ResearcherID: AAD-3025-2020, Scopus Author ID: 6504612323

#### Information about authors:

Fatima A. Pchelintseva\* – clinical post-graduate student of the department of anesthesiology-reanimatology Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3126-0916>, SPIN: 2025-8811, AuthorID: 1064397

Marina V. Petrova – Dr. Sci. (Med.), professor, deputy director for scientific and clinical work of the Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>, SPIN 9132-4190, Scopus Author ID: 57191543337, ResearcherID: P-1259-2015

Ilya S. Shmyr – post-graduate student of medical cybernetics and informatics department of the N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-5174>, SPIN: 3523-7548, AuthorID: 1039039, ResearcherID: C-2800-2019

Konstantin A. Mironov – post-graduate student of medical cybernetics and informatics department of the N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation.

Elena V. Gameeva – Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for medical work P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8509-4338>, SPIN: 9423-7155, AuthorID: 294656, ResearcherID: AAD-3025-2020, Scopus Author ID: 6504612323



## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

И.Н.Заборский\*, К.Н.Сафиуллин, О.Б.Карякин, С.А.Иванов, В.С.Чайков, И.О.Дементьев, А.В.Сидорин, Г.Н.Гришин, А.Н.Юрченко

МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
249035, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

### Резюме

В последние годы отмечается устойчивый рост заболеваемости раком мочевого пузыря (РМП) в нашей стране. Так, за последние 10 лет отмечается увеличение количества случаев первичной диагностики РМП более чем в 1,5 раза, что соответствует 77,1 случая на 100 тыс. населения. При этом летальность на первом году за тот же временной интервал снизилась с 22,4% в 2008 г. до 14,4% в 2019 г. У 75% пациентов данное заболевание диагностируется на ранней стадии (опухоль распространяется до мышечного слоя — немышечно-инвазивные формы РМП), что позволяет проводить органосохранное лечение. Одним из факторов, влияющих на данные показатели, является внедрение новых методов диагностического поиска в рутинную практику врачей. К таким методам относятся: фотодинамическая и узкоспектральная диагностика при выполнении цистоскопии, а также другие методы повышения визуализации скрытых опухолей.

### Ключевые слова:

рак мочевого пузыря, диагностика, цистоскопия, фотодинамическая диагностика, узкоспектральная диагностика, трансуретральная резекция мочевого пузыря

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Заборский И.Н., Сафиуллин К.Н., Карякин О.Б., Иванов С.А., Чайков В.С., Дементьев И.О., Сидорин А.В., Гришин Г.Н., Юрченко А.Н. Современные возможности эндоскопической диагностики немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 129–143. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-12>

### Для корреспонденции

Заборский Иван Николаевич – научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация.

Адрес: 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

E-mail: i.zaborskii@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>

SPIN: 2445-5967, AuthorID: 904809

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

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

Получено 23.03.2020, Рецензия (1) 09.04.2020, Рецензия (2) 12.04.2020, Принята к печати 24.06.2020

## CURRENT CAPABILITIES OF ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER

I.N.Zaborskii\*, K.N.Safiullin, O.B.Karyakin, S.A.Ivanov, V.S.Chaikov, I.O.Dementev, A.V.Sidorin, G.N.Grishin, A.N.Yurchenko

A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center,  
4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

### Abstract

In recent years, there has been a steady increase in the incidence of bladder cancer (RMP) in our country. So, over the past ten years there has been an increase in the number of cases of primary diagnosis of RMP by more than 1.5 times, which corresponds to 77.1 cases per 100,000 population. At the same time, mortality in the first year for the same time period decreased from 22.4% in 2008 to 14.4% in 2019. In 75% of patients, this disease is diagnosed at an early stage (the tumor spreads to the muscle layer — non-muscle-invasive forms of RMP), which allows organ-preserving treatment.

One of the factors influencing these indicators is the introduction of new diagnostic search methods into the routine of doctors. Such methods include: photodynamic and narrow-spectrum diagnostics when performing cystoscopy, as well as other methods of increasing the visualization of hidden tumors.

### Keywords:

bladder cancer, diagnosis, cystoscopy, photodynamic diagnosis, narrow-spectrum diagnosis, transurethral resection of the bladder

### For citation

Zaborskii I.N., Safiullin K.N., Karyakin O.B., Ivanov S.A., Chaikov V.S., Dementev I.O., Sidorin A.V., Grishin G.N., Yurchenko A.N. Current capabilities of endoscopic diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 129–143. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-12>

### For correspondence

Ivan N. Zaborskii – researcher of the Department of radiation and surgical treatment of urological diseases with the group of brachytherapy for prostate cancer A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.

Address: 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

E-mail: [i.zaborskii@mail.ru](mailto:i.zaborskii@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>

SPIN: 2445-5967, AuthorID: 904809

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

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

Received 23.03.2020, Review (1) 09.04.2020, Review (2) 12.04.2020, Accepted 24.06.2020

## ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость раком мочевого пузыря (РМП) в России составляет 77,1 случаев на 100 тыс. населения [1]. По данным Каприна А. Д., отмечается прирост первично выявленных случаев РМП на 25,5 случая на 100 тыс. населения за последние 10 лет наблюдения [1]. При этом летальность больных на первом году жизни с момента установления клинического диагноза снизилась с 22,4% в 2008 г. до 14,4% в 2019 г. [1]. Это объясняется оптимизацией диспансерных и профилактических осмотров; проведением программ, направленных на раннее выявление онкологических заболеваний. Таким образом, больше половины случаев РМП составляют пациенты с локальным заболеванием, распространяющимся до мышечного слоя, что соответствует распространенности Ta-T1 и Tis согласно классификации TNM, утвержденной Международным союзом по борьбе с раком, которая была обновлена до 8-го издания в 2017 г. [2, 3].

Тактика лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП) зависит от прогноза заболевания. Для индивидуального прогнозирования ближайшего и отдаленного риска рецидива и прогрессирования при РМП группа по лечению рака мочевого пузыря Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) разработала шкалы и таблицы рисков, рассчитываемые по сумме баллов [4]. Они основаны на базе данных, включающей 2596 пациентов с РМП стадии Ta и T1, которые были рандомизированы в 7 исследованиях EORTC. Больных, у которых выявлена только карцинома *in situ*, в это исследование не включали. Внутривезикулярная

терапия, в основном химиотерапия, проводилась у 78% пациентов. При этом им не выполнялась повторная трансуретральная резекция (ТУР) или поддерживающий курс внутривезикулярной терапии бациллой Кальметта-Герена (БЦЖ). Балльная шкала оценки основана на шести наиболее важных клинических и патологических факторах: количество опухолей, максимальный диаметр опухоли, наличие рецидива, наличие карциномы *in situ*, степени злокачественности. В ней также описана шкала, применяемая к различным факторам при расчете общего балла для оценки рецидива и прогрессирования. В этих таблицах также показаны стратифицированные общие показатели по четырем категориям, которые отражают различные вероятности рецидива и прогрессирования через год и 5 лет, представленные в таблице 1 [4].

Пациенты, у которых присутствует один или несколько из следующих перечисленных факторов: T1, высокая степень злокачественности (G3), карцинома *in situ* (CIS), множественные и рецидивные опухоли TaG1–2 более 3 см, сумма баллов которых составила от 10 до 17 (согласно шкале EORTC), относятся к группе высокого риска [5].

На сегодняшний день золотым стандартом лечения РМП группы высокого риска является ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью с последующей внутривезикулярной химио- или иммунотерапией. Одной из ведущих причин возникновения рецидива или продолженного роста РМП является нерадикально выполненное хирургическое лечение, что связано с затруднением диагностики мелких или плоских опухолей, не видимых при световой цистоскопии, которые внешне похожи на участки воспаления [6].

**Таблица 1. Вероятность прогрессирования и рецидивирования РМП в зависимости от количества баллов шкалы риска EORTC [4]**

**Table 1. The probability of progression and recurrence of RMP, depending on the number of points on the EORTC risk scale [4]**

| Вероятность локального рецидива / Probability of local relapse               |                                                   |                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Сумма баллов / Total score                                                   | Первый год (95% ДИ) % / The first year (95% CI) % | Пятилетний интервал (95% ДИ) % / Five-year interval (95% CI) % |
| 0                                                                            | 15 (10–19)                                        | 31 (24–37)                                                     |
| от 1 до 4 / from 1 to 4                                                      | 24 (21–26)                                        | 46 (42–49)                                                     |
| от 5 до 9 / from 5 to 9                                                      | 28 (35–41)                                        | 62 (58–65)                                                     |
| от 10 и выше / from 10 and up                                                | 61 (55–67)                                        | 78 (73–84)                                                     |
| Вероятность отдаленного метастазирования / Probability of distant metastasis |                                                   |                                                                |
| 0                                                                            | 0,2 (0–0,7)                                       | 0,8 (0–1,7)                                                    |
| от 2 до 6 / from 2 to 6                                                      | 1 (0,4–1,6)                                       | 6 (5–8)                                                        |
| от 7 до 13 / from 7 to 13                                                    | 5 (4–7)                                           | 17 (14–20)                                                     |
| от 14 и выше / from 14 and up                                                | 17 (10–24)                                        | 45 (35–55)                                                     |

**Целью** представленного обзора является оценка и систематизация современных методов эндоскопической диагностики у больных НМИРМП.

При общем осмотре пациентов с подозрением на РМП ранней стадии проявление симптоматики заболевания встречается крайне редко. Наиболее часто при появлении симптомов (гематурия, боли в паховой области) опухоли диагностируются в позд-

них стадиях. Для диагностирования на первом этапе используют неинвазивные методы визуализации (ультразвуковое исследование, внутривенная урография, спиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография).

Золотым стандартом является световая цистоскопия (СЦ). Тем не менее чувствительность данного метода относительно невысока, и часть опухо-

**Таблица 2. Современные методы диагностики РМП**  
**Table 2. Modern methods of RMP diagnostics**

| Макроскопические / Macroscopic                             | Микроскопические / Microscopic                                        | Молекулярные / Molecular                                          |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Фотодинамическая диагностика / Photodynamic diagnostics    | Оптическая когерентная томография / Optical coherence tomography      | Рамановская спектроскопия / Raman spectroscopy                    |
| Узкоспектральная диагностика / Narrow-spectrum diagnostics | Конфокальная лазерная эндомикроскопия / Confocal laser endomicroscopy | Мультифотонная микроскопия / Multiphoton microscopy               |
|                                                            |                                                                       | Сканирующая волоконная эндоскопия / Scanning fiber endoscopy      |
|                                                            |                                                                       | Ультрафиолетовая автофлуоресценция / Ultraviolet autofluorescence |

**Таблица 3. Механизмы визуализации современных методов диагностики РМП**  
**Table 3. Mechanisms of visualization of modern methods of diagnosis of RMP**

| Название метода / The method name                                                 | Механизм / Mechanism                                 | Контрастные вещества / Contrast agents | Разрешение / Permission | Глубина проникновения / Penetration depth | Статус в клинической практике / Status in clinical practice |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Фотодинамическая диагностика (ФДД) / Photodynamic diagnostics (PDD)               | Флуоресценция / Fluorescence                         | 5-АЛК или ГАК / 5-ALA or HAL           | мм-см / mm-cm           | Поверхностно / Superficial                | Внедрен / Is introduced                                     |
| Узкополосная визуализация (NBI) / Narrow-band imaging (NBI)                       | Абсорбция / Absorption                               | Нет / No                               | мм-см / mm-cm           | Поверхностно / Superficial                | Внедрен / Is introduced                                     |
| Оптическая когерентная томография (ОКТ) / Optical coherence tomography (OCT)      | Рассеивания света / Light scattering.                | Нет / No                               | 10-20 мкм / 10-20 mcm   | 2,5 мм / 2.5 mm                           | Внедряется / Is being introduced                            |
| Конфокальная лазерная эндомикроскопия (CLE) / Confocal laser endomicroscopy (CLE) | Флуоресценция / Fluorescence                         | Флуоресцеин / Fluorescein              | 1-3,5 мкм / 1-3.5 mcm   | 120 мкм / 120 mcm                         | Внедряется / Is being introduced                            |
| Рамановская спектроскопия / Raman spectroscopy                                    | Рассеивания света / Light scattering.                | Опция / Option                         | -                       | 2 мм / 2 mm                               | Исследуется / Is being examined                             |
| Ультрафиолетовая автофлуоресценция (УФ) / ultraviolet autofluorescence (UV)       | Флуоресценция / Fluorescence                         | Нет / No                               | мм-см / mm-cm           | Поверхностно / Superficial                | Исследуется / Is being examined                             |
| Сканирующая волоконная эндоскопия / Scanning fiber endoscopy                      | Флуоресценция + отражение / Fluorescence+ reflection | Нет / No                               | мм-см / mm-cm           | Поверхностно / Superficial                | Исследуется / Is being examined                             |

Примечание: 5АЛК – 5-аминолевулиновая кислота; ГАК – гексаминолевулиновая кислота; мм – миллиметры; см – сантиметры

Note: 5ALA – 5-aminolevulinic acid; HAL – hexaminolevulinic acid; mm – millimeters; cm – centimeters



лей может быть не визуализирована при осмотре в обычном белом свете. Новые методы эндоскопической визуализации помогают улучшить диагностику РМП по сравнению с цистоскопией в белом свете. Тем не менее в ряде исследований продемонстрирован более высокий уровень ложноположительных результатов при применении данных методов, чем при СЦ [7]. Кроме того, их сложные процедуры и материальные затраты ограничивают более широкое применение в общеклинической практике [8]. Таким образом, до сих пор неясно, какой метод может улучшить точность диагностики РМП и применяться в большинстве медицинских учреждений.

Современные методы диагностики НМИРМП, согласно их оптическим возможностям, классифицированы как микроскопические, макроскопические и молекулярные (табл. 2).

Фотодинамическая диагностика РМП и узкополосная визуализация являются примерами макроскопических методов выявления заболевания, которые обследуют большую площадь слизистой оболочки, но обеспечивают дополнительное контрастное усиление, чтобы выявить дополнительные опухолевые поражения, не выявляемые при световой цистоскопии [7].

Микроскопические методы, включающие в себя оптическую когерентную томографию и конфокальную лазерную эндомикроскопию, оценивают состояние поверхностной ткани с высоким разрешением, сходную с гистологией, таким образом, предлагают возможность «оптической биопсии». Молекулярная визуализация, благодаря соединению технологий оптической визуализации с флуоресцентно мечеными связывающими агентами (например, антителами), может дать возможность визуализации рака в реальном времени с молекулярной специфичностью [9].

Также современные методы эндоскопической диагностики заболевания мочевого пузыря могут различаться в зависимости от механизма визуализации, необходимости введения дополнительных контрастных агентов, глубины проникновения. Более подробная информация представлена в таблице 3.

## Макроскопические методы диагностики НМИРМП

### Фотодинамическая диагностика

Фотодинамическая диагностика (ФДД) проводится с использованием сине-фиолетового (380–440 нм) света с внутрипузырной инстилляцией 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) или гексаминолевулиновой кислоты (HAL). Влияние 5-АЛК-индуцированной флуоресценции на обнаружение опухоли в мочевом пузыре идентифицировало его как эффективный метод картирования всей слизистой оболочки для выявления опухолей уротелия и плоских поражений CIS [10–12]. HAL, липофильный гексильный эфир 5-АЛК, коммерчески доступен с 2006 г. и считается предпочтительным внутрипузырным средством для обнаружения НМИРМП. Однако воспалительные процессы мочевого пузыря приводят к снижению специфичности, а предоперационные процедуры технически сложны и дороги.

Данный метод основан на возможности стимуляции выработки внутриклеточного флуоресцирующего протопорфина 9 из 5-АЛА выборочно, преимущественно в опухолевой клетке. Сама 5-АЛК не флуоресцирует, а является исходным продуктом внутриклеточного биосинтеза гема. В этой цепи образуются вещества, предшествующие порфиринам, и так называемый протопорфин 9, который в конечном счете и ответственен за флуоресценцию.

В метаанализе 1345 пациентов с НМИРМП при сравнении световой цистоскопии с цистоскопией

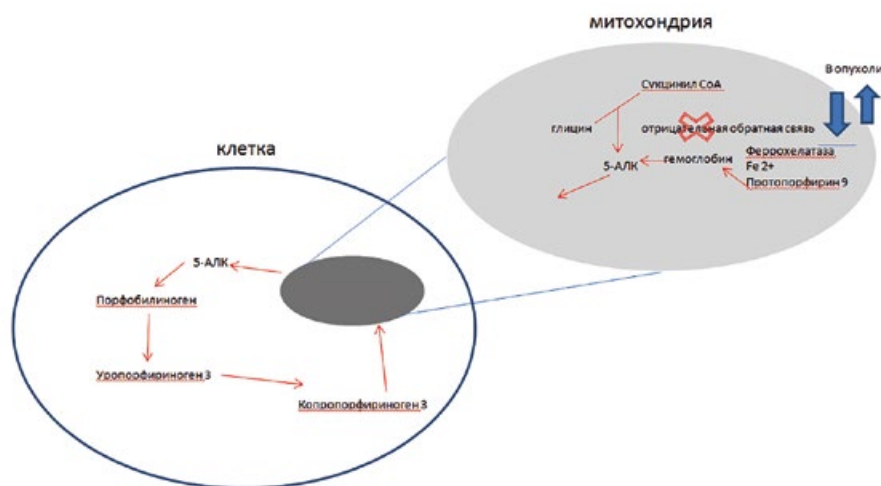


Рис. 1. Способ действия 5-АЛА и HAL

Fig. 1. The mode of action of 5-ALA and HAL

с применением ФДД было показано снижение количества рецидивов у групп с применением ФДД [12]. Однако данные 26 исследований с применением 5-АЛК показывает снижение риска рецидива, но не снижение риска прогрессирования заболевания [13].

В исследовании Gallagher K.M. et al., в котором проводилось сравнение результатов лечения 345 пациентов, которым была проведена ТУР стенки мочевого пузыря по поводу немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря с использованием белого света и ФДД, было продемонстрировано преимущество ТУР с ФДД. Показатель безрецидивной выживаемости в данной группе ( $n=192$ ) составил 52,9 мес против 42,4 мес у пациентов ( $n=153$ ), которым выполнялась ТУР в белом свете ( $p=0,001$ ) [15]. Частота рецидивов в группе с применением ФДД была ниже в первый и на третий год наблюдения (21,5% и 38,9%), тогда как в группе с применением СЦ данные показатели составили 39,0% и 53,3% соответственно. Кроме того, авторы показали, что преимущества ФДД не зависят от хирурга и его опыта [15]. Аналогичные результаты были представлены в работе Lykke M.R. et al., в которой отражается уменьшение частоты рецидивов при исполь-

зовании ФДД на 41% по сравнению с цистоскопией с обычным белым светом [19].

Как упоминалось выше, фотодинамическая диагностика требует предварительного внутривезикулярного введения фотосенсибилизатора. Это приводит к дополнительным инвазивным манипуляциям перед самой операцией. Возможным решением этой дилеммы может быть пероральное введение 5-АЛК за 3–4 ч до хирургического вмешательства. В 2016 г. Kata S.G. et al. ретроспективно проанализировали 69 пациентов с НМИРМП, которым была проведена цистоскопия, а также эндоскопия верхних мочевых путей [20]. Данным пациентам перед вмешательством давали пероральный фотосенсибилизатор из расчета дозы 20 мг на 1 кг массы тела. При пероральном приеме 5-АЛК и последующем проведении ФДД было обнаружено еще 16 (23,1%) дополнительных образований по сравнению со световой цистоскопией. Стоит отметить, что частота ложноположительных результатов с пероральным фотосенсибилизатором была выше по сравнению с цистоскопией в белом свете (35,5% против 28,5%) [20].

Lykke M.R. et al. в своем исследовании оценили экономическую составляющую использования ФДД. Использование фотосенсибилизатора перед

**Таблица 4. Сравнение ФДД и СЦ при диагностике РМП**  
**Table 4. Comparison of PDD and LC in the diagnosis of RMP**

| Автор / Author       | Дизайн / Design                  | N пациентов / Patients' N | Чувствительность, % / Sensitivity, % | Специфичность, % / Specificity, % | Дополнительно выявленные очаги при ФДД / Additional identified foci in PDD | Риск рецидива / Risk of relapse                                                  |
|----------------------|----------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Daneshmand 2018 [14] | Мульти-центровое / Multi-center. | 533                       | 91                                   | НД / ND                           | 206 (25%)                                                                  | НД / ND                                                                          |
| Gallagher 2017 [15]  | Мульти-центровое / Multi-center  | 345                       | НД / ND                              | НД / ND                           | НД / ND                                                                    | СЦ: 39% ФДД: 53% / LC: 39% PDD: 53%                                              |
| Bach 2017 [16]       | Мульти-центровое / Multi-center. | 403                       | НД / ND                              | НД / ND                           | 34 (6,8%)                                                                  | НД / ND                                                                          |
| Pagliarulo 2017 [17] | Одно-центровое / Single-center   | 64                        | 87,1                                 | 87,9                              | 32                                                                         | НД / ND                                                                          |
| Dragoescu 2017 [18]  | Проспективное / Prospective      | 113                       | НД / ND                              | НД / ND                           | 26,3% выше / 26.3% and up                                                  | 5-летняя БРВ на 20% ниже в группе ФДД / 5-year BRV is 20% lower in the PDD group |

Примечание: НД – нет данных; СЦ – световая цистоскопия; ФДД – фотодинамическая диагностика; БРВ – безрецидивная выживаемость  
Note: ND – no data; LC – light cystoscopy; photodynamic therapy – photodynamic diagnosis; RFS – relapse-free survival

проведением хирургического этапа лечения с адъювантным применением митомицина С при наличии показаний приводило к дополнительным расходам в 933 евро (1091 доллара США) на каждого пациента [19]. При этом показатель безрецидивной выживаемости в группе с ФДД был выше при сравнении с ТУР после СЦ, что привело к экономии в размере 1,135 € (1,372 \$) в течение первого года наблюдения, согласно условиям медицинской системы Дании [19].

### Узкоспектрная диагностика

**Узкоспектрная диагностика** (narrow band imaging — NBI) — цистоскопия с узкоспектрным изображением, при котором усиливается контрастность изображения слизистой мочевого пузыря, сосудов подслизистого слоя и опухолевого поражения. Основой данного метода является прохождение света через специальный фильтр, в котором устраняются все другие длины волн, за исключением волн длиной 415 и 540 нм, которые дают изображение в синем и зеленом цвете соответственно, что позволяет избежать необходимости введения интравезикального контраста. Гемоглобин поглощает эти длины волн преимущественно, в результате чего РМП сильно отличается от светлого фона нормальной слизистой оболочки [21].

Свет коротких волн поглощается поверхностными сосудами, длинные волны света поглощаются сосудами, расположенными более глубоко. Это дает возможность контрастно выделять капилляры и другие структуры слизистой оболочки.

Превосходная диагностическая эффективность узкоспектрной диагностики, по сравнению с СЦ, была подтверждена в нескольких исследованиях [22, 23]. В проведенном метаанализе Xiong Y. et al. использование узкоспектрной диагностики приводит к увеличению уровня выявления дополнительных злокачественных новообразований на 19,2%

(у 9,9% процентов пациентов) по сравнению со стандартной СЦ. Применение NBI показало снижение частоты рецидивов по сравнению с СЦ на 53% через 3 мес после лечения и уменьшение на 19% через 12 мес наблюдения [24]. Примечательно, что использование узкоспектрной диагностики сопровождается повышением ложноположительных результатов, особенно у пациентов с предшествующими интравезикальными инстилляциями [7].

Вryan в своем исследовании получил аналогичные результаты при сравнении результатов диагностической цистоскопии с NBI и стандартной цистоскопии в белом свете. В проведенной работе врачи были разделены на две группы, в зависимости от опыта работы с методом узкоспектрной диагностики. В данной серии, куда было включено 52 пациента, при СЦ в общей сложности было обнаружено 108 опухолей, 64 из которых были обнаружены у 29 пациентов опытным онкоурологом, а 44 опухоли были обнаружены у 23 пациентов во 2-й группе. При применении NBI опытный хирург, а также новый пользователь обнаружили еще 15 опухолей, в результате чего было обнаружено 138 опухолей. Дополнительные опухолевые образования оказались карциномой *in situ* в 40% случаев. Ранговый критерий Вилкоксона ( $p=0,74$ ) не выявил статистической разницы между обеими группами [25].

В метаанализе Канга и соавт. частота рецидивов (RR) после проведенной ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью с использованием NBI через 3 и 12 мес составила 4,6% и 26,0% соответственно. У пациентов, которым выполнялся данный этап лечения без использования дополнительных диагностических процедур, частота рецидивов равна 16,7% и 38,6% в те же временные интервалы соответственно [26]. Проспективное рандомизированное исследование, проведенное Naito S. et al., направленное на изуче-

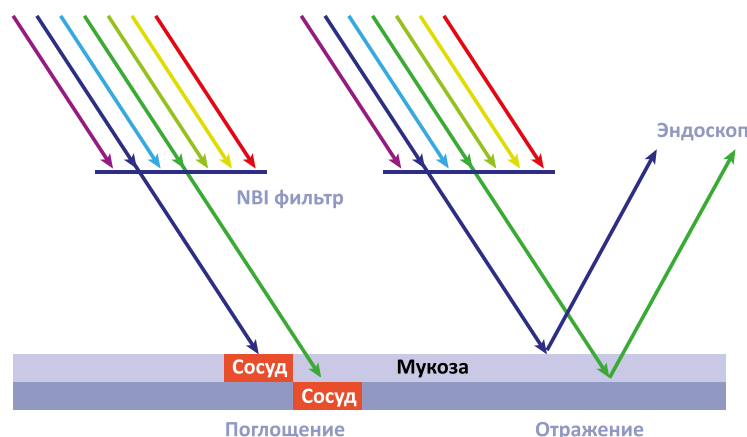


Рис. 2. Механизм действия NBI

Fig. 2. Mechanism of action of NBI

ние частоты рецидивов через 12 мес после использования СЦ или NBI в диагностике РМП, показало преимущество дополнительного метода диагностики. По результатам работы частота рецидивов при использовании СЦ составила 27,3% против 5,6% у пациентов, у которых применялась узкоспектральная диагностика ( $p=0,002$ ) [24].

Кроме того, Geavlete в своем исследовании показал, что специфичность для выявления рака *in situ* (CIS) была значительно выше при NBI по сравнению со стандартной СЦ (53,8% против 15,4%), однако при применении узкоспектральной диагностики была выше и частота ложноположительных биопсий при первичном распространении опухоли Ta и T1 (Ta: 14,3% против 9,6% и T1: 8,1% против 5,1% соответственно) [27].

В 2015 г. были представлены результаты проведенного метаанализа 15 рандомизированных клинических исследований, в котором Lee и соавт. оценивали результаты диагностики с применением 5-АЛК, гексаминолевулином, узкоспектральной диагностики и световой цистоскопии. В данном исследовании все методы дополнительной диагностики показали лучшие результаты по сравнению со стандартной СЦ в отношении рисков рецидивирования. Анализ также показал, что ФДД с применением 5-АЛК превосходит ФДД с применением гексаминолевулина (HAL: OR=0,48, 95% CI 0,26–0,95). Ни один из методов не был лучшим с точки зрения улучшения частоты отдаленного прогрессирования заболевания [28].

#### Микроскопические методы диагностики НМИРМП

##### Оптическая когерентная томография

Первые упоминания оптической когерентной томографии (ОКТ) в медицине датируются 1991 г.

[29]. ОКТ использует низкокогерентную интерферометрию для получения двумерного изображения оптического рассеяния на микроструктурах тканей способом, аналогичным ультразвуковой визуализации с импульсным эхом. Данный метод имеет продольное и боковое пространственное разрешение в несколько микрометров и может обнаруживать отраженные сигналы всего лишь ~10–10 от падающей оптической силы [29].

На сегодняшний день было найдено 2 метаанализа, где оценивалось применение ОКТ для диагностики немышечно-инвазивного РМП.

В проведенном метаанализе Huang, включающем 9 исследований с 468 пациентами, чувствительность ОКТ варьировалась от 0,76 до 1,0, а специфичность — от 0,62 до 0,97. Объединенная чувствительность и специфичность с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) для ОКТ составили 0,96 (95% ДИ 0,94–0,98) и 0,82 (95% ДИ 0,80–0,85) соответственно [30].

В исследовании Xiong, включающем 11 исследований с 1933 очаговыми образованиями мочевого пузыря, показатели чувствительности составили 94,9% (95% ДИ 92,7–96,6%); специфичности — 84,6% (95% ДИ 82,6–86,4%); площадь под кривой 0,97.

В 7 исследованиях оценивалось только применение ОКТ. Совокупная чувствительность и специфичность данного метода составили 87,3% (95% ДИ 82,7–91,1%,  $I^2=77,5\%$ ) и 73,9% (95% ДИ 71,3–76,4%,  $I^2=84,2\%$ ) соответственно.

В трех исследованиях, включающих 550 очаговых образований мочевого пузыря, было показано, что использование комбинированной ОКТ с флуоресцентной цистоскопией улучшает диагностическую ценность при РМП с чувствительностью 94,3% (м 90,4–96,9%,  $I^2=87,0\%$ ) и специфичность 89,2% (95% ДИ 85,3–92,3%,  $I^2=95,3\%$ ) [31].

Таблица 5. Сравнение NBI и СЦ при диагностике РМП  
Table 5. Comparison of NBI and LC in RMP diagnostics

| Автор / Author   | Дизайн / Design                 | Количество пациентов / The patients' number | Чувствительность, % / Sensitivity, % | Специфичность, % / Specificity, % | Дополнительно выявленные очаги при ФДД / Additionally Identified foci in PDD | Риск рецидива / Risk of relapse                                 |
|------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Kim 2018 [22]    | Одноцентровое / single-centre   | 198                                         | НД / ND                              | НД / ND                           | 27 (42%)                                                                     | 1-летняя БРВ СЦ: 72% NBI: 85% / 1 year old BRV LC: 72% NBI: 85% |
| Drejer 2017 [23] | Мульти-центровое / multi-center | 955                                         | 100                                  | 90,2                              | у 23 пациентов (3,1%) / in 23 patients (3.1%)                                | НД                                                              |

### **Конфокальная лазерная эндомикроскопия (CLE)**

Конфокальная лазерная эндомикроскопия (CLE) является передачей лазерного излучения с длиной волны 488 нм в ткани, подвергшиеся воздействию флуоресцентных красителей. Этот подход позволяет получать изображения с наивысшим разрешением, исследованным на сегодняшний день, до 2–5 мкм, на глубину до 240 мкм [32]. Уменьшение размеров зондов для проведения лазерного излучения до 1,4 мм позволяет проводить данную манипуляцию через стандартные жесткие цистоскопы.

Точность диагностики РМП с использованием стандартной цистоскопии вместе с CLE — 89% чувствительность и 88% специфичность [33].

В мировой литературе есть сообщение о первом случае использования CLE для диагностики карциномы *in situ* с использованием акринола в качестве красителя [32].

В одном из исследований, включающем 14 пациентов, сообщено о возможности CLE для диагностики уротелиального рака верхних мочевыводящих путей [33]. В настоящее время проводятся два проспективных исследования, в которых изучается точность CLE для диагностики уротелиального рака мочевого пузыря и верхних мочевых путей с использованием гистопатологии в качестве эталона золотого стандарта [34].

### **Молекулярные методы диагностики НМИРМП**

#### **Рамановская спектроскопия**

Принцип данного метода диагностики основывается на рассеянии фотонов при взаимодействии с внутримолекулярными связями. В опухолевую ткань попадает луч с определенной длиной волны, который при контакте с образцом рассеивается. Полученные лучи с помощью линзы собираются в один пучок и пропускаются через светофильтр, отделяющий слабые рамановские лучи от более интенсивных рэлеевских. «Чистые» рамановские лучи усиливаются и направляются на детектор, который фиксирует их частоту [35].

#### **Ультрафиолетовая (УФ) аутофлуоресценция**

Основа аутофлуоресценции, вызванной ультрафиолетовым излучением, заключается в дифференциации нормального, воспалительного и патологического уротелия по различиям в их молекулярном строении. Ультрафиолетовый свет используется для возбуждения эндогенных флуорофоров (например, триптофана и аналогов), присутствующих в интересующей ткани [36]. Через рабочий канал стандартного цистоскопа вводится ультрафиолетовый световод,

который располагается на незначительном расстоянии от подозрительной ткани. Для обработки изображений сигналы были преобразованы в отношения интенсивностей между двумя длинами волн и цветом, чтобы облегчить реальную интерпретацию времени [36].

В пилотном исследовании были продемонстрированы отличия РМП от доброкачественных изменений и нормального уротелия на основе спектра аутофлуоресценции в режиме реального времени [36]. Необходимы дальнейшие исследования для изучения интенсивности сигнала в различных типах опухолей (включая поражения карциномы *in situ*), оценки рисков токсичности, вызываемых ультрафиолетом.

#### **Многофотонная микроскопия (МФМ)**

При МФМ флуоресценция достигается за счет нелинейного возбуждения молекул после одновременного поглощения двух или более фотонов меньшей энергии [37]. МФМ использует преимущества собственных флуорофоров ткани, то есть никотинамидадениндинуклеотида и коллагена, вместо экзогенных контрастных веществ. В дополнение к сигналам аутофлуоресценции, МФМ также может визуализировать нецентросимметричные структуры (например, коллаген) посредством генерации второй гармоники. Возбуждающий свет генерируется импульсным Ti:Sapphire-лазером, настроенным на 780 нм, в то время как детектируемые сигналы аутофлуоресценции находятся в диапазоне 420–530 нм и 355–420 нм соответственно [38]. Интерпретация полученных изображений упрощается за счет цветового кодирования обнаруженных сигналов и аутофлуоресценции. Последние исследования с использованием МФМ продемонстрировали изображения с высоким разрешением, проводимым на тканях после проведения ТУР мочевого пузыря. Данные изображения были сопоставимы с патоморфологическим исследованием по дифференцировке злокачественных и доброкачественных признаков. Подобно конфокальной лазерной эндомикроскопии, условия использования МФМ включают ограниченную глубину проникновения, не подходящую для постановки рака, и отсутствие морфологического признака на изображениях. Текущие исследования направлены на уменьшение размеров системы МФМ в компактный зонд, пригодный для использования *in vivo* [39, 40].

#### **Сканирующая волоконная эндоскопия (СВЭ)**

СВЭ использует ультратонкий (1,2 мм наконечник) гибкий эндоскоп, который обеспечивает широкоугольные, полноцветные изображения с вы-



соким разрешением [41]. Наконечник содержит оптическое волокно, которое спирально сканирует красный, зеленый и синий лазерный свет, сфокусированный на ткань. Обратно рассеянный свет собирается несколькими оптическими волокнами, и изображение генерируется попиксельно [42]. Малый диаметр уменьшает травматичность при инвазивном исследовании и расширяет возможности использования СВЭ в качестве автономного миниатюрного эндоскопа или в качестве зонда в сочетании с другими способами визуализации [43].

Благодаря интеграции автоматического сканирования, в будущем цистоскопия СВЭ позволит просматривать изображения в реальном времени. Панорамный вид также может обеспечить систематический способ картирования опухоли и обследования мочевого пузыря в продольном направлении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые методы визуализации при проведении диагностики у больных РМП применяются в общеклинической практике для повышения эффективности обнаружения очаговых образований мочевого пузыря. Это позволяет повысить радикальность выполнения хирургического этапа лечения. Приме-

нение дополнительных методов, повышающих визуализацию, показало увеличение эффективности диагностики по сравнению со стандартной световой цистоскопией.

Узкоспектральная диагностика потенциально может быть наиболее перспективным поисковым механизмом для пациентов с НМИРМП с точки зрения простоты, стоимости и надежности данного метода.

Оптическая когерентная томография и конфокальная лазерная эндомироскопия на сегодняшний день в рутинную практику не внедрены, и продолжается их изучение.

В ряде исследований было показано, что применение методов оптимизации визуализации при диагностике РМП снижает частоту рецидива у больных НМИРМП по сравнению со стандартной световой цистоскопией. Однако применение всех новых методов диагностики может быть ограничено по ряду причин: ложноположительных результатов из-за воспалительного процесса, технической сложности и повышенной стоимости. Новые интраоперационные методы диагностики улучшают результаты хирургического лечения, но не влияют на выбор адъювантной терапии в зависимости от группы риска у пациентов с НМИРМП.

### Участие авторов:

Заборский И.Н. – написание статьи.  
Сафиуллин К.Н. – сбор материала.  
Карякин О.Б. – редактирование.  
Иванов С.А. – редактирование.  
Чайков В.С. – сбор материала.  
Дементьев И.О. – сбор материала.  
Сидорин А.В. – сбор материала.  
Гришин Г.Н. – сбор материала.  
Юрченко А.Н. – сбор материала.

### Authors contribution:

Zaborskii I.N. – writing an article.  
Safiullin K.N. – material collection.  
Karyakin O.B. – editing.  
Ivanov S.A. – editing.  
Chaikov V.S. – material collection.  
Dementev I.O. – material collection.  
Sidorin A.V. – material collection.  
Grishin G.N. – material collection.  
Yurchenko A.N. – material collection.

## Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой, 2019.
2. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. Springer International Publishing: New York; 2017. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
3. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) — 2019 Update. Eur Urol. 2019 Nov; 76(5): 639–657. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.016>
4. Алексеев Б.Я., Андронов А.С., Атдугев В.А., Байков Н.А., Важенин А.В., Васильев О.Н. и др. Рак мочевого пузыря

(классика и новации). Медфорум. Монография. Москва, 2017, 262 с.

5. Иванов С.А., Заборский И.Н., Чайков В.С. Лечение немusечно-инвазивного рака мочевого пузыря высокого риска. Вестник Урологии. 2017; 5(2): 42–49. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2017-5-2-42-49>
6. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. Eur Urol. 2017; 71(3): 447–461. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.041>
7. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, Stanescu F, Jecu M, Geavlete P. Narrow band imaging cystoscopy and bipolar plasma vaporization for large nonmuscle-invasive bladder tumors-results of a prospective, randomized comparison to the

standard approach. *Urology*. 2012 Apr; 79(4): 846–851. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.08.081>

8. Daneshmand S, Schuckman AK, Bochner BH, Cookson MS, Downs TM, Gomella LG, et al. Hexaminolevulinate blue-light cystoscopy in non-muscle-invasive bladder cancer: review of the clinical evidence and consensus statement on appropriate use in the USA. *Nat Rev Urol*. 2014 Oct; 11(10): 589–596. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.245>

9. Malmström P-U, Agrawal S, Bläckberg M, Boström PJ, Malavaud B, Zaak D, et al. Non-muscle-invasive bladder cancer: a vision for the future. *Scand J Urol*. 2017 Apr; 51(2): 87–94. <https://doi.org/10.1080/21681805.2017.1283359>

10. Isfoss BL. The sensitivity of fluorescent-light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ (CIS) of the bladder: a meta-analysis with comments on gold standard. *BJU Int*. 2011 Dec; 108(11): 1703–1707. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10485.x>

11. Лоран О.Б., Серегин А.В., Дадашев Э.О., Бабаев А.Б., Лощенов В.Б. Фотодинамическая диагностика отечественной флуоресцентной видеосистемой неинвазивного рака мочевого пузыря. *Consilium Medicum*. 2018; 20(7): 37–40. [https://doi.org/10.26442/2075-1753\\_2018.7.37-40](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.7.37-40)

12. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Drăgoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol*. 2013 Nov; 64(5): 846–854. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.059>

13. Kamat A, Cookson M, Witjes JA, Stenzl A, Grossman HB. The Impact of Blue Light Cystoscopy with Hexaminolevulinate (HAL) on Progression of Bladder Cancer — A New Analysis. *Bladder Cancer*. 2016 Apr 27; 2(2): 273–278. <https://doi.org/10.3233/BLC-160048>

14. Daneshmand S, Bazargani ST, Bivalacqua TJ, Holzbeierlein JM, Willard B, Taylor JM, et al. Blue light cystoscopy for the diagnosis of bladder cancer: Results from the US prospective multicenter registry. *Urol Oncol*. 2018; 36(8): 361.e1–361.e6. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.04.013>

15. Gallagher KM, Gray K, Anderson CH, Lee H, Stewart S, Donat R, et al. “Real-life experience”: recurrence rate at 3 years with Hexvix® photodynamic diagnosis-assisted TURBT compared with good quality white light TURBT in new NMIBC—a prospective controlled study. *World J Urol*. 2017 Dec; 35(12): 1871–1877. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2077-6>

16. Bach T, Bastian PJ, Blana A, Kaminsky A, Keller S, Knoll T, et al. Optimised photodynamic diagnosis for transurethral resection of the bladder (TURB) in German clinical practice: results of the noninterventional study OPTIC III. *World J Urol*. 2017 May; 35(5): 737–744. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1925-0>

17. Pagliarulo V, Alba S, Gallone MF, Di Stasi S, Cormio L, Petitti T, et al. Diagnostic Accuracy of Hexaminolevulinate in a Cohort of Patients Undergoing Radical Cystectomy. *J Endourol*. 2017; 31(4): 405–411. <https://doi.org/10.1089/end.2016.0804>

18. Drăgoescu PO, Tudorache Ș, Drocaș AI, Mitroi G, Pănuș A, Drăgoescu NAM, et al. Improved diagnosis and long-term recurrence rate reduction for non-muscle-invasive bladder cancer patients

undergoing fluorescent hexylaminolevulinate photodynamic diagnosis. *Rom J Morphol Embryol*. 2017; 58(4): 1279–1283.

19. Lykke MR, Nielsen TK, Ebbensgaard NA, Zieger K. Reducing recurrence in non-muscle-invasive bladder cancer using photodynamic diagnosis and immediate post-transurethral resection of the bladder chemoprophylaxis. *Scand J Urol*. 2015 Jun; 49(3): 230–236. <https://doi.org/10.3109/21681805.2015.1019562>

20. Kata SG, Zreik A, Ahmad S, Chłosta P, Aboumarzouk O. Concurrent bladder cancer in patients undergoing photodynamic diagnostic ureterorenoscopy: how many lesions do we miss under white light cystoscopy? *Cent European J Urol*. 2016; 69(4): 334–340. <https://doi.org/10.5173/cej.2016.896>

21. Kim SB, Yoon SG, Tae J, Kim JY, Shim JS, Kang SG, et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Investig Clin Urol*. 2018; 59(2): 98–105. <https://doi.org/10.4111/icu.2018.59.2.98>

22. Drejer D, Béji S, Oezeke R, Nielsen AM, Høyer S, Bjerklund Johansen TE, et al. Comparison of White Light, Photodynamic Diagnosis, and Narrow-band Imaging in Detection of Carcinoma In Situ or Flat Dysplasia at Transurethral Resection of the Bladder: the DaBlaCa-8 Study. *Urology*. 2017; 102: 138–142. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.11.032>

23. Naito S, Algaba F, Babjuk M, Bryan RT, Sun Y-H, Valiquette L, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol*. 2016; 70(3): 506–515. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.053>

24. Xiong Y, Li J, Ma S, Ge J, Zhou L, Li D, et al. A meta-analysis of narrow band imaging for the diagnosis and therapeutic outcome of non-muscle invasive bladder cancer. *PLoS ONE*. 2017; 12(2): e0170819. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170819>

25. Bryan RT, Shah ZH, Collins SI, Wallace DMA. Narrow-band imaging flexible cystoscopy: a new user's experience. *J Endourol*. 2010 Aug; 24(8): 1339–1343. <https://doi.org/10.1089/end.2009.0598>

26. Kang W, Cui Z, Chen Q, Zhang D, Zhang H, Jin X. Narrow band imaging-assisted transurethral resection reduces the recurrence risk of non-muscle invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Apr 4; 8(14): 23880. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13054>

27. Geavlete BF, Brînzea A, Checheriță IA, Zurac SA, Georgescu DA, Bastian AE, et al. Carcinoma in situ of the urinary bladder — from pathology to narrow band imaging. *Rom J Morphol Embryol*. 2015; 56(3): 1069–1076.

28. Lee JY, Cho KS, Kang DH, Jung HD, Kwon JK, Oh CK, et al. A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: 5-aminolaevulinic acid fluorescence vs hexylaminolevulinate fluorescence vs narrow band imaging. *BMC Cancer*. 2015 Aug 1; 15: 566. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1571-8>

29. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22; 254(5035): 1178–1181. <https://doi.org/10.1126/science.1957169>
30. Huang J, Ma X, Zhang L, Jia H, Wang F. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography in bladder cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2018 Apr; 8(4): 609–612. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1566>
31. Xiong YQ, Tan J, Liu Y-M, Li Y-Z, You F-F, Zhang M-Y, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography for bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019 Sep; 27: 298–304. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.06.006>
32. Lerner SP, Goh A. Novel endoscopic diagnosis for bladder cancer. *Cancer*. 2015 Jan 15; 121(2): 169–178. <https://doi.org/10.1002/cncr.28905>
33. Chang TC, Liu J-J, Hsiao ST, Pan Y, Mach KE, Leppert JT, et al. Interobserver agreement of confocal laser endomicroscopy for bladder cancer. *J Endourol*. 2013 May; 27(5): 598–603. <https://doi.org/10.1089/end.2012.0549>
34. Liem EI, Freund JE, Baard J, de Bruin DM, Laguna Pes MP, Savci-Heijink CD, et al. Confocal Laser Endomicroscopy for the Diagnosis of Urothelial Carcinoma in the Bladder and the Upper Urinary Tract: Protocols for Two Prospective Explorative Studies. *JMIR Res Protoc*. 2018 Feb 7; 7(2): e34. <https://doi.org/10.2196/resprot.8862>
35. Rao AR, Hanchanale V, Javle P, Karim O, Motiwala H. Spectroscopic view of life and work of the Nobel Laureate Sir C. V. Raman. *J Endourol*. 2007 Jan; 21(1): 8–11. <https://doi.org/10.1089/end.2006.9998>
36. Schäfer C, Ettori D, Rouprêt M, Phé V, Tualle J-M, Tinet E, et al. Detection of bladder urothelial carcinoma using in vivo noncontact, ultraviolet excited autofluorescence measurements

- converted into simple color coded images: a feasibility study. *J Urol*. 2013 Jul; 190(1): 271–277. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.01.100>
37. Zipfel WR, Williams RM, Webb WW. Nonlinear magic: multiphoton microscopy in the biosciences. *Nat Biotechnol*. 2003 Nov; 21(11): 1369–1377. <https://doi.org/10.1038/nbt899>
38. Jain M, Robinson BD, Scherr DS, Sterling J, Lee M-M, Wysock J, et al. Multiphoton microscopy in the evaluation of human bladder biopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 2012 May; 136(5): 517–526. <https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0147-OA>
39. Tewari AK, Shevchuk MM, Sterling J, Grover S, Herman M, Yadav R, et al. Multiphoton microscopy for structure identification in human prostate and periprostatic tissue: implications in prostate cancer surgery. *BJU Int*. 2011 Nov; 108(9): 1421–1429. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10169.x>
40. Rivera DR, Brown CM, Ouzounov DG, Pavlova I, Kobat D, Webb WW, et al. Compact and flexible raster scanning multiphoton endoscope capable of imaging unstained tissue. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Oct 25; 108(43): 17598–17603. <https://doi.org/10.1073/pnas.1114746108>
41. Seibel EJ, Brentnall TA, Dominitz JA. New endoscopic and cytologic tools for cancer surveillance in the digestive tract. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2009 Apr; 19(2): 299–307. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2009.02.002>
42. Seibel EJ, Brown CM, Dominitz JA, Kimmey MB. Scanning single fiber endoscopy: a new platform technology for integrated laser imaging, diagnosis, and future therapies. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2008 Jul; 18(3): 467–478, viii. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2008.05.001>
43. Yoon WJ, Park S, Reinhall PG, Seibel EJ. Development of an Automated Steering Mechanism for Bladder Urothelium Surveillance. *J Med Device*. 2009 Mar 1; 3(1): 11004. <https://doi.org/10.1115/1.3054381>

## References

1. The State of cancer care in Russia in 2018, Ed. by A. D. Kaprin, V.V. Starinsky, G. V. Petrova, 2019. (In Russian).
2. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. Springer International Publishing: New York; 2017. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
3. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) — 2019 Update. *Eur Urol*. 2019 Nov; 76 (5): 639–657. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.016>
4. Alekseev BYa, Andronov AS, Atduev VA, Baykov NA, Vazhenin AV, Vasiliev ON, et al. Bladder cancer (classics and innovations). *Medforum. Monograph*. Moscow, 2017, 262 p. (In Russian).
5. Ivanov SA, Zaborsky IN, Chaikov VS. Treatment of non-muscle-invasive high-risk bladder cancer. *The Journal of Urology*. 2017; 5 (2): 42–49. (In Russian). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2017-5-2-42-49>

6. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol*. 2017; 71 (3): 447–461. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.041>
7. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, Stanescu F, Jecu M, Geavlete P. Narrow band imaging cystoscopy and bipolar plasma vaporization for large nonmuscle-invasive bladder tumors-results of a prospective, randomized comparison to the standard approach. *Urology*. 2012 Apr; 79 (4): 846–851. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.08.081>
8. Daneshmand S, Schuckman AK, Bochner BH, Cookson MS, Downs TM, Gomella LG, et al. Hexaminolevulinate blue-light cystoscopy in non-muscle-invasive bladder cancer: review of the clinical evidence and consensus statement on appropriate use in the USA. *Nat Rev Urol*. 2014 Oct; 11 (10): 589–596. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.245>
9. Malmström P-U, Agrawal S, Bläckberg M, Boström PJ, Malavaut B, Zaak D, et al. Non-muscle-invasive bladder cancer: a vision

- for the future. *Scand J Urol*. 2017 Apr; 51 (2): 87–94. <https://doi.org/10.1080/21681805.2017.1283359>
10. Isfoss BL. The sensitivity of fluorescent-light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ (CIS) of the bladder: a meta-analysis with comments on gold standard. *BJU Int*. 2011 Dec; 108 (11): 1703–1707. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10485.x>
  11. Loran O. B., Seregin A. V., Dadashev E. O., Babaev A. B., Loshchenov V. B. Photodynamic diagnostics of non-invasive bladder cancer with the use of Russian fluorescent viewing system. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (7): 37–40. (In Russian). [https://doi.org/10.26442/2075-1753\\_2018.7.37-40](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.7.37-40)
  12. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Drăgoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol*. 2013 Nov; 64 (5): 846–854. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.059>
  13. Kamat A, Cookson M, Witjes JA, Stenzl A, Grossman HB. The Impact of Blue Light Cystoscopy with Hexaminolevulinate (HAL) on Progression of Bladder Cancer — A New Analysis. *Bladder Cancer*. 2016 Apr 27; 2 (2): 273–278. <https://doi.org/10.3233/BLC-160048>
  14. Daneshmand S, Bazargani ST, Bivalacqua TJ, Holzbeierlein JM, Willard B, Taylor JM, et al. Blue light cystoscopy for the diagnosis of bladder cancer: Results from the US prospective multicenter registry. *Urol Oncol*. 2018; 36 (8): 361.e1–361.e6. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.04.013>
  15. Gallagher KM, Gray K, Anderson CH, Lee H, Stewart S, Donat R, et al. “Real-life experience”: recurrence rate at 3 years with Hexvix® photodynamic diagnosis-assisted TURBT compared with good quality white light TURBT in new NMIBC—a prospective controlled study. *World J Urol*. 2017 Dec; 35 (12): 1871–1877. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2077-6>
  16. Bach T, Bastian PJ, Blana A, Kaminsky A, Keller S, Knoll T, et al. Optimised photodynamic diagnosis for transurethral resection of the bladder (TURB) in German clinical practice: results of the noninterventional study OPTIC III. *World J Urol*. 2017 May; 35 (5): 737–744. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1925-0>
  17. Pagliarulo V, Alba S, Gallone MF, Di Stasi S, Cormio L, Pettiti T, et al. Diagnostic Accuracy of Hexaminolevulinate in a Cohort of Patients Undergoing Radical Cystectomy. *J Endourol*. 2017; 31 (4): 405–411. <https://doi.org/10.1089/end.2016.0804>
  18. Drăgoescu PO, Tudorache Ș, Drocaș AI, Mitroi G, Pănuș A, Drăgoescu NAM, et al. Improved diagnosis and long-term recurrence rate reduction for non-muscle-invasive bladder cancer patients undergoing fluorescent hexaminolevulinate photodynamic diagnosis. *Rom J Morphol Embryol*. 2017; 58 (4): 1279–1283.
  19. Lykke MR, Nielsen TK, Ebbensgaard NA, Zieger K. Reducing recurrence in non-muscle-invasive bladder cancer using photodynamic diagnosis and immediate post-transurethral resection of the bladder chemoprophylaxis. *Scand J Urol*. 2015 Jun; 49 (3): 230–236. <https://doi.org/10.3109/21681805.2015.1019562>
  20. Kata SG, Zreik A, Ahmad S, Chłosta P, Aboumarzouk O. Concurrent bladder cancer in patients undergoing photodynamic diagnostic ureterorenoscopy: how many lesions do we miss under white light cystoscopy? *Cent European J Urol*. 2016; 69 (4): 334–340. <https://doi.org/10.5173/cej.2016.896>
  21. Kim SB, Yoon SG, Tae J, Kim JY, Shim JS, Kang SG, et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Investig Clin Urol*. 2018; 59(2): 98–105. <https://doi.org/10.4111/icu.2018.59.2.98>
  22. Drejer D, Béji S, Oezeke R, Nielsen AM, Høyer S, Bjerklund Johansen TE, et al. Comparison of White Light, Photodynamic Diagnosis, and Narrow-band Imaging in Detection of Carcinoma In Situ or Flat Dysplasia at Transurethral Resection of the Bladder: the DaBlaCa-8 Study. *Urology*. 2017; 102: 138–142. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.11.032>
  23. Naito S, Algaba F, Babjuk M, Bryan RT, Sun Y-H, Valiquette L, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol*. 2016; 70 (3): 506–515. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.053>
  24. Xiong Y, Li J, Ma S, Ge J, Zhou L, Li D, et al. A meta-analysis of narrow band imaging for the diagnosis and therapeutic outcome of non-muscle invasive bladder cancer. *PLoS ONE*. 2017; 12 (2): e0170819. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170819>
  25. Bryan RT, Shah ZH, Collins SI, Wallace DMA. Narrow-band imaging flexible cystoscopy: a new user’s experience. *J Endourol*. 2010 Aug; 24 (8): 1339–1343. <https://doi.org/10.1089/end.2009.0598>
  26. Kang W, Cui Z, Chen Q, Zhang D, Zhang H, Jin X. Narrow band imaging-assisted transurethral resection reduces the recurrence risk of non-muscle invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Apr 4; 8 (14): 23880. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13054>
  27. Geavlete BF, Brînzea A, Checheriță IA, Zurac SA, Georgescu DA, Bastian AE, et al. Carcinoma in situ of the urinary bladder — from pathology to narrow band imaging. *Rom J Morphol Embryol*. 2015; 56 (3): 1069–1076.
  28. Lee JY, Cho KS, Kang DH, Jung HD, Kwon JK, Oh CK, et al. A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: 5-aminolaevulinic acid fluorescence vs hexylaminolevulinate fluorescence vs narrow band imaging. *BMC Cancer*. 2015 Aug 1; 15: 566. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1571-8>
  29. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22; 254 (5035): 1178–1181. <https://doi.org/10.1126/science.1957169>
  30. Huang J, Ma X, Zhang L, Jia H, Wang F. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography in bladder cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2018 Apr; 8 (4): 609–612. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1566>
  31. Xiong YQ, Tan J, Liu Y-M, Li Y-Z, You F-F, Zhang M-Y, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography for bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis*

Photodyn Ther. 2019 Sep; 27: 298–304. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.06.006>

32. Lerner SP, Goh A. Novel endoscopic diagnosis for bladder cancer. *Cancer*. 2015 Jan 15; 121 (2): 169–178. <https://doi.org/10.1002/cncr.28905>

33. Chang TC, Liu J-J, Hsiao ST, Pan Y, Mach KE, Leppert JT, et al. Interobserver agreement of confocal laser endomicroscopy for bladder cancer. *J Endourol*. 2013 May; 27 (5): 598–603. <https://doi.org/10.1089/end.2012.0549>

34. Liem EI, Freund JE, Baard J, de Bruin DM, Laguna Pes MP, Savci-Heijink CD, et al. Confocal Laser Endomicroscopy for the Diagnosis of Urothelial Carcinoma in the Bladder and the Upper Urinary Tract: Protocols for Two Prospective Explorative Studies. *JMIR Res Protoc*. 2018 Feb 7; 7 (2): e34. <https://doi.org/10.2196/resprot.8862>

35. Rao AR, Hanchanale V, Javle P, Karim O, Motiwala H. Spectroscopic view of life and work of the Nobel Laureate Sir C.V. Raman. *J Endourol*. 2007 Jan; 21 (1): 8–11. <https://doi.org/10.1089/end.2006.9998>

36. Schäfer C, Ettori D, Roupert M, Phé V, Tualle J-M, Tinet E, et al. Detection of bladder urothelial carcinoma using in vivo noncontact, ultraviolet excited autofluorescence measurements converted into simple color coded images: a feasibility study. *J Urol*. 2013 Jul; 190 (1): 271–277. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.01.100>

37. Zipfel WR, Williams RM, Webb WW. Nonlinear magic: multiphoton microscopy in the biosciences. *Nat Biotechnol*. 2003 Nov; 21 (11): 1369–1377. <https://doi.org/10.1038/nbt899>

38. Jain M, Robinson BD, Scherr DS, Sterling J, Lee M–M, Wysock J, et al. Multiphoton microscopy in the evaluation of human bladder biopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 2012 May; 136 (5): 517–526. <https://doi.org/10.5858/arpa.2011–0147-OA>

39. Tewari AK, Shevchuk MM, Sterling J, Grover S, Herman M, Yadav R, et al. Multiphoton microscopy for structure identification in human prostate and periprostatic tissue: implications in prostate cancer surgery. *BJU Int*. 2011 Nov; 108 (9): 1421–1429. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10169.x>

40. Rivera DR, Brown CM, Ouzounov DG, Pavlova I, Kobat D, Webb WW, et al. Compact and flexible raster scanning multiphoton endoscope capable of imaging unstained tissue. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Oct 25; 108 (43): 17598–17603. <https://doi.org/10.1073/pnas.1114746108>

41. Seibel EJ, Brentnall TA, Dominitz JA. New endoscopic and cytologic tools for cancer surveillance in the digestive tract. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2009 Apr; 19 (2): 299–307. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2009.02.002>

42. Seibel EJ, Brown CM, Dominitz JA, Kimmey MB. Scanning single fiber endoscopy: a new platform technology for integrated laser imaging, diagnosis, and future therapies. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2008 Jul; 18 (3): 467–478, viii. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2008.05.001>

Yoon WJ, Park S, Reinhal PG, Seibel EJ. Development of an Automated Steering Mechanism for Bladder Urothelium Surveillance. *J Med Device*. 2009 Mar 1; 3 (1): 11004. <https://doi.org/10.1115/1.3054381>

#### Информация об авторах:

Заборский Иван Николаевич\* – научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>, SPIN: 2445-5967, AuthorID: 904809

Сафиуллин Кадир Назипович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. SPIN: 1981-8709, AuthorID: 694287

Карякин Олег Борисович – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>, SPIN: 1486-9379, AuthorID: 339511

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор РАН, директор МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405

Чайков Владимир Сергеевич – научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8711-4937>, SPIN: 2612-7198, AuthorID: 777828

Дементьев Иван Олегович – младший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация.

Сидорин Алексей Владимирович – врач патологоанатомического отделения МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. SPIN: 4774-9358, AuthorID: 959069

Гришин Геннадий Николаевич – ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики и малоинвазивных технологий МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. SPIN: 9295-4300, AuthorID: 694010

Юрченко Андрей Николаевич – врач-уролог консультативно-поликлинического отделения с дневным стационаром и научной группой МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация.



**Information about authors:**

Ivan N. Zaborskii\* – researcher of the Department of radiation and surgical treatment of urological diseases with the group of brachytherapy for prostate cancer A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>, SPIN: 2445-5967, AuthorID: 904809

Kadir N. Safiullin – Dr. Sci. (Med.), leading researcher of the Department of radiation and surgical treatment of urological diseases with the group of brachytherapy for prostate cancer A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. SPIN: 1981-8709, AuthorID: 694287

Oleg B. Karyakin – Dr. Sci. (Med.), Professor, honored scientist of the Russian Federation, head of the Department of radiation and surgical treatment of urological diseases with the prostate cancer brachytherapy group A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>, SPIN: 1486-9379, AuthorID: 339511

Sergei A. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), Professor of RAS, Director A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405

Vladimir S. Chaikov – researcher of the Department of radiation and surgical treatment of urological diseases with the group of brachytherapy for prostate cancer A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8711-4937>, SPIN: 2612-7198, AuthorID: 777828

Ivan O. Dementev – Junior research associate of the Department of radiation and surgical treatment of urological diseases with the group of brachytherapy for prostate cancer A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.

Aleksei V. Sidorin – doctor of the pathology Department A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. SPIN: 4774-9358, AuthorID: 959069

Gennadii N. Grishin – leading researcher of the Department of ultrasound diagnostics and minimally invasive technologies A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. SPIN: 9295-4300, AuthorID: 694010

Andrei N. Yurchenko – urologist of the consultative and polyclinic Department with a day hospital and a scientific group A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.



## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО НАРУЖНОГО ГЕМОРРОЯ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Д.А. Ломоносов, А.Л. Ломоносов, С.В. Волков\*, А.А. Голубев

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 170642, Российская Федерация, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

### Резюме

**Цель исследования.** Изучение актуального состояния проблемы диагностики и лечения острого наружного геморроя (ОНГ) с позиции практикующего врача-колопроктолога амбулаторного звена в Тверском регионе на основе анализа особенностей клинической картины заболевания, его течения и примененной тактики колопроктолога.

**Пациенты и методы.** Сплошная выборка, ретроспективное последовательное исследование 124 амбулаторных больных (2016–2017 гг.), клинические и статистические методы исследования.

**Результаты.** Больные с ОНГ обращались к колопроктологу поликлиники в поздние сроки (в среднем через 11,7 дня от начала заболевания), чаще без боли или с легкой болью в заднем проходе, с 1 (легкой) и 2 (средней) степенью тяжести заболевания. Основными осложнениями ОНГ были некроз и разрыв стенки геморроидального узла с кровотечением из него. Консервативное лечение больных с ОНГ проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации колопроктологов России (АКР); оно оказалось неэффективным у 11,3% больных, которым было выполнено амбулаторное хирургическое вмешательство. Всем больным с сильной болью, с тяжелой степенью ОНГ была предложена госпитализация в отделения хирургического профиля (в том числе в отделение колопроктологии), от которой они отказались.

**Заключение.** Изученные особенности работы амбулаторной колопроктологической службы при ОНГ позволяют выявить недостаточную доступность ресурсов системы для пациентов, нецелевое информирование населения средствами «масс-медиа», что в определенной степени приводит к затруднению выполнения рекомендаций АКР.

### Ключевые слова:

острый наружный геморрой, тромбоз геморроидальных узлов, периаанальный венозный тромбоз, клиническая картина, боль, локализация, стадии, консервативное лечение, оперативное лечение

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Ломоносов Д.А., Ломоносов А.Л., Волков С.В., Голубев А.А. Особенности клинического течения и тактики лечения острого наружного геморроя в амбулаторно-поликлинических условиях. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 144–153. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-13>

### Для корреспонденции

Волков Сергей Владимирович – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тверь, Российская Федерация.

Адрес: 170642, Российская Федерация, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

E-mail: [serg\\_korg@mail.ru](mailto:serg_korg@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8556-0557>

SPIN: 9557-3089, AuthorID: 921368

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

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

Получено 01.02.2019, Рецензия (1) 27.05.2019, Рецензия (2) 28.10.2019, Принята к печати 24.06.2020

## CLINICAL CURRENT FEATURES AND TREATMENT TACTICS OF ACUTE EXTERNAL HEMORRHOIDS IN OUTPATIENT AND POLYCLINIC CONDITIONS

D.A.Lomonosov, A.L.Lomonosov, S.V.Volkov\*, A.A.Golubev

Tver State Medical University,  
4 Sovetskaya str., Tver 170642, Russian Federation

### Abstract

**Purpose of the study.** The study of the current problems for acute external hemorrhoids (AEH) diagnosis and treatment from the point of view of a practicing ambulatory coloproctologist in the Tver region (based on an analysis of the clinical features of the disease, its course and the applied tactics of the coloproctologist) was made.

**Patients and methods.** A retrospective study with continuous series of 124 patients (2016–2017), using clinical and statistical research methods.

**Results.** Acute external hemorrhoids (AEH) is a painful formation that suddenly arises due to acute thrombosis of the external hemorrhoid plexus, located near the anus, mainly at 3, 5, 7 hours on the proctological dial, with a free space between the hemorrhoid and the mucous membrane of the anal canal. Patients with AEH turned to the ambulatory coloproctologist at a later date (on average 11.7 days after the onset of the disease), most often without pain or with slight pain in the anus, with mild and moderate severity of the disease. The main complications of AEH were necrosis and hemorrhoidal wall rupture with bleeding from it. Conservative treatment of patients with AEH was due to clinical guidelines of the Russian Coloproctologists Association (RCA); it was ineffective in 11.3% of patients, who underwent outpatient surgery. All patients with severe pain, high grades of AEH, were offered for hospitalization to the surgical department (including coloproctological), but they refused. Low operative activity and late surgery in patients with AEH, who applied to the polyclinic, were due to the fact that only 12 (9.7%) patients sought help within the first 72 hours of the onset of the disease, low severity of pain, as well as the patients refused the proposed operations.

**Conclusions.** The studied features of the outpatient coloproctologic service in AEH reveal the inadequate availability of system resources for patients, inappropriate informing the population with «mass-media» technologies; it makes difficulties to implement the recommendations of the RCA.

### Keywords:

acute external hemorrhoids, thrombosis of hemorrhoidal varices, perianal venous thrombosis, clinical data, pain, localization, stages, conservative treatment, operative treatment

### For citation

Lomonosov D.A., Lomonosov A.L., Volkov S.V., Golubev A.A. Clinical current features and treatment tactics of acute external hemorrhoids in outpatient and polyclinic conditions. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 144–153. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-13>

### For correspondence

Sergei V. Volkov – Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the hospital surgery department with a course of urology Tver State Medical University, Tver, Russian Federation.

Address: 4 Sovetskaya str., Tver 170642, Russian Federation

E-mail: [serg\\_korg@mail.ru](mailto:serg_korg@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8556-0557>

SPIN: 9557-3089, AuthorID: 921368

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

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

Received 01.02.2019, Review (1) 27.05.2019, Review (2) 28.10.2019, Accepted 24.06.2020

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В литературе до настоящего времени нет единства в определении понятия «острый геморрой» (ОГ). Часто используются термины: тромбоз наружных геморроидальных узлов с воспалением и без него, с некрозом узлов, тромбоз наружных и внутренних узлов, ущемленный внутренний геморрой, периаанальный венозный тромбоз (шифр по МКБ-10 K64.5), ограниченный периаанальный тромбоз с четкими границами узла, периаанальная гематома, изолированный тромбоз без хронического геморроя [1, 2].

Воробьев Г.И. и соавт. [3] описывают острый наружный геморрой (ОНГ) как компактное образование округлой формы до 3 см, с гладкой поверхностью, расположенное под эпидермисом кожи ануса. Острый тромбоз геморроидальных узлов может быть наружным и внутренним, но в 85% отмечается развитие комбинированного процесса [2]. Границей между внутренним и наружным геморроем является зубчатая линия [4]. Диагноз ОНГ устанавливают на основании острой анальной боли, наличия рядом с анальным отверстием образования синего цвета, выделения крови из ануса [2]. Для заболевания характерны постоянные боли в области заднего прохода без иррадиации. Боли усиливаются при акте дефекации, особенно у больных с запорами, нарушениями функции кишечника, после приема слабительных средств. Выявлена корреляция между размерами тромбированного узла и выраженностью болевого синдрома. Отмечено, что болевой синдром индивидуален для каждого человека — от невыносимого до незначительного [3]. Наиболее интенсивная боль у пациентов с ОНГ возникает в первые 24–48 ч от начала заболевания. После этого геморроидальный узел уменьшается в размерах, интенсивность боли снижается [5, 6]. Диагностика ОГ основана на сборе жалоб, анамнеза, объективном осмотре, визуальной оценке и пальпации геморроидального узла и окружающих тканей. Обследование позволяет определить степень ОГ, выявить кровопотерю и сопутствующую анемию, инфекционные осложнения (парапроктит, флегмону заднего прохода, сепсис и т.д.) [1, 2, 7]. К местным осложнениям ОНГ относят некроз стенки, прорыв содержимого геморроидального узла, кровотечение из наружных геморроидальных узлов. Вследствие давления тромба на стенку геморроидального узла в 30–35% случаев возникают ее некроз и самопроизвольная эвакуация тромба через образовавшийся дефект [6–8]. Выбор тактики лечения больных зависит от степени ОГ, наличия или отсутствия четких границ геморрои-

дального узла, выраженности болевого синдрома, интенсивности анального кровотечения, тяжести анемии, сроков обращения больных к колопроктологу [2]. Интенсивность боли является одним из показаний к проведению операции по поводу ОГ. Считается, что выполнение геморроидэктомии в первые три дня уменьшает болевой синдром [6]. Nyst J.F. [9] считает, что консервативное лечение ОГ неэффективно — не уменьшает боль. Автор применяет тромбэктомию или геморроидэктомию уже во время проведения амбулаторного приема, так как считает, что продолжительность операции занимает несколько минут, требует минимального операционного набора, но сразу приводит к облегчению. Показанием к операции в первые 48 ч от начала заболевания является нестерпимая боль. Ранняя операция является профилактикой эрозии и кровотечения из геморроидального узла [9]. Благодарный Л.А. сформулировал алгоритм лечения ОГ и рекомендует принимать решение о способе лечения в зависимости от степени тяжести заболевания, наличия или отсутствия четких границ геморроидального узла, количества рецидивов заболевания, выраженности анемии и анального кровотечения, оценки эффективности консервативного лечения [2]. Принципы лечения ОГ изложены в Клинических рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с острым и хроническим геморроем АКР [7]. Консервативное лечение ОГ заключается в назначении обезболивающих, тромболитических, противовоспалительных и флеботонических препаратов. Срочную операцию (тромбэктомию или удаление геморроидального узла) выполняют в сроки до 72 ч [7].

**Цель исследования:** изучить особенности клинической картины ОНГ и тактики колопроктолога на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи в условиях Тверского региона, представить актуальное отражение сегодняшнего состояния проблемы диагностики и лечения ОНГ глазами практикующего врача-проктолога амбулаторного звена.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты были обследованы колопроктологом поликлиники в период с августа 2016 по июнь 2017 гг. В исследование включены 124 последовательно обратившихся больных с ОНГ: 67 (54%) мужчин, 57 (46%) женщин (средний возраст пациентов составил  $39,0 \pm 1,3$  года); в среднем через  $11,7 \pm 1,6$  дня от начала заболевания. Оценка интенсивности боли как в период возникновения ОНГ (ретроспективно, имея в виду 1–2-е сутки заболевания), так и на момент обращения осуществля-

лась во время сбора анамнеза на приеме у колопроктолога при изучении жалоб больного. Для этого использовали типовую визуально-аналоговую шкалу [11], предварительно объяснив пациенту методологию исследования. Системный воспалительный ответ на возникновение ОНГ оценивали по клиническим критериям Синдрома Системного Воспалительного Ответа SIRS [10]. Наличие у больного постгеморрагической анемии определяли на основании клинических данных и анализа крови. Уделяли внимание срокам обращения больного с момента заболевания, поскольку от этого зависела тактика лечения [7].

Обследование пациентов проводили в положении больного на спине, с приподнятыми на подставки голенями. При осмотре и пальпации заднего прохода оценивали форму, консистенцию, размеры геморроидального узла, воспалительные изменения в нем и окружающих тканях, наличие свободного участка кожи между задним проходом и геморроидальным узлом, определяли локализацию по условному проктологическому циферблату. При осмотре геморроидальных узлов мы также обращали внимание на цвет образований, выделяя черный, белый, синий (с оттенками). У больных с ОНГ выполняли пальцевое ректальное исследование, аноскопию или ректороманоскопию (в зависимости от выраженности болевого синдрома и длительности заболевания).

Оценку степени тяжести тромбоза геморроидальных узлов осуществляли на основании критериев известных классификаций [2, 7], рассматривая их в относительном единстве. Первая (или легкая) степень тяжести ОГ характеризуется тромбозом узлов без воспаления и перианального отека окружающих тканей с четкими границами между узлами. При второй (средней) — отмечается тромбоз узлов с их воспалением, часто с перианальным отеком; в ряде случаев при выраженном воспалении

четкие границы между узлами могут отсутствовать. Третья (тяжелая) степень, наряду с вышеперечисленным, характеризуется переходом воспаления на подкожную клетчатку с отеком перианальной кожи, некрозом стенки узла и отсутствием четкой границы между узлами. К ОГ некоторые авторы относят профузное кровотечение из геморроидальных узлов; в нашем исследовании таких пациентов не было. Если наружный геморрой сочетался с внутренним, его расценивали как комбинированный ОГ. Пациенты были распределены нами на 3 группы в соответствии со степенью тяжести ОГ: к 1-й группе отнесены пациенты с 1-й, ко 2-й группе — со 2-й и к 3-й — с 3-й степенью тяжестью ОГ. Статистические расчеты основывались на ресурсах программы Microsoft Excel 2010.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сроки обращения пациентов с ОНГ за специализированной амбулаторно-поликлинической помощью к колопроктологу приведены в таблице 1.

Парадоксально, но большинство больных (90,3%) обратились к колопроктологу спустя 4 сут от начала заболевания (в среднем — через  $11,7 \pm 1,6$  дня). Позднюю обращаемость этих больных связываем с недостаточной информированностью пациентов о возможностях диагностики и лечения острого геморроя.

Изучена интенсивность болевого синдрома у пациентов с ОНГ (табл. 2) по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [11]. Выраженность болей в дебюте ОНГ оценивалась при сборе анамнеза заболевания (ретроспективно). Кроме того, проводилась оценка болевого синдрома на момент обращения за амбулаторной помощью с использованием ВАШ [12]. Следует отметить, что невыносимой (91–100%) интенсивности болевого синдрома отмечено не было ни у одного пациента.

**Таблица 1. Сроки обращения больных с ОНГ к колопроктологу**  
**Table 1. Terms of patient's with AEH treatment to a coloproctologist**

| Сроки первичного обращения больных с ОНГ к колопроктологу, сут /<br>Terms of primary treatment of patients with AEH to a coloproctologist, days | Абсолютное число больных<br>/ The total number of patients | %    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------|
| 1 - 3 / 1st - 3rd                                                                                                                               | 12                                                         | 9,7  |
| 4 - 7 / 4th - 7th                                                                                                                               | 47                                                         | 38,1 |
| 8 - 15 / 8th - 15th                                                                                                                             | 21                                                         | 16,9 |
| 16 - 30 / 16th - 30th                                                                                                                           | 11                                                         | 8,7  |
| Более 30 / more than 30                                                                                                                         | 33                                                         | 26,6 |
| Всего / Total of                                                                                                                                | 124                                                        | 100  |



**Таблица 2. Интенсивность боли у пациентов с ОНГ**  
**Table 2. Pain intensity in patients with AEH**

| Интенсивность боли /<br>Pain severity             | 1-2 сутки от начала заболевания / The first 1-2<br>days since the beginning of the disease |      | На амбулаторном приеме колопроктолога /<br>At the outpatient clinic of Coloproctology |     |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                   | Абсолютное число<br>больных / The total<br>number of patients                              | %    | Абсолютное число<br>больных / The total<br>number of patients                         |     |
| Боли нет (0 %) /<br>No pain (0%)                  | 13                                                                                         | 10,5 | Боли нет (0%) /<br>No pain (0%)                                                       | 13  |
| Слабая (1-30%) /<br>Weak pain (1-30%)             | 18                                                                                         | 14,5 | Слабая (1-30%) /<br>Weak pain (1-30%)                                                 | 18  |
| Умеренная (31-60%) /<br>Moderate pain<br>(31-60%) | 50                                                                                         | 40,3 | Умеренная (31-60%) /<br>Moderate pain<br>(31-60%)                                     | 50  |
| Сильная (61-90%) /<br>Severe pain (61-90%)        | 43                                                                                         | 34,7 | Сильная (61-90%) /<br>Severe pain (61-90%)                                            | 43  |
| Всего / total of                                  | 124                                                                                        | 100  | Всего / total of                                                                      | 124 |

**Таблица 3. Распределение больных с ОНГ по степени тяжести тромбоза геморроидальных узлов**  
**Table 3. The distribution of the patients with AEH according to the severity of the thrombosis hemorrhoids**

| Группы больных с ОНГ по степени тяжести тромбоза /<br>Groups of patients with AEH according to the severity of thrombosis | Абсолютное число больных /<br>The total number of patients | %    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------|
| Первая (лёгкая) / First (light)                                                                                           | 77                                                         | 62,1 |
| Вторая (средняя) / Second (middle)                                                                                        | 36                                                         | 29   |
| Третья (тяжёлая) / Third (severe)                                                                                         | 11                                                         | 8,9  |
| Всего / total of                                                                                                          | 124                                                        | 100  |

**Таблица 4. Локализация единичного пораженного наружного геморроидального узла по условному проктологическому циферблату**  
**Table 4. Localization of a single affected external hemorrhoid node according to the proctological dial**

| Локализация по условному проктологическому<br>циферблату (ч) / Localization by conditional<br>proctological dial (hour) | Абсолютное число больных /<br>Total number of patients | % от общего числа больных с<br>единичным узлом / % of the total<br>number of patients with a single node |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                       | 2                                                      | 2,6                                                                                                      |
| 2                                                                                                                       | 7                                                      | 9                                                                                                        |
| 3                                                                                                                       | 16                                                     | 20,8                                                                                                     |
| 4                                                                                                                       | 1                                                      | 1,3                                                                                                      |
| 5                                                                                                                       | 13                                                     | 16,8                                                                                                     |
| 6                                                                                                                       | 5                                                      | 6,5                                                                                                      |
| 7                                                                                                                       | 21                                                     | 27,3                                                                                                     |
| 8                                                                                                                       | 0                                                      | 0                                                                                                        |
| 9                                                                                                                       | 2                                                      | 2,6                                                                                                      |
| 10                                                                                                                      | 0                                                      | 0                                                                                                        |
| 11                                                                                                                      | 5                                                      | 6,5                                                                                                      |
| 12                                                                                                                      | 5                                                      | 6,6                                                                                                      |
| Всего / total of                                                                                                        | 77                                                     | 100                                                                                                      |

Полученные данные вновь парадоксально свидетельствуют о том, что начало заболевания пациенты переносят в домашних условиях, обращаясь к колопроктологу поликлиники позже, чаще с легкой болью или без нее.

Степень тяжести тромбоза геморроидальных узлов отражена в таблице 3.

Первая группа представлена 77 (62,1%) больными ОНГ с тромбозом изолированного единичного узла без его воспаления и отека (визуально — чаще синего цвета (рис. 1), что позволяло отмечать их расположение на условном проктологическом циферблате — они наиболее часто располагались на 3, 5 и 7 ч (табл. 4).

Вторую группу составили 36 (29%) больных ОНГ с изолированными образованиями, чаще белой

окраски с оттенками, которые были или множественными, или имели другую форму. У 21 (25,8%) больных они имели форму, напоминающую «параллелепипед» (рис. 2).

У 4 (3,2%) больных они были представлены множественными изолированными узлами с наличием границы между ними и напоминали «лепесток» (рис. 3).

Белый (светлый) цвет образований мы объясняем тем, что вследствие отека тканей над геморроидальным узлом последний четко не визуализируется. При выполнении операций у больных с образованиями в виде «параллелепипеда» под отечной кожей располагался геморроидальный узел, который часто сочетался с наличием подкожной гематомы.



Рис. 1. Внешний вид изолированного геморроидального узла при ОНГ (1-я группа больных)

Fig. 1. Appearance of an isolated hemorrhoid node in AEH (the 1st group of patients)



Рис. 2. Образование при ОНГ в форме, напоминающей «параллелепипед» (2 группа больных)

Fig. 2. Formation of AEH in a form resembling "parallelepiped" (the 2nd group of patients)



Рис. 3. Множественные изолированные образования в форме, напоминающей «лепесток» (2 группа больных)

Fig. 3. Multiple isolated formations in the form of a "petal" (the 2nd group of patients)



Рис. 4. Некроз стенки геморроидального узла у больного с ОНГ (3 группа больных)

Fig. 4. Necrosis of the hemorrhoid node wall in a patient with AEH (the 3rd group of patients)

Третью группу составили больные с местными осложнениями ОНГ (табл. 5, рис. 4, 5, 6, 7).

Вид проведенного лечения у пациентов с ОНГ представлен в таблице 6. Большинству больных с ОНГ проводилось амбулаторное консервативное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями АКР.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем исследовании медиана возраста пациентов оказалась несколько выше, а соотношение обоих полов — почти одинаковым. Большинство пациентов с ОНГ переносили первичный болевой синдром в домашних условиях и обращались

**Таблица 5. Осложнения у больных 3-й группы с ОНГ**  
**Table 5. Complications in patients of group 3 with AEN**

| Вид осложнения ОНГ / AEN complication type                                                                                                                                                    | Абсолютное число больных / The total number of patients | % от общего числа больных / % of the total number of patients |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Некроз стенки геморроидального узла (рис. 4) / Necrosis of the hemorrhoid node wall (Fig. 4)                                                                                                  | 4                                                       | 3,2                                                           |
| Рана в зоне геморроидального узла (с возможным инфицированием – рис. 5) / A wound in the area of the hemorrhoid node (with possible infection – Fig. 5)                                       | 3                                                       | 2,4                                                           |
| Разрыв стенки геморроидального узла с кровотечением (рис. 6) / Rupture of the hemorrhoid node wall with bleeding (Fig. 6)                                                                     | 3                                                       | 2,4                                                           |
| Комбинированный геморрой: ОНГ + некроз внутреннего геморроидального узла и кровотечение (рис. 7) / Combined hemorrhoids: AEN + necrosis of the internal hemorrhoid node and bleeding (Fig. 7) | 1                                                       | 0,8                                                           |
| Всего / total of                                                                                                                                                                              | 11                                                      | 8,8                                                           |

**Таблица 6. Виды лечения больных с ОНГ**  
**Table 6. Types of treatment of patients with AEN**

| Виды лечения / types of treatment                                                                      | Абсолютное число больных / The total number of patients | %    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------|
| Консервативное амбулаторное / Conservative outpatient                                                  | 109                                                     | 87,9 |
| Хирургическое амбулаторное / Surgical outpatient                                                       | 14                                                      | 11,3 |
| Перевод в стационар, комплексное лечение (рис. 7) / Transfer to a hospital, complex treatment (Fig. 7) | 1                                                       | 0,8  |
| Всего / total of                                                                                       | 124                                                     | 100  |



Рис. 5. Образование при ОНГ в форме, напоминающей «параллелепипед», с раной (3-я группа больных)

Fig. 5. Formation of AEN in a form resembling a "parallelepiped" with a wound (the 3rd group of patients)



Рис. 6. Разрыв стенки геморроидального узла с кровотечением (3-я группа больных)

Fig. 6. Rupture of the hemorrhoid node wall with bleeding (the 3rd group of patients)



к колопроктологу чаще с минимальным болевым синдромом в заднем проходе. Полученные нами результаты вполне соответствуют данным, показывающим, что боль у пациентов с ОНГ возникает в первые 24–48 ч от начала заболевания, после чего геморроидальный узел уменьшается в размерах, интенсивность боли снижается [5, 6]. У 77 (62,1%) больных 1-й группы геморроидальный узел был изолированным, единственным. В этой ситуации одиночный геморроидальный узел может располагаться в любой точке условного проктологического циферблата, но наиболее частыми оказались следующие локализации: у 27,3% пациентов — на 7 ч, у 20,8% пациентов — на 3 ч, у 16,8% больных — на 5 ч, что отчасти соответствует типичному расположению внутренних геморроидальных узлов (исключая случаи выявления пораженных наружных узлов на 5 ч). Изучение конкретной локализации образований у больных с ОНГ 2-й группы затруднено из-за множественности и формы узлов. У 11 (8,8%) больных 3-й группы выявлены осложнения ОНГ, однако они были локальными, не переходили на окружающие ткани; не было выраженного ответа на воспаление, значимого кровотечения, постгеморрагической анемии. Лечение этих пациентов также проводилось амбулаторно. Наш анализ амбулаторной помощи больным ОНГ показал, что у 123 (99,2%) больных 1–3-й групп проявления заболевания возможно и нужно лечить именно в этих условиях. У 6 (4,8%) больных отмечена сильная боль, но 5 (4%) больных с такой клинической картиной можно было лечить амбулаторно, консервативными или оперативными методами. Только 1 (0,8%) пациент 3-й группы нуждался в стационарном лечении (см. рис. 7) по комплексу причин.

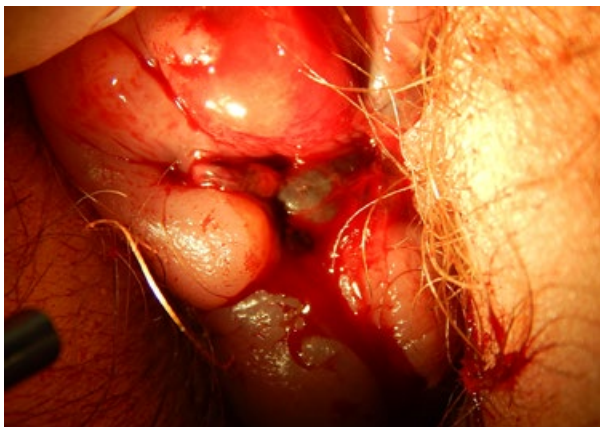


Рис. 7. Комбинированный геморрой: ОНГ без четких границ с некрозом внутреннего геморроидального узла и кровотечением из него (3 группа больных)

Fig. 7. Combined hemorrhoids: AEH without clear borders with necrosis of the internal hemorrhoid node and bleeding from it (the 3rd group of patients)

Необходимость разделения больных по степени тяжести можно продемонстрировать на примере исследования Чарышкина А. Л. и соавт. [13], целью которого являлась оценка консервативного лечения больных с ОГ. В этой работе больные с ОГ не были распределены по степени тяжести заболевания, что несколько затрудняет проведение оценки эффективности проделанной работы. При анализе литературных источников нами было отмечено, что степень ОНГ у пациентов стационара и поликлиники оказалась разной. Так, по данным Благодарного Л. А., только у 14% больных с ОГ, находившихся на стационарном лечении, отмечена легкая степень тяжести ОГ, у 20,9% — средняя. У большинства (65,1%) стационарных больных диагностировалась тяжелая степень ОГ [2].

Лечебная тактика амбулаторного колопроктолога отличается от таковой в стационаре и должна в первую очередь основываться на комплексной оценке статуса больных с ОНГ по 3 критериям: 1. общее состояние больного — оценивается по клиническим критериям SIRS с учетом наличия значимого кровотечения и анемии; 2. выраженность болевого синдрома оценивается с использованием ВАШ [11, 12]; 3. степени тяжести ОГ [2]. При оценке статуса наших больных с применением данного комплекса критериев тяжелого состояния пациентов отмечено не было.

Исследование показало, что на амбулаторный прием колопроктолога чаще приходят пациенты с легкой степенью ОНГ в периоде исхода заболевания (который четкого временного критерия не имеет). В то же время в стационар, по данным литературы, чаще обращаются пациенты с тяжелой или средней тяжестью ОНГ [2]. Очевидно, по этой причине 109 (87,9%) амбулаторных больных с ОНГ лечились консервативно в соответствии с клиническими рекомендациями АКР [7]. В то же время многие авторы рекомендуют выполнять операции по поводу ОГ больным с изолированным тромбозом без воспалительного компонента и периаанального отека, с сильной и нестерпимой болью, профузными кровотечениями в сроки 48–72 ч с момента начала заболевания [2, 6–9]. В нашем исследовании у 14 (11,3%) пациентов консервативное лечение ОНГ было неэффективным. Этим больным было выполнено иссечение геморроидального узла в сроки позже 72 ч от начала заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В большинстве случаев пациенты ОНГ — это люди трудоспособного возраста, обращающиеся в среднем через 11,7 дня после возникновения заболевания. Основными являются жалобы на на-

личие мало- или безболезненного образования в заднем проходе. В большинстве случаев регистрируется легкая или средняя тяжесть заболевания, геморроидальные узлы чаще локализуются на 3, 5, 7 ч ректального циферблата. Это связано с преобладанием на амбулаторном приеме пациентов с легкой и средней тяжестью ОНГ, с отсутствием или умеренной болью в анусе, редкими,

малоинтенсивными анальными кровотечениями без анемии, поздней обращаемостью пациентов. Основным методом лечения больных с ОНГ в поликлинике — консервативный (в соответствии с рекомендациями АКР). Геморроидэктомию выполняли позже 72 ч от начала заболевания в случаях безуспешного консервативного лечения, при частых рецидивах заболевания.

#### Участие авторов:

Ломоносов Д.А. — сбор, анализ и интерпретация клинических данных, ассистенция на операциях, подготовка статьи.

Ломоносов А.Л. — концепция и дизайн исследования, выполнение операций, написание текста, обработка материала.

Волков С.В. — написание текста, техническое редактирование, подготовка иллюстраций.

Голубев А.А. — научное редактирование в рамках осуществляемого кафедрой госпитальной хирургии многоуровневого проекта, анализ и оформление библиографии.

#### Authors contribution:

Lomonosov D.A. — collection, analysis and interpretation of clinical data, assistance in operations, preparation of articles.

Lomonosov A.L. — concept and design of the research, performing operations, writing the text, processing the material.

Volkov S.V. — writing the text, technical editing, preparation of illustrations.

Golubev A.A. — scientific editing within the multi-level project carried out by the Department of hospital surgery, analysis and design of the bibliography.

#### Список литературы

1. Благодарный Л.А. Выбор медикаментозной терапии геморроя. Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2013; (2): 35–38.
2. Благодарный Л.А. Осложненный геморрой: диагностика и лечение. Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия. 2015; (3–4): 29–34
3. Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А., Благодарный Л.А. «Геморрой», 1 издание, Москва; 2002, 188 с.
4. Шелыгин Ю.А., Титов А.Ю., Абрицова М.В. Модифицированная Классификация Внутреннего Геморроя. Колопроктология. 2015; (2(52)): 4–10.
5. Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. World J Gastroenterol. 2015 Aug 21; 21(31): 9245–9252. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i31.9245>
6. Lohsiriwat V. Anorectal emergencies. World J Gastroenterol. 2016 Jul 14; 22(26): 5867–5878. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i26.5867>
7. Клинические рекомендации. Колопроктология. Под ред. Ю.А. Шелыгина. ГЭОТАР-Медиа, 2015, 528 с.
8. Mott T, Latimer K, Edwards C. Hemorrhoids: Diagnosis and Treat-

- ment Options. Am Fam Physician. 2018 Feb 1; 97(3): 172–179.
9. Nyst JF. Hemorrhoidal thrombosis: treatment at the consulting room. Rev Med Brux. 2015 Sep; 36(4): 278–280
10. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010, 352 с.
11. Бывальцев В.А., Белых Е.Г., Алексеева Н.В., Сорокиных В.А. Применение шкал и анкет в обследовании пациентов с дегенеративным поражением поясничного отдела позвоночника: методические рекомендации. ФГБУ «НЦПВХ» СО РАМН. Иркутск, 2013, 32 с.
12. Есин Р.Г., Есин О.Р., Ахмадеева Г.Д., Салихова Г.В. Оценка боли по ВАШ расшифровка. Методы объективизации болевого синдрома. Доступно по: <https://kzn-kpatp9.ru/ocenka-boli-po-vash-rasshifrovka-metody-obektivizacii-bolevogo/>
13. Чарышкин А.Л., Исаев А.А., Глушенко Л.В. Оценка результатов консервативного лечения острого геморроя. Колопроктология, 2013; (3(45)): 26–29.

#### References

1. Blagodarnyi LA. Choice of medication for hemorrhoids. Surgery. Appendix to the journal Consilium Medicum. 2013; (2): 35–38. (In Russian).
2. Blagodarnyi LA. Complicated hemorrhoids: diagnosis and treatment. Hospital-replacing technologies: Ambulatory surgery. 2015; (3–4): 29–34. (In Russian).
3. Vorob'ev GI, Shelygin YuA, Blagodarnyi LA, «Gemorroi», 1 edition, Moskva, 2002, 188 p. (In Russian).
4. Shelygin YuA, Titov AY, Abritsova MV. Modified classification of haemorrhoids. Koloproktologiya. 2015; (2(52)): 4–10. (In Russian).
5. Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: A coloproctol-

- ogist's view. World J Gastroenterol. 2015 Aug 21; 21(31): 9245–9252. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i31.9245>
6. Lohsiriwat V. Anorectal emergencies. World J Gastroenterol. 2016 Jul 14; 22(26): 5867–5878. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i26.5867>
7. Clinical recommendations. Coloproctology. Ed by. Yu. A. Shelygina. GEOTAR-Media, 2015, 528 p. (In Russian).
8. Mott T, Latimer K, Edwards C. Hemorrhoids: Diagnosis and Treatment Options. Am Fam Physician. 2018 Feb 1; 97(3): 172–179.
9. Nyst JF. Hemorrhoidal thrombosis: treatment at the consulting room. Rev Med Brux. 2015 Sep; 36(4): 278–280.



10. Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment: Practical guide. Ed. By V.S. Savelyev, B. R. Gelfand. Moscow: Medical information Agency, 2010, 352 p.
11. Byval'tsev VA, Belykh EG, Alekseeva NV, Sorokovikov VA. Application of scales and questionnaires in the examination of patients with degenerative lesion of the lumbar spine: methodological recommendations. FGBU "NTsRVKh" SO RAMN, Irkutsk, 2013, 32 p. (In Russian).
12. Esin RG, Esin OR, Akhmadeeva GD, Salikhova GV. Otsenka boli po VASh rasshifrovka. Metody ob"ektivizatsii bolevogo sindroma. (In Russian). Available at: <https://kzn-kpatp9.ru/ocenka-boli-po-vash-rasshifrovka-metody-obektivizatsii-bolevogo/>
13. Charyshkin AL, Isaev AA, Glushhenko LV. Results of conservative treatment for thrombosed hemorrhoids. Koloproktologiya. 2013; (3(45)): 26–29. (In Russian).

#### Информация об авторах:

Ломоносов Денис Андреевич – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тверь, Российская Федерация. SPIN: 6713-4972, AuthorID: 937762

Ломоносов Андрей Лотович – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тверь, Российская Федерация.

Волков Сергей Владимирович\* – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тверь, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8556-0557>, SPIN: 9557-3089, AuthorID: 921368

Голубев Александр Александрович – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тверь, Российская Федерация.

#### Information about authors:

Denis A. Lomonosov – Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the hospital surgery department Tver State Medical University, Tver, Russian Federation. SPIN: 6713-4972, AuthorID: 937762

Andrei L. Lomonosov – Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the hospital surgery department Tver State Medical University, Tver, Russian Federation.

Sergei V. Volkov\* – Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the hospital surgery department Tver State Medical University, Tver, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8556-0557>, SPIN: 9557-3089, AuthorID: 921368

Aleksandr A. Golubev – Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the hospital surgery department Tver State Medical University, Tver, Russian Federation.



## КОМБИНИРОВАННЫЕ ОБШИРНЫЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ – КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Д.В.Сидоров<sup>1\*</sup>, М.В.Ложкин<sup>1</sup>, Л.О.Петров<sup>2</sup>, А.Г.Исаева<sup>2</sup>, М.С.Гусакова<sup>1</sup>

1. МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
2. МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249035, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

### Резюме

На сегодняшний день основной радикальный метод лечения больных гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) — резекция печени. Кандидатами для хирургического лечения являются пациенты с сохранной функцией печени (Child-Pugh A класс), без поражения магистральных сосудов и отдаленных метастазов. Выполнение гемигепатэктомии сопряжено с высоким риском развития послеоперационной печеночной недостаточности при наличии таких отягчающих факторов, как портальная гипертензия, цирроз, тромбоз воротной вены, что приводит к преждевременному отказу от оперативного вмешательства. Современные рекомендации, основываясь на результатах рандомизированных исследований, для таких пациентов предлагают системную терапию, несмотря на отсутствие убедительных данных о ее эффективности в таких клинических ситуациях. Представленные наблюдения могут свидетельствовать об оправданности выбора расширенной гемигепатэктомии в качестве лечения гепатоцеллюлярного рака С стадии BCLC классификации.

### Ключевые слова:

гепатоцеллюлярная карцинома, гемигепатэктомия, классификация BCLC, цирроз, тромбоз воротной вены, прогноз

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Петров Л.О., Исаева А.Г., Гусакова М.С. Комбинированные обширные резекции печени у больных местнораспространенным гепатоцеллюлярным раком – клинические случаи. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 154-163. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-14>

### Для корреспонденции

Сидоров Дмитрий Владимирович – д.м.н., руководитель отделения абдоминальной онкологии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3  
E-mail: [dvsidorov\\_65@mail.ru](mailto:dvsidorov_65@mail.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8282-9351>  
SPIN: 1670-3690, AuthorID: 642999

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

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

Получено 13.08.2019, Рецензия (1) 03.02.2020, Рецензия (2) 01.03.2020, Принята к печати 24.06.2020

## COMBINED EXTENSIVE LIVER RESECTIONS IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED HEPATOCELLULAR CANCER –CLINICAL CASES

D.V.Sidorov<sup>1\*</sup>, M.V.Lozhkin<sup>1</sup>, L.O.Petrov<sup>2</sup>, A.G.Isaeva<sup>2</sup>, M.S.Gusakova<sup>1</sup>

1. P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation
2. A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

### Abstract

Currently the main way of curable treatment of hepatocellular carcinomas (HCC)\* is a liver resection. Candidates for surgery are patient with good score of liver function (Child-Pugh A group), without destruction of great vessels and distant metastases. Hemihepatectomy is associated with a high risk of postoperative liver failure (including portal hypertension, cirrhosis, portal vein thrombosis). This reason leads to premature failure of the operation. According to current clinical guidelines, system therapy is more suitable, despite of the lack of reliable data on its effectiveness in such clinical situations. The presented cases may support the selection of advanced hemihepatectomy as a treatment for hepatocellular cancer C stage BCLC classification.

### Keywords:

hemihepatectomy, hepatocellular carcinoma, BCLC classification, cirrhosis, portal vein thrombosis, prognosis

### For citation

Sidorov D.V., Lozhkin M.V., Petrov L.O., Isaeva A.G., Gusakova M.S. Combined extensive liver resections in patients with locally advanced hepatocellular cancer – clinical cases. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 154-163. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-14>

### For correspondence

Dmitrii V. Sidorov – Dr. Sci. (Med.), head of the department of abdominal oncology, P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre  
Address: 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation  
E-mail: [dvsidorov\\_65@mail.ru](mailto:dvsidorov_65@mail.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8282-9351>  
SPIN: 1670-3690, AuthorID: 642999

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

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

Резекции печени остаются стандартным методом лечения первичных или вторичных опухолей печени и обеспечивают лучшую общую и безрецидивную 5-летнюю выживаемость по сравнению с консервативными методами лечения (в пределах 46–69,5% и 23–56,3% соответственно) [1, 2]. Но только в 10–20% случаев гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) возможно осуществить хирургическое лечение [3]. Пациенты с нормальной функцией печени и отсутствием паренхиматозных заболеваний могут переносить удаление 70–80% паренхимы печени при условии сохранения адекватного кровоснабжения. Отношение остаточного объема к общему объему органа должно быть не менее 20–25% при нормальной функции печени и более 50% у пациентов с циррозом (Child-Pugh A класс) [4].

Наиболее распространенной формой первичного рака печени является ГЦК. Как правило, эта опухоль сопряжена с множеством гетерогенных факторов, которые влияют на выбор лечебной стратегии [5]. Согласно данным национального реестра раковых заболеваний Кореи, за период с 2008 по 2010 гг. 62,2% случаев гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) ассоциировано с инфицированием вирусом хронического гепатита В (HBV) и 10,4% — вирусом гепатита С (HCV) [3]. Цирроз, метаболический синдром, наряду с вирусными гепатитами, являются основными факторами риска развития данного вида опухоли. Как правило, заболевание выявляется поздно, и медиана выживаемости после постановки диагноза составляет примерно от 6 до 20 мес. Идеальный пациент для хирургического лечения ГЦК — тот, у которого есть один опухолевый узел ГЦК, который не выходит за пределы паренхимы, и при этом отсутствуют рентгенологические признаки инвазии в сосудистую сеть печени, нет признаков портальной гипертензии и цирроза [6].

Выводы многих исследований показывают, что размер злокачественного новообразования печени связан с исходом заболевания. Большинство авторов считают, что роль резекции печени при ГЦК размером более 10 см остается неясной. Например, результаты исследования Roop R. T. и соавт., опубликованные в 2002 г., сообщают о худшей общей 5-летней (медиана 18,8 мес против 62,8 мес,  $p<0,001$ ) и безрецидивной выживаемости (медиана 5,5 мес против 25,4 мес,  $p<0,001$ ) у пациентов в группе с размером ГЦК более 10 см. Медиана выживаемости пациентов после резекции печени с одиночным очагом ГЦР размером более 10 см без макроскопической венозной инвазии составила 38,0 месяцев [6].

В противоположность этой работе в 2005 г. Liao и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором изучалось влияние резекции печени при

большой (>10 см) ГЦК. Медиана общей выживаемости при большой ГЦК (>10 см) составила 32 мес, а общая 5-летняя выживаемость — 33%, при опухолях размером 10 см или менее — 40 мес и 39% соответственно ( $p=0,56$ ). В обеих исследуемых группах большинство рецидивов произошло в течение 2 лет после частичной гепатэктомии [7].

Вывод, к которому пришли обе группы исследователей, что резекция печени у пациентов с ГЦК размером более 10 см эффективна и может быть безопасна при качественном отборе пациентов для хирургического лечения [6, 7]. Несмотря на то что субклинические микрометастазы и инвазия сосудов из первичной опухоли чаще сопровождают большие ГЦР, что повышает риск развития рецидива после резекции, пациенты все равно выигрывают от хирургического лечения [8].

Гемипатэктомия все еще сопровождается значительным количеством осложнений и смертностью.

Необходимость клинической классификации, которая может объединить прогностические предикторы и алгоритмы лечения, привела к созданию системы стадирования «Barcelona Clinic Liver Cancer» (BCLC) Llovet и коллегами в 1999 г. [2]. BCLC была разработана на основе результатов рандомизированных клинических и когортных исследований и является общепринятой системой стадирования для прогнозирования и определения тактики лечения.

Рассмотренные в данной работе клинические примеры относятся к стадии C, критериями которой являются инвазия в портальную вену, внепеченочное распространение опухоли, сохранная функция печени, ECOG 1–2. Текущие рекомендации AASLD/EASL при таком объеме поражения — это таргетная терапия [9]. Сорафениб был установлен в качестве стандартной системной терапии первой линии ГЦК. В исследовании III фазы SHARP сорафениб улучшал выживаемость по сравнению с плацебо, препарат обеспечивает пользу для выживания во всех подгруппах пациентов [10]. В исследовании эффективности терапии сорафенибом при ГЦК с внепеченочным распространением (Sohn W. и соавт.) сообщается о продлении выживаемости у таких пациентов. При этом медиана продолжительности без прогрессирования и общей выживаемости на фоне терапии сорафенибом составила 2,5 и 9,6 мес соответственно [11]. Однако эти показатели трудно назвать удовлетворительными.

На сегодняшний день в литературе сообщается об ограниченном опыте выполнения гемигепатэктомии у пациентов с фиброзом или циррозом, экстрапеченочным распространением. Несмотря на технические достижения и большой опыт резекции печени специализированных центров, по-прежнему

му сохраняются бремя относительно высокого уровня послеоперационных осложнений (4,09–47,7%) и смертности (0,24–9,7%). Общие пострезекционные осложнения включают лихорадку, кровоизлияние, холерею, печеночную недостаточность, плевральный выпот и поддиафрагмальный абсцесс [10]. Эти проблемы тесно связаны с хирургическими манипуляциями, анестезией, предоперационной оценкой и подготовкой, а также послеоперационным наблюдением и лечением. Пострезекционная печеночная недостаточность — опасное осложнение после резекции печени и основная причина периоперационной смертности [12]. Стоит отметить, что тромбоз портальной вены также является частым осложнением ГЦК. На этом фоне у пациентов с ГЦР может быть снижение функции печени, меньшая толерантность к лечению и худший прогноз, чем у пациентов без тромбоза воротной вены [13, 14]. Западные и некоторые азиатские руководства тромбоз портальной вены считают противопоказанием для хирургического лечения и рекомендуют только паллиативное лечение сорафенибом или другими системными агентами в соответствии с рекомендациями [15].

В последние годы спектр вариантов лечения ГЦК расширился. Представленные наблюдения являются одними из примеров в доступной литературе, которые свидетельствуют об оправданности выполнения расширенной гемигепатэктомии с вовлечением в опухолевый процесс окружающих органов и тканей, на фоне портальной гипертензии и тромбоза воротной вены.

#### Описание клинического случая

**Пациент Ш., 35 лет**, наблюдается в МНИОИ им. П.А.Герцена с июля 2011 г. Считает себя больным более 2 лет. Длительно страдал от дискомфорта в верхних отделах живота, неустойчивого стула, за год потерял в весе 10 кг, к врачу не обращался. В поликлинике МНИОИ при первичном обращении выполнено УЗИ надключичных областей, печени (биопсия), брюшной полости, забрюшинного пространства (29.07.11 г.) — эхографическая картина патологического образования левой доли печени с поражением S2 и S3 сегментов, неправильной формы гиперэхогенной, гетерогенной структуры размером до 150 мм, лимфатические узлы печеночно-двенадцатиперстной связки увеличены до 12 мм.

По результатам морфологического исследования биопсийного материала печени: инфильтративный рост рака солидного строения, возможно, гепатоцеллюлярного. Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами: CK-20, CK-7, CK-8, AFP, PЭА, синаптофизин, хромогранин А, TTF 1, CK-N —

отрицательно. Реакция с CK-18 положительная в клетках опухоли, гепатоцит — слабоположительная в части клеток опухоли. Заключение: иммунофенотип более всего соответствует ГЦК.

Установлен диагноз: ГЦР IIIB стадии T4N1M0. По решению междисциплинарного консилиума больному предложено хирургическое лечение в объеме левосторонней гемигепатэктомии. Пациент госпитализирован в абдоминальное отделение института 18.08.2011 г. для реализации плана лечения.

При предоперационном обследовании при компьютерной томографии органов брюшной полости от 25.08.2011 печень увеличена в размере за счет опухолевого образования, вовлекающего паренхиму I, II, III, IV сегментов с признаками инвазии в паренхиму V сегмента, неоднородной структуры с зонами распада и общими размерами до 23×12 см, распространяющегося в ворота печени, на круглую связку, подрастающего к средней и правой печеночной венам. Левая печеночная артерия прослеживается на всем протяжении в толще опухоли. Данное образование интимно прилежит (подрастает) к стенке желудка по малой кривизне, к стенке нисходящей части двенадцатиперстной кишки, инфильтрирует диафрагму слева, подрастает к капсуле верхней поверхности селезенки, на уровне хвостатой доли плотно прилежит и отдавливает нижнюю полую вену. В проекции развилки воротной вены визуализируется кистозное образование 21×19 мм. Внутри- и внепеченочные протоки не расширены. Селезеночная вена не расширена. Остальные системы органов без видимой патологии.

01.09.2011 выполнено хирургическое лечение: расширенная левосторонняя гемигепатэктомия, сегментэктомия S1 с резекцией левого купола диафрагмы, спленэктомия, регионарная лимфаденэктомия, тромбэктомия из воротной вены, гепатикостомия. Выполнен двухподреберный доступ типа «мерседес». При ревизии брюшной полости: вся левая доля печени с переходом на правую представлена массивным опухолевым образованием размерами 30×20×15 см с массивным выходом процесса на висцеральную поверхность печени. Опухоль прорастает левый купол диафрагмы, подрастает к верхнему полюсу селезенку и желудку в районе малой кривизны и дна. По ходу гепатодуоденальной связки конгломерат увеличенных лимфатических узлов. Обращают на себя внимание большое количество крупных и извитых вен, локализующихся в области ворот печени, а также увеличенные вены малого и большого сальника, что говорит о явлениях портальной гипертензии. Признаков диссеминации по висцеральной и париетальной брюшине не выявлено. При интраоперационном



УЗИ массивный опухолевый конгломерат левой доли печени с переходом на S8 и S5 и переходом на S1. Левая и средняя печеночные вены в опухолевом конгломерате. Правая печеночная вена отдельным стволом впадает в нижнюю полую вену без признаков вовлечения в опухолевый процесс. Дополнительно диагностировано наличие тромба в воротной вене на уровне бифуркации. Левая воротная вена находится в опухолевом конгломерате. Учитывая молодой возраст пациента, общее сохранное состояние, решено предпринять попытку хирургического лечения. Намечены границы резекции в пределах здоровых тканей, а также размечен ход правой печеночной вены. Мобилизована правая доля печени с пересечением коротких печеночных вен. Произведены холецистэктомия, лимфаденэктомия в области гепатодуоденальной связки. При этом отмечена выраженная кровоточивость варикозно расширенных вен. Кровотечение с большими трудностями остановлено с помощью прошивания и коагуляции. С большими техническими трудностями удалось дифференцировать элементы гепатодуоденальной связки. При этом пальпаторно определяется плотный опухолевый узел в просвете воротной вены и в районе бифуркации последней. Произведено пересечение и лигирование левой печеночной артерии. Пульсация правой печеночной артерии удовлетворительная. Выделен и взят на держалку холедох. Последний диаметром около 0,4 мм, отмечено поступление желчи из точечного дефекта. Холедох ушит отдельными узловыми швами монокрилом 4.0 с предварительной установкой дренажа через пузырьный проток. Мобилизована воротная вена до уровня бифуркации. Произведено пересечение левой ветви воротной вены, через венотомическое отверстие произведена тромбэктомия из воротной вены: удален опухолевый сгусток диаметром около 5 см, отмечено наличие адекватного кровотока из проксимального и дистального участка воротной вены. Дефект ушит атрауматической нитью Пролен 5.0. Таким образом, полностью выделены и сохранены элементы правого гиссонова пучка. Левая доля печени неподвижна. Произведено пересечение малого сальника, при этом также отмечено выраженное кровотечение из варикозно расширенных вен. Произведена резекция левого купола диафрагмы отступя 2 см от зоны прорастания, единым блоком с фрагментом диафрагмы произведена спленэктомия. Частично острым и тупым путем произведено разделение между опухолевым узлом и стенкой желудка. После выполненной мобилизации опухоль приобрела определенную подвижность, что позволило частично мобилизовать первый сегмент печени с пересечением коротких

печеночных вен от нижней полую вены. По намеченной ранее линии начато разделение паренхиматозных структур печени при помощи водоструйного диссектора и ультразвукового скальпеля. Крупные венозные структуры и элементы гиссоновых капсул перевязаны с прошиванием. Во время резекционного этапа, также как и во время мобилизации, отмечена выраженная кровоточивость тканей, с трудом поддающаяся гемостазу, что потребовало дополнительного использования радиочастотного аблятора. Произведено пересечение печени на границе между правым латеральным и срединными сегментами правой доли печени с визуальным контролем правой печеночной вены. Средняя и левая печеночные вены пересечены после предварительного бокового отжатия нижней полую вены. Дефект в нижней полую вене ушит проленом 5.0. Опухолевый конгломерат удален единым блоком. После удаления препарата отмечено выраженное кровотечение с резецированной поверхности правой доли печени и из дефектов нижней полую вены. С большими техническими трудностями удалось остановить кровотечение с помощью прошивания, гемостатических пленок и использования факторов свертывания крови. Дефект в диафрагме ушит отдельными узловыми швами с предварительным дренированием левой плевральной полости. Оставшаяся часть печени (около 30%) нормального цвета, проконтролированы пульсация правой печеночной артерии и проходимость правой ветви воротной вены. Установлены дренажи: слева в поддиафрагмальное пространство, справа верхний — правое поддиафрагмальное пространство и нижний — подпеченочное пространство. Через отдельный разрез в правом подреберье выведена гепатикостома.

Продолжительность операции составила 9 ч 45 мин. Объем кровопотери 21,500 л. Проводились гемотрансфузия и внутривенная инфузия под контролем лабораторных показателей крови: свежемороженая плазма — 6,524 л, эритроцитарная масса — 3,505 л, инфузионные растворы — 15,366 л. На 5-е сутки после операции переведен из отделения реанимации и интенсивной терапии в профильное отделение.

Послеоперационный период был осложнен пострезекционной транзиторной печеночной недостаточностью (оценивалось по критерию 50/50), гипокоагуляцией, тромбоцитопенией до  $31 \times 10^9/\text{л}$ , тромбинемией и недостатком антитромбина, анемией. В связи с чем проводилась гемотрансфузия свежемороженой плазмы, эритроцитарной массы, а также введение тромбоконцентрата. В лабораторных анализах на 5-е сутки общий билирубин 128,14 мкмоль/л, с процентным соотношением

прямого билирубина к непрямому 78%:22%, протромбиновый индекс 20 с, международное нормализованное отношение 2,1. Нарушения были скорректированы на 7-е сутки после операции.

С 8-х суток уровни билирубина и печеночных ферментов начали стойко снижаться. При УЗ-контроле органов брюшной полости и плевральных полостей на 14-е сутки после операции — данных за наличие внутрипеченочного холестаза нет. Кровоснабжение печени адекватное. В брюшной полости и в левом плевральном синусе умеренное количество реактивного выпота, не требующего дополнительного дренирования. На 25-е сутки уровень общего билирубина составил 36,2 мкмоль/л, соотношение связанного билирубина к свободному 65%:35% соответственно. Печеночные ферменты незначительно повышены. Гипопротеинемия, гипоальбуминемия, анемия умеренной степени были ликвидированы к концу госпитализации. Показатели системы гемостаза в пределах нормальных значений. Пациент был выписан на 30-е сутки с дренажом, установленным к зоне резекции (общий билирубин крови 24,4 мкмоль/л). Из зоны резекции печени длительно сохранялось отделяемое с примесью желчи, к моменту выписки до 100 мл в сутки, удален на 10-е сутки амбулаторного наблюдения.

Морфологическое исследование операционного материала: в ткани печени низкодифференцированный ГЦР с инвазией сосудов, опухолевыми эмболами в сосудистых щелях. Опухоль инфильтрирует фрагмент левого купола диафрагмы на всю толщу, без достоверных признаков выхода за ее пределы, врастает в ткань селезенки, подрастает, сдавливает и врастает в крупные кровеносные сосуды и желчные протоки ворот печени. В крае резекции ткани печени (по хвостатой доле) — структуры опухоли. В двух лимфатических узлах — без метастазов. Тромб воротной вены (неопухолевой природы). Желчный пузырь обычного строения.

Согласно решению консилиума, в онкологическом диспансере по месту жительства пациенту проведено 6 курсов адъювантной химиотерапии по схеме GemOx (гемцитабин+оксалиплатин).

Пациент на момент написания статьи жив, без признаков рецидива и прогрессирования, находится под динамическим наблюдением. При контрольном обследовании от 13 февраля 2019 г. по данным УЗИ надключичных областей, брюшной полости, забрюшинного пространства — без признаков патологии. Правая доля печени не увеличена, с ровными контурами, внутрипеченочные сосуды и протоки не расширены. Паренхима печени диффузно гетерогенная, на этом фоне дополнительных патологических образований не визуализируется. В дру-

гих областях брюшной полости и забрюшинном пространстве (в том числе парааортальной и подвздошных областях), в пахово-подвздошных областях — без видимой очаговой патологии и увеличенных лимфатических узлов.

Период наблюдения пациента от момента операции составил 90 месяцев.

**Пациент С., 55 лет.** При обследовании по месту жительства выявлено опухолевое образование левой доли печени. В январе 2017 г. самостоятельно обратился в МНИОИ, где был дообследован — А-фетопротеин 680,66 МЕ/мл. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, органов брюшной полости, забрюшинного пространства (рис. 1 А, 1 В, 1 С) — печень с неровными контурами, правая доля увеличена (краниокаудальный размер до 200 мм, плотность в пределах нормы), практически левая доля (за исключением фрагмента S4a и гипертрофированного S1) представлена гигантским интенсивно кровоснабжаемым солидным образованием неправильной формы, с неровными и достаточно четкими контурами, неоднородной структурой (участки распада), наибольшими аксиальными размерами до 240×140 мм, краниокаудальный размер до 310 мм, умеренно неравномерно накапливающим контрастное вещество по периферии (см. рис. 1 А).

Опухоль прорастает левую ветвь портальной вены в области ее бифуркации и дистальнее в проекции S4a/S2; распространяется в левые отделы брюшной полости, деформируя переднюю брюшную стенку, смещает и сдавливает желудок и петли кишечника дорзально без убедительных признаков подрастания к ним (рис. 1 В, 1 С). Абдоминальный сегмент пищевода сдавлен между ножек диафрагмы. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь деформирован, сдавлен, в просвете конкремент диаметром 15 мм. Отмечается аномалия развития печеночных артерий — замещающая правая печеночная артерия от верхней брыжеечной артерии и добавочная левая печеночная артерия от левой желудочной артерии (тип 8 по N. Michels). Портальная вена расширена до 21 мм, селезеночная — до 14 мм. В брюшной полости по периферии объемного образования отмечены множественные извитые ветвящиеся сосуды, впадающие в воротную вену. По передней поверхности печени, вдоль большого сальника и в малом тазу — жидкость. В воротах печени — единичные лимфатические узлы до 8 мм по короткой оси, парааортально слева единичные — лимфатические узлы до 10 мм. При УЗИ органов брюшной полости с волюмометрией: опухолево не изменен-

ная правая доля печени с выраженными диффузными изменениями паренхимы (нельзя исключить мелкоузловой цирроз) с единичными гиперэхогенными включениями по типу гемангиом/участков фиброза размерами до 4–8 мм. Правая печеночная вена — без особенностей. Средняя печеночная вена визуализируется на небольшом протяжении (на уровне впадения в нижнюю полую вену (НПВ)), дистальнее визуализировать не удастся. Ориентировочный объем правой доли 850 куб. см. Измерить объем левой доли невозможно — занимает 2/3 брюшной полости. Биопсия с последующим гистологическим исследованием не производилась в связи с участками некроза и повышенной васкуляризацией. Также выполнялись функциональная оценка, метацетиновый дыхательный тест, ICG-тест и сцинтиграфия. По результатам всех оценочных тестов отмечалось умеренное снижение функциональных резервов печени.

Установлен диагноз: первичный рак печени cT4N0M0. Пациент обсужден на междисциплинарном консилиуме от 03.03.17 при участии хирургов, химиотерапевтов, радиотерапевтов: учитывая солитарное образование в печени, отсутствие данных за его нерезектабельность, данных за другую очаговую патологию, рекомендовано хирургическое лечение в объеме левосторонней гемигепатэктомии.

21.03.17 выполнена операция: левосторонняя гемигепатэктомия, холецистэктомия, резекция поперечной ободочной кишки, субтотальная резекция большого сальника.

В условиях мультимодальной анестезии с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) выполнена лапаротомия по типу «мерседес». В брюшной

полости — гигантская опухоль левой доли печени размерами до 50×40×30 см, вовлекающая поперечную ободочную кишку, большой сальник (рис. 2). В брюшной полости 1,5 л прозрачного выпота, диссеминации не выявлено. Другой очаговой патологии в доступных ревизии отделах брюшной полости не выявлено. Решено выполнить вмешательство в указанном объеме.

Со значительными трудностями, связанными с размерами опухоли, произведена мобилизация правой доли печени. Рассечены круглая, серповидная, венечная связки. Выделены под- и надпеченочные отделы нижней полой вены. Выделены гилусные элементы. После пересечения и лигирования пузырных артерий и протока выполнена типичная холецистэктомия от шейки. Выполнена лимфаденэктомия ворот печени. Выделены и взяты на турникеты две левые печеночные артерии, отходящие от общей печеночной и левой желудочной артерий, левая ветвь воротной вены, левый печеночный проток. Проконтролирована пульсация собственной печеночной артерии. Пробное пережатие гилусных элементов. Наметила линия демаркации, соответствующая объему левосторонней гемигепатэктомии. Последовательно пересечены, лигированы с прошиванием левые печеночные артерии, левая ветвь воротной вены и левый долевого проток. После разметки границ резекции по намеченной линии диссекции начато разделение паренхимы печени. Гемостаз прошиванием, коагуляцией, применением гармонического скальпеля, ультразвукового диссектора, коагулятора. В условиях интермиттирующего маневра Прингла (суммарно 35 мин) произведено разделение паренхимы. После завер-

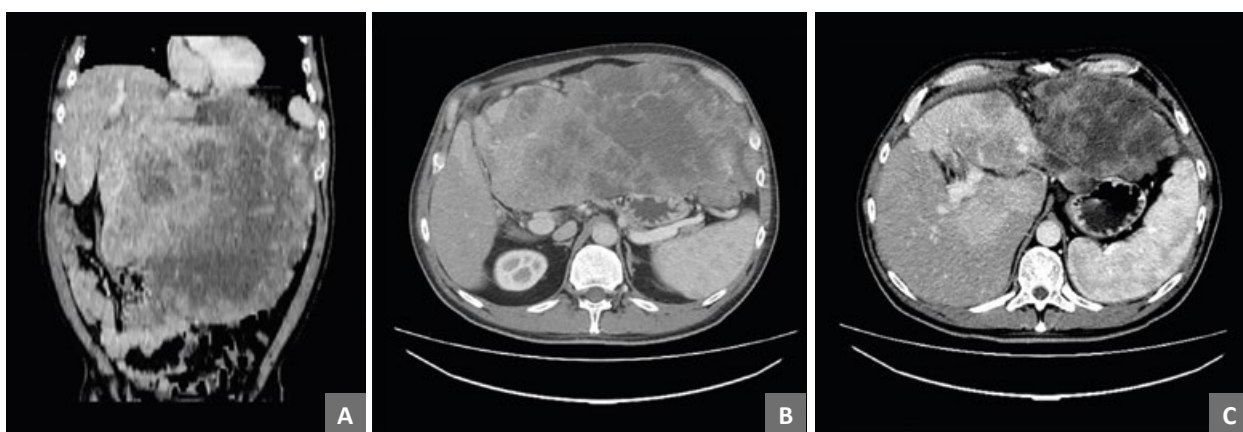


Рис. 1 (А, В, С). Опухолевое поражение печени и смежных структур на компьютерной томограмме органов брюшной полости. А — объем опухолевого поражения в сагиттальной плоскости. В — опухоль печени смещает и сдавливает желудок, петли кишечника. С — деформация передней брюшной стенки.

Fig. 1 (A, B, C). Tumor lesion of the liver and adjacent structures on a CT scan of the abdominal organs. A — the volume of the tumor lesion in the sagittal plane. B — the liver tumor displaces and squeezes the stomach, intestinal loops. C — deformation of the anterior abdominal wall.

шения разделения паренхимы печени пересечена левая печеночная вена. Ушивание культи вены проленом 4–0. Мобилизована поперечная ободочная кишка. Препарат удален (рис. 3). Субтотальная резекция большого сальника. После обработки и пересечения левой ветви средней ободочной артерии резецирован вовлеченный участок ободочной кишки, сформирован анастомоз «конец в конец» непрерывным швом (этибонд 3–0, викрил 3–0). Анастомоз свободно проходим. Установлены 3 дренажа в над- и подпеченочное пространство справа, в левый латеральный канал.

Операция длилась 5 ч 30 мин. Кровопотеря составила 2,500 л. Общий объем гемотрансфузии — 1,150 л свежзамороженной плазмы, эритроцитарной массы 1,049 л, инфузионной терапии 5,800 л.

На 2-е сутки после операции нарушение системы гемостаза в виде умеренной гиперкоагуляции, повышения D-димера до 1,67 мг/л, снижения антитромбиновой активности, рост протромбинового времени.

На 6-е сутки после операции переведен из ОРИТ в профильное отделение, отмечались признаки печеночной энцефалопатии, в лабораторных анализах — выраженная гипопроотеинемия — общий белок 39,1 г/л, альбумин — 18,05 г/л, гипербилирубинемия — 66 мкмоль/л, уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) 230,5 и 127,4 Ед/л соответственно.

На 7-е сутки при УЗ-контроле печени и печеночного кровотока — эхографическая картина неокклюзивного тромба воротной вены. Назначена

антикоагулянтная терапия гепарином 15 000 Ед/сут через инфузомат, которая продолжалась весь послеоперационный период в отделении. На 8-е сутки уровень общего билирубина 155,9 мкмоль/л, щелочной фосфатазы — 1913 Ед/л, АЛТ — 140 Ед/л, АСТ — 95,0 Ед/л, умеренная гипопроотеинемия — уровень общего белка 67,4 г/л. В общем анализе крови без значимых отклонений. Также выполнено повторное ультразвуковое исследование печени и печеночного кровотока: признаки диффузного отека паренхимы культи печени. Сосуды и протоки печени не расширены. Тромботические пристеночные наложения в воротной вене без динамики. Верхняя брыжеечная вена — без признаков тромбоза. На 13-е сутки уровень общего билирубина по-прежнему остается высоким со значением 155,4 мкмоль/л, с соотношением связанного к свободному билируину 76,4%:23,6%, АЛТ 66,2 Ед/л, АСТ 84,7 Ед/л, щелочной фосфатазы 533 Ед/л. В общем анализе крови умеренная анемия — эритроциты  $3,3 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 105 г/л. На 17-е сутки после операции диагностированы явления механической желтухи. Потребовалось формирование холангиостомы под контролем УЗИ. Желтуха купирована, за сутки эвакуировано 1000 мл отделяемого. Ситуация расценена как ранняя рубцовая стриктура желчных протоков (блок на уровне гепатикохоледоха). На 21-е сутки диагностирована значительная гипокоагуляция. Снижение антитромбиновой активности активированного парциального тромбoplastинового времени (АПТВ) 118,20 с, протром-



Рис. 2. Интраоперационная демонстрация объема опухолевого поражения.

Fig. 2. Intraoperative demonstration of tumor lesion volume



Рис. 3. Изображение удаленного препарата

Fig. 3. Image of the removed drug



биновое время 22,4 с, протромбин по Квику 40,3%, активность антитромбина III 51,30%. Выполнена гемотрансфузия 600 мл свежзамороженной плазмы. На 24-е сутки госпитализации сохраняется гипербилирубинемия 102,2 мкмоль/л, связанный гемоглобин — 74,6 мкмоль/л (73%), уровень печеночных ферментов в пределах нормальных значений, гипопроteinемия — общий белок 49,2 г/л. Лабораторные показатели коагулограммы и общего анализа крови в пределах нормы.

Морфологическое исследование операционного материала: низкодифференцированная гепатоцеллюлярная аденокарцинома печени с очагами некроза, врастанием в крупные ветви воротной и печеночной вен, инфильтрацией жировой ткани, подпаянных прядей большого сальника с выходом на серозную оболочку. В ткани печени картина мелкоузловатого малоактивного цирроза. В краях резекции опухолевого роста нет. В одном исследованном лимфатическом узле — нет метастаза опухоли. Фрагменты сальника, стенки толстой кишки — опухолевого роста нет.

Пациент выписан на 27-е сутки после операции с функционирующей холангиостомой. Проведен междисциплинарный консилиум: учитывая радикальный характер выполненного вмешательства и гистологическую структуру опухоли, адъювантное лечение не показано. Рекомендована явка в отделение для решения вопроса о реконструкции или стентировании желчных протоков через 2 мес после выписки. Пациент не явился в назначенные сроки и потерян для наблюдения.

#### Участие авторов:

Сидоров Д.В. — научное редактирование, оперирующий хирург.  
 Ложкин М.В. — научное редактирование, оперирующий хирург.  
 Петров Л.О. — научное редактирование, лечащий врач.  
 Исаева А.Г. — сбор данных, концепция публикации, научное редактирование, ассистенция на операциях, лечащий врач.  
 Гусакова М.С. — написание текста, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций, ассистенция на операциях.

#### Список литературы/References

1. Steger U, Kellersmann A, Germer CT. Hemihepatektomie. Zentralblatt für Chirurgie. 2016; 141(03): 253–255. <https://doi.org/10.1055/s-0042-102535>
2. Korean Liver Cancer Association (KLCA) and National Cancer Center (NCC), Korea. 2018 Korean Liver Cancer Association–National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. Gut Liver. 2019; (3): 227–299. <https://doi.org/10.5009/gnl1902>
3. Bruera G, Cannita K, Giordano AV, Manetta R, Vicentini R, Carducci S, et. al. Multidisciplinary Management of Hepatocel-

#### ОБСУЖДЕНИЕ

До сих пор нельзя однозначно решить, какую роль играет хирургическое лечение для пациентов стадии С (BCLC классификация). Хирургическое лечение при таком массивном объеме поражения окружающих тканей, на фоне цирроза и портальной гипертензии связано с высоким риском развития пострезекционной печеночной недостаточности, энцефалопатии, что было продемонстрировано в представленных клинических случаях. Но также это дает повод считать, что успешная коррекция осложнений после гемигепатэктомии, длительный срок наблюдения одного из пациентов в послеоперационном периоде открывают двери для расширения показаний к хирургическому лечению ГЦК С стадии BCLC классификации.

Максимальная безрецидивная выживаемость в одном из представленных случаев составила 90 месяцев.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая результаты полученного клинического опыта, можно сделать вывод, что обширная резекция печени может быть успешно реализована у пациентов с большой (>10 см) первичной опухолью печени, которая вовлекает в опухолевый процесс окружающие органы и ткани, на фоне цирроза и портальной гипертензии, тромбоза воротной вены. Используемая лечебная тактика способна обеспечить длительную безрецидивную выживаемость.

#### Authors contribution:

Sidorov D.V. — scientific editing, surgeon.  
 Lozhkin M.V. — scientific editing, surgeon.  
 Petrov L.O. — scientific editing, attending physician.  
 Isaeva A.G. — data collection, publication concept, scientific editing, surgery assistance, attending physician.  
 Gusakova M.S. — text writing, technical editing, bibliography design, illustration preparation, operations assistance.

- lular Carcinoma in Clinical Practice. Biomed Res Int. 2014; 2014: 806391. <https://doi.org/10.1155/2014/806391>
4. Dimitroulis D, Damaskos C, Valsami S, Davakis S, Garmpis N, Spartalis E, et al. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world. World J Gastroenterol. 2017 Aug 7; 23(29): 5282–5294. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i29.5282>
5. Marrero JA, Kudo M, Bronowicki J-P. The Challenge of Prognosis and Staging for Hepatocellular Carcinoma. The Oncologist, 2010. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-S4-23>



6. Poon RT, Fan ST, Wong J. Selection criteria for hepatic resection in patients with large hepatocellular carcinoma larger than 10 cm in diameter. *J Am Coll Surg.* 2002; 194(5): 592–602. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(02\)01163-8](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(02)01163-8)
7. Liao K-H, Ruo L, Shia J, Padela A, Gonen M, Jarnagin WR, et al. Outcome of partial hepatectomy for large (> 10 cm) hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2005 Nov 1; 104(9): 1948–1955. <https://doi.org/10.1002/cncr.21415>
8. Omata M, Cheng A-L, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int.* 2017 Jul; 11(4): 317–370. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9799-9>
9. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct; 29 Suppl 4: iv238–iv255. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy308>
10. Jin S, Fu Q, Wuyun G, Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 28; 19(44): 7983–7991. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i44.7983>
11. W, Paik Y-H, Cho J-Y, Lim H-Y, Ahn JM, Sinn DH, et al. Sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma with extrahepatic spread: treatment outcome and prognostic factors. *J Hepatol.* 2015 May; 62(5): 1112–1121. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.009>
12. Kim SE, Lee HC, Kim KM, Lim Y-S, Chung Y-H, Lee YS, et al. Applicability of the BCLC staging system to patients with hepatocellular carcinoma in Korea: analysis at a single center with a liver transplant center. *Korean J Hepatol.* 2011 Jun; 17(2): 113–119. <https://doi.org/10.3350/kjhep.2011.17.2.113>
13. Jiang J-F, Lao Y-C, Yuan B-H, Yin J, Liu X, Chen L, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: advances and challenges. *Oncotarget.* 2017 May 16; 8(20): 33911–33921. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15411>
14. NCCN Version 1.2019 Hepatobiliary Cancers, 2018 Dec 17. Доступно по/Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary_blocks.pdf)
15. Steven A Curley, Carlton C Barnett, Abdalla K, Amit Singal G. Management of potentially resectable hepatocellular carcinoma: Prognosis, role of neoadjuvant and adjuvant therapy, and posttreatment surveillance. Review current through: Mar 2019. Доступно по/Available at: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-potentially-resectable-hepatocellular-carcinoma-prognosis-role-of-neoadjuvant-and-adjuvant-therapy-and-posttreatment-surveillance>

#### Информация об авторах:

Сидоров Дмитрий Владимирович\* – д.м.н., руководитель отделения абдоминальной онкологии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8282-9351>, SPIN: 1670-3690, AuthorID: 642999

Ложкин Михаил Владимирович – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1125-1131>, SPIN: 4982-5909, AuthorID: 652950

Петров Леонид Олегович – к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6272-9647>, SPIN: 4559-3613, AuthorID: 665865

Исаева Аиша Гасановна – младший научный сотрудник МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3038-5904>, SPIN: 7121-6391, AuthorID: 945036

Гусакова Мария Сергеевна – клинический ординатор МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0036-9241>

#### Information about authors:

Dmitrii V. Sidorov\* – Dr. Sci. (Med.), head of the department of abdominal oncology, P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8282-9351>, SPIN: 1670-3690, AuthorID: 642999

Mikhail V. Lozhkin – Cand. Sci. (Med.), leading researcher of the department of abdominal oncology, P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1125-1131>, SPIN: 4982-5909, AuthorID: 652950

Leonid O. Petrov – Cand. Sci. (Med.), head of department of radiation and surgical treatment of abdominal diseases, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6272-9647>, SPIN: 4559-3613, AuthorID: 665865

Aisha G. Isaeva – assistant research fellow, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3038-5904>, SPIN: 7121-6391, AuthorID: 945036

Mariya S. Gusakova – resident physician, P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0036-9241>



## ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАЗРЫВА ИМПЛАНТАТА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ИМПЛАНТАТ-АССОЦИИРОВАННОЙ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ

А.А.Некрасов<sup>1,2</sup>, Н.П.Кораблева<sup>2</sup>, Н.С.Романенков<sup>1,2\*</sup>, А.Г.Григорян<sup>1,2</sup>, Я.В.Цехмистро<sup>2</sup>

1. ООО «Клиника»,  
191036, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Полтавская, д. 7
2. ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

### Резюме

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует сложности, возникающие при дифференциальной диагностике между случаями разрыва имплантата молочных желез (МЖ) и крупноклеточной имплантат-ассоциированной анапластической лимфомы. Алгоритм обследования таких пациенток должен предусматривать ультразвуковое исследование МЖ, магнитно-резонансную томографию, пункцию МЖ под сонографической навигацией, цитологическое исследование полученной жидкости. Хирургическое вмешательство при подозрении на крупноклеточную имплантат-ассоциированную анапластическую лимфому должно обеспечивать полную капсулэктомию с последующим гистологическим, иммуногистохимическим исследованием удаленных тканей. Низкие показатели заболеваемости пациенток крупноклеточной имплантат-ассоциированной анапластической лимфомой не должны приводить к отсутствию настороженности в отношении верификации этого неопластического процесса специалистами в области пластической хирургии, онкологии. При подозрении на крупноклеточную имплантат-ассоциированную анапластическую лимфому пациентки должны быть целенаправленно обследованы для подтверждения или исключения диагноза, а хирургические вмешательства необходимо выполнять при участии онколога.

### Ключевые слова:

протезирование молочных желез, крупноклеточная имплантат-ассоциированная анапластическая лимфома, разрыв имплантата молочной железы, аугментационная маммопластика, пластика молочных желез, перипротезная серома

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Некрасов А.А., Кораблева Н.П., Романенков Н.С., Григорян А.Г., Цехмистро Я.В. Особенности дифференциальной диагностики разрыва имплантата молочной железы и крупноклеточной имплантат-ассоциированной анапластической лимфомы. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 164–170. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-15>

### Для корреспонденции

Романенков Николай Сергеевич – к.м.н., пластический хирург, ассистент кафедры пластической и реконструктивной хирургии, ООО «Клиника», Санкт-Петербург, Российская Федерация, ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Адрес: 191036, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Полтавская, д. 7

Адрес: 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

E-mail: [nickrom@inbox.ru](mailto:nickrom@inbox.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2715-7396>

SPIN: 7589-3952, AuthorID: 1032659

Scopus Author ID: 57190414896

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

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

Получено 15.01.2020, Рецензия (1) 13.03.2020, Рецензия (2) 06.04.2020, Принята к печати 24.06.2020

## FEATURES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BREAST IMPLANT RUPTURE AND BREAST IMPLANT-ASSOCIATED ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA

A.A.Nekrasov<sup>1,2</sup>, N.P.Korableva<sup>2</sup>, N.S.Romanenkov<sup>1,2\*</sup>, A.G.Grigoryan<sup>1,2</sup>, Ya.V.Cekhmistro<sup>2</sup>

1. Klinika,

7 Poltava str., Saint Petersburg, 191036, Russian Federation

2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University,

2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

### Abstract

The case report demonstrates the difficulties in the differential diagnosis between cases of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BI-ALCL) and rupture of the breast implant. Such patients examining algorithm should include breast ultrasound, magnetic resonance imaging, puncture of the breast under sonographic navigation, cytological examination of the obtained fluid. In cases of suspected BI-ALCL a total capsulectomy should be performed during surgery with subsequent histological, immunohistochemical examination of the removed tissue. The low incidence of BI-ALCL should not lead to a lack of caution regarding the verification of this neoplastic process by plastic surgeons and oncologists. If BI-ALCL is suspected, patients should be purposefully examined to confirm or exclude the diagnosis and surgeries are to be performed with the participation of an oncologist-mammologist.

### Keywords:

breast prosthetics, breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma, rupture of a breast implant, augmentation mammoplasty, mammoplasty, periprosthetic effusion

### For citation

Nekrasov A.A., Korableva N.P., Romanenkov N.S., Grigoryan A.G., Cekhmistro Ya.V. Features of Differential Diagnosis of Breast Implant Rupture and Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 164–170. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-15>

### For correspondence

Nikolai S. Romanenkov – Cand. Sci. (Med.), plastic surgeon, assistant of the plastic and reconstructive surgery department, Klinika, Saint Petersburg, Russian Federation, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation.

Address: 7 Poltava str., Saint Petersburg, 191036, Russian Federation

Address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

E-mail: [nickrom@inbox.ru](mailto:nickrom@inbox.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2715-7396>

SPIN: 7589-3952, AuthorID: 1032659

Scopus Author ID: 57190414896

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

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

## ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире проводится более 1,8 млн хирургических вмешательств по увеличению молочных желез (МЖ) силиконовыми имплантатами [1]. Крупноклеточная имплантат-ассоциированная анапластическая лимфома (КИААЛ) впервые верифицирована в 1997 г. [2]. Заболеваемость КИААЛ, по данным разных авторов, составляет 1 на 500 000 случаев установки имплантатов для увеличения груди [3, 4]. В большинстве клинических наблюдений КИААЛ развивается при имплантации пациенткам текстурированных эндопротезов молочных желез [3]. Медиана времени верификации этой патологии от момента проведения аугментационной маммопластики составляет 9 лет [4]. Характерными клиническими проявлениями оказываются односторонняя серома, приводящая к асимметрии МЖ, гиперемия кожи, болевой синдром [5, 6]. Причины возникновения этого заболевания до сих пор остаются предметом дискуссий специалистов в области пластической хирургии и онкологии.

В настоящее время в качестве альтернативного силиконовому наполнению имплантатов МЖ доступны эндопротезы, заполненные гелем из карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) [7]. При разрыве таких имплантатов МЖ и выходе содержимого в полость капсулы происходит асимметричное увеличение объема МЖ за счет гипергидратации геля, появляются боли, может присоединяться гиперемия кожи. При проведении лучевых методов исследования (сонография, компьютерная, магнитно-резонансная томография (МРТ)) жидкость, скопившаяся в полости капсулы имплантата, симулирует признаки поздней серомы. Схожие клинические проявления,

редкость верификации делают дифференциальную диагностику изменений в полости имплантата и определение дальнейшей тактики обследования и лечения таких пациенток трудной задачей как для специалистов в области онкомаммологии, так и пластической хирургии. В качестве примера приводим следующее клиническое наблюдение.

**Анамнез.** Пациентка К., 50 лет, в 2004 г. перенесла аугментационную маммопластику силиконовыми имплантатами (объем и фирму производителя не помнит, медицинская документация утеряна). Образование высшее, работа не связана с тяжелыми физическими нагрузками, регулярные занятия спортом отсутствуют. Рост 174 см, вес 75 кг, индекс массы тела 25. За прошедшие 15 лет отмечает увеличение массы тела на 12 кг, не курит. Менархе в 13 лет. Беременности 1, роды 1, наблюдается гинекологом по поводу миомы матки.

09.09.2019 г. консультирована маммологом, выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) МЖ, констатированы признаки диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, эндопротезирования МЖ, перипротезной серомы слева (рис. 1).

Начата антибактериальная, противовоспалительная терапия (амоксиклав + клавулановая кислота 1000 мг 2 раза в день 7 дней), местно гель с диклофенаком 3 раза в день в течение 7 дней. На фоне проведенного лечения состояние улучшилось, болевой синдром купировался полностью.

Повторно обратилась к маммологу 12.10.2019 г. по поводу увеличения размера и болей в левой МЖ. При УЗИ подтверждены признаки диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, эндопротезирования МЖ, перипротезной серомы слева (рис. 2).

Пациентка консультирована пластическим хирур-



Рис. 1. Вид перипротезного скопления жидкости, выявленного при ультразвуковом исследовании

Fig. 1. Type of periprosthetic fluid accumulation detected during ultrasound examination



Рис. 2. Вид перипротезного скопления жидкости, выявленного при ультразвуковом исследовании

Fig. 2. Type of periprosthetic fluid accumulation detected during ultrasound examination

гом в клинике 14.10.2019 г. При осмотре предъявляла жалобы на боли, нарастание размеров левой МЖ. Выявлено увеличение в объеме, локальная гиперемия, болезненность при пальпации левой МЖ. Под ультразвуковым наведением выполнена пункция капсулы имплантата, получено 5 мл жидкости без запаха (под данным цитологического исследования № 1576 от 19.10.2019 г. верифицированы признаки продуктивного воспаления, заподозрена лимфоидная инфильтрация). Начата антибактериальная терапия, местное противовоспалительное лечение.

По данным МРТ МЖ, выполненной 15.10.2019 г., выявлены признаки скопления жидкости в полости капсулы имплантата левой МЖ, заподозрен его разрыв (рис. 3).

На фоне назначенной терапии гиперемия купировалась полностью, интенсивность болевого синдрома уменьшилась. Учитывая клиническую картину, результаты обследования, принято решение о проведении хирургического вмешательства в объеме билатерального удаления имплантатов, капсулэктомии, циркумвертикальной мастопексии. От резендопротезирования МЖ пациентка отказалась.

Перед операцией проведено обследование. Выполнены ЭКГ, клинический, биохимический (мочевина, креатинин, общий билирубин, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий холестерин, концентрация ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ )

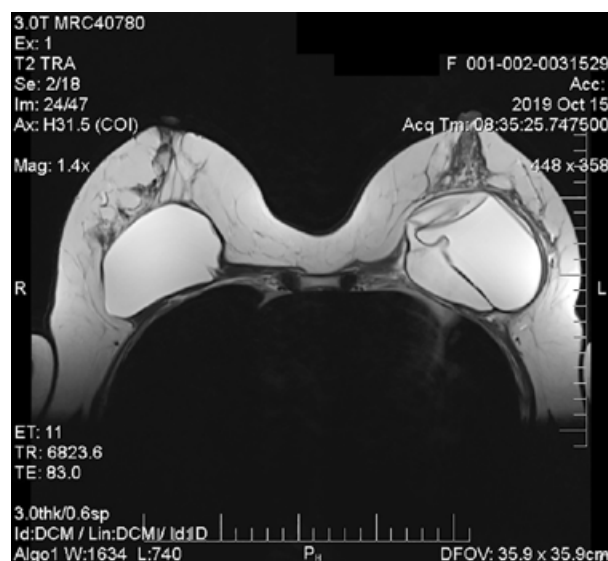


Рис. 3. Вид молочных желез и имплантатов при магнитно-резонансной томографии

Fig. 3. Type of mammary glands and implants in magnetic resonance imaging

анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмма (протромбин по Квику, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время), анализ крови на антитела к вирусным гепа-

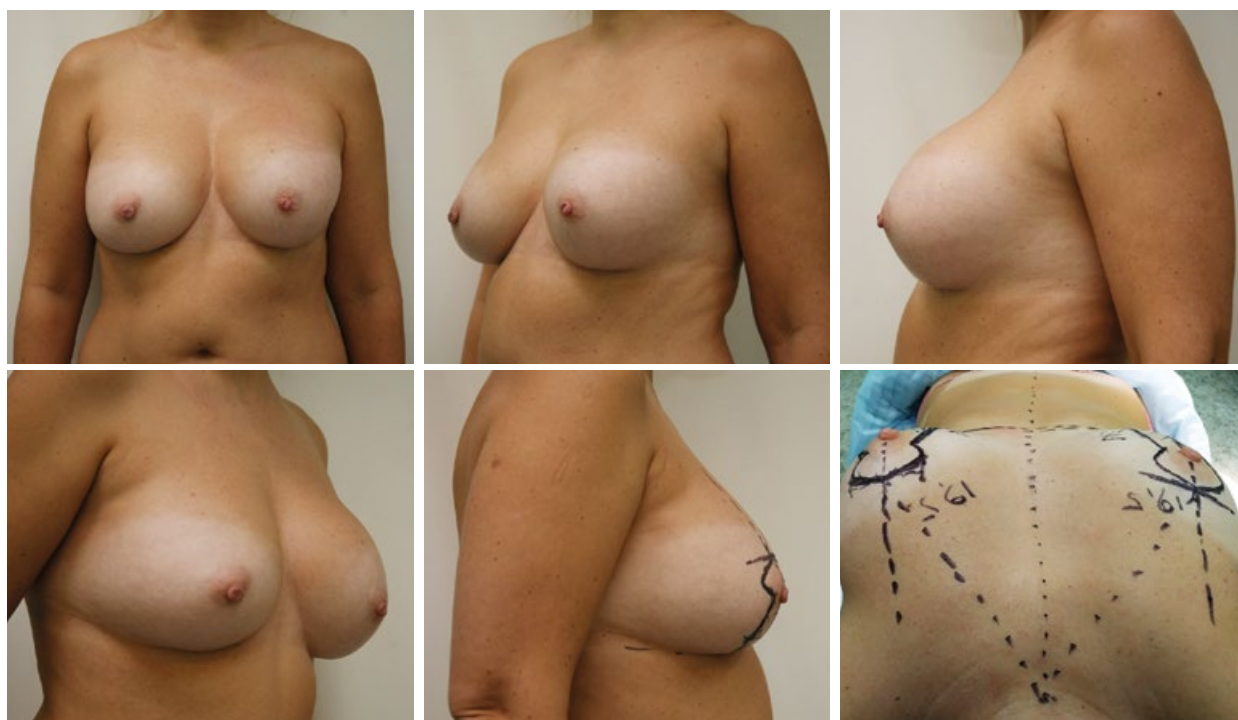


Рис. 4. Вид пациентки перед операцией, асимметрия МЖ

Fig. 4. View of the patient before surgery, MJ asymmetry



титам В, С, ВИЧ, антикардиолипиновый тест. Отклонений от референсных значений не выявлено. Определена группа крови АВ (IV), Rh (+) положительная.

Консультирована терапевтом, противопоказаний для операции не обнаружено. Флебологом диагностированы признаки хронической венозной недостаточности 2 ст., рекомендована интраоперационная компрессия нижних конечностей госпитальным трикотажем.

При разметке констатируется выраженная асимметрия МЖ за счет перипротезного скопления жидкости слева (рис. 4). Пациентка оперирована 17.10.2019 г.

При рассечении капсулы (рис. 5), сформировавшейся вокруг имплантата левой МЖ, выделилось около 100 мл прозрачной жидкости без запаха.

Стенка капсулы плотная, толщиной 3 мм, отправлена для гистологического исследования в морфологическую лабораторию. Из капсулы извлечен силиконовый имплантат, наполненный гелем из КМЦ, каплевидной формы, объемом 250 мл. При осмотре выявлен разрыв оболочки в области верхнего склона (рис. 6).

Выполнены удаление имплантатов, двусторонняя полная капсулэктомия, циркумвертикальная мастопексия. Послеоперационный период протекал без осложнений, проводилась инфузионная, антибактериальная, симптоматическая терапия. По данным гистологического исследования капсулы имплантата № 5067/19 выявлены морфологические признаки выраженного фиброза, гиалиноза, очаго-

вой лимфогистиоцитарной инфильтрации, немногочисленных гигантских многоядерных клеток типа инородных тел. При иммуногистохимическом исследовании маркеров КИААЛ не обнаружено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Имплантаты МЖ, наполненные гелем из КМЦ, в течение длительного времени применяются в качестве альтернативы силиконовым эндопротезам [7, 8, 9]. О случаях их разрыва сообщается в единичных публикациях [7, 9].

Истинная частота возникновения КИААЛ в настоящее время неизвестна, поскольку с учетом современных данных все больше внимания уделяется обследованию и лечению пациенток, у которых перипротезные серомы верифицируются через 1 год и более после аугментационной маммопластики [6]. КИААЛ в 48–70% случаев проявляется в виде перипротезной серомы, реже (17–31% наблюдений) верифицируется сочетание серомы и пальпируемого новообразования. При обследовании пациенток с КИААЛ болевой синдром констатируется в 21% случаев, гиперемия кожи МЖ выявляется в 14%, а признаки капсульной контрактуры — в 7% клинических наблюдений [3, 10, 11].

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует сложности, возникающие при дифференциальной диагностике между случаями КИААЛ и проявлениями разрыва имплантата МЖ. Не вызывает

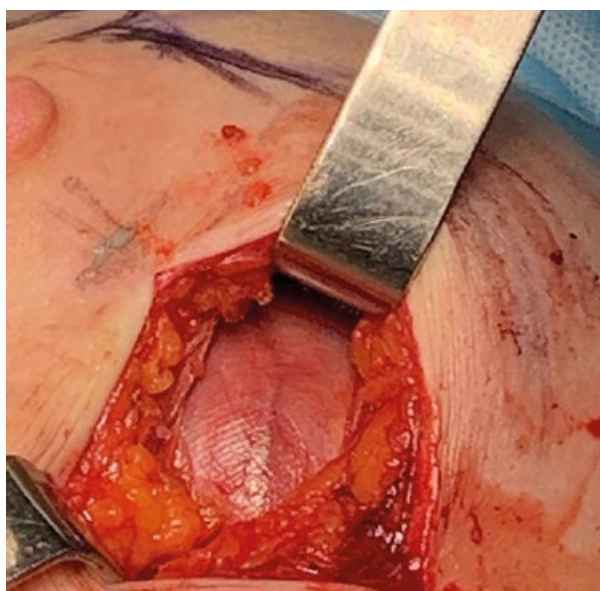


Рис. 5. Интраоперационный вид капсулы, сформировавшейся вокруг имплантата левой МЖ

Fig. 5. Intraoperative view of the capsule formed around the left MJ implant



Рис. 6. Интраоперационный вид разрыва имплантата МЖ

Fig. 6. Intraoperative view of the MJ implant rupture

сомнений, что алгоритм обследования таких пациентов должен предусматривать УЗИ МЖ, МРТ, пункцию МЖ под сонографической навигацией, цитологическое исследование полученной жидкости. Проведение хирургического вмешательства при подозрении на КИААЛ должно обеспечивать полную капсулэктомию с последующим гистологическим, иммуногистохимическим исследованием удаленных тканей. Еще одной проблемой, затрудняющей диагностику, оказывается факт утери пациентками в отдаленные сроки после пластики МЖ медицинской документации, содержащей информацию о фирме-производителе имплантата и его типовых характеристиках.

#### Участие авторов:

Некрасов А.А. – концепция и дизайн исследования.

Кораблева Н.П. – научное редактирование.

Романенков Н.С. – написание текста, обработка материала, сбор, анализ и интерпретация данных.

Григорян А.Г. – написание текста, техническое редактирование.

Цехмистро Я.В. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкие показатели заболеваемости пациенток КИААЛ не должны приводить к отсутствию настороженности в отношении верификации этого неопластического процесса специалистами в области пластической хирургии, онкологии. При подозрении на КИААЛ требуется целенаправленное обследование пациенток для подтверждения или исключения диагноза, в том числе с проведением иммуногистохимического исследования, а хирургические вмешательства должны выполняться при участии онколога.

#### Authors contribution:

Nekrasov A.A. – research concept and design.

Korableva N.P. – scientific editing.

Romanenkov N.S. – text writing, material processing, data collection, analysis and interpretation.

Grigoryan A.G. – writing the text, technical editing.

Cekhmistro Ya.V. – technical editing, preparation of a bibliography, preparation of illustrations.

## Список литературы/References

1. ISAPS international survey on aesthetic/cosmetic procedures performed in 2018. Доступно по: <https://www.isaps.org/medical-professionals/isaps-global-statistics/>. Дата обращения: 23.12.2019
2. Keech JA, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg*. 1997 Aug; 100(2): 554–555. <https://doi.org/10.1097/00006534-199708000-00065>
3. Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, Kanagal-Shamanna R, de Jong D, Fayad LE, et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J Clin Oncol*. 2014 Jan 10; 32(2): 114–120. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.7911>
4. Kaartinen I, Sunela K, Alanko J, Hukkinen K, Karjalainen-Lindsberg M-L, Svarvar C. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma — From diagnosis to treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Aug; 43(8): 1385–1392. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.05.021>
5. Shustov A, Soma L. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Contemporary Concepts and Optimal Management. *Cancer Treat Res*. 2019; 176: 127–144. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-99716-2\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-99716-2_6)
6. Laurent C, Haioun C, Brousset P, Gaulard P. New insights into breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Curr*

- Opin Oncol. 2018; 30(5): 292–300. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000476>
7. Brunner CA, Gröner RW. Carboxy-methyl-cellulose hydrogel-filled breast implants — an ideal alternative? A report of five years' experience with this device. *Can J Plast Surg*. 2006; 14(3): 151–154. <https://doi.org/10.1177/229255030601400302>
8. Valeriani M, Mezzana P, Madonna Terracina FS. Carboxy-methyl-cellulose hydrogel mammary implants: our experience. *Acta Chir Plast*. 2002; 44(3): 71–76.
9. Mezzana P, Valeriani M, Madonna Terracina FS. An unusual broken breast implant. *Acta Chir Plast*. 2002; 44(3): 77–79.
10. Alcalá R, Llombart B, Lavernia J, Traves V, Guillén C, Sanmartín O. Skin involvement as the first manifestation of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *J Cutan Pathol*. 2016 Jul; 43(7): 602–608. <https://doi.org/10.1111/cup.12697>
11. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, Hunt KK, Fanale MA, Horwitz S, et al. Complete Surgical Excision Is Essential for the Management of Patients with Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016 Jan 10; 34(2): 160–168. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.3412>

#### Информация об авторах:

Некрасов Андрей Александрович – к.м.н., пластический хирург, доцент кафедры пластической и реконструктивной хирургии, ООО «Клиника», Санкт-Петербург, Российская Федерация, ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2950-4598>

Кораблева Наталья Петровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пластической и реконструктивной хирургии, ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-7103>, AuthorID: 350726

Романенков Николай Сергеевич\* – к.м.н., пластический хирург, ассистент кафедры пластической и реконструктивной хирургии, ООО «Клиника», Санкт-Петербург, Российская Федерация, ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2715-7396>, SPIN: 7589-3952, AuthorID: 1032659, Scopus Author ID: 57190414896

Григорян Арсен Грачьевич – к.м.н., пластический хирург, доцент кафедры пластической и реконструктивной хирургии, ООО «Клиника», Санкт-Петербург, Российская Федерация, ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3783-2981>, SPIN: 6753-7234, AuthorID: 746793

Цехмистро Яна Вячеславовна – пластический хирург, старший лаборант кафедры пластической и реконструктивной хирургии ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8889-3880>

#### Information about authors:

Andrey A. Nekrasov – Cand. Sci. (Med.), plastic surgeon, Associate Professor of plastic and reconstructive surgery, Klinika, Saint Petersburg, Russian Federation, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2950-4598>

Natalya P. Korableva – Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the plastic and reconstructive surgery department, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-7103>, AuthorID: 350726

Nikolay S. Romanenkov\* – Cand. Sci. (Med.), plastic surgeon, assistant of the plastic and reconstructive surgery department, Klinika, Saint Petersburg, Russian Federation, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2715-7396>, SPIN: 7589-3952, AuthorID: 1032659, Scopus Author ID: 57190414896

Arsen G. Grigoryan – Cand. Sci. (Med.), plastic surgeon, associate Professor of plastic and reconstructive surgery, Klinika, Saint Petersburg, Russian Federation, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3783-2981>, SPIN: 6753-7234, AuthorID: 746793

Yana V. Cekhmistro – plastic surgeon, senior laboratory assistant at the plastic and reconstructive surgery department Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8889-3880>



## ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ СИНХРОННЫЕ ОПУХОЛИ: САРКОМА МЯГКИХ ТКАНЕЙ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА И МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.А.Маилян<sup>1</sup>, К.Ю.Кануков<sup>1</sup>, П.Г.Березин<sup>2</sup>, К.М.Нюшко<sup>1\*</sup>, В.А.Горбач<sup>3</sup>

1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
2. ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», 392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Московская, д. 29В
3. ФГБУН «Научно-исследовательский геотехнологический центр Дальневосточного отделения Российской академии наук», 683002, Российская Федерация, г. Петропавловск-Камчатский, Северо-Восточное ш., д. 30, а/я 56

### Резюме

Первично-множественные злокачественные новообразования на сегодняшний день представляют интерес в связи с частотой встречаемости, которая остается на достаточно высоком уровне и продолжает расти, тем самым повышая актуальность настоящей патологии в клинической онкологии и повседневной практике. Зачастую лечение первично-множественных злокачественных новообразований требует мультимодального подхода, так как в большинстве случаев проводится комбинированное лечение совместно с химиотерапевтами и специалистами по лучевой терапии. В последние три десятилетия развитие скрининговых тестов привело к тому, что злокачественные заболевания выявляют на более ранних стадиях, вследствие чего они более подвержены лечению, тем самым повышается 5-летняя выживаемость для всех видов злокачественных заболеваний до 66%. В дополнение к опасениям по поводу рецидива основного заболевания пациенты, оставленные под наблюдением, также должны беспокоиться об опасности насчет развития других видов рака. Рак предстательной железы занимает лидирующие позиции по показателям заболеваемости и смертности в мире, также часто встречается в сочетании с другими злокачественными опухолями. Однако, учитывая высокую выявляемость рака предстательной железы, в настоящее время первичные пациенты получают радикальное лечение, а при выявлении метастатического рака предстательной железы — лекарственное лечение, что улучшает выживаемость и качество жизни пациентов. Саркомы мягких тканей — это редко встречающиеся злокачественные опухоли, которые развиваются в соединительных тканях, остаются малоизученными в связи тем, что составляют менее 1% всех злокачественных заболеваний. Одним из главных способов лечения сарком мягких тканей является хирургический метод. Саркомы мягких тканей трудно поддаются лечению, и поэтому крайне важным является то, чтобы хирурги и другие специалисты имели опыт лечения данного заболевания. Исследования показывают, что пациенты с данной патологией показывают лучшие результаты, если они получают лечение в специализированных онкологических центрах, которые имеют опыт в лечении сарком мягких тканей. В данной статье продемонстрирован клинический случай хирургического лечения больного с первично-множественными опухолями забрюшинного пространства и метастатическим раком предстательной железы.

### Ключевые слова:

первично-множественные синхронные опухоли, метастатический рак предстательной железы, саркома мягких тканей забрюшинного пространства, дедифференцированная липосаркома забрюшинного пространства, нефроадrenaлэктомия, комбинированное лечение

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Маилян О.А., Кануков К.Ю., Березин П.Г., Нюшко К.М., Горбач В.А. Первично-множественные синхронные опухоли: саркома мягких тканей забрюшинного пространства и метастатический рак предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 171-178. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-16>

### Для корреспонденции

Нюшко Кирилл Михайлович – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация.

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

E-mail: kirandja@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

SPIN: 7162-5527, AuthorID: 651466

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

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

Получено 07.01.2020, Рецензия (1) 20.03.2020, Рецензия (2) 26.03.2020, Принята к печати 24.06.2020

## PRIMARY MULTIPLE SYNCHRONOUS TUMORS: SOFT TISSUE SARCOMA OF THE RETROPERITONEAL SPACE AND METASTATIC PROSTATE CANCER

O.A.Mailyan<sup>1</sup>, K.Yu.Kanukoev<sup>1</sup>, P.G.Berezin<sup>2</sup>, K.M.Nyushko<sup>1\*</sup>, V.A.Gorbach<sup>3</sup>

1. National Medical Research Radiological Centre,  
3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation
2. Tambov Regional Oncology Clinical Dispensary,  
29V Moskovskaya str., Tambov 392000, Russian Federation
3. Scientific Research Geotechnological Centre Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences,  
30 Severo-Vostochnoe Shosse, a/ya 56, Petropavlovsk-Kamchatsky 683002, Russian Federation

### Abstract

At the present time primary-multiple malignancies are of interest in connection with the frequency of prevalence, which remains at the rather high level and continues to grow up, therefore increasing the relevance of this pathology in clinical oncology and everyday practice. With the exception of the treatment of primary multiple malignancies requiring a multimodal approach, as well as in the case of the use of complex treatment in conjunction with chemotherapists and radiotherapy specialists. In the past three decades, the development of screening tests that prevent and detect some cancers at an early, more treatable stage, and treatment advances have increased the 5-year relative survival rate for all cancers to 66%. In addition to concerns about cancer recurrence, survivors also worry about their risk of developing a new cancer. Prostate cancer is a leader in terms of morbidity and mortality in the world, just as often are found in combination with other malignant tumors. However, given the high detectability of prostate cancer, primary patients are currently receiving radical treatment, and if metastatic prostate cancer is detected, they are receiving drug treatment, which improves the survival and quality of life of patients. Soft tissue sarcomas are rare malignant tumors that develop in the connective tissues and remain poorly understood due to the fact that they make up less than 1% of all malignant diseases. One of the main methods for treating soft tissue sarcomas is the surgical method. Soft tissue sarcomas are difficult to treat and therefore it is imperative that surgeons and other specialists have experience in treating this disease. Studies show that patients with this pathology show better results if they receive treatment in specialized cancer centers that have experience in treating soft tissue sarcoma. This article demonstrates the clinical case of surgical treatment of a patient with primary multiple retroperitoneal tumors and metastatic prostate cancer.

### Keywords:

primary multiple synchronous tumors, metastatic prostate cancer, soft tissue sarcoma of the retroperitoneal space, dedifferentiated retroperitoneal liposarcoma, nephroadrenalectomy, combination treatment

### For citation

Mailyan O.A., Kanukoev K.Yu., Berezin P.G., Nyushko K.M., Gorbach V.A. Primary multiple synchronous tumors: soft tissue sarcoma of the retroperitoneal space and metastatic prostate cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 171–178. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-16>

### For correspondence

Kirill M. Nyushko – Cand. Sci. (Med.), leading researcher of the oncology Department National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

Address: 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation

E-mail: kirandja@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

SPIN: 7162-5527, AuthorID: 651466

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

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

Received 07.01.2020, Review (1) 20.03.2020, Review (2) 26.03.2020, Accepted 24.06.2020



## АКТУАЛЬНОСТЬ

Первично-множественные опухоли (ПМО) — это независимо друг от друга возникающие и развивающиеся у одного больного два или более новообразования. При этом пораженными могут быть органы не только различных систем, но и парные (молочные железы, легкие и др.), также может наблюдаться мультицентрическое поражение одного органа. ПМО могут быть синхронными и метакронными [1]. Термин «синхронный» используется, когда вторичное новообразование было верифицировано в течение 6 мес. с момента выявления первичной опухоли либо когда два новообразования выявлены сразу; термин «метакронный» используется, если вторичное новообразование было верифицировано более чем через 6 мес. с момента выявления первичной опухоли [2].

Частота встречаемости ПМО остается на высоком уровне и продолжает расти. В Российской Федерации в 2018 г. выявлено 54 873 ПМО, что составляет 8,8% (2017 г. — 8,1%; 2016 г. — 7,5%; 2015 г. — 6,7%) всех впервые выявленных злокачественных новообразований. Из числа ПМО 26,7% (14 632 случая) выявлены у больных, впервые взятых на учет в отчетном году (синхронные) (2017 г. — 26,4%; 2016 г. — 27,5%; 2015 г. — 26,5%). Рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующие позиции по показателям заболеваемости и смертности в Рос-

сии (162,2 случая на 100 000 населения) [3]. Часто РПЖ диагностируют как первично-множественный процесс в сочетании с другими злокачественными опухолями. Вероятность развития первично-множественных новообразований увеличивается с ростом количества больных, у которых уже имеются злокачественные новообразования [4, 5].

Зарегистрированные злокачественные новообразования соединительной ткани и других мягких тканей в 2018 г. составили 3590 случаев (22,3 случая на 100 000 населения) [3, 6]. Плеоморфные саркомы — группа, объединяющая низкодифференцированные опухоли, морфологическим субстратом которых являются клетки некоторых мезенхимальных линий [7]. Самыми частыми типами сарком у взрослых являются: недифференцируемая плеоморфная саркома, липосаркома, лейомиосаркома [8].

## Описание клинического случая

Мы приводим клиническое наблюдение больного ПМО с наличием саркомы забрюшинного пространства с поражением правой почки и РПЖ с наличием метастазов в лимфатических узлах малого таза.

Пациент К., 65 лет, в июне 2019 г. обратился в поликлинику по месту жительства для планового диагностического обследования, в ходе которого впервые выявили повышение уровня общего простатического специфического антигена (ПСА) крови до 248 нг/мл, в связи с чем урологом рекомендо-

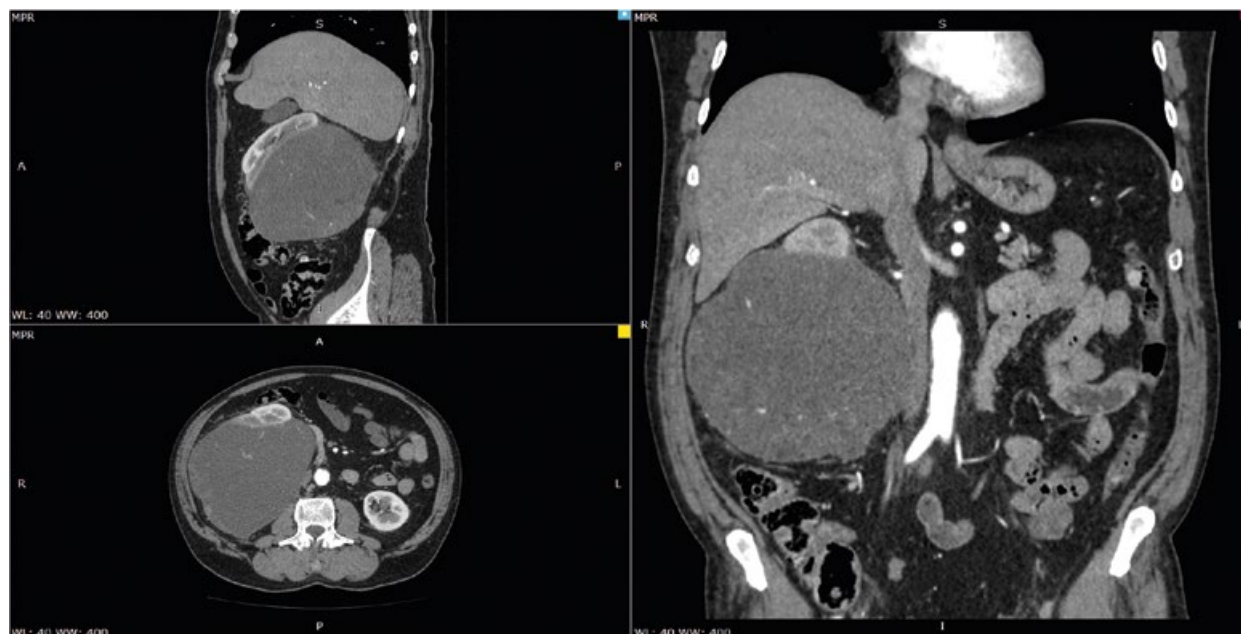


Рис. 1. Компьютерная томография больного К., 65 лет. Визуализируется массивное опухолевое образование с вовлечением правой почки, измененные парааортальные лимфатические узлы

Fig. 1. Computed tomography of patient K., 65 years old. A massive tumor formation involving the right kidney and altered paraaortic lymph nodes is visualized

вано выполнение биопсии предстательной железы. Также в ходе обследования по месту жительства, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) забрюшинного пространства, выявлено опухолевое новообразование правой почки размерами до 20 см. В июле 2019 г. пациент самостоятельно обратился в МНИОИ им. П.А.Герцена для дообследования и выработки тактики лечения. По данным компьютерной томографии (КТ) почек и мочевыводящих путей с внутривенным контрастированием (Ультравист 370 мл) от 21.06.2019 г.: объемное образование правой почки, максимальным размером до 20 см, забрюшинная лимфаденопатия (на уровне L3–L5 визуализируются измененные межаорткаваальные лимфоузлы до 21×13 мм, парааортально — 17×15 мм, несколько ниже бифуркации аорты — 22×13 мм, по ходу левых общих подвздошных сосудов — до 25×22 мм, на границе исследования слева по ходу нижней полой вены конгломерат лимфоузлов 50×23 мм) (рис. 1, 2).

По данным динамической нефросцинтиграфии от 09.07.2019 г.: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижена, нарушение выделительной функции левой почки в средней степени, нарушение секреторно-выделительной функции правой почки в тяжелой степени, скнтиграфические признаки сморщенной правой почки. СКФ по формуле СКД-EPI до операции составила 62 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, градация С2 (по классификации КДИГО). По результатам УЗИ предстательной железы от 23.07.2019 г.:

предстательная железа несколько увеличена, объем железы — 36–38 см<sup>3</sup>, контуры капсулы железы четкие, неровные (больше в левой доле), определяются признаки инфильтративных изменений в парапростатической клетчатке, форма железы неправильная, округлая, структура всей паренхимы железы пониженной эхогенности, гетерогенная, стенка мочевого пузыря и прямой кишки без признаков патологии. По данным МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием от 04.07.2019 г.: объем предстательной железы — 28 см<sup>3</sup>. В левой доле предстательной железы, захватывая практически полностью периферическую зону на всем протяжении, распространяясь на транзитную зону в верхней и средней третях железы, определяется разлитая зона патологического выраженного гипоинтенсивного по T2 сигнала, имеющая патологическое ограничение диффузии на DWI, резкое снижение сигнала на ИКД-карте. Общие размеры пораженной зоны левой доли 3,2×2,0×3,3 см. На уровне вентролатеральных сегментов верхней и средней трети левой доли отчетливо определяется распространение патологического процесса из предстательной железы в парапростатическую клетчатку до 5 мм. В структуре периферической зоны правой доли простаты на уровне средней трети в задних отделах (между 9 и 7 ч условного циферблата) определяется участок аналогичного патологического сниженного по T2 MP-сигнала, размерами 1,5×1,0×1,5 см. Обра-

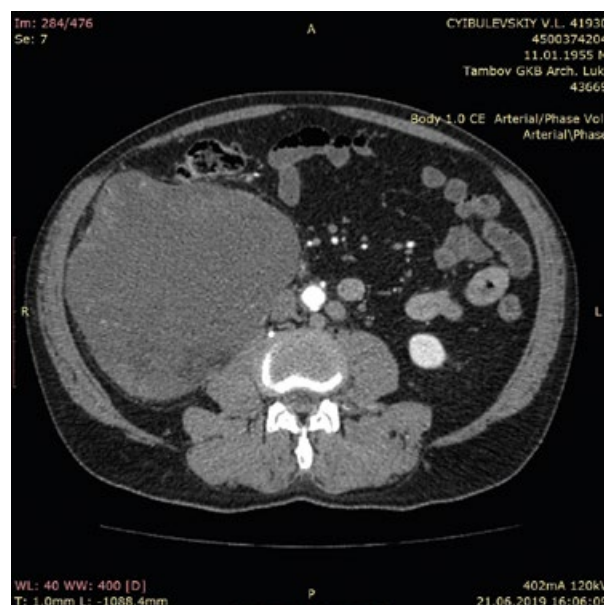
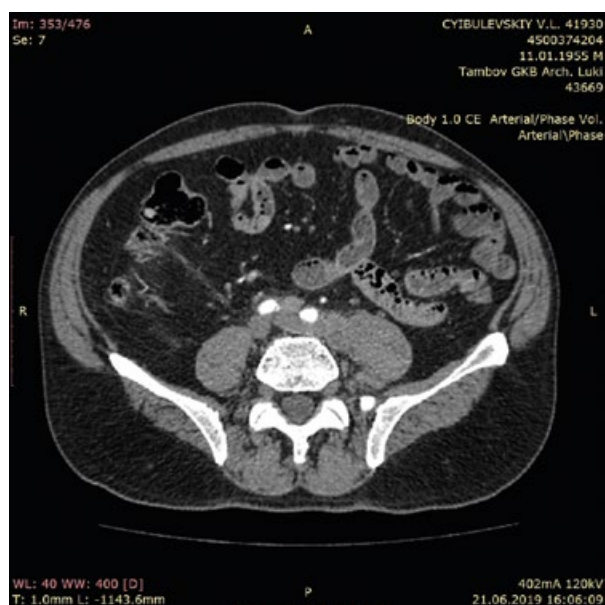


Рис. 2. Компьютерная томография брюшной полости больного К., 65 лет. Визуализируется массивное опухолевое образование с вовлечением правой почки, измененные парааортальные лимфатические узлы

Fig. 2. Computed tomography of the abdominal cavity of patient K., 65 years old. A massive tumor formation involving the right kidney and altered paraaortic lymph nodes is visualized

зование правой доли не распространяется на транзиторную зону, не выступает за псевдокапсулу железы в прилежащую парапростатическую клетчатку. Семенные пузырьки расположены обычно, не увеличены в размерах. В медиальных отделах обоих семенных пузырьков определяются узловые участки сниженного по T2 сигнала общей протяженностью до 20×12×12 мм. Отмечается конгломерат увеличенных лимфоузлов наружной подвздошной группы по левой боковой стенке таза общими размерами до 5,4×2,1×6 см, а также увеличенный лимфоузел внутренней подвздошной группы с поперечником до 13 мм. В костях таза на исследуемом уровне очаговых и диффузных изменений не выявлено. Заключение: МР-картина рака предстательной железы с признаками экстракапсулярного роста (Pi-RADS 5), распространением на семенные пузырьки. Под контролем трансректального УЗИ под местной анестезией пациенту была выполнена биопсия предстательной железы из 12 точек, по данным гистологического заключения: во всех фрагментах левой и правой долей предстательной железы — инфильтративный рост ацинарной аденокарциномы, 7 (4+3) баллов по Глиссону, с фокусами лимфоваскулярной инвазии. Опухолевая ткань

занимает от 5 до 80% площади биоптатов. С учетом распространенности заболевания на первом этапе больному назначена гормональная терапия аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (аЛГРГ) с 05.08.19 года.

При комплексном обследовании, включающем сканирование костей всего тела, КТ органов грудной полости, УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, данных за наличие других отдаленных метастазов не получено. Таким образом, у пациента установлен следующий клинический диагноз: первично-множественный синхронный рак (ПМСР): 1. рак правой почки IV стадии cT3 aN1M0; 2. рак предстательной железы IV ст. ycT3bN1M0. Состояние в процессе гормональной терапии аналогами ЛГРГ с 05.08.19 г. Учитывая наличие у пациента ПМО, сохранную паренхиматозно-выделительную функцию контралатеральной левой почки, уровень стартового ПСА, пациенту рекомендовано выполнить хирургическое лечение. Абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению не выявлено. 29.08.2019 г. пациенту выполнено хирургическое лечение в объеме: нефроадреналэктомия справа с забрюшинной (парааортальная, межаortoкавальная), тазовая лимфаденэктомия (рис. 3, 4).

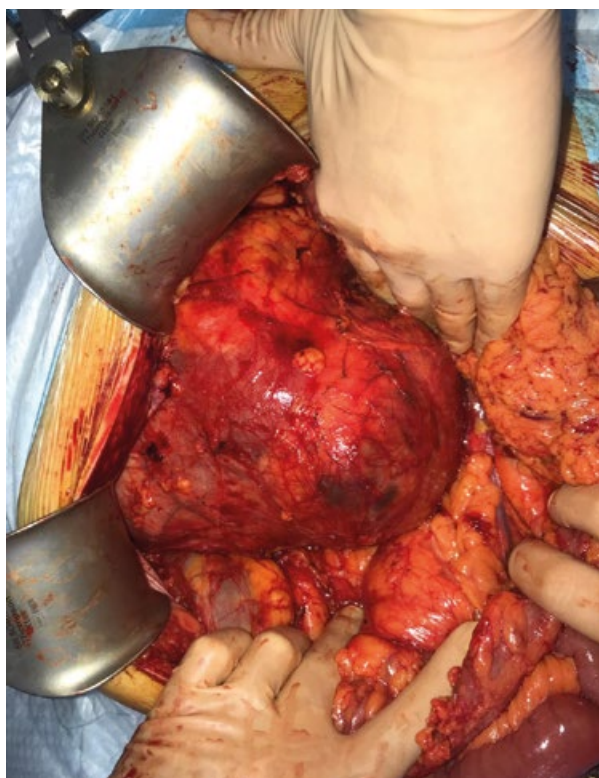


Рис. 3. Интраоперационная фотография объемного образования правой почки

Fig. 3. Intraoperative picture of the right kidney volume formation

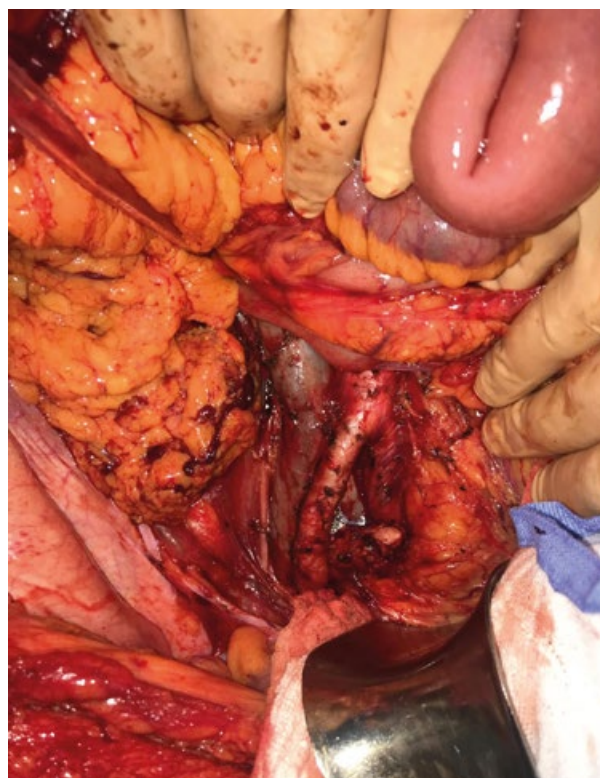


Рис. 4. Интраоперационная фотография операционного поля после выполнения тазовой и парааортальной лимфаденэктомии

Fig. 4. Intraoperative picture of the operating field after performing pelvic and paraaortic lymphadenectomy



Интраоперационная кровопотеря составила 300 мл. Длительность операции составила 145 минут. Послеоперационный период протекал без осложнений. Уретральный катетер удален на 1-е сутки после хирургического лечения. Дренаж из малого таза удален на 2-е сутки. Послеоперационная СКФ по формуле CKD-EPI на 5-е сутки 58 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. По данным планового гистологического исследования (№АЕ 31293–315): опухолевый узел представлен плеоморфной саркомой (максимальным диаметром 23 см), high-grade, наиболее вероятно, плеоморфной липосаркомой (результаты подтверждены иммуногистохимическим методом). Опухоль инфильтрирует ткань почки, паранефральную, парауретральную жировую клетчатку, клетчатку синуса почки, адвентицию стенки проксимального отдела мочеточника, подрастает к надпочечнику. В краях резекции опухолевого роста нет. В одном из 13 исследованных межаортакавадных лимфатических узлов, одном пресакральном лимфоузле выявлены метастазы ацинарной аденокарциномы простаты, соответствующие строению опухоли предстательной железы на основании результатов биопсии с субтотальным замещением лимфоидной ткани, экстракапсулярным распространением (рис. 5). Для подтверждения диагноза саркомы проводится иммуногистохимическое исследование (7 маркеров). При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли выявлена экспрессия с антителами к (№АЕ 31306): виментину — положительная, S100 — положительная в части липо-

бластов, SMA — положительная в макрофагах, десмину — положительная в макрофагах, CD68 — положительная в макрофагах, ОЦК — отрицательная, MDM2 — экспрессия в меньшей части опухолевых клеток, CD34 — экспрессия в большей части опухолевых клеток. Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют дедифференцированной липосаркоме мягких тканей, Grade 2 по FNCLCC.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, при выписке пациенту установлен следующий патоморфологический диагноз ПМСО: 1) саркома мягких тканей забрюшинного пространства III B ст. pT4N0M0G2; 2) рак предстательной железы IV ст. cT3bN1M1 a (метастазы в тазовых, забрюшинных лимфатических узлах). Состояние в процессе гормональной терапии аналогами ЛГРГ с 05.08.2019 г. по настоящее время. Состояние после хирургического лечения от 29.08.2019 г.: нефроадреналэктомия справа с забрюшинной и тазовой лимфаденэктомией. Пациент обсужден на консилиуме, с учетом наличия саркомы мягких тканей по результатам планового морфологического исследования, подтвержденного иммуногистохимическими данными, рекомендовано проведение химиотерапевтического лечения амбулаторно по месту жительства по схеме: 6 курсов препаратом доксорубицин 20 мг/м<sup>2</sup> 1–3-й день, интервал 21 день. В последующем планируется проведение



Рис. 5. Макропрепарат (опухоль правой почки)

Fig. 5. Macro specimens (tumor in the right kidney)

дистанционной лучевой терапии по поводу рака предстательной железы на фоне продолжающейся гормональной терапии аналогами ЛГРГ.

В период с марта 1999 г. по август 2016 г. в онкологической больнице Китайской академии медицинских наук было проведено ретроспективное исследование, включившее 73 больных с диагнозом липосаркома забрюшинного пространства. Целью исследования явились определение особенностей клинического течения данного заболевания и оценка результатов лечения данной группы больных. Средний возраст пациентов составил 53 года. Всем больным было проведено хирургическое удаление новообразования, 7 пациентов получили адъювантную лучевую терапию и 3 пациента — адъювантную химиотерапию. У 67 пациентов по данным гистологического заключения была выявлена высокодифференцированная липосаркома. У 2 пациентов по результатам планового морфологического исследования верифицирована плеоморфная липосаркома. Диапазон наблюдения от 6 мес. до 13 лет, медиана наблюдения 4 года [9].

В Университетской больнице № 12 в Испании, г. Мадриде, в период с января 1999 г. по октябрь 2007 г. проведено ретроспективное исследование, включившее 10 больных липосаркомой забрюшинного пространства. Средний возраст пациентов составил  $63,2 \pm 11$  лет. Всем пациентам проведено хирургическое лечение. Полная резекция без положительного края (R0) была достигнута в 4 случаях, микроскопическая инфильтрация краев резекции (R1) была получена в 5 случаях, и в одном случае выполнено удаление опухоли с макроскопически определяемой неполной циторедукцией (R2). Три пациента получали лучевую терапию в адъювантном режиме с химиотерапией (доксорубицин; эпирубицин + ифосфамид). В 1 случае из 10 (10%) гистологически верифицирована плеоморфная ли-

посаркома забрюшинного пространства. Медиана периода наблюдения составила 45,4 мес. Период наблюдения составил от 1,2 до 125,4 мес, 5-летняя выживаемость больных составила 61% [10].

В Европейском институте онкологии Милана в период с 1994 г. по 2015 г. было проведено ретроспективное исследование, включающее 89 пациентов (36 мужчин и 53 женщины) с диагнозом забрюшинная опухоль забрюшинного пространства. Средний возраст пациентов составил 60 лет. Хирургическое лечение было выполнено 83 пациентам (43 — с впервые выявленной опухолью забрюшинного пространства; 37 — с рецидивом опухоли забрюшинного пространства). Шестерым пациентам не было выполнено хирургическое лечение в связи с распространенным метастатическим процессом и неблагоприятным прогнозом. R0 было достигнуто у 62 больных, R1 и R2 было получено у 16 пациентов. Оставшимся 5 пациентам была выполнена паллиативная резекция. По данным гистологического исследования: липосаркома (63%), лейомиосаркома (24%), анапластическая саркома (5%), нейрогенная саркома (5%), фибросаркома (2%), ангиосаркома (1%). Таким образом, общая 5-летняя выживаемость составила 51%. При низкой степени злокачественности опухоли 5-летняя выживаемость составила 57%; при высокой степени злокачественности — 14% [11].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данное клиническое наблюдение иллюстрирует достаточно редкий клинический случай синхронных ПМО с наличием саркомы мягких тканей забрюшинного пространства и метастатического РПЖ, а также демонстрирует возможности комбинированного лечения в данной клинической ситуации.

### Участие авторов:

Маилян О.А. — написание текста.  
Кануков К.Ю. — разработка дизайна исследования.  
Березин П.Г. — разработка дизайна исследования.  
Нюшко К.М. — получение данных для анализа.  
Горбач В.А. — получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.  
Каприн А.Д. — обзор публикаций по теме статьи.

### Authors contribution:

Mailyan O.A. — writing the text.  
Kanyukov K.Yu. — research design development.  
Berezin P.G. — development of research design.  
Nyushko K.M. — getting data for analysis.  
Gorbach V.A. — obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article.

### Список литературы

1. Степанова Ю.А., Калинин Д.В., Вишневский В.А. Первично-множественные опухоли (обзор литературы). Медицинская Визуализация. 2015; (6): 93–102.  
2. Ying X, Zhang H, Chen B, Wu H, Bao L, Qian S, et al. Multiple metachronous rare primary malignant tumors: A case report. Thorac Cancer. 2019 Oct; 10(10): 2050–2053. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13182>

3. Bray F Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018; 68(6): 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>  
4. Popoola AA, Abiola OO, Buhari T, Ushie AF, Olanipekun HB, Arogundade AK. Multiple primary cancers: Simultaneously occurring



prostate cancer and other primary tumors-our experience and literature search. *Niger J Clin Pract.* 2017; 20(3): 278–282. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.187331>

5. Frank C, Sundquist J, Hemminki A, Hemminki K. Familial Associations Between Prostate Cancer and Other Cancers. *Eur Urol.* 2017; 71(2): 162–165. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.031>

6. Клинические рекомендации саркомы мягких тканей. Ассоциация онкологов России, Восточно-Европейская группа по изучению сарком. 2016.

7. Близиных О.П. Плеоморфные саркомы: морфология, молекулярно-биологические и клинические свойства. Автореферат, дисс... д.м.н., М., 2013.

8. Key Statistics for Soft Tissue Sarcomas [Internet]. Доступно по: <https://www.cancer.org/cancer/soft-tissue-sarcoma/about/key-statistics.html>. Дата обращения: 21.01.2020.

## References

1. Stepanova YuA, Kalinin DV, Vishnevskii VA. Multiple Primary Neoplasms (Literature Review). *Medical Visualization.* 2015; (6): 93–102. (In Russian).

2. Ying X, Zhang H, Chen B, Wu H, Bao L, Qian S, et al. Multiple metachronous rare primary malignant tumors: A case report. *Thorac Cancer.* 2019 Oct; 10(10): 2050–2053. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13182>

3. Bray F Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

4. Popoola AA, Abiola OO, Buhari T, Ushie AF, Olanipekun HB, Arogundade AK. Multiple primary cancers: Simultaneously occurring prostate cancer and other primary tumors-our experience and literature search. *Niger J Clin Pract.* 2017; 20(3): 278–282. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.187331>

5. Frank C, Sundquist J, Hemminki A, Hemminki K. Familial Associations Between Prostate Cancer and Other Cancers. *Eur Urol.* 2017; 71(2): 162–165. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.031>

6. Clinical recommendations for soft tissue sarcoma. Associ-

9. Lu L, Shi HZ, Xiao ZJ, Wang D, Li CL. Clinical experience in diagnosis and treatment of primary retroperitoneal liposarcoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2018 Mar 13; 98(10): 773–776. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.10.012>

10. Fernández-Ruiz M, Rodríguez-Gil Y, Guerra-Vales JM, Manrique-Municio A, Moreno-González E, Colina-Ruizdelgado F. Primary retroperitoneal liposarcoma: clinical and histological analysis of ten cases. *Gastroenterol Hepatol.* 2010 May; 33(5): 370–376. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.12.010>

11. Chiappa A, Bertani E, Pravettoni G, Zbar AP, Foschi D, Spinoglio G, et al. Aggressive Surgical Approach for Treatment of Primary and Recurrent Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma. *Indian J Surg.* 2018 Apr; 80(2): 154–162. <https://doi.org/10.1007/s12262-018-1722-7>

ation of Oncologists of Russia, East European Sarcoma Study Group. 2016.

7. Bliznyukov OP. Pleomorphic sarcomas: morphology, molecular biological and clinical properties. Dissertation. Moscow, 2013. (In Russian).

8. Key Statistics for Soft Tissue Sarcomas [Internet]. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/soft-tissue-sarcoma/about/key-statistics.html>. Accessed: 21.01.2020.

9. Lu L, Shi HZ, Xiao ZJ, Wang D, Li CL. Clinical experience in diagnosis and treatment of primary retroperitoneal liposarcoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2018 Mar 13; 98(10): 773–776. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.10.012>

10. Fernández-Ruiz M, Rodríguez-Gil Y, Guerra-Vales JM, Manrique-Municio A, Moreno-González E, Colina-Ruizdelgado F. Primary retroperitoneal liposarcoma: clinical and histological analysis of ten cases. *Gastroenterol Hepatol.* 2010 May; 33(5): 370–376. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.12.010>

11. Chiappa A, Bertani E, Pravettoni G, Zbar AP, Foschi D, Spinoglio G, et al. Aggressive Surgical Approach for Treatment of Primary and Recurrent Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma. *Indian J Surg.* 2018 Apr; 80(2): 154–162. <https://doi.org/10.1007/s12262-018-1722-7>

## Информация об авторах:

Майлян Овсеп Арапатович – аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация.

Кануков Кантемир Юрьевич – врач уролог отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация.

Березин Петр Георгиевич – врач онколог ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация.

Нюшко Кирилл Михайлович\* – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4171-6211>, SPIN: 7162-5527, AuthorID: 651466

Горбач Владимир Александрович – заместитель директора по научной работе ФГБУН «Научно-исследовательский геотехнологический центр Дальневосточного отделения Российской Академии Наук», г. Петропавловск-Камчатский, Российская Федерация.

## Information about authors:

Ovsep A. Mailyan – postgraduate student in the Department of Oncology, radiotherapy and plastic surgery National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation.

Kanemir Yu. Kanukoev – urologist in the oncurology Department National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation.

Petr G. Berezin – oncologists Tambov Regional Oncology Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation.

Kirill M. Nyushko\* – Cand. Sci. (Med.), leading researcher of the oncurology Department National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4171-6211>, SPIN: 7162-5527, AuthorID: 651466

Vladimir A. Gorbach – Deputy Director for the research Scientific Research Geotechnological Centre Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russian Federation.



## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ РАБОТЫ ПРИЕМНОГО ОТДЕЛЕНИЯ ГОРОДСКОЙ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЫ

С.А.Суслин<sup>1\*</sup>, А.В.Вавилов<sup>1,2</sup>, Р.И.Гиннатулина<sup>1,2</sup>

1. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89
2. ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова», 443096, Российская Федерация, г. Самара, ул. Полевая, д. 80

### Резюме

**Цель исследования.** Совершенствование работы приемного отделения крупной многопрофильной больницы с помощью новых организационных технологий.

**Материалы и методы.** Базой исследования является ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н.И.Пирогова». В работе использованы методы организационного моделирования и статистического анализа.

**Результаты.** До внедрения пациентоориентированных организационных технологий в приемном отделении больницы определялись следующие проблемы: смещение потоков плановых и экстренных пациентов, пациентов неврологического и кардиологического профиля, пациентов, поступающих по платным услугам; отсутствие возможности оказывать реанимационные мероприятия в приемном отделении; неэффективная маршрутизация пациентов; время начала оказания медицинской помощи варьировалось от 30 минут до 3 ч. После совершенствования организации медицинской помощи в приемном отделении изменились инфраструктура, порядок работы отделения, штатное расписание отделения и логистика пациентов. Были разделены потоки пациентов, выделены зоны для экстренных пациентов: «красная зона» предназначена для больных, находящихся в крайне тяжелом состоянии, с нарушением витальных функций; «желтая зона» предназначена для больных, находящихся в тяжелом состоянии или в состоянии средней степени тяжести, с нарушением самостоятельного передвижения, «зеленая зона» предназначена для пациентов, состояние здоровья которых не угрожает жизни. В результате внедренных изменений сократилось время начала оказания медицинской помощи пациентам в тяжелом состоянии до 1–2 минут, время нахождения пациентов в приемном отделении — в среднем до 40 минут, увеличилось количество принятых амбулаторно пациентов за три года на 37,7% (с 15 528 до 21 387).

**Заключение.** В результате совершенствования работы приемного отделения уменьшилось время пребывания пациентов в приемном отделении; увеличилась пропускная способность отделения; изменились качественные и количественные показатели работы.

### Ключевые слова:

приёмное отделение, городская больница, многопрофильный стационар, экстренная медицинская помощь, пациентоориентированные организационные технологии, маршрутизация пациентов

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Суслин С.А., Вавилов А.В., Гиннатулина Р.И. Совершенствование работы приемного отделения городской многопрофильной больницы. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 179–193. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-17>

### Для корреспонденции

Суслин Сергей Александрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. г. Самара, Российская Федерация.

Адрес: 443013, Российская Федерация, г. Самара, ул. Тухачевского, д. 226

E-mail: sasuslin@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2277-216X>

SPIN: 9521-6510, AuthorID: 445949

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

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

Получено 10.12.2019, Рецензия (1) 14.01.2020, Рецензия (2) 28.03.2020, Принята к печати 24.06.2020

# IMPROVEMENT OF THE ACCEPTANCE OF THE CITY MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

S.A.Suslin<sup>1\*</sup>, A.V.Vavilov<sup>1,2</sup>, R.I.Ginnyatulina<sup>1,2</sup>

1. Samara State Medical University,  
89 Chapayevskaya str., Samara 443099, Russian Federation
2. N.I.Pirogov Samara State Clinical Hospital No. 1,  
80 Polevaya str., Samara 443096, Russian Federation

## Abstract

**Purpose of the study.** Improving the work of the admission department of a large multidisciplinary hospital with the help of new organizational technologies.

**Materials and methods.** The basis of the study is N.I. Pirogov Samara State Clinical Hospital No. 1. The paper used methods of organizational modeling and statistical analysis.

**Results.** Prior to the introduction of new organizational patient-oriented technologies, the following problems were identified in the hospital admission department: mixing flows of planned and emergency patients, patients with a neurological and cardiology profile, patients receiving paid services; the inability to provide resuscitation in the ward; ineffective routing and coordination of patients; the start time for medical care ranged from 30 minutes to 3 hours. After improving the organization of medical care in the admission department, the infrastructure, the order of the department, the staffing of the department and the logistics of patients changed. The flows of patients were divided, zones for emergency patients were allocated: the "red zone" is intended for patients in an extremely serious condition with impaired vital functions; The "yellow zone" is intended for patients who are in a serious condition or in a state of moderate severity, with impaired self-movement, the "green zone" is intended for patients whose health condition does not threaten life. As a result of the introduced changes, the time to begin providing medical care to patients in serious condition was reduced to 1–2 minutes, the time spent by patients in the admission department was reduced to an average of 40 minutes, the number of outpatients received over the past three years increased by 37.7% (from 15528 to 21387).

**Conclusion.** As a result of improving the work of the admission department, the time spent by patients in the admission department was reduced; increased throughput of the department; qualitative and quantitative indicators of work have changed.

## Keywords:

admission department, city hospital, multidisciplinary hospital, emergency medical care, patient-oriented organizational technologies, patient routing

## For citation

Suslin S.A., Vavilov A.V., Ginnyatulina R.I. Improvement of the acceptance of the city multidisciplinary hospital. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 179–193. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-17>

## For correspondence

Sergei A. Suslin – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of public health and health, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.  
Address: 226 Tukhachevskogo str., Samara, 443013, Russian Federation  
E-mail: [sasuslin@mail.ru](mailto:sasuslin@mail.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2277-216X>  
SPIN: 9521-6510, AuthorID: 445949

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

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

Received 10.12.2019, Review (1) 14.01.2020, Review (2) 28.03.2020, Accepted 24.06.2020

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из важнейших структурных подразделений многопрофильного стационара является приемное отделение, так как на него возложена ответственность за эффективность и слаженность работы всех подразделений больницы. В приемное отделение больницы поступают пациенты, нуждающиеся в квалифицированном обследовании и круглосуточном стационарном лечении. Тенденция увеличения доли больных, нуждающихся в оказании экстренной медицинской помощи, система контроля качества медицинской помощи и обоснованности госпитализации переориентируют функции приемного отделения [1–7].

Исследования, проведенные в Соединенных Штатах, Канаде, Великобритании и Австралии, показывают, что объем экстренной медицинской помощи увеличивается ежегодно на 3–6% [8, 9]. Качество диагностики в приемном отделении определяется многими факторами: укомплектованностью дежурными врачами и их квалификацией, оснащением лабораторно-диагностическим оборудованием, маршрутизацией пациентов, организационными причинами [2, 5, 6].

**Цель исследования:** совершенствование работы приемного отделения крупной многопрофильной больницы с помощью новых организационных технологий.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Внедрение организационных технологий совершенствования работы приемного отделения проводилось на базе ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н.И.Пирогова» (ГБУЗ СГКБ № 1 им. Н.И.Пирогова). С 2017 г. началось совершенствование организации медицинской помощи в приемном отделении с применением пациентоориентированного подхода и принципов бережливого производства, которое заключалось в изменении инфраструктуры и порядка работы отделения, а также в реформировании подходов к работе с пациентами.

ГБУЗ СГКБ № 1 им. Н.И.Пирогова — крупная городская многопрофильная больница. Учреждение рассчитано на 826 коек, в нем ежегодно проводится свыше 19 тыс. операций. Приоритетным направлением в деятельности клиники является оказание круглосуточной экстренной медицинской помощи жителям г. Самары и Приволжского федерального округа.

В работе использованы методы: аналитический, организационного моделирования, статистический.

С помощью метода организационного моделирования изучен опыт работы приемного отделения до совершенствования его работы, разработаны и внедрены алгоритмы оказания медицинской помощи пациентам с учетом тяжести их состояния и зонирования приемного отделения. Статистический метод применялся для расчета показателей кадровой характеристики и деятельности приемного отделения в динамике за 2016–2018 гг.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Приемное отделение располагается на 1-м этаже хирургического корпуса больницы. До совершенствования оно состояло из следующих помещений: диспетчерская; комната для персонала; смотровой кабинет для хирурга, нейрохирурга и травматолога; смотровой кабинет для детского хирурга и педиатра; смотровой кабинет для гинеколога и уролога, дополнительно оснащенный гинекологическим креслом и инструментальным столом; смотровой кабинет терапевта, невролога и эндокринолога, дополнительно оснащенный аппаратом для измерения давления, анализатором концентрации паров этанола, укладкой для забора материала от людей для исследования на особо опасные инфекции, укладкой врачебно-сестринской бригады; процедурная; перевязочная; санитарный пропускник; кабинет заведующего отделением; кабинет старшей медицинской сестры.

Принцип работы приемного отделения до внедренных изменений заключался в следующем: прием пациентов по экстренным показаниям и в плановом порядке производился в одной регистратуре приемного отделения. При поступлении больного в плановом порядке проводились осмотр больного и проверка необходимых для госпитализации с конкретным заболеванием анализов, результатов специальных исследований, направления на госпитализацию, страхового полиса, паспорта. При поступлении больного по экстренным показаниям проводились его регистрация, осмотр в смотровом кабинете, обследование на педикулез и чесотку, сбор эпидемиологического анамнеза, назначение лабораторных и инструментальных методов исследования, постановка предварительного диагноза. При этом на все диагностические исследования пациенты в тяжелом состоянии перемещались при участии младшего медицинского персонала, пациенты в состоянии средней степени тяжести передвигались самостоятельно. Возникали очереди из-за столкновения потоков плановых и экстренных пациентов, что увеличивало время нахождения пациентов в приемном отделении и время оказания медицинской помощи до 3 ч.

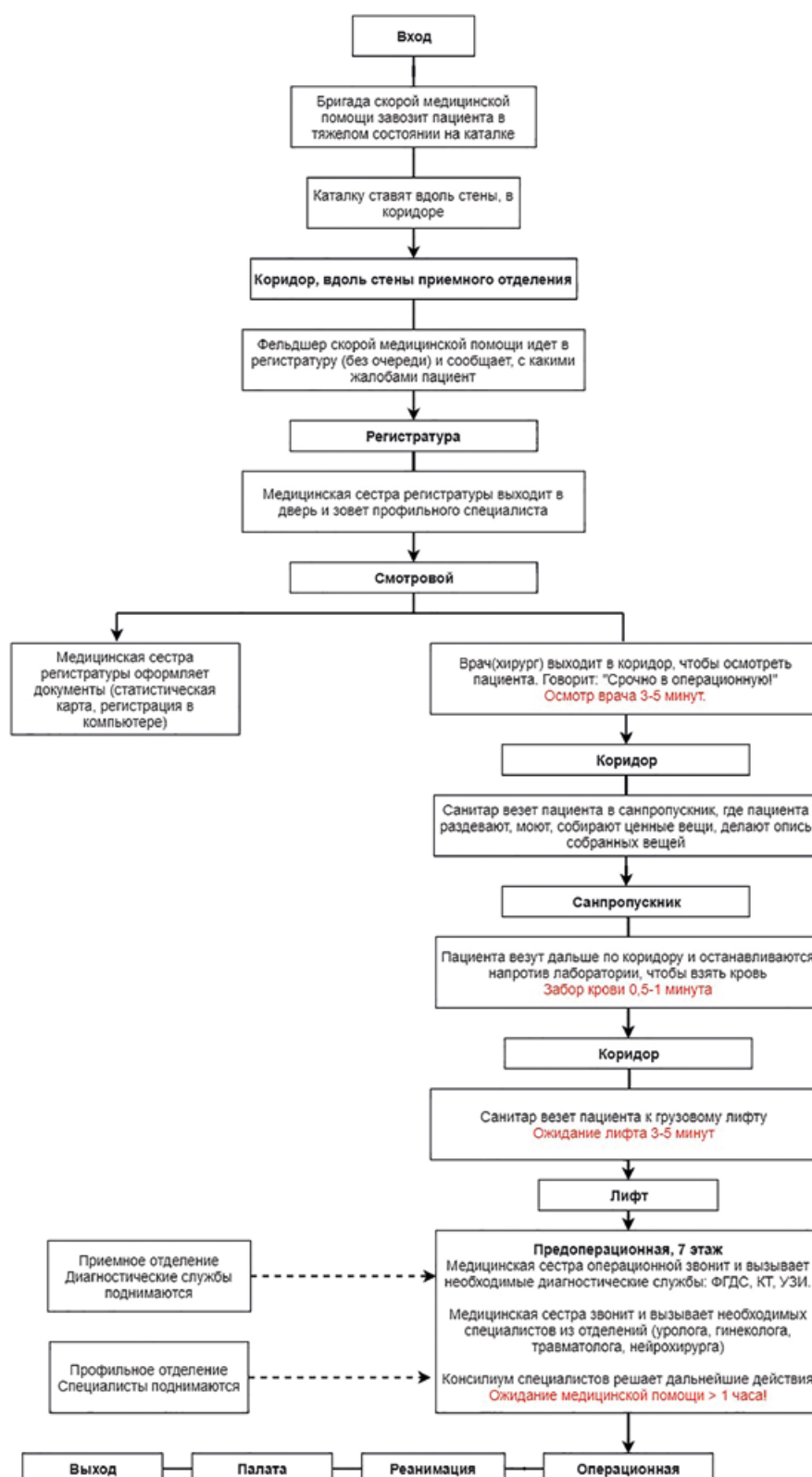


Схема 1. Алгоритм оказания медицинской помощи пациенту в крайне тяжелом состоянии до совершенствования приемного отделения

Scheme 1. Algorithm of medical care providing to a patient in an extremely serious condition before improving the reception



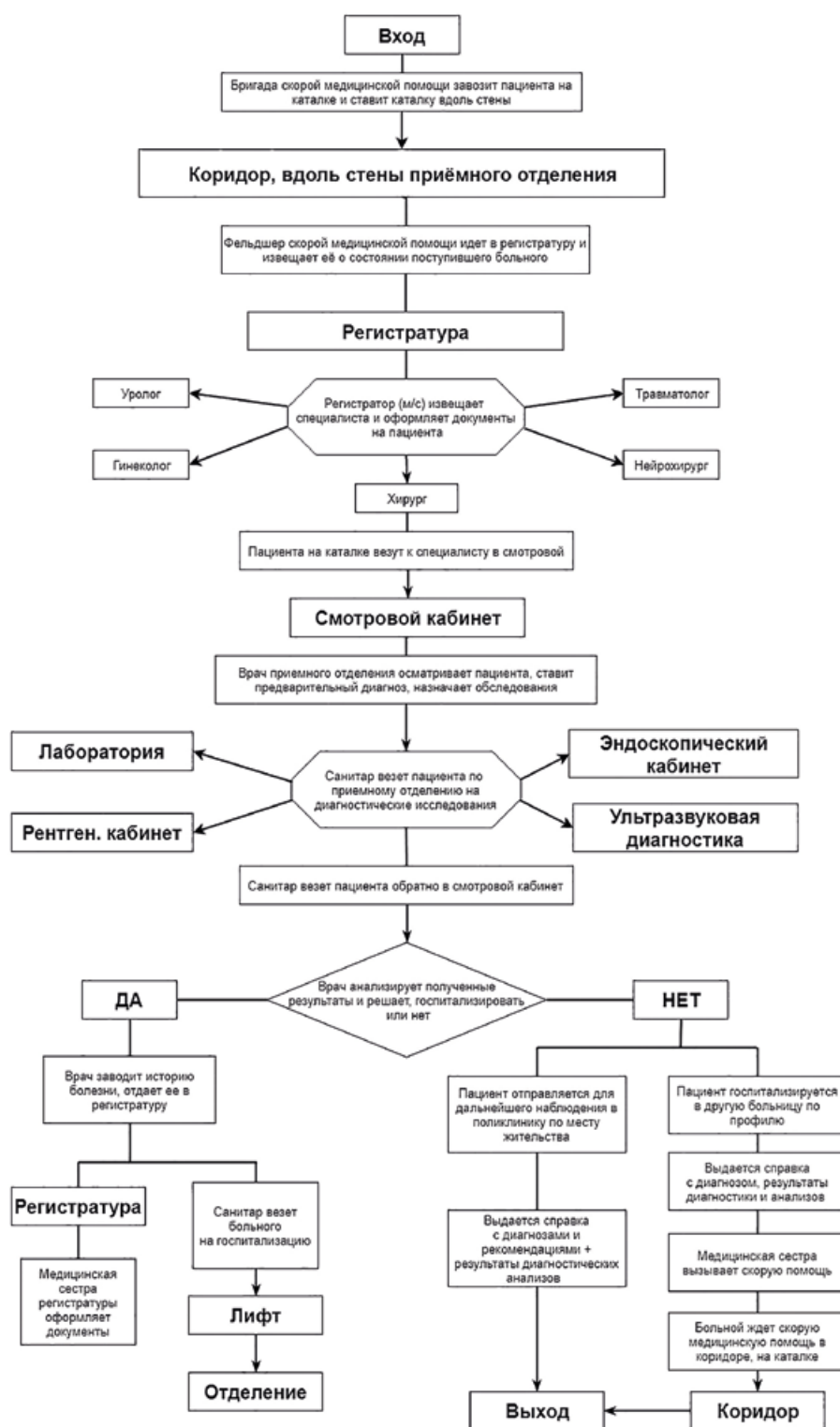


Схема 2. Алгоритм оказания медицинской помощи пациентам с нарушением самостоятельного передвижения до совершенствования работы приемного отделения

Scheme 2. Algorithm of medical care providing to patients with impaired independent movement before improving the work of the reception

При поступлении пациента в крайне тяжелом состоянии до совершенствования работы приемного отделения каталка с поступившим пациентом завозилась бригадой скорой помощи, размещалась вдоль стены в коридоре, хирург осматривал пациента. Параллельно медсестра оформляла медицинскую документацию. После осмотра врачом производился забор крови для лабораторных исследований, пациент направлялся в операционную или в реанимацию. Ожидание грузового лифта занимало около 5 минут. В предоперационной проводились все необходимые диагностические исследования (ФГДС, мобильная рентгенография, УЗИ) и консультации специалистов (уролог, гинеколог, травматолог, нейрохирург, кардиолог, невролог и др.). После этого консилиум врачей принимал решение о дальнейшей тактике лечения и пациента отвозили в операционную. Таким образом, время начала оказания медицинской помощи больному, находящемуся в крайне тяжелом состоянии, увеличивалось до 2 ч (схема 1).

При поступлении пациента в тяжелом состоянии или в состоянии средней степени тяжести, с нарушением самостоятельного передвижения, до реконструкции приемного отделения каталку с поступившим больным пациентом завозила бригада

скорой помощи. Медсестра регистратуры извещала специалиста и оформляла медицинскую документацию. Пациент направлялся в смотровой кабинет к специалисту (хирургу, урологу, гинекологу, травматологу, нейрохирургу, неврологу, кардиологу, терапевту). Далее пациент перемещался с участием младшего медицинского персонала по диагностическим службам. После проведенных исследований пациента снова завозили в смотровой кабинет с результатами исследований, и врач решал, госпитализировать пациента или нет. Если принималось решение о госпитализации, врач заводил историю болезни, и пациент отправлялся в отделение. При необходимости госпитализации в другую профильную больницу пациент ожидал скорую помощь в коридоре, так как не было специально выделенной палаты для пациентов средней степени тяжести. При улучшении состояния пациент направлялся для дальнейшего наблюдения в поликлинику по месту жительства, ему выдавалась справка с диагнозом, рекомендациями и результатами диагностических исследований (схема 2).

После совершенствования работы приемного отделения изменилась маршрутизация пациентов, были определены и разделены потоки пациентов. Новая логистика пациентов представлена



Схема 3. Новая логистика пациентов приемного отделения

Scheme 3. New logistics for patients in the reception department

на схеме 3. Выделены три терминала для входа пациентов. Через терминал № 1 осуществляется прием пациентов по экстренным показаниям. Через терминал № 2 поступают пациенты в плановом порядке и по платным услугам. Через терминал № 3, в котором находится Городской сосудистый центр, происходит прием пациентов кардиологического и неврологического профиля. Прием пациентов, поступающих по экстренным показаниям, осуществляется по принципу «зеленой, желтой и красной зон».

**«Красная зона»** предназначена для больных, находящихся в крайне тяжелом состоянии, с нарушением витальных функций. В «красной зоне» в приемном отделении были организованы противошоковые палаты, оснащенные необходимым оборудованием для проведения противошоковых и реанимационных мероприятий и для первичной диагностики. Алгоритм действий при поступлении больного в «красную зону» представлен на схеме 4. Пациента, находящегося в крайне тяжелом состоянии, доставляет бригада скорой медицинской помощи, которая заранее извещает сотрудников приемного отделения о состоянии пациента. Пациента на каталках скорой медицинской помощи сразу завозят в противошоковую палату и перекладывают на функциональную кровать или каталку. В противошоковой палате уже находятся врач-реаниматолог, медицинская сестра реанимации и врач-специалист по профилю. В противошоковой палате оказывается помощь пострадавшему, проводятся противошоковые мероприятия, направленные на сохранение или восстановление жизненных функций (искусственное дыхание, инфузионная и трансфузионная терапия, контроль сердечно-сосудистой деятельности), проводятся сохраняющие жизнь операции (интубация, дренирование плевральной полости, трахеостомия), первичная диагностика (ультразвуковая, функциональная, лабораторная диагностика и др.). Транспортировку биологического материала осуществляет медсестра перевязочной приемного отделения. Средний медицинский персонал вызывает необходимых специалистов в «красную зону» и проводят регистрацию доставленного пациента. После стабилизации состояния пациента транспортируют в реанимацию или операционную. Таким образом, время до начала оказания медицинской помощи пациентам в крайне тяжелом состоянии сократилось от 1 ч до 1–2 минут.

**«Желтая зона»** предназначена для больных, находящихся в тяжелом состоянии или в состоянии средней степени тяжести, с нарушением самостоятельного передвижения. «Желтая зона» в приемном отделении представлена медицинской пала-

той, рассчитанной на 3–4 койки, отделенные друг от друга специальными медицинскими занавесками, оснащенной также кушеткой, столом с компьютером и диагностическим оборудованием. Алгоритм действий при поступлении больного в «желтую зону» представлен на схеме 5. Пациента, находящегося в тяжелом состоянии, доставляют в «желтую зону» на каталке и перекладывают на койку. В желтой зоне находится медицинская сестра, которая вызывает из ординаторской необходимого врача-специалиста по профилю (травматолога, хирурга, нейрохирурга, терапевта, невролога, кардиолога, гинеколога или уролога). В «желтой зоне» происходит осмотр врачом пациента, назначение диагностических исследований и оказание симптоматической терапии. Врач приглашает диагностическую службу в «желтую зону». Если состояние пациента стабильно, младший медицинский персонал отвозит на каталке либо сопровождает больного на диагностические исследования, а затем после постановки врачом предварительного диагноза пациент госпитализируется в профильное отделение. Перед госпитализацией пациент должен пройти через санпропускник, где находится младший медицинский персонал, осуществляющий описание вещей и ценностей пациента и проводящий санитарную обработку. Если пациент нуждается в стационарном лечении в другом лечебном учреждении, поскольку в нашем нет нужного профильного отделения, врач должен вызвать бригаду скорой медицинской помощи для решения вопроса о переводе пациента в дежурное ЛПУ. До приезда скорой медицинской помощи данный пациент находится в «желтой зоне», где осуществляется контроль за его состоянием и продолжается начатая терапия.

**«Зеленая зона»** предназначена для пациентов, состояние здоровья которых не угрожает жизни. «Зеленая зона» в приемном отделении представлена четырьмя смотровыми кабинетами, оснащенными кушетками, столом с компьютером. Гинекологический смотровой кабинет также оснащен гинекологическим креслом. Урологический смотровой кабинет оснащен смотровым креслом и перевязочным столиком. Пациент, находящийся в состоянии средней степени тяжести, поступает в зеленую зону самотеком или по направлению, или с бригадой скорой медицинской помощи. Медицинская сестра, осуществляющая сортировку больных в регистратуре терминала № 1, приглашает в смотровой кабинет врача-специалиста по профилю. Врач-специалист по профилю проводит осмотр больного, назначает обследование, устанавливает диагноз и решает вопрос о необходимости дальнейшего стационарного лечения.

Если пациент нуждается в стационарном лечении, то перед госпитализацией он должен пройти через санпропускник, где находится младший медицинский персонал, осуществляющий описание вещей и ценностей пациента и проводящий его санитарную обработку (при необходимости). Если пациент нуждается в изоляции и ему не требуется постоянное медицинское наблюдение, его помещают в изолятор. Если пациент нуждается в первичной хирургической обработке раны, его направляют

в манипуляционный кабинет, где находится медицинская сестра. Медицинская сестра готовит стерильный материал и помогает врачу осуществлять первичную хирургическую обработку, перевязки, инъекции и другие лечебные мероприятия.

В регистратуре терминала № 1 работает средний медицинский персонал (2 медицинские сестры). Медсестра осуществляет регистрацию поступивших пациентов, поскольку все пациенты, обратившиеся в приемное отделение за медицин-

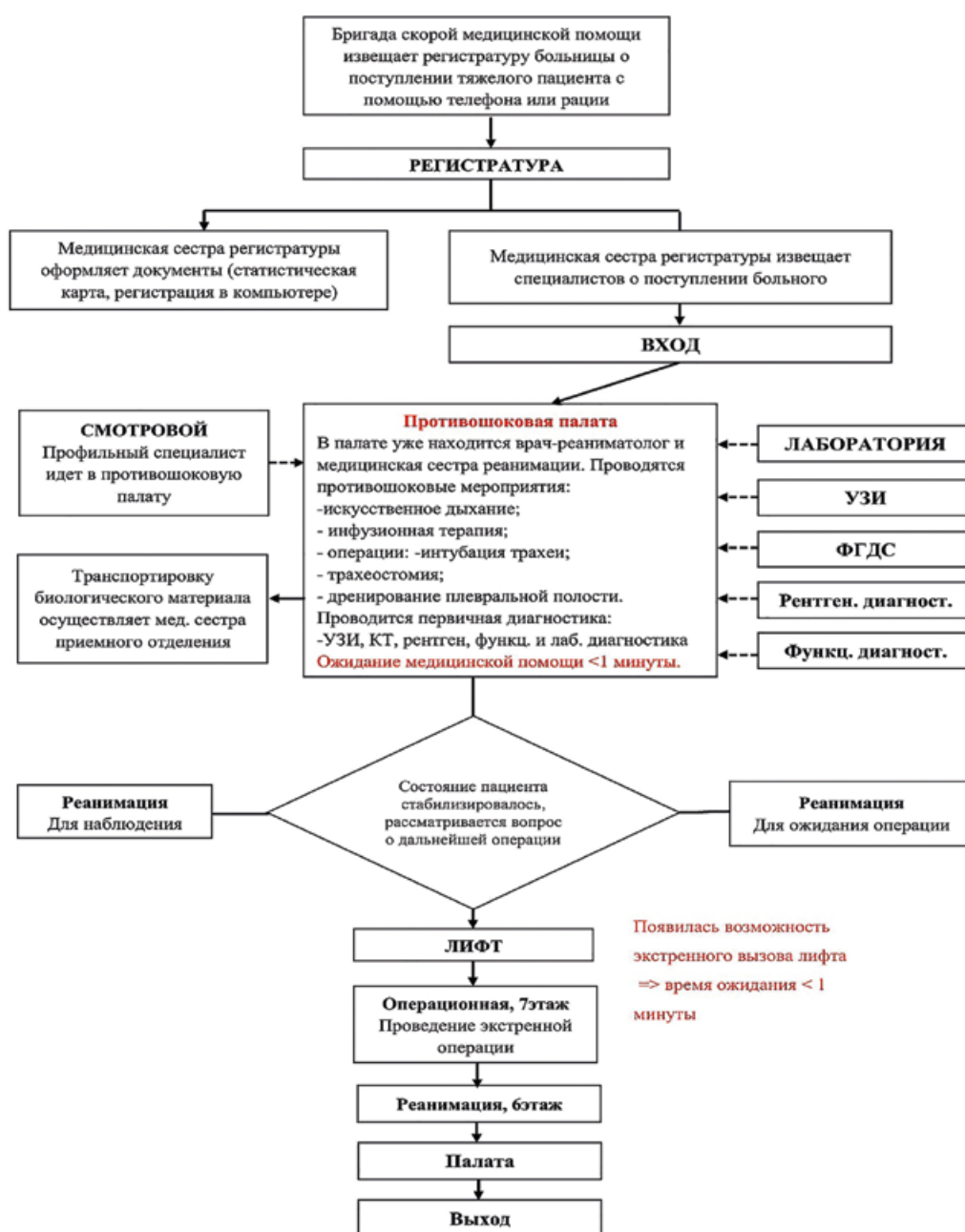


Схема 4. Алгоритм действий при поступлении больного в «красную зону»

Scheme 4. Algorithm of actions when a patient enters the "red zone"

ской помощью, должны быть зарегистрированы медицинской сестрой приемного отделения в АИС «Стационар». Врач-координатор осуществляет сортировку больных по степени тяжести их состояния и определяет их дальнейшую маршрутизацию в соответствии с навигационной картой и «Программой учета времени нахождения пациента в приемном отделении».

Прием пациентов в плановом порядке и по платным услугам осуществляется через терминал № 2.

При поступлении пациентов в плановом порядке проводится идентификация личности пациента и проверяется наличие всех необходимых для госпитализации документов: направление на госпитализацию, подписанное заведующим по профилю, страховой полис, паспорт. После проверки документов заводится история болезни, и пациент направляется в санпропускник, а затем в профильное отделение. Прием пациентов проводится поточным методом, исключая возможность встречного

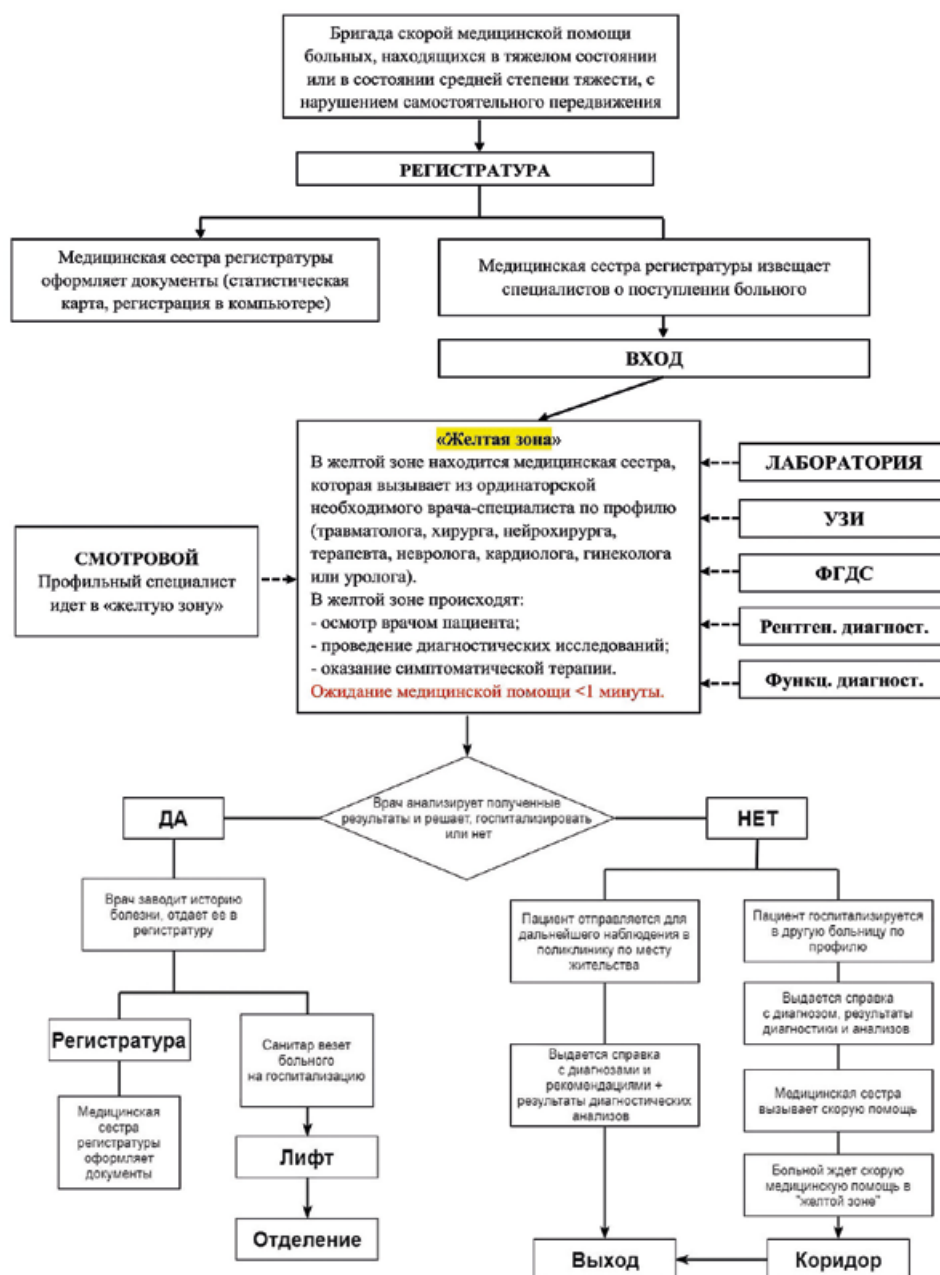


Схема 5. Алгоритм действий при поступлении больного в «желтую зону»

Scheme 5. The algorithm of actions when a patient enters the "yellow zone"



потока поступающих и находящихся в стационаре пациентов.

В терминал № 3 (Городской сосудистый центр) поступают экстренные пациенты кардиологического и неврологического профиля. В регистратуре терминала № 3 происходит регистрация больного в АИС «Стационар» и дальнейшая его маршрутизация.

Пациента с острой патологией кардиологического характера, находящегося в крайне тяжелом состоянии, доставляет бригада скорой медицинской помощи, которая заранее должна известить об этом сотрудников приемного отделения ГБУЗ СГКБ № 1 им. Н.И.Пирогова. Такого пациента на каталках скорой медицинской помощи сразу завозят в противошоковую палату сосудистого центра

и перекладывают на функциональную кровать или каталку больницы. В противошоковой палате уже должны находиться врач-реаниматолог, медицинская сестра реанимации и врач-кардиолог. В противошоковой палате оказывается медицинская помощь пострадавшему, проводятся противошоковые мероприятия, направленные на сохранение или восстановление жизненных функций (искусственное дыхание, инфузионная и трансфузионная терапия, контроль сердечно-сосудистой деятельности), проводятся сохраняющие жизнь операции (интубация, дренирование плевральной полости, трахеостомия), а также первичная диагностика. После стабилизации состояния пациента и проведенных диагностических исследований врач-кар-

**Таблица 1. Кадровая характеристика приемного отделения в 2016 и в 2018 гг.**  
**Table 1. Personnel characteristics of the reception department in 2016 and 2018**

| Наименование должностей / Job position title                                          | 2016 год / 2016 year                                      |                                                     | 2018 год / 2018 year                                     |                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                                                       | Количество ставок по штату / The number of bids by state. | Количество работающих / The number of staff members | Количество ставок по штату / The number of bids by state | Количество работающих / The number of staff member |
| Заведующий отделением - врач-хирург / Head of the Department - surgeon                | 1,00                                                      | 1                                                   | 1,00                                                     | 1                                                  |
| Врач-терапевт / Therapist                                                             | 6,00                                                      | 6                                                   | 7,25                                                     | 6                                                  |
| Врач-хирург / Surgeon                                                                 | 0,50                                                      | 2                                                   | 0,50                                                     | 2                                                  |
| Врач-оториноларинголог / Otolaryngologists                                            | 0,50                                                      | 0                                                   | 0,50                                                     | 0                                                  |
| Врач-офтальмолог / Ophthalmologist                                                    | 0,25                                                      | 0                                                   | 0,25                                                     | 0                                                  |
| Врач-торакальный хирург / Thoracic surgeon                                            | 0,50                                                      | 1                                                   | 0,50                                                     | 1                                                  |
| Врач-эндокринолог / Endocrinologists                                                  | 1,00                                                      | 1                                                   | 1,00                                                     | 1                                                  |
| Старшая медицинская сестра / Head nurse                                               | 1,00                                                      | 1                                                   | 1,00                                                     | 1                                                  |
| Медицинская сестра процедурной / Nurse of the procedure room                          | 19,50                                                     | 14                                                  | 23,25                                                    | 19                                                 |
| Медицинская сестра перевязочной / Medical nurse of the dressing station               | 4,00                                                      | 3                                                   | 4,50                                                     | 4                                                  |
| Медицинский регистратор / Medical Registrar                                           | 2,25                                                      | 2                                                   | 2,25                                                     | 2                                                  |
| Сестра-хозяйка / Sister-mistress                                                      | 1,00                                                      | 1                                                   |                                                          | 0                                                  |
| Кастелянша / Matron                                                                   |                                                           | 0                                                   | 1,00                                                     | 1                                                  |
| Санитарка / Sanitarian                                                                | 23,00                                                     | 13                                                  | 20,75                                                    | 12                                                 |
| Младшая медицинская сестра по уходу за больными / A junior nurse on care for patients | 1,50                                                      | 1                                                   |                                                          | 0                                                  |
| Уборщик служебных помещений / Office cleaner                                          |                                                           | 0                                                   | 4,50                                                     | 2                                                  |
| Итого по отделению / Total by department                                              | 62,00                                                     | 46                                                  | 68,25                                                    | 52                                                 |

диолог решает вопрос о госпитализации пациента. Если пациент не нуждается в противошоковых мероприятиях, то его сразу на сидячей или лежащей каталке скорой медицинской помощи доставляют в смотровой кабинет врача-кардиолога и перекладывают на кушетку больницы. Далее врач-кардиолог после проведенного осмотра, обследования, измерения артериального давления, ЭКГ и других методов диагностики решает вопрос о госпитализации пациента. Если пациент нуждается в госпитализации, он направляется в санпропускник, где находится младший медицинский персонал, осуществляющий описание вещей и ценностей пациента и проводящий санитарную обработку (при необходимости). Если пациент нуждается в стационар-

ном лечении в другом лечебном учреждении, врач должен вызвать бригаду скорой медицинской помощи для решения вопроса о переводе пациента в дежурное ЛПУ. До приезда скорой медицинской помощи данный пациент находится в «желтой зоне», где осуществляется контроль за его состоянием и продолжается начатая терапия.

Пациента с инсультом или другой острой патологией неврологического характера, находящегося в крайне тяжелом состоянии, доставляет бригада скорой медицинской помощи, которая заранее должна известить об этом сотрудников приемного отделения ГБУЗ СГКБ № 1 им. Н.И.Пирогова. Такого пациента на каталках скорой медицинской помощи сразу завозят в противошоко-

**Таблица 2. Показатели работы приемного отделения за 2016–2018 гг.**  
**Table 2. The performance of the receiving Department for the years 2016–2018**

| № п/п / р/р                                                                    | Показатель / Indicator                                                                                | 2016  | 2017  | 2018  | 2018 год в % к 2016 году / the 2018 in % to 2016 |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|--------------------------------------------------|
| 1                                                                              | Амбулаторно принято / Outpatient accepted                                                             | 15528 | 13792 | 21387 | 137,7                                            |
| 2                                                                              | Из принятых амбулаторно старше 60 лет / Of those admitted on an outpatient basis over 60 years of age | 2962  | 3875  | 5453  | 184,1                                            |
| 3                                                                              | Из принятых амбулаторно 0-17 лет / Out of those admitted on an outpatient basis 0-17 years old        | 387   | 321   | 598   | 154,5                                            |
| 4                                                                              | Госпитализировано / Hospitalized                                                                      | 40585 | 38047 | 33201 | 81,8                                             |
| 5                                                                              | Доставлено бригадой СМП / Delivered by an ambulance team                                              | 17051 | 15722 | 19500 | 114,4                                            |
| 6                                                                              | Направлено из поликлиник и других ЛПУ / Sent from clinics and other health centers                    | 19268 | 17833 | 11643 | 60,4                                             |
| 7                                                                              | Обратилось самоотком / Came on their own                                                              | 19794 | 18284 | 23445 | 118,4                                            |
| Платные услуги / Payable services:                                             |                                                                                                       |       |       |       |                                                  |
| 8                                                                              | Амбулаторно принято по ДМС / On an outpatient basis it is accepted for VHI                            | 2217  | 2449  | 2216  | 99,95                                            |
| 9                                                                              | Амбулаторно принято по ПМУ / Outpatient accepted for PMU                                              | 28516 | 30402 | 28004 | 98,2                                             |
| 10                                                                             | Госпитализировано по ДМС / Hospitalized for VMI                                                       | 637   | 733   | 454   | 71,3                                             |
| 11                                                                             | Госпитализировано по ПМУ / Hospitalized for PMU                                                       | 2585  | 1955  | 1809  | 70,0                                             |
| Отказы (из формы №001/у, гр. 14) / Rejections (from form no. 001 / u, gr. 14): |                                                                                                       |       |       |       |                                                  |
| 12                                                                             | Отказ пациента от госпитализации / Refusal of the patient from hospitalization                        | 2484  | 2206  | 3208  | 129,1                                            |
| 13                                                                             | Не было показаний к госпитализации / There was no indication for hospitalization                      | 8542  | 7587  | 11764 | 137,7                                            |
| 14                                                                             | Помощь оказана амбулаторно / Assistance was provided on an outpatient basis                           | 2950  | 2620  | 4277  | 145,0                                            |
| 15                                                                             | Направлены в другие стационары / Sent to other hospitals                                              | 1552  | 1379  | 2138  | 137,8                                            |

вую палату сосудистого центра и перекладывают на функциональную кровать или каталку больницы. В противошоковой палате уже должны находиться врач-реаниматолог, медицинская сестра реанимации и врач-невролог. В противошоковой палате оказывается медицинская помощь пострадавшему, проводятся противошоковые мероприятия, направленные на сохранение или восстановление жизненных функций (искусственное дыхание, инфузионная и трансфузионная терапия, контроль сердечно-сосудистой деятельности), проводятся сохраняющие жизнь операции (интубация, дренирование плевральной полости, трахеостомия), а также первичная диагностика. После стабилизации состояния пациента транспортируют в кабинет компьютерной томографии для диагностики. После проведенного диагностического исследования врач-невролог решает вопрос о госпитализации пациента. Если пациент не нуждается в противошоковых мероприятиях, то его сразу на каталке скорой медицинской помощи от регистратуры отвозят в кабинет компьютерной томографии. После проведенного диагностического исследования он доставляется в смотровой кабинет врача-невролога, где врач после проведенного осмотра и обследования решает вопрос о госпитализации пациента. Если пациент нуждается в госпитализации, он направляется в санпропускник, где находится младший медицинский персонал, осуществляющий описание вещей и ценностей пациента и проводящий санитарную обработку (при необходимости). Если пациент нуждается в стационарном лечении в другом лечебном учреждении, врач должен вы-

звать бригаду скорой медицинской помощи для решения вопроса о переводе пациента в дежурное ЛПУ. До приезда скорой медицинской помощи данный пациент находится в желтой зоне, где осуществляется контроль за его состоянием и продолжается начатая терапия.

Основным принципом работы приемного отделения все же осталась полная ответственность за состояние здоровья пациентов, независимо от канала их поступления в приемное отделение. С первого момента поступления пациента сведения на пациента должны быть зарегистрированы в системе АИС «Стационар», приняты меры для срочного установления диагноза и решения вопроса о тактике лечения. За соблюдением стандартов диагностики, норм этики и деонтологии врачей, дежурящих в приемном отделении, следит заведующий отделением по профилю. Заведующий приемным отделением отвечает за оснащение рабочего места дежурных врачей, соблюдение норм этики и деонтологии медицинского персонала согласно штатному расписанию, за обеспечение печатью бланочной продукции, используемой в приемном отделении, знакомит сотрудников с новыми приказами, регламентирующими работу приемного отделения. Работой приемного отделения руководит заведующий отделением, в дежурное время непосредственное руководство осуществляет ответственный дежурный врач-терапевт. Непосредственный контроль за организацией работы приемного отделения осуществляет заместитель главного врача по медицинской части. Дежурные врачи приемного отделения (хирурги, уролог, нейрохирург, акушер-гинеколог, терапевт) должны постоянно на-

**Таблица 3. Количество принятых амбулаторно пациентов специалистами разного профиля за 2016-2018 годы**  
**Table 3. Number of out-patient admissions by specialists of different profiles in 2016-2018**

| № п/п<br>/ p/p | Специалист приёмного отделения<br>/ Specialist of the reception department | Годы / years            |                         |                         | 2018 год в % к<br>2016 году / the<br>2018 in % to<br>2016 |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                |                                                                            | 2016 год / 2016<br>year | 2017 год / 2017<br>year | 2018 год / 2018<br>year |                                                           |
| 1              | Хирург / Surgeon                                                           | 3147                    | 2111                    | 3445                    | 109,5                                                     |
| 2              | Детский хирург / Paediatric surgeon                                        | 177                     | 0                       | 0                       | 0                                                         |
| 3              | Травматолог / Traumatologist                                               | 64                      | 158                     | 409                     | 639,1                                                     |
| 4              | Нейрохирург / Neurosurgeon                                                 | 5399                    | 4869                    | 6489                    | 120,2                                                     |
| 5              | Гинеколог / Gynecologist                                                   | 1638                    | 1170                    | 2372                    | 144,8                                                     |
| 6              | Уролог / Urologist                                                         | 1688                    | 1334                    | 2932                    | 173,7                                                     |
| 7              | Невролог / Neurologist                                                     | 1923                    | 2534                    | 3409                    | 177,3                                                     |
| 8              | Терапевт / Therapist                                                       | 777                     | 1012                    | 1477                    | 190,1                                                     |
| 9              | Кардиолог / Cardiologist                                                   | 715                     | 604                     | 854                     | 119,4                                                     |

ходиться в приемном отделении. При необходимости по распоряжению ответственного хирурга они могут быть привлечены к оказанию медицинской помощи в отделениях. Дежурные врачи других специальностей находятся в отделениях. В случае вызова они обязаны за 5–10 минут прибыть в приемное отделение. При отсутствии профильного дежурного врача в приемном отделении прием поступающих пациентов осуществляет дежурный хирург приемного отделения. При показаниях к госпитализации дежурный хирург оформляет медицинскую карту стационарного больного. Ответственность за пациента в приемном отделении несет врач, к которому последний доставлен.

Изменился также обязательный документооборот приемного отделения. Он состоит из следующих документов: медицинская карта стационарного больного (форма № 003/у), где еще отмечается степень транспортабельности больного, статистический талон, журнал учетной формы № 001/у ведется для стационарных больных и с обязательной регистрацией в АИС «Стационар», при отказе больного от стационарного лечения оформляется информированный отказ от госпитализации, который фиксируется в амбулаторном журнале профильного отделения, на пациентов, доставленных с острой хирургической патологией и отказавшихся от госпитализации, передается активный вызов в поликлинику по месту жительства с отметкой в амбулаторном журнале, журнал регистрации информации, переданной в органы внутренних дел, о поступлении (обращении) в ГБУЗ СГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова граждан с телесными повреждениями насильственного характера, в отношении которых имеются достаточные основания полагать, что вред их здоровью причинен в результате противоправных действий, журнал регистрации амбулаторных больных» по форме 074/у, журнал учета и расходования наркотических лекарственных средств, журнал регистрации педикулеза, журнал регистрации материальных ценностей, принятых на хранение от госпитализированных пациентов, журнал обращений граждан.

Изменилось и штатное расписание приемного отделения больницы (табл. 1.). В 2018 г. по сравнению с 2016 г. общее количество штатных ставок увеличилось на 6,25 ставки, физических лиц стало на 6 человек больше. В основном за счет увеличения численности среднего медицинского персонала. Количество медицинских сестер стало больше на 4,25 штатных ставки и на 6 физических лиц. Введены должности кастелянши (1 ставка) и уборщиков служебных помещений (4,5 ставки). Увели-

чилось количество штатных ставок врачей-терапевтов: в 2017 г. на 1,75 ставки больше, чем в 2016 г.

В 2018 г. увеличилось количество амбулаторно принятых пациентов на 55% по сравнению с 2017 г. и на 37,7% по сравнению с 2016 г. (табл. 2.). Из амбулаторно принятых возросло количество пациентов старше 60 лет на 84% и младше 18 лет на 54,5% в 2018 г. по сравнению с 2016 г. Число госпитализированных в стационар за три года уменьшилось на 18,2%. За счет открытия противошоковой палаты и противошокового зала увеличился поток экстренных пациентов: количество доставленных бригадой скорой медицинской помощи возросло на 14,4%. Обратились самотеком на 18,4% больше пациентов, направлено из поликлиник и других лечебных учреждений меньше на 39,6%. Через противошоковую палату в 2018 г. прошли 832 пациента, через противошоковый зал — 107 пациентов. Через «желтую зону» в 2018 г. прошли 10950 больных.

Количество пациентов, принятых амбулаторно по добровольному медицинскому страхованию, в 2018 г. осталось на уровне 2016 г. (2217 человек в 2016 г. и 2216 в 2018 г.), госпитализированных по ДМС — на 28,7% меньше (637 в 2016 г., 454 в 2018 г.). Количество пациентов, принятых амбулаторно по платным услугам, на 1,8% меньше (28516 в 2016 г., 28004 в 2018 г.), госпитализированных по платным услугам — на 30% меньше (2585 в 2016 г., 1809 в 2018 г.). Количество отказов в госпитализации увеличилось, среди них: отсутствие показаний к госпитализации на 37,7% больше, помощь была оказана амбулаторно на 45% больше, на 29,1% больше отказов пациентам в госпитализации, на 37,8% больше направленных в другие стационары.

Анализируя динамику количества принятых амбулаторно пациентов специалистами разного профиля (табл. 2), можно сделать вывод, что поток пациентов увеличился у всех специалистов, кроме детского хирурга, так как детские отделения в больнице были закрыты, и ставка детского хирурга в приемном отделении сокращена. Самое большое число обращений — к нейрохирургу: 6489 в 2018 г., что на 20,2% больше, чем в 2016 г. Значительно возросло количество обращений к травматологу — в 6,4 раза (64 до 409 обращений). Число обращений к хирургу увеличилось на 9,5% (с 3147 до 3445), к гинекологу — на 44,8% (с 1638 до 2372), к урологу — на 73,7% (с 1688 до 2932), к неврологу — на 77,3% (с 1923 до 3409), к кардиологу — на 19,4% (с 715 до 854), к терапевту — на 90,1% (с 777 до 1477).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате совершенствования маршрутизации пациентов и разделения потоков плановых, платных, экстренных пациентов, пациентов сосудистого профиля сократилось время начала оказания медицинской помощи пациентам, нахо-

дящимся в крайне тяжелом, тяжелом состояниях, состоянии средней степени тяжести, до нескольких минут; увеличилась пропускная способность приемного отделения для пациентов «зеленой зоны», т. е. пациентов, состояние здоровья которых не угрожает жизни; изменились качественные и количественные показатели работы приемного отделения.

### Участие авторов:

Суслин С.А. – разработка концепции и дизайна исследования.

Вавилов А.В. – научное редактирование.

Гиннатулина Р.И. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи.

### Authors contribution:

Suslin S.A. – development of the research concept and design.

Vavilov A.V. – scientific editing.

Ginnyatulina R.I. – the collection, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript.

### Список литературы

1. Мирошниченко А.Г., Миннуллин И.П., Алимов Р.Р. Медицинская сортировка в стационарном отделении скорой медицинской помощи многопрофильного стационара. Вестник экстренной медицины. 2013; (3): 17–18.
2. Суслин С.А., Федосеева Л.С., Назаркина И.М., Гиннатулина Р.И. Организационное моделирование работы регистратуры как элемент системы управления качеством медицинской помощи. Главврач. 2017; (9): 47–54.
3. Фролова Ю.В. Проблемы штатного обеспечения приемного отделения. Заместитель главного врача. 2011; 11(66): 26–31.
4. Шестаков Г.С. Современное состояние организации и оценки деятельности станций и отделений скорой медицинской помощи. Менеджер здравоохранения. 2007; (2): 30–34.
5. Шестаков Г.С., Арсанукаева А.С. Некоторые проблемы организации экстренной медицинской помощи в Российской Федерации. Экономика здравоохранения. 2008; (7): 11–15.

6. Australian Institute of Health and Welfare. Australian hospital statistics 2009–10: emergency department care and elective surgery waiting times. AIHW. 2010. Доступно по: <https://www.aihw.gov.au/reports/hospitals/ahs-2009–10-emergency-department-elective-surgery/contents/table-of-contents>
7. Drummond AJ. No room at the inn: overcrowding in Ontario's emergency departments. CJEM. 2002 Mar; 4(2): 91–97. <https://doi.org/10.1017/s1481803500006187>
8. Lowthian JA, Curtis AJ, Jolley DJ, Stoelwinder JU, McNeil JJ, Cameron PA. Demand at the emergency department front door: 10-year trends in presentations. Med J Aust. 2012 Feb 6; 196: 128–132. <https://doi.org/10.5694/mja11.10955>
9. Pitts SR, Niska RW, Xu J, Burt CW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2006 emergency department summary. Natl Health Stat Report. 2008 Aug 6; (7): 1–38.

### References

1. Miroshnichenko AG, Minnullin IP, Alimov RR. Medical sorting in the in-patient emergency department of a multidisciplinary hospital. Bulletin of Emergency Medicine. 2013; (3): 17–18. (In Russian).
2. Suslin SA, Fedoseeva LS, Nazarkina IM, Ginnyatulina RI. Organizational modeling of the work of the registry as an element of the quality management system of medical care. Head Physician 2017; (9): 47–54. (In Russian).
3. Frolova YuV. Problems of staffing of the front desk. Deputy Chief Physician. 2011; 11(66): 26–31. (In Russian).
4. Shestakov GS. The current state of organization and evaluation of the activities of stations and emergency departments. Manager of Health Care. 2007; (2): 30–34. (In Russian).
5. Shestakov GS, Arsanukaeva AS. Some problems in organizing urgent medical assistance in the Russian Federation. Health Economics. 2008; (7): 11–15. (In Russian).

6. Australian Institute of Health and Welfare. Australian hospital statistics 2009–10: emergency department care and elective surgery waiting times. AIHW. 2010. Available at: <https://www.aihw.gov.au/reports/hospitals/ahs-2009–10-emergency-department-elective-surgery/contents/table-of-contents>
7. Drummond AJ. No room at the inn: overcrowding in Ontario's emergency departments. CJEM. 2002 Mar; 4(2): 91–97. <https://doi.org/10.1017/s1481803500006187>
8. Lowthian JA, Curtis AJ, Jolley DJ, Stoelwinder JU, McNeil JJ, Cameron PA. Demand at the emergency department front door: 10-year trends in presentations. Med J Aust. 2012 Feb 6; 196: 128–132. <https://doi.org/10.5694/mja11.10955>
9. Pitts SR, Niska RW, Xu J, Burt CW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2006 emergency department summary. Natl Health Stat Report. 2008 Aug 6; (7): 1–38.



**Информация об авторах:**

Суслин Сергей Александрович\* – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2277-216X>, SPIN: 9521-6510, AuthorID: 445949

Вавилов Александр Владимирович – к.м.н., главный врач ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова», доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4607-8076>, SPIN: 8240-2184, AuthorID: 1056956

Гиннатулина Руфия Ильдаровна – заведующая отделом экспертизы качества медицинской помощи ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова», аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6844-5004>, SPIN: 8970-2330, AuthorID: 909291

**Information about authors:**

Sergey A. Suslin\* – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of public health and health, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2277-216X>, SPIN: 9521-6510, AuthorID: 445949

Aleksandr V. Vavilov – Cand. Sci. (Med.), head physician N.I.Pirogov Samara State Clinical Hospital No. 1, associate Professor of public health Samara State Medical University, Samara, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4607-8076>, SPIN: 8240-2184, AuthorID: 1056956

Rufiya I. Ginnyatulina – head of the medical care quality examination department N.I.Pirogov Samara State Clinical Hospital No. 1, postgraduate student of the public health department Samara State Medical University, Samara, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6844-5004>, SPIN: 8970-2330, AuthorID: 909291



## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ (ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ)

- С договором на публикацию статей, а также подробно с правилами для авторов и примерами оформления библиографии можно ознакомиться на сайте журнала «Исследования и практика в медицине» [www.rpmj.ru](http://www.rpmj.ru).
- Статьи, оформленные не в соответствии с данными правилами, не принимаются и не рецензируются.
- Статьи направлять через online форму на сайте журнала [www.rpmj.ru](http://www.rpmj.ru)

С 2019 г. редакция принимает к публикации статьи по следующим специальностям: 14.01.12 – Онкология (биологические науки), 14.01.12 – Онкология (медицинские науки), 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки), 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки), 14.01.23 – Урология (медицинские науки), 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки), 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки). Обязательно указать шифр научной специальности.

Не допускается направление в редакцию работ, уже опубликованных или отправленных в другие издания.

Все поступающие статьи рецензируются.

При направлении статьи в редакцию авторам следует заполнить и подписать бланк типового договора о передаче авторских прав на использование публикации редакцией (<http://www.rpmj.ru/rpmj/about/submissions>) и предоставить направлятельное письмо от организации, в которой работает автор.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде. Шрифт — Times New Roman, размер — 12, интервал — 1,0. 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. Объем текста резюме — в пределах 2000 знаков (не менее 1 страницы Word).

Резюме к **оригинальным статьям** должно быть структурированным (содержать разделы Цель, Материалы и методы, Результаты, Заключение).

**Ключевые слова.** Указать не менее 6 ключевых слов или фраз.

4. **Информация об авторах.** Указываются фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место работы всех (!) авторов. Отдельно следует выделить (значком \*) автора, ответственного за связь с редакцией и указать контактный e-mail и мобильный телефон.

### 5. Дополнительная информация.

- Конфликт интересов. Авторы должны раскрыть финансовые или другие существующие конфликты интересов, связанные с рукописью.

- Информация о финансировании. При наличии источника финансирования исследования необходимо его указать.

- Благодарности. Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи, но не являющимся ее авторами.

6. **Оформление списка литературы.** Ссылки в тексте статьи располагаются в квадратных скобках в порядке цитирования (не по алфавиту!).

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях — не более 30, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15.

- При ссылке на статьи из журналов указывают фамилии и инициалы авторов, название статьи, название журнала (название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine), год, том, номер выпуска, страницы.

- При ссылке на книжное издание — фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на авторефераты диссертаций — фамилии и инициалы авторов, полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на электронные источники — название сайта, электронный адрес цитируемого источника, дата обращения.

Второй список литературы (References) является полным аналогом списка литературы, в котором источники на русском языке должны быть представлены в романском алфавите (латинице) в таком качестве, чтобы эти ссылки могли быть учтены при изучении цитирования публикаций авторов и журналов.

Если у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить вместо транслитерации!

Транслитерацию следует проводить в стандарте BSI (можно воспользоваться сайтом — <http://ru.translit.net/?account=bsi>).

**7. Иллюстративный материал.** Все таблицы и рисунки должны быть пронумерованы и иметь название. Ссылки на иллюстративный материал приво-

дятся в тексте статьи в круглых скобках. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений на русском языке.

**8. Сокращения.** Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

**Все статьи принимаются к публикации бесплатно. Редакция оставляет за собой право редактирования, сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.**

Адрес редакции  
«Исследования и практика в медицине»  
125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Извещение</b></p>                                          | <p style="text-align: right;">Форма №ПД-4</p> <p style="text-align: center;"><b>ООО «КВАЗАР»</b></p> <p style="text-align: center;">наименование получателя платежа</p> <p>7720500514 40702810338000098972</p> <p>ИНН получателя платежа номер счета получателя платежа</p> <p>в ПАО «Сбербанк России» г. Москва БИК 044525225</p> <p>наименование банка получателя платежа</p> <p>Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810400000000225</p> <p style="text-align: center;"><b>Годовая подписка на журнал «Исследования и практика в медицине»</b><br/><b>том 7 №2 2020, том 7 №3 2020, том 7 №4 2020</b></p> <p>наименование платежа</p> <p>Ф.И.О. плательщика _____</p> <p>Адрес плательщика _____</p> <p>Сумма платежа 6000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.</p> <p>Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 г.</p> <p><small>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен.</small> <b>Подпись плательщика</b> _____</p> |
| <p><b>Квитанция</b></p> <p style="text-align: right;">Кассир</p> | <p style="text-align: right;">Форма №ПД-4</p> <p style="text-align: center;"><b>ООО «КВАЗАР»</b></p> <p style="text-align: center;">наименование получателя платежа</p> <p>7720500514 40702810338000098972</p> <p>ИНН получателя платежа номер счета получателя платежа</p> <p>в ПАО «Сбербанк России» г. Москва БИК 044525225</p> <p>наименование банка получателя платежа</p> <p>Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810400000000225</p> <p style="text-align: center;"><b>Годовая подписка на журнал «Исследования и практика в медицине»</b><br/><b>том 7 №2 2020, том 7 №3 2020, том 7 №4 2020</b></p> <p>наименование платежа</p> <p>Ф.И.О. плательщика _____</p> <p>Адрес плательщика _____</p> <p>Сумма платежа 6000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.</p> <p>Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 г.</p> <p><small>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен.</small> <b>Подпись плательщика</b> _____</p> |

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Регистрационный номер: ЛП-003605. Торговое название препарата: Кстанди. Международное непатентованное или группировочное наименование: Эналапамид. Лекарственная форма: капсулы. Показания для применения: Кстанди показан для лечения: кастратион-резистентного рака предстательной железы; метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы. Противопоказания. Гиперчувствительность к действующему веществу (эналапамиду) или к любому из вспомогательных веществ препарата. Противопоказан у женщин и детей. С осторожностью: у пациентов с риском развития судорог; у пациентов с синдромом задней обратной энцефалопатии (рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди при подтвержденном диагнозе); при одновременном применении с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; следует проявлять осторожность у пациентов, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса III или IV по шкале NYHA с фракцией выброса левого желудочка менее 55%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией; у пациентов с риском удлинения интервала QT, при одновременном применении с химиотерапией на основе доцетаксела, наследственная непереносимость фруктозы; следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента CYP2C8. Способ применения и дозы. Рекомендуемая суточная доза Кстанди составляет 160 мг (четыре капсулы по 40 мг) 1 раз в день. Способ применения. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, их можно принимать независимо от приема пищи. Не разжевывать, не растворять и не вскрывать. Препарат следует применять примерно в одно и то же время суток. Если пациент пропустил прием эналапамида в обычное время, предписанную дозу следует принять как можно ближе к обычному времени. Если пациент пропустил прием препарата в течение целого дня, лечение следует возобновить на следующий день с обычной суточной дозой. Медикаментозная кастратсия с использованием аналога ЛГРГ должна быть продолжена во время лечения у пациентов, не прошедших хирургическую кастратию. Если у пациента развивается токсичность 3 степени и выше или опасные нежелательные реакции, прием препарата необходимо отменить на одну неделю или до снижения симптомов до уровня 2 степени и ниже, а затем, если это оправдано, возобновить прием в такой же или уменьшенной дозировке (120 или 80 мг). Всем, кроме пациента и лиц, ухаживающих за ним, следует избегать контакта с препаратом эналапамид, особенно беременным и женщинам детородного возраста. Одновременное применение с сильными ингибиторами фермента CYP2C8. По возможности, следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов фермента CYP2C8. Если пациент должен одновременно принимать сильный ингибитор фермента CYP2C8, дозу эналапамида необходимо снизить до 80 мг один раз в день. Если применение сильного ингибитора фермента CYP2C8 прекращено, дозу эналапамида следует повысить до первоначального уровня. Особые группы пациентов. Пациенты пожилого возраста. Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. Пациенты с нарушением функции печени. У пациентов с нарушением функции печени легкой, умеренной или тяжелой степени (класс A, B, C по классификации Чайлд-Пью соответственно) коррекции дозы не требуется. Однако у пациентов с тяжелым нарушением функции печени было отмечено увеличение периода полувыведения. Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и с терминальной стадией почечной недостаточности препарат должен применяться с осторожностью. Дети. Применение эналапамида у детей не актуально, поскольку препарат показан для терапии взрослых мужчин с метастатическим кастратион-резистентным раком предстательной железы. Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными реакциями являются астения/усталость, «приливы», головная боль и гипертензия. Другие важные нежелательные реакции включают падения, нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10 000 до <1/1 000); очень редко (<1/10 000); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Нарушения со стороны кровотоков и лимфатической системы. Нечасто: лейкопения, нейтропения, «неизвестно»: тромбоцитопения. Нарушения со стороны иммунной системы. Неизвестно: отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки. Психические расстройства. Часто: тревожность, нечасто: галлюцинации. Нарушения со стороны нервной системы. Часто: головная боль, ухудшение памяти, амнезия, нарушение внимание, синдром беспокойных ног, нечасто: когнитивные расстройства, судороги, «неизвестно»: синдром задней обратной энцефалопатии. Нарушения со стороны сердца. Часто: ишемическая болезнь сердца, «неизвестно»: удлинение интервала QT. Нарушения со стороны сосудов. Очень часто: «приливы», артериальная гипертензия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Неизвестно: тошнота, рвота, диарея. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто: сухость кожи, кожный зуд, «неизвестно»: сыпь. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани. Очень часто: переломы, «неизвестно»: миалгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, боль в спине. Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы. Часто: гинекомастия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто: астения, утомляемость. Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур. Часто: падения. Сообщения, полученные в пострегистрационный период. 1 По оценке с использованием узкого термина SMO «судороги», включая судороги, большой эпилептический припадок, сложные парциальные припадки, парциальные припадки и эпилептический статус. Включая редкие случаи судорог с осложнениями, приводящими к смертельному исходу. 2 По оценке с использованием узких терминов SMO «Инфаркт миокарда» и «Другие виды ишемической болезни сердца», включая следующие термины предпочтительного употребления, наблюдаемые как минимум у 2 пациентов в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы: стенокардия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, ишемия миокарда и артериосклероз коронарных артерий. 3 Включая все термины предпочтительного употребления со словом «перелом» в костах. Судороги. В ходе контролируемых клинических исследований судороги отмечались у 13 пациентов (0,4%) из 3179 пациентов, которые ежедневно принимали эналапамид в дозе 160 мг, у 1 пациента (0,1%), получавшего плацебо, и у 1 пациента (0,3%), получавшего бикалутамид. Доза представляется важным предиктором риска развития судорог, о чем свидетельствуют данные доклинических исследований и данные исследований с увеличением дозы. Из контролируемых клинических исследований исключались пациенты с судорогами в анамнезе или факторами риска возникновения судорог. В несравнительном исследовании UPWARD для оценки частоты возникновения судорожных припадков у пациентов с предпологаемыми факторами их развития 1,6% пациентов, включенных в исследование, имели в анамнезе судорожные припадки, у 8 из 366 (2,2%) пациентов, получавших эналапамид, отмечали судорожные припадки. Медиана продолжительности лечения составляла 9,3 месяца. Механизм, посредством которого эналапамид может снижать судорожный порог, неизвестен. Однако он может быть связан с данными исследований *in vitro*, которые показали, что эналапамид и его активный метаболит связываются и могут ингибировать активность хлорных каналов ГАМК-рецепторов. Ишемическая болезнь сердца. В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях ишемическая болезнь сердца возникла у 2,5% пациентов, получавших эналапамид плюс АДТ, по сравнению с 1,3% пациентов, получавших плацебо плюс АДТ. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия. Влияние других препаратов на эналапамид. Ингибиторы CYP2C8. Фермент CYP2C8 играет важную роль в выведении эналапамида и в формировании его активного метаболита. После перорального применения сильного ингибитора CYP2C8 гемфиброзила (600 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола АУС эналапамида увеличилась на 326%, тогда как С<sub>max</sub> эналапамида уменьшилась на 18%. На сумму несвязанного эналапамида плюс несвязанный активный метаболит АУС увеличилась на 77%, в то время как С<sub>max</sub> снизилась на 19%. Во время лечения эналапамидом следует избегать приема сильных ингибиторов (например, гемфиброзила) или применять их с осторожностью. Если пациентам необходимо совместно применять сильный ингибитор CYP2C8, дозу эналапамида следует снизить до 80 мг один раз в день. Ингибиторы CYP3A4. Фермент CYP3A4 играет незначительную роль в метаболизме эналапамида. После приема сильного ингибитора фермента CYP3A4 итраконазола (200 мг один раз в день) здоровым добровольцами АУС эналапамида увеличилась на 41%, в то время как С<sub>max</sub> не изменилась. На сумму несвязанного эналапамида плюс несвязанный активный метаболит АУС увеличилась на 27%, тогда как С<sub>max</sub> эналапамид остался без изменений. При совместном применении эналапамида с ингибиторами CYP3A4 коррекция дозы не требуется. Индукторы CYP2C8 и CYP3A4. После приема внутрь умеренного индуктора CYP2C8 и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина (600 мг один раз в сутки) здоровым добровольцами мужского пола АУС эналапамида и активного метаболита снижались на 37%, в то время как С<sub>max</sub> оставалась неизменной. При одновременном применении эналапамида с индукторами CYP2C8 или CYP3A4 коррекции дозы не требуется. Влияние эналапамида на другие препараты. Индукция ферментов. Эналапамид является мощным индуктором ферментов и повышает синтез многих ферментов и транспортеров, поэтому он взаимодействует со многими обычными лекарственными средствами, которые являются субстратами ферментов или транспортеров. Снижение концентрации в плазме может быть существенным и вести к потере или уменьшению клинического эффекта. Существует также риск образования активных метаболитов. К ферментам, образованию которых

может быть индуцировано, относятся CYP3A в печени и кишечнике, CYP2B6, CYP2C9, CYP1C19 и уридин-5'- дифосфат глюкозоил-трансфераза. Также возможна индукция транспортного белка Р-гликопротеина и других транспортеров, а также, например, белка множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и органического анион-транспортирующего полипептида ТВ1 (OATP1В1). Исследования *in vivo* показали, что эналапамид является сильным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19. Совместное применение эналапамидом (160 мг один раз в день) у пациентов с раком предстательной железы привело к 86%-ному снижению АУС мидозолама (субстрат CYP3A4), 56%-ному снижению АУС в-варфарина (субстрат CYP2C9) и 70%-ному снижению АУС омега-3 (субстрата CYP2C19). Также возможна индукция UGT1A1. В клиническом исследовании у пациентов с метастатическим КРПЖ прием Кстанди (160 мг один раз в день) не имел клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно (75 мг/м<sup>2</sup> в/в каждые 3 недели). АУС доцетаксела снизилась на 12% [среднее геометрическое отношение (СГО) = 0,882 (90% ДИ: 0,767, 1,02)], тогда как С<sub>max</sub> снизилась на 4% [СГО = 0,963 (90% ДИ: 0,834, 1,11)]. Также препарат взаимодействует с определенными лекарственными средствами, которые выводятся в процессе метаболизма или активного транспорта. Если их терапевтический эффект имеет большое значение для пациента и коррекция дозы на основе контроля эффективности или концентрации в плазме сделать не так просто, приема этих лекарственных средств следует избегать или применять их с осторожностью. Предполагается, что риск повреждения печени после приема парацетамола выше у пациентов, которым одновременно вводили индукторы ферментов. К группе лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с препаратом, относятся, не ограничиваясь: анальгетики (например, фентанил, трамадол), антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин), противоопухолевые агенты (например, кабазитаксел), антилипидики (например, карбамазепин, клоназепам, фени-тоин, примидон, вальпроевая кислота), нейролептики (например, галоперидол), антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин, клопидогрел), бета-блокаторы (например, бисопролол, пропранолол), блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, нифедипин, верапамил), сердечные гликозиды (например, дигоксин), кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон), антивирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, индинавир, ритонавир), противотуберкулезные средства (например, изониазид, мидозолам, зидовидин), иммуносупрессанты (например, такролимус), ингибиторы протонной помпы (например, омепразол), статины, метаболизируемые с участием фермента CYP3A4 (например, аторвастатин, симvastatin), тиреоидные средства (например, левотироксин). Все индукционные возможности эналапамида могут проявиться приблизительно через 1 месяц после начала лечения, после достижения стабильной плазменной концентрации эналапамида, хотя некоторые индукционные эффекты могут стать заметными и раньше. У пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые являются субстратами ферментов CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1, следует оценивать возможное снижение фармакологического воздействия (или увеличение воздействия в случае образования активных метаболитов) в течение первого месяца лечения эналапамидом и соответствующим образом корректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения эналапамида (5,8 суток), влияние на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения эналапамида. При прекращении лечения эналапамидом может потребоваться постепенное снижение дозы сопутствующих лекарственных средств. Субстраты CYP2C8 и CYP1A2. Эналапамид (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых изменений в АУС или С<sub>max</sub> кофеина (субстрат CYP1A2) или пиоглитазона (субстрат CYP2C8). АУС пиоглитазона увеличилась на 20%, в то время как С<sub>max</sub> снизилась на 18%. АУС и С<sub>max</sub> кофеина снижались на 11% и 4% соответственно. Если субстраты CYP2C8 или CYP1A2 применяются совместно с эналапамидом, коррекция дозы не требуется. Субстраты Р-гликопротеина. Данные *in vitro* показывают, что эналапамид может быть ингибитором эффлюксного транспортера Р-гликопротеина. Действие эналапамидом на субстраты Р-гликопротеина *in vivo* не оценивали, однако в условиях клинического применения эналапамид может быть индуктором Р-гликопротеина через активацию ядерного рецептора-рецептора (рецептор Х-рецептор). Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для Р-гликопротеина (например, колхицин, дабигаграт экзигелат, дигоксин), при одновременном применении с эналапамидом следует применять с осторожностью, а для поддержания оптимальной концентрации в плазме может потребоваться коррекция дозы. Субстраты белков резистентности рака молочной железы (BCRP), белков множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), транспортеры органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеры органических катионов человека 1 (OCT1). На основе данных лабораторных исследований нельзя исключить индукцию BCRP и MRP2 (в кишечнике), а также транспортеров органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеров органических катионов человека 1 (OCT1) (системного). Теоретически индукция этих транспортеров также возможна, и суммарный эффект в настоящее время неизвестен. Препараты, удлиняющие интервал QT. В связи с тем, что андрогендепривационная терапия может удлинять интервал QT, должно быть тщательно оценено одновременное применение Кстанди вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT, а также препараты, которые могут вызвать возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт», таким как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амидодарон, соталол, дофетилид, ибутидил), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и др. Влияние пищи на прием эналапамида. Прием пищи не имеет клинически значимого влияния на степень воздействия эналапамида. В клинических исследованиях Кстанди применяли независимо от приема пищи. Особые указания. Риск развития судорог. Применение эналапамидом было связано с явлениями судорог (см. раздел «Побочное действие»). Решение о продолжении терапии у пациентов с судорогами должно рассматриваться индивидуально в каждом конкретном случае. Синдром задней обратной энцефалопатии. В ходе применения пациентами препарата Кстанди были зарегистрированы редкие сообщения о развитии синдрома задней обратной энцефалопатии (PRES). Синдром задней обратной энцефалопатии – это редкое обратимое неврологическое заболевание, которое может характеризоваться быстро развивающимися симптомами, такими как судороги, головная боль, спутанность сознания, слепота и другие зрительные и неврологические расстройства, сопровождаемые или не сопровождаемые гипертензией. Диагноз синдромом задней обратной энцефалопатии должен быть подтвержден результатами томографии головного мозга, лучше всего результатами МРТ. Рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди при подтвержденном диагнозе. Одновременное применение с другими лекарственными средствами. Эналапамид является мощным индуктором ферментов и может привести к снижению эффективности многих как используемых лекарственных средств. Поэтому, начиная лечение эналапамидом, необходимо провести анализ сопутствующих лекарственных средств. Следует избегать одновременного применения эналапамидом с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров, если их терапевтическое воздействие имеет большое значение для пациента, а также если на основании контроля эффективности или концентрации в плазме невозможно скорректировать дозу. Следует избегать одновременного применения с варфарином и кумарин-подобными антикоагулянтами. Если Кстанди используется совместно с антикоагулянтами, который метаболизируется ферментом CYP2C9 (например, варфарин или аценокумарол), требуется дополнительный контроль международного нормализованного отношения (МНО). Почечная недостаточность. С осторожностью следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, так как действие эналапамида в этой группе пациентов не изучено. Тяжелая печеночная недостаточность. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью наблюдается увеличение периода полувыведения лекарственных средств, что, возможно, связано с увеличением распределения в тканях. Клиническая значимость этого наблюдения остается неизвестной. Тем не менее может потребоваться длительное время для достижения стабильных концентраций и может быть увеличено время до достижения максимального фармакологического эффекта, а также время до начала и снижения индукции ферментов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»). Недавно перенесенные сердечно-сосудистые заболевания. В исследовании III фазы не были включены пациенты, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса III или IV по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), за исключением пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 45%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией. Это необходимо принять во внимание при назначении Кстанди таким пациентам. Андрогендепривационная терапия может удлинять интервал QT. В исследованиях с наличием удлиненного интервала QT или с предпологаемыми факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинять интервал QT, врачи перед назначением Кстанди должны оценить соотношение пользы и риска, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт». Применение с химиотерапией. Безопасность и эффективность одновременного применения Кстанди с цитостатической химиотерапией не установлена. Одновременное назначение эналапамидом не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно; однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом доцетаксела, нельзя исключать. Вспомогательные вещества. Кстанди содержит сорбитол (Е420). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот лекарственный препарат. Реакции гиперчувствительности. При применении эналапамидом наблюдались аллергические реакции, которые проявлялись симптомами, включая, но не ограничиваясь, отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки и сыпь (см. раздел «Побочное действие»). При появлении указанных симптомов следует прекратить применение препарата и обратиться за медицинской помощью. Конtraceпция для мужчин и женщин. Нет данных, присутствует ли эналапамид или его метаболиты в сперме. Если пациент имеет сексуальный контакт с беременной женщиной, во время и в течение 3 месяцев после лечения эналапамидом требуется использование презерватива. Если пациент имеет сексуальный контакт с женщиной детородного возраста, необходимо использовать презерватив наряду с другими эффективными методами контрацепции во время и в течение 3 месяцев после лечения. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7(495) 737-07-56



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



Если у вашего пациента мГЧРПЖ или КРРПЖ<sup>1</sup>...

**Нет причины ждать.  
НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ  
ПРЕПАРАТОМ КСТАНДИ.**



**КСТАНДИ — первый и единственный\* зарегистрированный в РФ  
лекарственный препарат, одобренный для лечения  
3 типов распространённого рака предстательной железы —  
мГЧРПЖ, нмКРРПЖ и мКРРПЖ<sup>1</sup>**

**Применение КСТАНДИ у больных РПЖ изучено в шести  
рандомизированных контролируемых клинических исследованиях<sup>2-4</sup>**

**По данным клинических исследований<sup>3,4</sup>, назначение КСТАНДИ достоверно  
увеличивало общую выживаемость пациентов с мГЧРПЖ и КРРПЖ**

\*По данным [www.grfs.rosminzdrav.ru](http://www.grfs.rosminzdrav.ru) по состоянию на май 2020 г. **мГЧРПЖ** – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы; **мКРРПЖ** – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; **КРРПЖ** – кастрационно-резистентный рак предстательной железы; **нмКРРПЖ** – неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы. **Ссылки:** 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди (ЛП-003605 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на [www.grfs.rosminzdrav.ru](http://www.grfs.rosminzdrav.ru) 2. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P., et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J. Clin. Oncol. (Epub) 07-22-2019. 3. Sternberg C.N. Enzalutamide, an oral androgen receptor inhibitor for treatment of castration-resistant prostate cancer. Future Oncol. 2019 May; 15(13): 1437–1457. 4. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R., et al; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N. Engl. J. Med. 2019; 381(2): 121–31.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

**АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7(495) 737-07-56**

XTD\_2020\_0022\_RU\_JUN\_2020\_POSTSCRIPTUM

 **astellas**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



Дайте шанс на жизнь  
большому числу пациентов  
с ОПДИВО®

**ОПДИВО®**  
(ниволумаб)

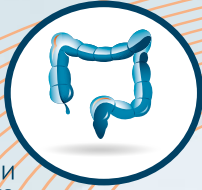
ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (МОНО)



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 местнораспространенного или метастатического мелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей систематической терапии; в комбинации с ипилимумабом для распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака легкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (КЛХ) у взрослых после предшествующей ауто-ТСК и терапии с использованием брентуксимаб Vedotin или после 3-х и более линий системной терапии, включающей ауто-ТСК; в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии местнораспространенного неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей химиотерапии, а также с прогрессированием в течение 12 месяцев после неадьювантной или адьювантной платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии с сорафенибом; в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов; в качестве монотерапии распространенного 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 в период грудного вскармливания. **С осторожностью:** тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени тяжелой степени; нарушение функции почек тяжелой степени. **Лекарственные взаимодействия:** ввиду того, что антитела не подвержены 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 ме-

ланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланوما: – в качестве монотерапии – ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – ОПДИВО® в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 90-минутной внутривенной инфузии 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 и далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения и далее каждые 4 недели. Адьювантная терапия пациентов с меланомой, местнораспространенной или метастатической неоперабельной или метастатической мелкоклеточной раковой опухоли легкого, рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина, рецидивирующей или метастатической плоскоклеточной раковой опухоли головы и шеи, местнораспространенной неоперабельной или метастатической уротелиальной раковой опухоли, гепатоцеллюлярной раковой опухоли, рака желудка или пищевода-желудочного перехода: – ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Распространенный почечно-клеточный рак: в качестве монотерапии – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом: ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии 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 в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели. Метастатический колоректальный рак: – в качестве монотерапии – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели; – в комбинации с ипилимумабом – препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат 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 тяжелые, купировались при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата. **Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 4 мл или 10 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, герметично закрытый бутылрезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. **Срок годности:** 3 года. **Владелец РУ:** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США.

**ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ СЛЕДУЕТ СООБЩАТЬ В КОМПАНИЮ БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ:**  
Тел.: +7 (800) 250-12-12 [medinfo.russia@bms.com](mailto:medinfo.russia@bms.com)

1 Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-004026-27.12.19