

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH AND PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 8

№2

2021

Москва



ЧТОБЫ ЖИТЬ ДОЛЬШЕ

Возможность продлить жизнь и не пропустить важные моменты

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО®²

ОПДИВО® РЕГ. НОМЕР. ЛП-04026. **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 ипиллумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве адъювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве монотерапии метастазосодержащего или метастатического плоскоклеточного рака лёгкого (МНРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в комбинации с ипсилумабом для метастатического плоскоклеточного рака лёгкого (МНРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в комбинации с ипсилумабом (МНРП) у взрослых пациентов с метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи после платиносодержащей химиотерапии; в комбинации с ипсилумабом для метастатического плоскоклеточного рака желудка и пищевода-желудочного перехода после платиносодержащей химиотерапии; в комбинации с ипсилумабом для распространённого почечно-почечно-почечного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака лёгкого у взрослых с прогрессирующей болезнью химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфоме Ходжкина (ЛЖУ) у взрослых после предшествующей ауто-TСК и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей ауто-TСК; в качестве монотерапии рецидивирующей или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии метастазораспространённого неоперабельного или метастатического уроэпителиального рака после платиносодержащей терапии; а также с прогрессированием в течение 12 месяцев после незадававшей или адъювантной платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии или в комбинации с ипиллумабом для гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК); в качестве монотерапии или в комбинации с ипиллумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микроsatеллитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторимидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов; в качестве монотерапии распространённого или рецидивирующего рака желудка или пищевода-желудочного перехода после 2-х и более линий системной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность и период грудного вскармливания. **ОСТОРОЖНОСТЬ:** связанные аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени тяжёлой степени; нарушение функции почек тяжёлой степени. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Ввиду того, что антители не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияние на фармакокинетику ниволумаба. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат ОПДИВО® вводят в виде 60- или 30-минутной внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития переносимости токсичности. В адъювантном режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива заболевания или переносимости токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельный или метастатический меланомоз – в качестве монотерапии ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипиллумабом – ОПДИВО® – в дозе 1 мг/кг + последующие в/в введением ипиллумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг; в дозе 90-минутной внутривенной инфузии

ОПДИВО® + **ЕРВОЙ®**
(ниволумаб) (ипилимумаб)

Выводит отдаленные результаты терапии меланомы на НОВЫЙ УРОВЕНЬ:¹

5-летняя ОВ* - 52%
5-летняя ВБП - 36%**

Единственная двойная иммунотерапия
***ОПДИВО® + ЕРВОЙ® является единственной доступной
комбинацией двух иммуно-онкологических препаратов

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. Адаптивная терапия пациентов с меланомой, рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина, рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи, метастораспраненный неоперабельный или метастатический уротеральный рак, рак желудка или пищевода-желудочного перехода: – **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Немелкоклеточный рак лёгкого: – 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 ипиллумабом и платиносодержащей химиотерапией препарат **ОПДИВО®** в дозе 360 мг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, ипиллумаб в дозе 1мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 6 недель и платиносодержащая химиотерапия в каждой 3 недели. Первой дозой является инфузия препарата **ОПДИВО®**, далее проводится инфузия ипиллумаба с последующей инфузией химиотерапии в тот же день. После завершения двух циклов химиотерапии лечение продолжается препаратом **ОПДИВО®** в дозе 360 мг каждые 3 недели и ипиллумабом в дозе 1мг/кг каждые 6 недель до прогрессирования заболевания, переносимости токсичности или не более 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания. Распространённый 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 ипиллумабом – **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипиллумаба 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 – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический мелкоклеточный рак лёгкого: – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Гепатоцеллюлярный 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 ипиллумабом – **ОПДИВО®** в дозе 1мг/кг с последующим введением ипиллумаба в тот же день в дозе 3 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 или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический колоректальный 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 ипиллумабом – препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипиллумаба 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 или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжёлые, купировались при помощи соответствующей терапии или путём 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 бутылроизмерной пробой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку. **СРОК ГОДИШНОСТИ.** 3 года. **ВЛАДЕЛЕЦ РП.** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США. **ИНФОРМАЦИЯ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ СЛЕДУЕТ СОБИРАТЬ В КОМПАНИЮ БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ по тел.:** +7 800 250-12-12 (звонки по России бесплатно), адрес эл. почты: info@medinfo.russia@bms.com

1. Larkin J, et al. *N Engl J Med* 2019; 381:1535-46.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-004026-19082020

* ОВ – общая выживаемость; ** ВБП – выживаемость без прогрессирования; *** Регистрация на территории России - <http://qr1s.rosminzdrav.ru/>



Bristol Myers Squibb™

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064 Россия, Москва, ул. Земляной Вал, 9
Тел. +7 495 755-92-67
www.b-ms.ru

опдиво® + **ЕРВОЙ®**
(ниволумаб) (ипилимумаб)

КОМБИНАЦИЯ

На правах рекламы



ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ФГБУ «НМИЦ РАДИОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ НА 2021 г.

МНИОИ им. П.А.Герцена		
Дата проведения	Наименование мероприятия	Организация
15 – 16 июля	II Поволжский онкологический форум Тема: Волжские Дали	ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
23 июля	Конференция Тема: Онкоурология	МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
20 августа	Конференция Тема: Опухоли головы и шеи	МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
9 сентября	Конференция Тема: Колоректальный рак	МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
20 – 24 сентября (5 дней)	IV Конгресс по эндоскопической диагностике и хирургии в онкологии «ENDOONCO 2021» Тема: Внутрипросветная эндоскопическая диагностика и хирургия в онкологии	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
20 – 24 сентября (5 дней)	Международный Форум Тема: IV Международный Форум онкологии и радиологии	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
30 сентября – 1 октября	Региональные научно-практические конференции Тема: Школа по комбинированным методам лечения в онкологии: Малоинвазивные технологии в онкохирургии (онкоурология, торако-абдоминальная онкохирургия, хирургия молочной железы) и вопросы лекарственной терапии	ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
Сентябрь	Региональные конференции Тема: Сложные и нерешённые проблемы анестезии и интенсивной терапии в онкологии	ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», г. Липецк БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», г. Воронеж МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
МРНЦ им. А.Ф.Цыба		
Дата проведения	Наименование мероприятия	Организация
24 сентября	V Международные Чтения памяти академика А.Ф. Цыба Тема: Интервенционные радиологические технологии: современный взгляд	МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

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. Входит в ядро РИНЦ, в Russian Science Citation Index на платформе Web of Science.

«Исследования и Практика в Медицине»:

рецензируемый научно-практический журнал, ежеквартальное, профессиональное, медицинское издание, в котором отражаются результаты новейших исследований в области медицинских и медико-биологических наук, организации здравоохранения, фундаментальных и прикладных исследований.

Цель:

публиковать современную информацию о научных достижениях в диагностике и лечении заболеваний онкологического, хирургического и урологического профиля.

Задачи:

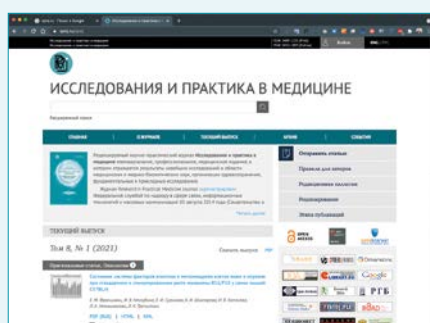
документирование информации о новейших клинических исследованиях и достижений ведущих специалистов медицинской отрасли. Предоставление современной научной информации в открытом доступе для студентов медицинских ВУЗов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей общей практики и различных специальностей.

В журнале размещаются публикации различных рубрик:

обзоры литературы, мета-анализы, клинические исследования, наблюдения клинических случаев, обсуждения, анонсы и описания новых методов лечения

Журнал принимает к публикации:

оригинальные статьи, организации здравоохранения, лучевой диагностики, обмен опытом, обзоры, клинические наблюдения.



www.rpmj.ru

Журнал с открытым доступом

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)

Журнал «Исследования и практика в медицине» представлен в следующих базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, ВИНТИ, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Издатель: ООО «Квазар»

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

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре
ПИ № ФС 77-58913 от 05.08.2014 – печатное издание
Эл № ФС 77-58914 от 05.08.2014 – сетевое издание.
Периодичность: 4 номера в год.
Подписка: подписка на журнал осуществляется через
систему электронной редакции на сайте.
Цена свободная.

Учредители:

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

Адрес редакции

125284, Россия, Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3
E-mail: info@rpmj.ru
Телефон: +7 (495) 741-90-10
Сайт: www.rpmj.ru

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

Опубликовано 21.06.2021



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Костин Андрей Александрович, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Калпинский Алексей Сергеевич, к.м.н., МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Кульченко Нина Геннадьевна, к.м.н., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Нюшко Кирилл Михайлович, к.м.н., МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Петров Леонид Олегович, к.м.н., МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Самсонов Юрий Владимирович, к.м.н., доцент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

КОРРЕКТОР

Эливанова Любовь Владимировна

ДИЗАЙНЕР

Ходосов Сергей Иванович, Типография П-Центр, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абрамов Алексей Юрьевич, д.м.н., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Абузарова Гузаль Рафаиловна, д.м.н., доцент, МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Балыкова Лариса Александровна, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарёва», Саранск, Россия

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., доцент РАН, МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия
Вальков Михаил Юрьевич, д.м.н., проф., ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

Виксанович А.М., д.м.н., проф., Белградский университет, урологическая клиника, Белград, Сербия

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., проф., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Ганьшина Инна Петровна, к.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Глыбочко Петр Витальевич, академик РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Гончаров Николай Гаврилович, д.м.н., проф., НИЦ «Курчатовский институт», ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Гриднев Олег Владимирович, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.П.Кончаловского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Дуданов Иван Петрович, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики» (Университет ИТМО), Санкт-Петербург, Россия, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

Иванов Сергей Анатольевич, проф. РАН, д.м.н., МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Неухаус Йохен, д.б.н., проф., Лейпцигский университет, Лейпциг, Германия

Райенмюллер Райнер, д.м.н., Медицинский университет Грац, Грац, Австрия

Родин Сергей Алексеевич, к.б.н., отделение Химии I Каролинского Института, Стокгольм, Швеция

Ромих Виктория Валериевна, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Сальникова Любовь Ефимовна, д.б.н., ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И.Вавилова РАН», Москва, Россия

Сельцовский Андрей Петрович, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Тулина Инна Андреевна, к.м.н., доцент, ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Хе Чжи, д.м.н., Национального онкологического центра, Пекин, Китай

Юматов Евгений Антонович, д.м.н., проф., академик Международной АН (IAS), член президиума российского отделения Международной АН, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К.Анохина», Москва, Россия

Яровой Сергей Константинович, д.м.н., доцент, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH AND PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

The journal is included in the list of peer reviewed scientific journals and publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation for publishing the main scientific results of dissertations for the degree of candidate and Doctor of Sciences.
Is also included in the RSCI, in the Russian Science Citation Index on the Web of Science platform.

"Research and Practical Medicine Journal":

a peer-reviewed scientific and practical journal, a quarterly, professional, medical publication that reflects the results of the latest research in the field of medical and biomedical sciences, health organization, basic and applied research.

Purpose:

to publish up-to-date information about scientific achievements in the diagnosis and treatment of oncological, surgical and urological diseases.

Tasks:

document information about the latest clinical trials and achievements of leading specialists in the medical industry. Providing up-to-date scientific information in open access for medical students, clinical residents, postgraduates and general practitioners and various specialties.

The journal contains publications of various categories:

literature reviews, meta-analyses, clinical studies, observations of clinical cases, discussions, announcements and descriptions of new treatment methods

The journal accepts for publication:

original articles, health organizations, radiation diagnostics, exchange of experience, reviews, clinical case reviews.



www.rpmj.ru

Open Access Journal



Scientific specialties and their corresponding branches of science, for which the publication is included in the list of peer-reviewed scientific publications:

- 14.01.12 Oncology (biological Sciences)
- 14.01.12 Oncology (medical Sciences)
- 14.01.13 Radiation diagnostics, radiation therapy (medical Sciences)
- 14.01.17 Surgery (medical Sciences)
- 14.01.23 Urology (medical Sciences)
- 14.02.03 Public health and health care (medical Sciences)
- 14.03.06 Pharmacology, clinical pharmacology (biological Sciences)

The "Research and Practical Medicine Journal" is presented in the following databases and reference publications:
RSCI (Russian science citation index), Ulrich's Periodicals Directory, All-Russian Institute Of Scientific And Technical Information, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Publisher: «Quasar» LLC

31/2, 1st Vladimirskaya str.,
Moscow 111401, Russia

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

Frequency: 4 issues per year.

Subscription: the magazine is subscribed to via the electronic editorial system on the website. The price is free.

Founders:

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

Editorial office

3 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian
E-mail: info@rpmj.ru
Telephone: +7 (495) 741-90-10
www.rpmj.ru

Advertisers are responsible for the accuracy of the information provided in the advertisements. The editorial board's point of view may not coincide with the authors opinion.

Published 21.06.2021



EDITOR-IN-CHIEF

Andrey D. Kaprin,
Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the
Russian Federation, P.A.Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Peoples Friendship University of
Russia, Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Andrey A. Kostin,
Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Peoples Friendship University of Russia,
National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the
Russian Federation, Moscow, Russia

EDITOR

Aleksey S. Kalpinskiy,
Cand. Sci. (Med.), P.A.Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Moscow, Russia

Nina G. Kulchenko,
Cand. Sci. (Med.), Peoples Friendship
University of Russia, Moscow, Russia

Kirill M. Nyushko,
Dr. Sci. (Med.), P.A.Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Moscow, Russia

Leonid O. Petrov
Cand. Sci. (Med.), A.F.Tsyb Medical
Radiological Research Center – Branch of
the National Medical Research Radiological
Center, Obninsk, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Yuriy V. Samsonov,
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Peoples
Friendship University of Russia, P.A.Hertsen
Moscow Oncology Research Institute –
Branch of the National Medical Research
Radiological Centre, Moscow, Russia

PROOFREADER

Liubov V. Elivanova

DESIGNER

Sergei I. Khodosov,
Printed by «P-Center», Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Aleksey Yu. Abramov, Dr. Sci. (Med.), P.A.Hertsen Moscow Oncology Research
Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Russian
Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of
the Russian Federation, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow,
Russia

Larisa A. Balykova, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research
Mordovian State University named after N.P.Ogarev, Saransk, Russia

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute –
Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Mikhail Yu. Valkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Northern State Medical University,
Arkhangelsk, Russia

Aleksandar M. Vuksanovic, Dr. Sci. (Med.), Prof., University of Belgrade, Belgrade,
Serbia

Vsevolod N. Galkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Oncological Hospital No. 1 of the
Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Inna P. Ganshina, Cand. Sci. (Med.), N.N.Blokhin National Medical Research Centre of
Oncology, Moscow, Russia

Petr V. Glybochko, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.M.Sechenov First Moscow
State Medical University, Moscow, Russia

Nikolay G. Goncharov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kurchatov Institute, Russian Medical
Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian
Federation, Moscow, Russia

Oleg V. Gridnev, Dr. Sci. (Med.), I.M.Sechenov First Moscow State Medical University,
M.P.Konchalovsky City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department,
Moscow, Russia

Ivan P. Dudanov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Mariinsky Hospital,
Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics
and Optics, Saint Petersburg, Russia, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk,
Russia

Sergei A. Ivanov, Prof. RAS, Dr. Sci. (Med.), A.F.Tsyb Medical Radiological Research
Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

Irina V. Kolyadina, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuing
Professional Education on the basis of the N.N.Blokhin National Research Center of
Oncology, Moscow, Russia

Jochen Neuhaus, Dr. Sci. (Biol.), Prof., University of Leipzig, Leipzig, Germany

Rainer Rienmueller, Dr. Sci. (Med.), Prof., Medical University of Graz, Graz, Austria

Sergey A. Rodin, Cand. Sci. (Biol.), Department of Chemistry I Karolinska Institute,
Stockholm, Sweden

Victoria V. Romikh, N.A.Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and
Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological
Center, Moscow, Russia

Lyubov E. Salnikova, Dr. Sci. (Biol.), N.I.Vavilov Institute of General Genetics of the
Russian Academy of Sciences Moscow, Russia

Andrey P. Seltsovskiy, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Inna A. Tulina, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I.M.Sechenov First Moscow State
Medical University, Moscow, Russia

Jie He, Dr. Sci. (Med.), National Cancer Center, Beijing, China

Evgeniy A. Yumatov, Dr. Sci. (Med.), Prof., academician of the International Academy
of Sciences (IAS), member of the Presidium of the Russian Branch of the International
Academy of Sciences, P.K.Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow,
Russia

Sergey K. Yarovoi, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N.A.Lopatkin Scientific Research
Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical
Research Radiological Center, Moscow, Russia

Original Articles

Oncology

- Diagnostic informative value of liquid-based cytology optimized with genetic methods for the differential diagnosis of precancerous and malignant diseases of the cervix
O.I.Kit, A.Yu.Maksimov, M.Yu.Timoshkova, E.A.Lukbanova, N.A.Petrusenko, D.S.Potemkin, E.V.Verenikina, A.N.Shevchenko, M.M.Kecheryukova 12

- Expression of epithelial-mesenchymal transition markers E-cadherin and ZEB1 in colorectal cancer
I.A.Novikova, O.I.Kit 23

- Bladder cancer. A retrospective analysis of the use of vinflavin in real clinical practice at the St. Petersburg Cancer Center
A.S.Zhabina, A.I.Novikov, F.V.Moiseenko, N.M.Volkov, E.O.Stepanova, E.V.Artemeva, N.H.Abduloeva, V.M.Moiseenko 34

Surgery

- Assessment of the effect of hemostatic materials on blood calcium concentration
V.A.Lipatov, S.V.Lazarenko, D.A.Severinov 43

- A clinical trial of the efficacy of a combination of antiseptic and antimicrobial agent in the treatment of inflammatory processes of the skin and soft tissue
A.Yu.Grigoryan, A.I.Bezhin, B.S.Sukovatykh, Yu.Yu.Blinkov 51

Urology

- Predictive value of MMP-2, MMP-9, TIMP-1 in surgical treatment of localized renal cell cancer
A.I.Tarasenko, A.N.Rossolovskiy, O.L.Berezinets, D.A.Durnov, E.B.Poppyhova, V.M.Popkov 62

- Cystatin C as a predictor of acute renal damage after radical surgical treatment in patients with muscle-invasive bladder cancer
A.I.Tarasenko, V.N.Pavlov, I.R.Kabirov, A.V.Alekseev, M.F.Urmantsev 75

Reviews

- Pregravidary preparation
Yu.S.Podilyakina, D.B.Kulov, Zh.T.Amirbekova 83

- New WHO guidelines for cancer pain in adults and adolescents
A.D.Kaprin, G.R.Abuzarova, D.V.Nevzorova, G.S.Alekseeva, E.V.Gameeva, A.R.Gevorkov, N.M.Bychkova, R.R.Sarmanayeva, S.V.Kuznetsov 90

- The possibilities of combination immunotherapy with radiation therapy for the treatment of patients with inoperable locally advanced non-small cell lung cancer
E.I.Smolenov, G.V.Afonin, V.S.Usachev, D.D.Kudryavtsev, I.V.Kolobaev, S.A.Ivanov 109

Оригинальные статьи

Онкология

Диагностическая информативность генетических методов и жидкостной цитологии для диагностики предраковых и злокачественных заболеваний шейки матки
О.И.Кит, А.Ю.Максимов, М.Ю.Тимошкова, Е.А.Лукбанова, Н.А.Петрусенко, Д.С.Потемкин, Е.В.Вереникина, А.Н.Шевченко, М.М.Кечерюкова 12

Особенности экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода – E-кадгерина и ZEB1 – при колоректальном раке
И.А.Новикова, О.И.Кит 23

Рак мочевого пузыря. Ретроспективный анализ использования винфлунина в реальной клинической практике
А.С.Жабина, А.И.Новиков, Ф.В.Моисеенко, Н.М.Волков, Е.О.Степанова, Е.В.Артемяева, Н.Х.Абдулова, В.М.Моисеенко 34

Хирургия

Оценка влияния гемостатических материалов на концентрацию кальция крови
В.А.Липатов, С.В.Лазаренко, Д.А.Северинов 43

Клиническое исследование эффективности применения комбинации антисептика и противомикробного препарата в лечении гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей
А.Ю.Григорьян, А.И.Бежин, Б.С.Суковатых, Ю.Ю.Блинков 51

Урология

Прогностическая ценность MMP-2, MMP-9, TIMP-1 при оперативном лечении локализованного почечно-клеточного рака
А.И.Тарасенко, А.Н.Росоловский, О.Л.Березинец, Д.А.Дурнов, Э.Б.Попыхова, В.М.Попков 62

Цистатин С как предиктор острого почечного повреждения после радикального хирургического лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря
А.И.Тарасенко, В.Н.Павлов, И.Р.Кабиров, А.В.Алексеев, М.Ф.Урманцев 75

Обзоры

Прегравидарная подготовка
Ю.С.Подиякина, Д.Б.Кулов, Ж.Т.Амирбекова 83

Новые клинические рекомендации Всемирной Организации здравоохранения по терапии онкологической боли у взрослых и подростков
А.Д.Каприн, Г.Р.Абузарова, Д.В.Невзорова, Г.С.Алексеева, Е.В.Гамеева, А.Р.Геворков, Н.М.Бычкова, Р.Р.Сарманаева, С.В.Кузнецов 90

Возможности сочетания иммунотерапии с лучевой терапией в лечении больных неоперабельным местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого
Е.И.Смоленов, Г.В.Афонин, В.С.Усачев, Д.Д.Кудрявцев, И.В.Колобаев, С.А.Иванов 109

Survival of patients with bilateral renal cell cancer after nephro-preserving surgery <i>F.S.Ashyrova, A.S.Kalpinskiy, N.V.Vorobiev, A.D.Kaprin</i>	124
---	-----

Health Organization

Organization of the regional cancer service to improve the detection of malignant new formations during the COVID-19 pandemic <i>S.V.Golubev, V.Yu.Startsev, Yu.V.Samsonov</i>	133
---	-----

	Выживаемость больных билатеральным почечно-клеточным раком после нефросохраняющей операции <i>Ф.С.Ашырова, А.С.Калпинский, Н.В.Воробьев, А.Д.Каприн</i> 124
Организация здравоохранения	Организация онкологической службы Магаданской области по улучшению выявляемости злокачественных новообразований в период пандемии COVID-19 <i>С.В.Голубев, В.Ю.Старцев, Ю.В.Самсонов</i> 133



ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ И ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПРЕДРАКОВЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

О.И.Кит¹, А.Ю.Максимов¹, М.Ю.Тимошкова¹, Е.А.Лукбанова^{1*}, Н.А.Петрусенко¹, Д.С.Потемкин¹, Е.В.Вереникина¹, А.Н.Шевченко¹, М.М.Кечерюкова²

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

2. ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, 344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Резюме

Цель исследования. Оценка диагностической информативности генетических методов и жидкостной цитологии для диагностики предраковых и злокачественных заболеваний шейки матки.

Материалы и методы. В данное исследование была включена 381 пациентка. Диагностику патологий шейки матки проводили с помощью только жидкостной цитологии и жидкостной цитологии, оптимизированной с помощью генетических методов оценки уровней экспрессии миРНК-20а, миРНК-375, миРНК-21 и -23b. Помимо жидкостной цитологии и генетических методов для верификации диагноза было проведено гистологическое исследование биоматериала. При статистическом анализе использовали методы описательной статистики с расчетом средней величины и стандартной ошибки средней. При сравнении средних величин использовали критерий Манна-Уитни.

Результаты. Диагностические результаты жидкостной цитологии совпали с заключением, установленным при гистологическом исследовании у 107 (73,8 %) из 145 больных раком шейки матки (РШМ), у 52 (57,1 %) из 91 пациентки с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени (ПИП ВС) и у 30 (65,2 %) из 46 больных с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени (ПИП НС). Оптимизация жидкостной цитологии путем оценки экспрессии миРНК-21 и миРНК23b в цервикальном эпителии позволила повысить диагностическую чувствительность метода с 73,8 % до 80 %, а специфичность с 94,1 % до 97,9 %. Диагностическая чувствительность и специфичность применения жидкостной цитологии для дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС составили 87 % и 78,8 % соответственно. Оптимизация жидкостной цитологии путем оценки экспрессии миРНК-20а и миРНК-375 в цервикальном эпителии для дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС позволила повысить диагностическую чувствительность стандартного жидкостного цитологического исследования с 87 % до 95,1 %, а специфичность с 78,8 % до 93,9 %.

Заключение. В работе были выявлены наиболее информативные пары миРНК цервикального эпителия, анализ экспрессии которых расширил возможности жидкостной цитологии как с точки зрения метода диагностики РШМ, так и с позиции дифференциальной диагностики между РШМ и ПИП ВС.

Ключевые слова:

миРНК-20а, миРНК-21, миРНК-23b, миРНК-375, экспрессия, рак шейки матки (РШМ), плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (ПИП), жидкостная цитология (ЖЦ).

Для цитирования

Кит О.И., Максимов А.Ю., Тимошкова М.Ю., Лукбанова Е.А., Петрусенко Н.А., Потемкин Д.С., Вереникина Е.В., Шевченко А.Н., Кечерюкова М.М. Диагностическая информативность генетических методов и жидкостной цитологии для диагностики предраковых и злокачественных заболеваний шейки матки. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(2): 12-22. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-1>

Для корреспонденции

Лукбанова Екатерина Алексеевна – биолог, научный сотрудник испытательного лабораторного центра 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: katya.samarskaja@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>

SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861

Scopus Author ID: 57215860146

Информация о финансировании. Данная работа была проведена в рамках государственного задания: «Исследование aberrантного регулирования транскрипционного активности паттерна генов при развитии малигнизации тканей различных нозологий».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Выражаем слова благодарности заведующей лабораторией молекулярной онкологии Тимошкиной Наталье Николаевне – редактирование статьи, переводчику Олесе Андреевне Оссовской – перевод текста рукописи на английский язык.

Получено 19.11.2020, Рецензия (1) 10.12.2020, Рецензия (2) 23.12.2020, Опубликовано 21.06.2021

DIAGNOSTIC INFORMATIVE VALUE OF LIQUID-BASED CYTOLOGY OPTIMIZED WITH GENETIC METHODS FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PRECANCEROUS AND MALIGNANT DISEASES OF THE CERVIX

O.I.Kit¹, A.Yu.Maksimov¹, M.Yu.Timoshkova¹, E.A.Lukbanova^{1*}, N.A.Petrusenko¹, D.S.Potemkin¹, E.V.Verenikina¹, A.N.Shevchenko¹, M.M.Kecheryukova²

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

2. Rostov State Medical University, 29 Nakhichevsky lane, Rostov-on-don, 344022, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. Was to assess diagnostic informative value of liquid-based cytology optimized with genetic methods for the differential diagnosis of precancerous and malignant diseases of the cervix.

Materials and methods. The study included 381 patients. Cervical pathologies were diagnosed with liquid-based cytology only and liquid-based cytology optimized with genetic methods of assessing the expression of miRNA-20a, miRNA-375, miRNA-21 and -23b. Results of liquid-based cytology and genetic methods were verified by histological examination of the material. Statistical analysis was performed using descriptive statistics methods with the calculation of the mean and standard error of the mean. The mean values were compared with the help of the Mann-Whitney test.

Results. Diagnostic results of liquid-based cytology were consistent with histological results in 107 (73.8 %) of 145 cervical cancer (CC) patients, in 52 (57.1 %) of 91 patients with high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL), and in 30 (65.2 %) of 46 patients with low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL). Optimization of liquid-based cytology by assessing the expression of miRNA-21 and miRNA-23b in the cervical epithelium improved the diagnostic sensitivity of the method from 73.8 % to 80 %, and its specificity from 94.1 % to 97.9 %. The diagnostic sensitivity and specificity of liquid-based cytology for differential diagnosis of CC and HSIL was 87 % and 78.8 %, respectively. Optimization of liquid-based cytology by assessing the expression of miRNA-20a and miRNA-375 in the cervical epithelium for the differential diagnosis of CC and HSIL improved the diagnostic sensitivity of the method from 87 % to 95.1 %, and its specificity from 78.8 % to 93.9 %.

Conclusions. We revealed the most informative pairs of miRNAs in the cervical epithelium, as an analysis of their expression expanded the possibilities of liquid-based cytology both as a method for diagnosing CC and as a method for the differential diagnosis between CC and HSIL.

Keywords:

miRNA-20a, miRNA-21, miRNA-23b, miRNA-375, expression, cervical cancer (CC), squamous intraepithelial lesions of the cervix (SIL), liquid-based cytology (LBC).

For citation

Kit O.I., Maksimov A.Yu., Timoshkova M.Yu., Lukbanova E.A., Petrusenko N.A., Potemkin D.S., Verenikina E.V., Shevchenko A.N., Kecheryukova M.M. Diagnostic informative value of liquid-based cytology optimized with genetic methods for the differential diagnosis of precancerous and malignant diseases of the cervix. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(2): 12-22. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-1>

For correspondence

Ekaterina A. Lukbanova – biologist, researcher, at the experimental laboratory center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: katya.samarskaja@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>

SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861

Scopus Authors ID: 57215860146

Information about funding. The study was conducted as part of the state assignment: "Study of aberrant regulation of transcriptional activity of the gene pattern in the development of various tissue malignancies".

Conflict of interest. All authors declare no conflict of interest.

Gratitude. We thank Natalia N. Timoshkina, Head of Laboratory of Molecular Oncology, for the manuscript editing. We also thank Olesya A. Ossovskaya, translator, for the help with the manuscript translation in English.

Received 19.11.2020, Review (1) 10.12.2020, Review (2) 23.12.2020, Published 21.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) и плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (ПИП) являются распространенными заболеваниями, одной из причин которых является папилломавирусные инфекции [1, 2]. По распространению РШМ занимает четвертое место в мире и является ведущей причиной смерти от онкологий среди женщин в 42 странах [3]. Так, по данным ВОЗ, в 2018 г. в мире было зарегистрировано 570 тыс. новых случаев РШМ, а 311 тыс. женщин умерли от данного заболевания, при этом 90 % смертей приходилось на страны с низким и средним уровнем жизни [4]. В России РШМ диагностирован в 2019 г. в стадии *in situ* у 4964 женщин (28,4 случая на 100 впервые выявленных злокачественных новообразований шейки матки). В 2018 и 2019 гг. распространенность РШМ составляла 123,7 и 126,8 человек на 100 тыс. населения нашей страны. Летальный исход на первом году с момента установления диагноза РШМ был зарегистрирован в 13,5 % случаев [5].

Одним из принятых в клинической практике на сегодняшний день диагностических методов является жидкостная цитология (ЖЦ). Лежащая в основе этого метода «влажная» фиксация исследуемого биоматериала позволяет свести к минимуму примеси крови, бактерий и артефактов, а также сохранить иммунологические и морфологические характеристики исследуемых клеток в неизменном виде, что является несомненным преимуществом данного метода [6, 7].

Дополнительным методом диагностики, позволяющим дополнить общепринятые методики, такие как жидкостная цитология, можно считать скрининг ряда онкомаркеров, таких как, например, миРНК [8, 9]. МиРНК представляют собой низкомолекулярные РНК, которые регулируют экспрессию генов [10]. Они обладают высокой специфичностью и стабильностью [11-13]. На основании литературных данных мы выбрали в качестве онкомаркеров миРНК-20а, -21, -23b, -375. МиРНК-20а участвует в инвазии рака, усиливает пролиферацию и миграцию опухолевых клеток [14, 15]. МиРНК-21 способствует росту опухоли, регулирует пролиферацию, апоптоз и миграцию клеток шейки матки [16, 17]. МиРНК-23b может действовать как опухолевый супрессор. На примере рака яичников было показано, что его экспрессия значительно подавляет пролиферацию клеток и туморогенность за счет подавления экспрессии RUNX2 [18, 19]. Сверхэкспрессия miRNA-375 значительно подавляла пролиферацию клеток, способствовала повышению активности лактатдегидрогеназы и индуцировала апоптоз в клетках рака шейки матки HPV-18 (+). Также сверхэкспрессия miRNA-375 значительно увеличивала активность каспазы-3 и каспазы-9 и подавляла экспрессию циклина

D1 и белка сурвивина в клетках рака шейки матки HPV-18 (+) [20, 21]. Таким образом, оценка экспрессии миРНК представляет собой доступный метод, который может помочь в диагностике и прогнозе РШМ, а также помочь в индивидуальном подборе наиболее подходящего лечения [22, 23].

Цель исследования: оценка диагностической информативности генетических методов и жидкостной цитологии для диагностики предраковых и злокачественных заболеваний шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общая характеристика клинического исследования. Научное исследование проведено на базе отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. При верификации диагноза рака шейки матки (РШМ), а также плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой и низкой степени (ПИП ВС и ПИП НС соответственно) использовали результаты гистологического исследования в соответствии со стандартами и алгоритмами диагностики злокачественных новообразований шейки матки и морфологическую систему Бетесда [24]. Среди 381 пациенток, наблюдавшихся с 2015 по 2020 гг., после гистологического исследования были выявлены 145 больных РШМ на стадиях T1a1-T2a1N0M0, 91 пациентка с ПИП ВС, 46 больных с ПИП НС, у 99 пациенток предраковые и раковые изменения ШМ отсутствовали (норма).

Диагностику патологий шейки матки проводили с помощью только жидкостной цитологии и жидкостной цитологии, оптимизированной с помощью генетических методов оценки уровней экспрессии миРНК-20а, миРНК-375, миРНК-21 и -23b. При выявлении РШМ путем жидкостной цитологии и отклонении экспрессии миРНК от разделительной точки (точка cut-off) тест считали положительным. Если РШМ не был выявлен при жидкостной цитологии, либо отсутствовало изменение экспрессии миРНК при положительной стандартной жидкостной цитологии, то тест считали отрицательным (табл. 1).

Для выявления оптимальной методики сначала сравнивали результаты жидкостной цитологии, генетического метода и сочетания жидкостной цитологии и генетического метода для дифференциальной диагностики РШМ на фоне здоровых женщин, а затем использовали те же методы для диагностики РШМ и ПИП.

Жидкостная цитология. Материал из области шейки матки собирали стандартной пластиковой щеткой из набора «Cytoscreen». После этого головку щетки погружали во флакон со стабилизирующим раствором «Cytoscreen». Отобранные клетки смывали с щетки

и готовили гомогенную смесь, используя шейкер «Cytoshake». С помощью нефелометра Cytoneph путем фотометрии определяли плотность взвеси клеток. Клеточную суспензию отбирали в цитокамеру и с помощью цитоцентрифуги Rotofix-32 приготавливали монослойный мазок на стекле, который окрашивали по Романовскому в модификации Паппенгейма.

Микроскопическое исследование препаратов производили с помощью светового микроскопа ЛОМО ЕС БИМАН Р 11 при 100-кратном увеличении: окуляры х10, объективы х10. При интерпретации результатов жидкостной цитологии использовали унифицированные термины системы Бетесда (The Bethesda System, TBS 2014) [24].

Гистологическое исследование. Гистологическое исследование материала шейки матки (после прицельной биопсии или конизации, операционные материалы) проведено всем пациенткам по стандартной гистопатологической практике. Для фиксации материала использовали раствор 10 %-ого нейтрального формалина с последующей стандартной проводкой и заключением в парафин. Далее приготавливали срезы толщиной 3-5 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином. Трактовка патоморфологического диагноза осуществлялась согласно системе Бетесда (The Bethesda System, TBS 2014) и международной гистологической классификации (ВОЗ, 4 издание, 2014).

Оценка экспрессии микроРНК. В работе в биопсийных и опухолевых операционных образцах ткани шейки матки оценивали экспрессию микроРНК-21, микроРНК-23b, микроРНК-20a, микроРНК-375. Тотальная микроРНК была выделена из материала с помощью набора реагентов Thermo Scientific PureLink RNA Mini Kit. для получения библиотеки кДНК, используя набор ImProm-II Reverse Transcriptase (Promega). Транскрипционный уровень микроРНК определяли методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе DTprime («ДНК-технологии», Россия) с красителем EvaGreen

DYE (Biotium) и праймерами TaqMan для конкретных микроРНК («Applied Biosystems»): hsa-miR-21, hsa-miR-23b, hsa-miR-20a, hsa-miR-375. Референсными локусами служили микроРНК U6 snRNA («Applied Biosystems»). Относительный уровень экспрессии микроРНК в опухолевом образце или в образце ткани с ПИП был нормализован к условно здоровой ткани методом ddCt [25]. Тканью перифокальной зоны считали образцы на расстоянии 1 см от видимого края опухоли.

Уровень экспрессии микроРНК (RE) был рассчитан по методу Pfaffl MW [26].

Статистический анализ результатов. При статистическом анализе использовали методы описательной статистики с расчетом средней величины и стандартной ошибки средней. При сравнении средних величин использовали критерий Манна-Уитни. Статистический анализ результатов проводили с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам гистологического исследования из 381 обследованных пациенток у 145 женщин обнаружили РШМ, у 91 больной – ПИП ВС, у 46 – ПИП НС, у 99 пациенток патологий шейки матки не было выявлено.

При использовании в качестве диагностического метода только жидкостной цитологии ее заключение совпало с результатами гистологического исследования: из 145 больных РШМ – у 107 (73,8 %), из 91 пациентки с ПИП ВС совпало у 52 (57,1 %), из 46 с ПИП НС – у 30 (65,2 %) (табл. 2).

Полученные нами результаты с помощью метода жидкостной цитологии являются сопоставимыми с литературными данными. Так, в исследовании Mulholland R. и соавторов, результаты жидкостной цитологии совпадали с гистологическим заключением у 81,2 % больных РШМ, а уровень ложноотрицательных результатов составлял 25,9 % [27]. Отличие опи-

Таблица 1. Логическое правило формирования заключения о раке шейки матки при оптимизированной жидкостной цитологии

Table 1. Logical principle to form a conclusion about cervical cancer in optimized liquid-based cytology

Методы / Methods	Заключение оптимизированной жидкостной цитологии / Results of optimised liquid-based cytology						
	РШМ / CC			Нет РШМ / CC negative			
Стандартная жидкостная цитология / Standard liquid-based cytology	+	+	+	-	-	-	+
Экспрессия микроРНК-21 выше 0,81 / miRNA-21 expression is higher than 0.81	+	-	+	+	+	-	-
Экспрессия микроРНК-23b менее -0,7 / miRNA-23b expression is less than -0.7	-	+	+	-	+	+	-

санных результатов можно объяснить различиями когорт больных, включенных в исследования.

Из 145 больных РШМ повышение экспрессии миРНК-21 выше 0,81 (точка cut-off) в цервикальном эпителии было отмечено у 106 пациенток (табл. 3). Диагностическая чувствительность оценки риска развития РШМ по анализу экспрессии миРНК-21 в цервикальном эпителии составила 73,1 %, а специфичность метода – 83,1 %.

Использование миРНК-21 в качестве онкомаркера является целесообразным, поскольку во многих исследованиях показано влияние повышения уровня экспрессии миРНК-21 на развитие РШМ благодаря нескольким механизмам, включая ингибирование гена-супрессора опухолей PDCD4 интерлейкина 10 (IL-10) [28].

Снижение экспрессии миРНК-23b ниже -0,7 (точка cut-off) наблюдалось у 130 из 145 больных (табл. 4). Диагностическая чувствительность для оценки риска развития РШМ по анализу экспрессии миРНК-23b в цервикальном эпителии составила 89,6 %, а специфичность метода – 75 %.

На следующем этапе определяли информативность оптимизированной при помощи генетических методов жидкостной цитологии для выявления РШМ (табл. 5).

Диагностическая чувствительность оптимизированной жидкостной цитологии с помощью генетических методов для оценки риска развития РШМ составила 80 %, а специфичность метода – 97,9 %. Таким образом, оптимизация жидкостной цитологии путем оценки экспрессии миРНК-21 и миРНК-23b в церви-

Таблица 2. Статистическая матрица для расчета информативности жидкостной цитологии по выявлению РШМ
Table 2. Statistical matrix to calculate the informative value of liquid-based cytology for the detection of breast cancer

Методы / Methods	Гистологическое заключение / Histology report		Итого / Total
	РШМ / CC	Нет РШМ / No CC	
Заключение жидкостной цитологии / Liquid-based cytology report			
Положительное (РШМ) / Positive (CC)	107	14	121
Отрицательное (нет РШМ) / Negative (CC)	38	222	260
Итого / Total	145	236	381

Таблица 3. Статистическая матрица для расчета информативности по выявлению РШМ путем генетического метода оценки экспрессии миРНК-21 в цервикальном эпителии
Table 3. Statistical matrix for calculating the information content for the detection of CC by the genetic method for evaluating the expression of miRNA-21 in the cervical epithelium

Методы / Methods	Гистологическое заключение / Histology report		Итого / Total
	РШМ / CC	Нет РШМ / No CC	
Экспрессия миРНК-21 выше 0,81 / miRNA-21 is higher than 0.81			
Есть / Detected	106	40	146
Нет / Not detected	39	196	235
Итого / Total	145	236	381

Таблица 4. Статистическая матрица для расчета информативности по выявлению РШМ путем генетического метода оценки экспрессии миРНК-23b в цервикальном эпителии
Table 4. Statistical matrix for calculating the information content for the detection of CC by the genetic method for evaluating the expression of miRNA-23b in the cervical epithelium

Методы / Methods	Гистологическое заключение / Histology report		Итого / Total
	РШМ / CC	Нет РШМ / No CC	
Экспрессия миРНК-23b менее -0,7 / miRNA-23b expression is less than -0.7			
Есть / Detected	130	59	189
Нет / Not detected	15	177	192
Итого / Total	145	236	381

кальном эпителии позволила повысить диагностическую чувствительность с 73,8 % до 80 %, а специфичность – с 94,1 % до 97,9 %.

При использовании жидкостной цитологии для дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС диагностическая чувствительность составила 87 %, а специфичность – 78,8 % (табл. 6). Для расчета информативности дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС учитывали только больных, у которых при жидкостной цитологии фигурировали два диагноза – РШМ (107+16) и ПИП ВС (52+14).

Повышение экспрессии миРНК-20а выше 0,82 (точка cut-off) в цервикальном эпителии отмечалось

у 92 из 123 пациенток (табл. 7). Диагностическая чувствительность дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС по анализу экспрессии миРНК-20а в цервикальном эпителии составила 74,8 %, а специфичность метода 75,8 %.

Снижение экспрессии миРНК-375 в эпителии ШМ ниже -0,77 (точка cut-off) наблюдалось у 86 из 123 больных (табл. 8). Диагностическая чувствительность дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС по анализу экспрессии миРНК-375 в цервикальном эпителии составила 70 %, а специфичность метода – 74,2 %.

Статистическая матрица для расчета информативности оптимизированной при помощи генетических

Таблица 5. Статистическая матрица для расчета информативности оптимизированной жидкостной цитологии для выявления РШМ

Table 5. Statistical matrix for calculating the information content of optimized liquid-based cytology for the detection of CC

Методы / Methods	Гистологическое заключение / Histology report		Итого / Total
	РШМ / CC	Нет РШМ / No CC	
Заключение жидкостной цитологии и оценки экспрессии миРНК-21 и миРНК-23b / Results of liquid-based cytology and evaluation of miRNA-21 and miRNA-23b expression			
Положительное / Positive	116	5	121
Отрицательное / Negative	29	231	82
Итого / Total	145	236	381

Таблица 6. Статистическая матрица для расчета информативности дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС путем жидкостной цитологии

Table 6. Statistical matrix for calculating the informative value of differential diagnosis of CC and HSIL by liquid-based cytology

Методы / Methods	Гистологическое заключение / Histology report		Итого / Total
	РШМ / CC	ПИП ВС / HSIL	
Заключение жидкостной цитологии / Results of liquid-based cytology			
Положительное (РШМ) / Positive (CC)	107	14	121
Отрицательное (Нет РШМ, есть ПИП ВС) / Negative (No CC, but HSIL)	16	52	68
Итого / Total	123	66	189

Таблица 7. Статистическая матрица для расчета информативности дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС путем оценки экспрессии миРНК-20а в цервикальном эпителии

Table 7. Statistical matrix for calculating the informative value of the differential diagnosis of CC and HSIL by evaluating the expression of miRNA-20a in the cervical epithelium

Методы / Methods	Гистологическое заключение / Histology report		Итого / Total
	РШМ / CC	ПИП ВС / HSIL	
Экспрессия миРНК-20а выше 0,82 / miRNA-20a expression is higher than 0.82			
Есть / Detected	92	16	108
Нет / Not detected	31	50	81
Итого / Total	123	66	189

методов жидкостной цитологии для дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС отражена в таблице (табл. 9).

Логическое правило проведения дифференциальной диагностики между РШМ и ПИП ВС при оптимизированной жидкостной цитологии отражено в таблице (табл. 10).

Диагностическая чувствительность оптимизированной жидкостной цитологии с помощью генетических методов для дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС составила 95,1 %, а специфичность мето-

да – 93,9 %. Таким образом, оптимизация жидкостной цитологии путем оценки экспрессии миРНК-20а и миРНК-375 в цервикальном эпителии позволила повысить диагностическую чувствительность стандартного жидкостного цитологического исследования с 87 % до 95,1 %, а специфичность с 78,8 % до 93,9 %.

Таким образом, двухкомпонентный скрининг предраковых заболеваний и рака шейки матки при помощи жидкостной цитологии и генетических методов оценки экспрессии миРНК позволяет повысить диагностическую чувствительность и специфичность. Результаты

Таблица 8. Статистическая матрица для расчета информативности дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС путем оценки экспрессии миРНК-375 в цервикальном эпителии
Table 8. Statistical matrix for calculating the informativeness of the differential diagnosis of CC and HSIL by evaluating the expression of miRNA-375 in the cervical epithelium

Методы / Methods	Гистологическое заключение / Histology report		Итого / Total
	РШМ / CC	ПИП ВС / HSIL	
Экспрессия миРНК-375 менее -0,77 / miRNA-375 expression less than -0.77			
Есть / Detected	86	17	103
Нет / Not detected	36	49	85
Итого / Total	123	66	189

Таблица 9. Статистическая матрица для расчета информативности оптимизированной жидкостной цитологии для дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС
Table 9. Statistical matrix for calculating the informativeness of optimized liquid-based cytology for differential diagnosis of CC and HSIL

Методы / Methods	Гистологическое заключение / Histology report		Итого / Total
	РШМ / CC	ПИП ВС / HSIL	
Заключение жидкостной цитологии и оценки экспрессии миРНК-20а и миРНК-375 / Conclusion of liquid cytology and evaluation of miRNA-20a and miRNA-375 expression			
Положительное / Positive	117	4	121
Отрицательное / Negative	6	62	68
Итого / Total	123	66	189

Таблица 10. Логическое правило проведения дифференциальной диагностики между РШМ и ПИП ВС при оптимизированной жидкостной цитологии
Table 10. Logical principle of differential diagnosis between CC and HSIL in optimized liquid-based cytology

Методы / Methods	Заключение оптимизированной жидкостной цитологии / Optimized liquid-based cytology report						
	РШМ / CC			ПИП ВС / HSIL			
Стандартная жидкостная цитология / Standard liquid-based cytology	+	+	+	-	-	-	+
Экспрессия миРНК-20а выше 0,82 / miRNA-20a expression is higher than 0.82	+	-	+	+	+	-	-
Экспрессия миРНК-375 менее -0,77 / miRNA-375 expression is less than -0.77	-	+	+	-	+	+	-

нашей работы согласуются с выводами других исследователей. Так, Nebgen D.R. и соавторы показали, что использование двухэтапной диагностики рака шейки матки, обладающей высокой чувствительностью, позволяет выявлять злокачественные новообразования на ранних этапах развития (I/II), что в свою очередь может снизить смертность от РШМ [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностическая чувствительность оптимизированной жидкостной цитологии с помощью генетических методов для дифференциальной диагностики РШМ и ПИП ВС составила 95,1 %, а специфичность метода – 93,9 %. Таким образом, оптимизация жидкостной цитологии путем оценки экспрессии миРНК-20а и миРНК-375 в цервикальном эпителии позволила

повысить диагностическую чувствительность стандартного жидкостного цитологического исследования с 87 % до 95,1 %, а специфичность – с 78,8 % до 93,9 %.

Оптимизация жидкостной цитологии генетическими методами позволила сократить число ложноотрицательных и ложноположительных результатов метода. В работе были выявлены наиболее информативные пары миРНК цервикального эпителия, анализ экспрессии которых расширил возможности жидкостной цитологии как с точки зрения метода диагностики РШМ, так и с позиции дифференциальной диагностики между РШМ и ПИП ВС. Поскольку определение уровня экспрессии миРНК в цервикальном эпителии доступно после проведения биопсии или операций на шейке матки, то дальнейшая перспектива видится в разработке неинвазивного способа получения биологического материала для исследования.

Участие авторов:

Кит О.И. – концепция и дизайн исследования.
Максимов А.Ю. – научное редактирование.
Тимошкова М.Ю. – написание текста, обработка материалов.
Лукбанова Е.А. – техническое редактирование, оформление библиографии.
Петрусенко Н.А. – проведение генетического и цитологического исследований.
Потемкин Д.С. – проведение генетического и цитологического исследований.
Вереникина Е.В. – сбор и анализ данных, проведение операций.
Шевченко А.Н. – статистическая обработка данных, редактирование текста рукописи.
Кечерюкова М.М. – сбор и анализ данных, подготовка таблиц.

Authors contribution:

Kit O.I. – study concept and design.
Maksimov A.Yu. – scientific editing.
Timoshkova M.Yu. – manuscript writing, material processing.
Lukbanova E.A. – technical editing, bibliography preparation.
Petrusenko N.A. – genetic and cytological tests.
Potemkin D.S. – genetic and cytological studies.
Verenikina E.V. – data collection and analysis, surgeries.
Shevchenko A.N. – statistical data processing, editing of manuscript text.
Kecheryukova M.M. – data collection and analysis, preparation of tables.

Список литературы

- Williamson A-L. The Interaction between Human Immunodeficiency Virus and Human Papillomaviruses in Heterosexuals in Africa. *J Clin Med*. 2015 Apr 2;4(4):579–592. <https://doi.org/10.3390/jcm4040579>
- Брико Н.И., Секачева М.И., Лопухов П.Д., Кобзев Г.С., Каприн А.Д., Новикова Е.Г. и др. Клинико-эпидемиологические особенности проявлений папилломавирусной инфекции на примере рака шейки матки и аногенитальных (венерических) бородавок. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(1):77–82. <https://doi.org/10.15690/vramn1212>
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb;8(2):e191–203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
- Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, А.О.Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020, 239 с.
- Елгина С.И., Золоторевская О.С., Разумова В.А., Кратовский А.Ю. Применение жидкостной цитологии в ранней диагностике рака шейки матки. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018;(3(74)).
- Казаишвили Т.Н. Ранняя диагностика рака шейки матки методом жидкостной цитологии. I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению»; 19–21 мая 2016 года, Москва. Доступно по: <https://www.rpmj.ru/rpmj/article/viewFile/131/132>. Дата обращения: 01.11.2020
- Brase JC, Wuttig D, Kuner R, Sultmann H. Serum microRNAs as non-invasive biomarkers for cancer. *Mol Cancer*. 2010 Nov 26;9:306. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-306>
- He L, Thomson JM, Hemann MT, Hernando-Monge E, Mu D, Goodson S, et al. A microRNA polycistron as a potential human

oncogene. *Nature*. 2005 Jun 9;435(7043):828–833.

<https://doi.org/10.1038/nature03552>

10. Pritchard CC, Cheng HH, Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. *Nat Rev Genet*. 2012 Apr 18;13(5):358–369. <https://doi.org/10.1038/nrg3198>

11. Kroh EM, Parkin RK, Mitchell PS, Tewari M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR). *Methods*. 2010 Apr;50(4):298–301.

<https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2010.01.032>

12. Кит О.И., Водолажский Д.И., Тимошкина Н.Н. Роль микроРНК в регуляции сигнальных путей при меланоме. *Молекулярная медицина*. 2017;15(1):15–23.

13. Solayman MHM, Langaee T, Patel A, El-Wakeel L, El-Hamamsy M, Badary O, et al. Identification of Suitable Endogenous Normalizers for qRT-PCR Analysis of Plasma microRNA Expression in Essential Hypertension. *Mol Biotechnol*. 2016 Mar;58(3):179–187. <https://doi.org/10.1007/s12033-015-9912-z>

14. Fang Q-Y, Deng Q-F, Luo J, Zhou C-C. MiRNA-20a-5p accelerates the proliferation and invasion of non-small cell lung cancer by targeting and downregulating KLF9. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Mar;24(5):2548–2556.

https://doi.org/10.26355/eurrev_202003_20522

15. Karimkhanloo H, Mohammadi-Yeganeh S, Ahsani Z, Paryan M. Bioinformatics prediction and experimental validation of microRNA-20a targeting Cyclin D1 in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol*. 2017 Apr;39(4):1010428317698361.

<https://doi.org/10.1177/1010428317698361>

16. Li J, Huang H, Sun L, Yang M, Pan C, Chen W, et al. MiR-21 indicates poor prognosis in tongue squamous cell carcinomas as an apoptosis inhibitor. *Clin Cancer Res*. 2009 Jun 15;15(12):3998–4008. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-3053>

17. Yao T, Lin Z. MiR-21 is involved in cervical squamous cell tumorigenesis and regulates CCL20. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Feb;1822(2):248–260.

<https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2011.09.018>

18. Wang W, Wang Y, Liu W, van Wijnen AJ. Regulation and biological roles of the multifaceted miRNA-23b (MIR23B). *Gene*. 2018 Feb 5;642:103–109. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.10.085>

19. Allah AW, Yahya M, Elsaedy KS, Alkanj S, Hamam K, El-Saady M, et al. Clinical assessment of miRNA-23b as a prognostic factor for various carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Meta Gene*. 2020;24:100651.

<https://doi.org/10.1016/j.mgene.2020.100651>

20. Ali OS, Shabayek MI, Seleem MM, Abdelaziz HG, Makhoulf DO. MicroRNAs 182 and 375 Sera Expression as Prognostic Biochemical Markers in Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2018 Dec;18(6):e1373–e1379.

<https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.07.020>

21. Wu S, Chen H. Anti-Condyloma acuminata mechanism of microRNAs-375 modulates HPV in cervical cancer cells via the UBE3A and IGF-1R pathway. *Oncol Lett*. 2018 Sep;16(3):3241–3247. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8983>

22. Shen J, Stass SA, Jiang F. MicroRNAs as potential biomarkers in human solid tumors. *Cancer Lett*. 2013 Feb 28;329(2):125–136. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.11.001>

23. Роспатент. Зарегистрировано 19.12.2019. Свидетельство о государственной регистрации № RU2709651C1. Кит О.И., Тимошкина Н.Н., Пушкин А.А., Кутилин Д.С., Росторгуев Э.Е., Кузнецова Н.С. Способ дифференциальной диагностики глиом на основании анализа экспрессии генов и микроРНК.

24. Soloman D. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: Developed and approved at the national cancer institute workshop in Bethesda, MD, December 12–13, 1988. *Diagnostic Cytopathology*. 1989;5(3):331–334. <https://doi.org/10.1002/dc.2840050318>

25. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{(-Delta Delta C(T))} Method. *Methods*. 2001 Dec;25(4):402–408.

<https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>

26. Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res*. 2001 May 1;29(9):e45. <https://doi.org/10.1093/nar/29.9.e45>

27. Mulholland R, Yousef HMSA, Laing M, Gupta R, Leung EYL. Comparison of women with possible endocervical and non-cervical glandular neoplasms detected in liquid-based cervical cytology- incidence, clinical characteristics and outcomes: A cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Feb;257:100–105.

<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.12.025>

28. Jihad NA, Naif HM. Evaluation of microRNA-20, -21 and -143 expression in human papilloma virus induced premalignant and malignant cervical lesions. *Gene Reports*. 2020;20:100702. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100702>

29. Nebgen DR, Lu KH, Bast RC. Novel Approaches to Ovarian Cancer Screening. *Curr Oncol Rep*. 2019 Jul 26;21(8):75.

<https://doi.org/10.1007/s11912-019-0816-0>

References

1. Williamson A-L. The Interaction between Human Immunodeficiency Virus and Human Papillomaviruses in Heterosexuals in Africa. *J Clin Med*. 2015 Apr 2;4(4):579–592.

<https://doi.org/10.3390/jcm4040579>

2. Briko NI, Sekacheva MI, Lopukhov PD, Kobzev GS, Kaprin AD, Novikova EG, et al. Clinical and epidemiological features of papillomavirus infection manifestations on the example of cervical

cancer and genital warts. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2020;75(1):77–82.

<https://doi.org/10.15690/vramn1212>

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 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

4. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb;8(2):e191–203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
5. The state of cancer care in Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute-branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020, 239 p.
6. Elgina SI, Zolotarevskaya OS, Razumova VA, Kratovskiy AYU. Application of liquid-based cytology in diagnosing cervical pathology. *Mother and Child in Kuzbass*. 2018;(3(74)):46–49. (In Russian).
7. Kazaishvili T. N. Early diagnosis of cervical cancer by liquid cytology. I National Congress "Oncology of the reproductive Organs from prevention and early detection to effective treatment"; 19–21 May 2016, Moscow. Available at: <https://www.rpmj.ru/rpmj/article/viewFile/131/132>. Accessed: 01.11.2020. (In Russian).
8. Brase JC, Wuttig D, Kuner R, Sultmann H. Serum microRNAs as non-invasive biomarkers for cancer. *Mol Cancer*. 2010 Nov 26;9:306. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-306>
9. He L, Thomson JM, Hemann MT, Hernando-Monge E, Mu D, Goodson S, et al. A microRNA polycistron as a potential human oncogene. *Nature*. 2005 Jun 9;435(7043):828–833. <https://doi.org/10.1038/nature03552>
10. Pritchard CC, Cheng HH, Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. *Nat Rev Genet*. 2012 Apr 18;13(5):358–369. <https://doi.org/10.1038/nrg3198>
11. Kroh EM, Parkin RK, Mitchell PS, Tewari M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR). *Methods*. 2010 Apr;50(4):298–301. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2010.01.032>
12. Kit OI, Vodolazhsky DI, Timoshkina NN. The role of microRNAs in the regulation of melanoma signaling pathways. *Molecular Medicine*. 2017;15(1):15–23. (In Russian).
13. Solayman MHM, Langaee T, Patel A, El-Wakeel L, El-Hamamsy M, Badary O, et al. Identification of Suitable Endogenous Normalizers for qRT-PCR Analysis of Plasma microRNA Expression in Essential Hypertension. *Mol Biotechnol*. 2016 Mar;58(3):179–187. <https://doi.org/10.1007/s12033-015-9912-z>
14. Fang Q-Y, Deng Q-F, Luo J, Zhou C-C. MiRNA-20a-5p accelerates the proliferation and invasion of non-small cell lung cancer by targeting and downregulating KLF9. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Mar;24(5):2548–2556. https://doi.org/10.26355/eurrev_202003_20522
15. Karimkhanloo H, Mohammadi-Yeganeh S, Ahsani Z, Paryan M. Bioinformatics prediction and experimental validation of microRNA-20a targeting Cyclin D1 in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol*. 2017 Apr;39(4):1010428317698361. <https://doi.org/10.1177/1010428317698361>
16. Li J, Huang H, Sun L, Yang M, Pan C, Chen W, et al. MiR-21 indicates poor prognosis in tongue squamous cell carcinomas as an apoptosis inhibitor. *Clin Cancer Res*. 2009 Jun 15;15(12):3998–4008. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-3053>
17. Yao T, Lin Z. MiR-21 is involved in cervical squamous cell tumorigenesis and regulates CCL20. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Feb;1822(2):248–260. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2011.09.018>
18. Wang W, Wang Y, Liu W, van Wijnen AJ. Regulation and biological roles of the multifaceted miRNA-23b (MIR23B). *Gene*. 2018 Feb 5;642:103–109. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.10.085>
19. Allah AW, Yahya M, Elsaedy KS, Alkanj S, Hamam K, El-Saady M, et al. Clinical assessment of miRNA-23b as a prognostic factor for various carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Meta Gene*. 2020;24:100651. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2020.100651>
20. Ali OS, Shabayek MI, Seleem MM, Abdelaziz HG, Makhoulf DO. MicroRNAs 182 and 375 Sera Expression as Prognostic Biochemical Markers in Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2018 Dec;18(6):e1373–e1379. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.07.020>
21. Wu S, Chen H. Anti-Condyloma acuminata mechanism of microRNAs-375 modulates HPV in cervical cancer cells via the UBE3A and IGF-1R pathway. *Oncol Lett*. 2018 Sep;16(3):3241–3247. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8983>
22. Shen J, Stass SA, Jiang F. MicroRNAs as potential biomarkers in human solid tumors. *Cancer Lett*. 2013 Feb 28;329(2):125–136. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.11.001>
23. Ruspatent. Registered on 19.12.2019. Certificate of state registration No. RU2709651C1. Kit OI, Timoshkina NN, Pushkin AA, Kutilin DS, Rostorguev EE, Kuznetsova NS. Method for differential diagnosis of gliomas based on analysis of gene expression and micro-RNA. (In Russian).
24. Soloman D. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: Developed and approved at the national cancer institute workshop in Bethesda, MD, December 12–13, 1988. *Diagnostic Cytopathology*. 1989;5(3):331–334. <https://doi.org/10.1002/dc.2840050318>
25. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods*. 2001 Dec;25(4):402–408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
26. Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res*. 2001 May 1;29(9):e45. <https://doi.org/10.1093/nar/29.9.e45>
27. Mulholland R, Yousef HMSA, Laing M, Gupta R, Leung EYL. Comparison of women with possible endocervical and non-cervical glandular neoplasms detected in liquid-based cervical cytology- incidence, clinical characteristics and outcomes: A cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Feb;257:100–105. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.12.025>
28. Jihad NA, Naif HM. Evaluation of microRNA-20, -21 and -143 expression in human papilloma virus induced premalignant and malignant cervical lesions. *Gene Reports*. 2020;20:100702. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100702>
29. Nebgen DR, Lu KH, Bast RC. Novel Approaches to Ovarian Cancer Screening. *Curr Oncol Rep*. 2019 Jul 26;21(8):75. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0816-0>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

Максимов Алексей Юрьевич – д.м.н., профессор, врач-онколог, заместитель генерального директора по перспективным научным разработкам ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>, SPIN: 7322-5589, AuthorID: 710705, Scopus Author ID: 56579049500

Тимошкова Мария Юрьевна – врач-онколог, младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1484-0580>, SPIN: 5882-7437, AuthorID: 1084821

Лукбанова Екатерина Алексеевна* – биолог, научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>, SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861, Scopus Author ID: 57215860146

Петрусенко Наталья Александровна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7919-6111>, SPIN: 5577-3805, AuthorID: 960639

Потемкин Дмитрий Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5221-3644>, SPIN: 2789-0569, AuthorID: 935975, Scopus Author ID: 57209739974

Вереникина Екатерина Владимировна – к.м.н., врач-онколог, заведующая отделением онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Шевченко Алексей Николаевич – д.б.н., профессор, врач-онколог, заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424

Кечерюкова Мадина Мажитовна – аспирант ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6131-8560>, SPIN: 8756-7134, AuthorID: 1028415

Information about authors:

Oleg I. Kit – corr. member of RAS, Dr. Sci. (Med.), professor, general director of National Medical Research Centre of Oncology of the Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

Aleksey Yu. Maksimov – Dr. Sci. (Med.), professor, oncologist, deputy general director for promising scientific developments National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>, SPIN: 7322-5589, AuthorID: 710705, Scopus Author ID: 56579049500

Maria Yu. Timoshkova – oncologist, junior researcher, experimental laboratory center, National Medical Research Centre for Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1484-0580>, SPIN: 5882-7437, AuthorID: 1084821

Ekaterina A. Lukbanova* – biologist, researcher, at the experimental laboratory center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>, SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861, Scopus Authors ID: 57215860146

Natalia A. Petrusenko – junior researcher, laboratory of molecular oncology National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7919-6111>, SPIN: 5577-3805, AuthorID 960639

Dmitriy S. Potemkin – junior researcher, laboratory of molecular oncology National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5221-3644>, SPIN: 2789-0569, AuthorID: 935975, Scopus Author ID: 57209739974

Ekaterina V. Verenikina – Cand. Sci. (Med.), oncologist, head of department of oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Alexey N. Shevchenko – Dr. Sci. (Med.), professor, oncologist, head of department of oncurology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424

Madina M. Kecheryukova – postgraduate student, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6131-8560>, SPIN: 8756-7134, AuthorID: 1028415

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРОВ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА – Е-КАДГЕРИНА И ZEB1 – ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

И.А.Новикова*, О.И.Кит

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

Резюме

Цель исследования. Оценить особенности экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода – Е-кадгерина и ZEB1 у пациентов колоректальным раком (КРР) II-IV стадий.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужил операционный материал 299 больных раком толстой кишки II-IV стадий, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с 2013 по 2016 гг. Больные находились в возрасте от 42 до 86 лет, где средний возраст составил $64,2 \pm 1,7$ года. У 110 больных диагностирована II стадия заболевания ($T_{3-4} N_0 M_0$), у 88 больных – III стадия ($T_{1-4} N_{1-2} M_0$), у 101 пациента – IV стадия ($T_{1-4} N_{0-2} M_1$). Для иммуногистохимического исследования использовали поликлональные антитела к ZEB1 (фирмы Biorbyt Ltd., Великобритания) и моноклональные мышиные антитела к E-cadherin (фирмы Diagnostic BioSystems, США). Оценивали интенсивность и степень окрашивания опухолевых клеток, долю окрашенных опухолевых клеток в образце и количество пациентов с положительным и отрицательным статусом по экспрессии маркера. Сравнение групп проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (U-критерий) и критерия χ^2 Пирсона.

Результаты. Было выявлено, что положительная экспрессия Е-кадгерина встречалась в 64,5 % (193 из 299 больных), ZEB1 наблюдалась у 80,6 % (241 из 299 больных). Количество пациентов с позитивными Е-кадгерин опухолями статистически значимо уменьшалось ($\chi^2=15,888$ при $p<0,001$) от II к IV стадии, тогда как в случае с ZEB1 – статистически значимо увеличивалось ($\chi^2=43,912$ при $p<0,001$) от II до IV стадии. Средние значения уровня экспрессии положительно окрашенных клеток составили: при II стадии – Е-кадгерин – $55,3 \pm 6,8$ %; ZEB1 – $43,0 \pm 5,9$ %; при III стадии – Е-кадгерин – $38,4 \pm 5,8$ %; ZEB1 – $77,0 \pm 5,5$ %; при IV стадии – Е-кадгерин – $14,7 \pm 4,7$ %; ZEB1 – $76,9 \pm 3,5$ %. Выявлена достоверная разница средних значений экспрессии ZEB1 при III и IV стадиях в сравнении со II стадией, а также экспрессии Е-кадгерина при II и III стадиях в сравнении с IV стадией ($p<0,05$). Значимых различий средних значений экспрессии ZEB1 и Е-кадгерина не отмечено между III и IV стадиями, II и III стадиями, соответственно.

Заключение. Таким образом, в исследовании удалось показать статистически значимую связь между стадиями опухолевого процесса, экспрессией Е-кадгерина и ZEB1 при эпителиально-мезенхимальном переходе (ЭМП). Снижение экспрессии Е-кадгерина опухолевыми клетками больных от II стадии к IV и усиление экспрессии ZEB1 в исследуемых группах оказались статистически значимы ($p<0,05$).

Ключевые слова:

колоректальный рак, эпителиально-мезенхимальный переход, иммуногистохимическое исследование, биомаркеры, уровень экспрессии, Е-кадгерин, ZEB1.

Для цитирования

Новикова И.А., Кит О.И. Особенности экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода – Е-кадгерина и ZEB1 – при колоректальном раке. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(2): 23-33. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-2>

Для корреспонденции

Новикова Инна Арнольдовна – к.м.н., заместитель генерального директора по науке 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: novikovainna@yahoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>

SPIN: 4810-2424, AuthorID: 726229

ResearcherID: E-7710-2018

Scopus Author ID: 7005153343

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 03.03.2021, Рецензия (1) 12.04.2021, Рецензия (2) 22.04.2021, Опубликовано 21.06.2021

EXPRESSION OF EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION MARKERS E-CADHERIN AND ZEB1 IN COLORECTAL CANCER

I.A.Novikova*, O.I.Kit

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. Evaluation of expression of the epithelial-mesenchymal transition markers E-cadherin and ZEB1 in patients with stage II-IV colorectal cancer (CRC).

Materials and methods. The study included operational material obtained from 299 patients aged 42–86 years (mean age 64.2 ± 1.7 years) with stage II-IV CRC treated at National Medical Research Centre for Oncology in 2013–2017. Stage II CRC ($T_{3-4} N_0 M_0$) was diagnosed in 110 patients, stage III ($T_{1-4} N_{1-2} M_0$) – in 88 patients, stage IV ($T_{1-4} N_{0-2} M_1$) – in 101 patients. Polyclonal rabbit antibodies to ZEB1 (Biorbyt Ltd., UK) and mouse monoclonal antibodies to E-cadherin (Diagnostic BioSystems, USA) were used for an IHC analysis. The intensity and degree of tumor cell staining, percentage of stained tumor cells in the sample and the number of patients with positive and negative marker expression were determined. Groups were compared using the Mann–Whitney U test and the Pearson's chi-square test.

Results. Positive expression of E-cadherin was found in 64.5 % (193 of 299 patients), ZEB1 – in 80.6 % (241 of 299 patients). The number of patients with E-cadherin-positive tumors statistically significantly decreased ($\chi^2=15.888$ at $p<0.001$) from stage II to stage IV, while for ZEB1, on the contrary, it statistically significantly increased ($\chi^2=43.912$ at $p<0.001$) from stage II to stage IV. The mean values of expression in positively stained cells were: in stage II – E-cadherin 55.3 ± 6.8 %, ZEB1 43.0 ± 5.9 %; in stage III – E-cadherin 38.4 ± 5.8 %, ZEB1 77.0 ± 5.5 %; in stage IV – E-cadherin 14.7 ± 4.7 %, ZEB1 76.9 ± 3.5 %. Significant differences were observed between the mean values of ZEB1 expression in stages III and IV compared to stage II, as well as between the mean values of E-cadherin expression in stages II and III compared to stage IV ($p<0.05$). No significant differences were found in the mean values of ZEB1 and E-cadherin expression in stages III and IV, II and III respectively.

Conclusions. The study demonstrated statistically significant relationship between tumor stages and expression of E-cadherin and ZEB1 in the epithelial-mesenchymal transition. The loss of the E-cadherin expression in tumor cells of patients from stage II to stage IV and increased expression of ZEB1 in the studied groups were statistically significant ($p<0.05$).

Keywords:

colorectal cancer, epithelial-mesenchymal transition, immunohistochemical study, biomarkers, expression level, E-cadherin, ZEB1.

For citation

Kit O.I. Expression of epithelial-mesenchymal transition markers E-cadherin and ZEB1 in colorectal cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(2): 23-33. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-2>

For correspondence

Inna A. Novikova – Cand. Sci. (Med.), deputy General Director for Science National Medical Research Centre of Oncology of the Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: novikovainna@yahoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>

SPIN: 4810-2424, AuthorID: 726229

ResearcherID: E-7710-2018

Scopus Author ID: 7005153343

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 03.03.2021, Review (1) 12.04.2021, Review (2) 22.04.2021, Published 21.06.2021

Колоректальный рак (КРР) занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости в России среди всех злокачественных новообразований. Летальность от данного заболевания составляет 25 % [1]. Основная причина высокой летальности – прогрессирование опухолевого процесса и метастатическое поражения отдаленных органов. После оперативного лечения КРР у 30-50 % больных со II и III стадией заболевания в течение первых пяти лет возникают метастазы [2]. Но даже после их успешного удаления, например, в печени, частота рецидивов достаточно высока, а 5-летняя выживаемость составляет всего 20-40 % [3]. Между «крайними» точками метастатического каскада – инвазией первичной опухоли в окружающие ткани и формированием метастатических фокусов – существует несколько этапов, прохождение которых обязательно для развития и последующей прогрессии опухолевого роста: интравасация, выживание и циркуляция в системном кровотоке, экстравазация с последующей колонизацией органов опухолевыми клетками и формированием клинически определяемых метастазов [4]. В этом многоступенчатом процессе особую роль играет эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП – epithelial-mesenchymal transition). Программа ЭМП играет важнейшую роль в формировании и дифференцировке различных органов и тканей при эмбриональном развитии. Однако, как патологический процесс, ЭМП запускает опухолевую прогрессию, формируя способность клеток к миграции, инвазии в прилегающую строму, проникновению в кровотоки [5]. Развиваются, так называемые, стромально-воспалительные процессы с участием опухоли-ассоциированных макрофагов (ОАМ) [6]. Помимо этого, при развитии ЭМП в опухолевых клетках происходит изменение транскрипционного профиля значительного числа генов – гиперэкспрессируются некоторые транскрипционные факторы (SNAIL1/2, TWIST, ZEB1/2 и др.), мезенхимальные маркеры (N-, R- и P-кадгерины) и, наоборот, супрессируются маркеры эпителиального фенотипа, например, E-кадгерин [7]. E-кадгерин – белок межклеточной адгезии, потеря которого приводит к диссоциации опухолевых клеток и их повышенной способности к миграции и метастазированию, что связано с неблагоприятным прогнозом у больных злокачественными новообразованиями. Ключевую роль в подавлении E-кадгерина при ЭМП играет другой белок – ZEB1. Эпителиальные ткани окружены базальной мембраной, которая вызывает дифференцировку эпителия и базально-апикальную поляризацию. ZEB1 нарушает эти признаки эпителиального фенотипа, подавляя экспрессию компонентов базальной мембраны, E-кадгерина и десмосомных белков, а также вну-

триклеточных эффекторов клеточной полярности [8]. Преодоление базальной мембраны является предпосылкой для проникновения эпителиальных опухолевых клеток в строму с последующим распространением и метастазированием [9]. Таким образом, ZEB1-опосредованная потеря базальной мембраны вносит вклад в прогрессирование опухоли и нарушение структуры ткани. Данный факт подтверждается исследованиями, в которых гиперэкспрессия ZEB1 индуцирует ЭМП, способствуя метастазированию при раке молочной железы [10], раке толстой кишки [11], раке легких [12].

Цель исследования: изучение экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода – E-кадгерина и ZEB1 у больных КРР II-IV стадий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужил операционный материал 299 больных раком толстой кишки II-IV стадий, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с 2012 по 2016 гг. Больные находились в возрасте от 42 до 86 лет, где средний возраст составил $64,2 \pm 1,7$ года. У 110 больных диагностирована II стадия заболевания ($T_{3-4} N_0 M_0$), у 88 больных – III стадия ($T_{1-4} N_{1-2} M_0$), у 101 пациента – IV стадия ($T_{1-4} N_{0-2} M_1$). Распределение больных внутри стадий заболевания по полу и возрасту являлось сопоставимым.

Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ НМИЦ онкологии. Обязательным условием включения в исследование являлось наличие подписанного добровольного информированного согласия всех больных. Наиболее часто в нашем исследовании, у 110 больных, опухоль определялась в сигмовидной кишке (36,8 %), в то время как у 47 больных (15,7 %) – в восходящем отделе, у 36 (12 %) – в поперечно-ободочной кишке, по 29 больных (9,7 %) отмечалось расположение опухоли в печеночном изгибе и нисходящем отделе ободочной кишки. Опухоль в селезеночном изгибе и слепой кишке встречалась у 28 (9,4 %) и 20 (6,7 %) больных. Преобладающее число опухолей соответствовало аденокарциноме – 242 больных (81 %), муцинозная аденокарцинома выявлена у 45 больных (15 %), у наименьшего количества больных – 12 (4 %) – выявлен перстневидно-клеточный рак. У всех больных гистологический тип опухоли соответствовал G1-G3 аденокарциноме. Из них G1 имели 46 пациентов (15,4 %), G2-165 больных (55,2 %), G3-88 больных (29,4 %). По степени злокачественности: низкую имели 70,6 % (211 больных), высокую – 29,4 % (88 больных). Все больные II-III стадий после проведения оперативного вмешательства получали адъювантную

химиотерапию по схеме FOLFOX. Больным IV стадии с резектабельными метастазами в печень, одновременно с удалением первичной опухоли выполнялась операция на печени, в последующем курсом адъювантной ХТ по схеме FOLFOX.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили на срезах с парафиновых блоков первичной опухоли, предназначенных для стандартного морфологического исследования.

Для ИГХ исследования использовали протокол, опубликованный ранее [13]. Были использованы поликлональные антитела к ZEB1 (фирмы Biorbyt Ltd. Великобритания) в разведении 1:200 и моноклональные мышиные антитела к E-cadherin (клон SMP471 фирмы Diagnostic BioSystems, США) в разведении 1:30. Исследование проводили на автостейнере Thermo Scientific 480S с применением системы детекции

Reveal Polyvalent HRP-DAB Detection (System Spring Bioscience Corp., США) для визуализации. Результаты экспрессии оценивали путем подсчета количества окрашенных клеток в каждом 3-м поле зрения препарата, в инвазивном фронте опухоли, и выражали в процентах, как долю окрашенных клеток по отношению ко всем опухолевым клеткам в поле зрения. Результат окрашивания к ZEB1 оценивали в ядрах опухолевых клеток, а к E-кадгерину на их мембране. Экспрессия оценивалась по баллам. Оценивали интенсивность и степень окрашивания по следующим критериям: 1 балл – от 0 до 10 % положительных клеток; 2 балла – от 11 до 50 % положительных клеток; 3 балла – 50-74 % положительных клеток; 4 балла – >75 % положительных клеток, а также интенсивность окрашивания: 1+ – низкая, 2+ – умеренная, 3+ – высокая степень окрашивания. Окончательные

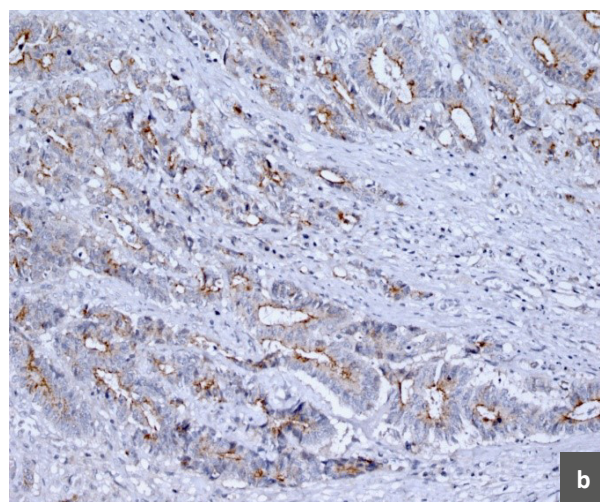
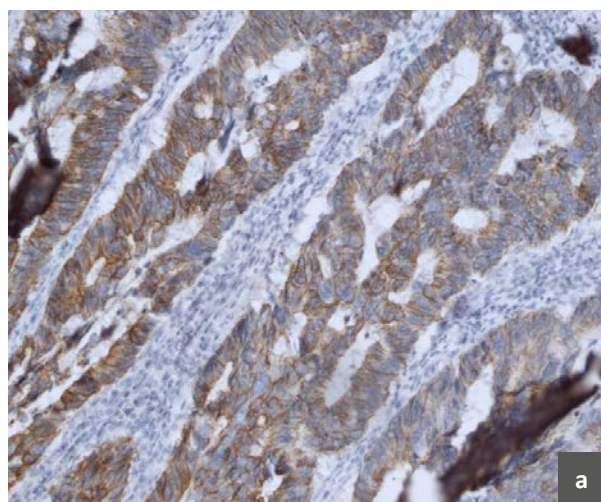


Рис. 1. а – экспрессия Е-кадгерина. Сильное окрашивание опухолевых клеток, 3+. Ув. х 200. б – отсутствие экспрессии Е-кадгерина в опухолевых клетках, 1+. Ув. х 200.

Fig. 1. а – expression of E-cadherin. Strong staining of tumor cells, 3+. x 200. б – absence of E-cadherin expression in tumor cells, 1+. x 200.

Таблица 1. Распределение экспрессии Е-кадгерина среди больных исследуемых групп
Table 1. Distribution of E-cadherin expression among patients of the studied groups

Фактор риска / Risk Factors	Группы / groups						p
	II стадия (n=110) / II stage (n=110)		III стадия (n=88) / III stage (n=88)		IV стадия (n=101) / Stage IV(n=101)		
	Отн. % / Rel. %	Абс. / Abs.	Отн. % / Rel. %	Абс. / Abs.	Отн. % / Rel. %	Абс. / Abs.	
Наличие Е-кадгерин + / E-cadherin presence +	89,0	98	79,5	70	24,8	25	*p<0,001
Отсутствие Е-кадгерин – / E-cadherin absence –	11,0	12	20,5	18	75,2	76	

Примечание: * – отличия показателей статистически значимы (p<0,05).
Note: * – differences in indicators are statistically significant (p<0.05).

баллы были рассчитаны путем умножения оценки интенсивности на оценку окрашивания. Экспрессия считалась положительной, когда количество баллов соответствовало ≥ 2 , отрицательной – при ≤ 1 . Оценка результатов иммуногистохимической реакции проводилась с применением светового микроскопа «AxioLab.A1» (Германия) при увеличении объектива $\times 200$. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 13,0 (StatSoftInc., США). Для оценки нормальности распределения использован W-критерий Шапиро-Уилка. Сравнение групп проводилось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (U-критерий) и критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались различия при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного иммуногистохимического окрашивания первичной опухолевой ткани KPP было выявлено, что положительная экспрессия E-кадгерина в опухолевых клетках встречалась в 64,5 % (193 из 299 больных), тогда как отрицательная – в 35,5 % (106 из 299 больных) (рис. 1).

Наиболее часто в исследовании положительное окрашивание белка E-кадгерина в опухоли встречалось у больных II стадии, тогда как доля больных с положительной экспрессией E-кадгерина в IV стадии была минимальной среди сравниваемых групп. Данные представлены в таблице № 1.

В результате исследования было установлено, что количество пациентов с позитивными по экспрессии E-кадгерина опухолями статистически значимо уменьшалось ($\chi^2 = 15,888$ при $p < 0,001$) от II к IV стадии (табл. 1). Разброс положительно окрашенных клеток к E-кадгерину в опухолях KPP находился от 1 до 100 %, в среднем составив $36,1 \pm 5,8$ %. Средние значения экспрессии позитивных по E-кадгерину клеток составили: при II стадии – $55,3 \pm 6,8$ % (Me: 55); при III стадии – $38,4 \pm 5,8$ % (Me: 47); при IV стадии – $14,7 \pm 4,7$ % (Me: 5). Выявлена достоверная разница средних значений экспрессии E-кадгерина при II и III стадиях в сравнении с IV стадией ($p < 0,05$). Так, средние значения экспрессии E-кадгерина в 3,8 раза и 1,4 раза в опухолях IV стадии были ниже средних значений экспрессии в опухолях II и III стадий соответственно. Значимых различий средних значений экспрессии E-кадгерина между II и III стадиями выявлено не было. Сравнение медианы экспрессии E-кадгерина в опухолях исследуемых групп по критерию Манна-Уитни приведены в табл. 2.

В результате проведенного иммуногистохимического окрашивания антителами к маркеру ZEB1

получены следующие результаты: положительная экспрессия ZEB1 наблюдалась в образцах опухолевой ткани у 80,6 % (241 из 299 больных), отсутствие экспрессии отмечено у 19,4 % (58 из 299 больных). Примеры положительной экспрессии и ее отсутствия приведены ниже (рис. 2).

При анализе экспрессии ZEB1 в опухолевой ткани больных KPP отмечено, что максимальное число больных, у которых выявлено положительное окрашивание белка ZEB1, находилось в IV стадии заболевания, тогда как их минимальное количество – во II стадии. Данные представлены ниже (табл. 3).

В результате исследования нами было обнаружено, что количество больных KPP с положительной экспрессией ZEB1 в опухолевой ткани статистически значимо увеличивалось ($\chi^2 = 43,912$ при $p < 0,001$) от II до IV стадии (табл. 3). При этом, разброс доли позитивных клеток по экспрессии ZEB1 в опухолях KPP находился в пределах от 5 % до 90 %, в среднем составив $53,6 \pm 4,6$ %. Средние значения доли положительно окрашенных ZEB1 клеток в опухоли составили: при II стадии – $43,0 \pm 5,9$ % (Me: 40); при III стадии – $77,0 \pm 5,5$ % (Me: 80); при IV стадии – $76,9 \pm 3,5$ % (Me: 75). Таким образом, средний уровень экспрессии ZEB1 в опухолевых клетках у больных III и IV стадиями заболевания достоверно значимо, в 1,8 раз, превышал средние значения экспрессии ZEB1 в опухоли у больных II стадии ($p < 0,05$). При этом, средние значения экспрессии ZEB1 в опухолевой ткани больных III и IV стадиями заболевания находились практически на одинаковом уровне ($p > 0,05$). Сравнение медианы экспрессии ZEB1 в исследуемых группах больных KPP по критерию Манна-Уитни приведены ниже (табл. 4).

Таким образом, нами продемонстрировано несколько статистически значимых различий при оценке экспрессии ZEB1 в опухолевой ткани, а именно, увеличение доли ZEB1 позитивных опухолей при нарастании стадии заболевания, а также увеличение средних значений экспрессии ZEB1 при III и IV стадиях в сравнении со II стадией ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Прогрессирование опухоли и метастазирование связано с трансформацией эпителиальных клеток в мезенхимальные в результате эпителиально-мезенхимального перехода, при котором снижается экспрессия молекул адгезии, теряется полярность клеток, и как следствие, увеличивается миграционная способность и инвазивный потенциал опухолевых клеток [14].

Участие опухолевого микроокружения имеет решающее значение в индукции процесса ЭМП в опухолевых клетках за счет секреции TGF β 1, IL6, IL8, EGF, FGF,

HGF, PDGF и VEGF [15]. Ранее нами было продемонстрировано, что при увеличении стадии КРР от II к IV снижается опухолевая инфильтрация CD3+ клетками за счет уменьшения доли CD8+ клеток, а также снижается экспрессия Е-кадгерина и повышается доля N-кадгерина; у больных II-IV стадии возникает отрицательная корреляционная связь между CD4+ и экспрессией Е-кадгерина в опухоли, а также у больных III-IV стадий возникают корреляционные связи между Е- и N-кадгерином, что свидетельствует об усилении эпителиально-мезенхимального перехода [16].

Эпителиально-мезенхимальный переход тесно связан со стволовыми клеточными опухолевыми потенциалом, так, была изучена клиническая значимость

сочетания опухолевых стволовых клеток, иммунных клеток и признаков ЭМП у больных КРР в опухолевом центре и инвазивном крае опухоли [17]. С ЭМП связана и пластичность опухолевых клеток, регулируемая микроокружением опухоли [18]. Продemonстрирована возможность переключения клеток с низкой экспрессией CD44 (не ОСК) на фенотип с высокой экспрессией CD44 (ОСК), за счет усиления экспрессии ZEB1, индуцированного TGF- β [19]. Кроме того, решающая роль отводится ЭМП в циркуляции опухолевых клеток в кровотоке и их гетерогенности [20].

Получено подтверждение роли ZEB1 в развитии резистентности к проводимой терапии. Так, было показано, что ингибирование экспрессии ZEB1 снижа-

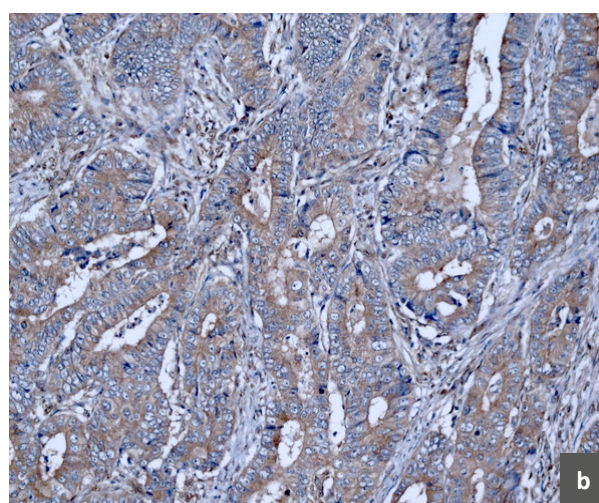
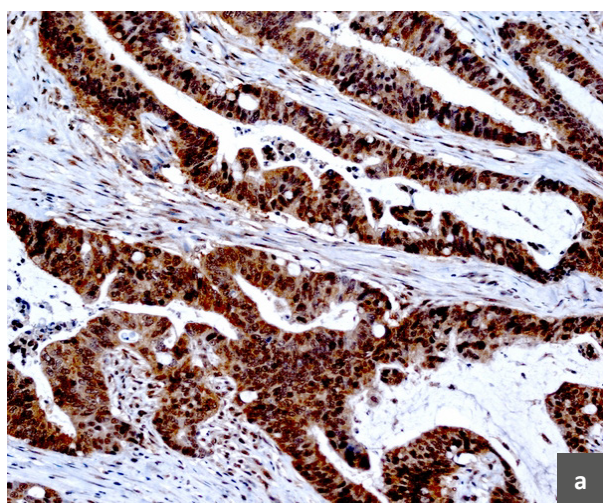


Рис. 2. а – экспрессия ZEB1. Сильное окрашивание ядер опухолевых клеток, 3+. Ув. $\times 200$. б – отсутствие экспрессии ZEB1 в ядрах опухолевых клеток, 0. Ув. $\times 200$.

Fig. 2. а – ZEB1 expression. Strong staining of tumor cell nuclei, 3+. $\times 200$. б – absence of ZEB1 expression in tumor cell nuclei, 0. $\times 200$.

Таблица 2. Медиана экспрессии Е-кадгерина опухолевыми клетками в исследуемых группах с помощью U-критерия Манна-Уитни

Table 2. Median expression of E-cadherin by tumor cells in the study groups using the Mann-Whitney U-test

	Группы / Groups					
	II стадия (n=110) / II stage (n=110)		III стадия (n=88) / III stage (n=88)		IV стадия (n=101) / Stage IV(n=101)	
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3
Экспрессия Е-кадгерина / E-cadherin expression	55	10-100	47	12-70	5	0-60
p	*p=0,141					
				p=0,003		
	**p<0,001					

Примечание: * – отличия показателей статистически значимы между группами с III и IV стадиями ($p<0,05$), ** – отличия показателей статистически значимы между группами со II и IV стадиями ($p<0,05$).

Note: * – differences in indicators are statistically significant between groups with stages III and IV ($p<0,05$), ** – differences in indicators are statistically significant between groups with stages II and IV ($p<0,05$).

ет как инвазию, так и устойчивость к темозоломиду, применяемому в лечении глиобластомы, а уровень экспрессии ZEB1 коррелирует с резистентностью к гемцитабину и 5-фторурацилу при раке поджелудочной железы [21-22].

ZEB-1 является одним из факторов транскрипции, который может подавлять экспрессию E-кадгерина. Подавление экспрессии E-кадгерина aberrантной экспрессией ZEB-1 было обнаружено при опухолях различных локализаций [23].

Проведенное ИГХ исследование выявило положительную экспрессию E-кадгерина и ZEB1 в опухолевой ткани больных KPP II-IV стадий в 64,5 % и 80,6 % случаев. Полученные результаты согласуются с другими исследованиями, в которых положительная иммунореактивность к E-кадгерину и ZEB1 была выявлена в 44,2 % и 53,3 % случаях больных плоскоклеточным раком полости рта локализованных и метастатических форм заболевания [24]. Высокая

частота положительной экспрессии ZEB1 в нашем исследовании связана с наличием больных генерализованными формами рака, отсутствующими при изучении экспрессии у больных раком полости рта. В другом исследовании положительная экспрессия E-кадгерина выявлена в 61,9 %, а снижение экспрессии E-кадгерина приводит к изменению морфологии клеток и связано с метастазами в лимфоузлы, распространенными стадиями и плохим прогнозом для пациентов [25]. Полученные результаты исследования позволяют нам утверждать о достоверно значимых различиях экспрессии E-кадгерина и ZEB1 у больных локализованных форм, с наличием метастазов в лимфатических узлы и больных, генерализованными формами KPP. Так, показано, что достоверно значимо снижается частота выявления положительной экспрессии E-кадгерина и повышается частота позитивной экспрессии ZEB1 от II к IV стадиям ($p<0,05$), что вероятно связано с увеличением миграционной

Таблица 3. Распределение экспрессии ZEB1 среди больных исследуемых групп
Table 3. Distribution of ZEB1 expression among patients of the studied groups

Фактор риска / Risk Factors	Группы / Groups						p
	II стадия (n=110) / II stage (n=110)		III стадия (n=88) / III stage (n=88)		IV стадия (n=101) / Stage IV(n=101)		
	Отн. % / Rel. %	Абс. / Abs.	Отн. % / Rel. %	Абс. / Abs.	Отн. % / Rel. %	Абс. / Abs.	
Наличие ZEB1 + / ZEB1 + presence	59,1	65	85,2	75	95	96	*p<0,001
Отсутствие ZEB1 – / ZEB1 – absence	40,9	45	14,8	13	5	5	

Примечание: * – отличия показателей статистически значимы ($p<0,05$).
Note: * – differences in indicators are statistically significant ($p<0,05$).

Таблица 4. Медиана экспрессии ZEB1 опухолевыми клетками в исследуемых группах с помощью U-критерия Манна-Уитни
Table 4. Median of ZEB1 expression level by tumor cells in the study groups using the Mann-Whitney U-test

Уровень экспрессии, % / Expression level, %	Группы / Groups					
	II стадия (n=110) / II stage (n=110)		III стадия (n=88) / III stage (n=88)		IV стадия (n=101) / Stage IV(n=101)	
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3
ZEB1	40	5-90	80	60-90	75	65-90
p	*p=0,008					
			p=0,510			
	**p<0,007					

Примечание: * – отличия показателей статистически значимы между группами со II и III стадиями ($p<0,05$), ** – отличия показателей статистически значимы между группами со II и IV стадиями ($p<0,05$).
Note: * – differences in indicators are statistically significant between groups with stages II and III ($p<0,05$), ** – differences in indicators are statistically significant between groups with stages II and IV ($p<0,05$).

способности клеток и их инвазивного потенциала в результате гиперэкспрессии ZEB1 за счет подавления экспрессии Е-кадгерина.

При анализе совместной экспрессии в опухолевой ткани исследуемых маркеров выявлено, что снижение экспрессии Е-кадгерина выявлено в 37 из 241 случаев (15,4 %) положительной экспрессии ZEB1, а избыточная экспрессия ZEB1 и потеря экспрессии Е-кадгерина ассоциированы с прогрессированием опухолевого процесса, где на долю больных IV стадии приходилось 83,8 % (31 из 37 случаев). Избыточная экспрессия ZEB1 и снижение экспрессии Е-кадгерина коррелируют с плохим прогнозом и высокой вероятностью метастазирования [26].

Опухолевая ткань на разных участках характеризуется значительной гетерогенностью, включая aberrantную экспрессию некоторых клеточных молекул. В исследовании Masuda и соавт. продемонстрировано, что ЭМП регистрируется в инвазивном фронте опухоли [27]. Другими авторами отмечена тенденция к гиперэкспрессии ZEB1 (40,6 %) и потери экспрессии Е-кадгерина (37,7 %) в инвазивном фронте опухоли и их связь с неблагоприятным прогнозом [28]. Снижение экспрессии Е-кадгерина связано с перемещением β -катенина с клеточной мембраны в ядро, который активирует сигнальный путь WNT, приводящий к ЭМП и образованию метастазов [25]. Moussa RA и соавторами показана положительная экспрессия ZEB1 при плоскоклеточном раке мочевого пузыря у 28 % больных, тогда как экспрессия Е-кадгерина составляла 48,5 %, продемонстрирована сильная корреляционная связь положительной экспрессии изученных маркеров со стадией заболевания и наличием метастазов в лимфатических узлах [14].

В нашем исследовании при анализе количественных значений экспрессии Е-кадгерина и ZEB1 в исследуемых группах выявлено, что доля позитивных по экспрессии Е-кадгерина клеток опухоли снижалась в 1,4 и 2,6 раза от II к III стадиям и от III к IV стадиям, соответственно. Максимальные различия экспрессии Е-кадгерина, в 3,8 раза выявлены между II и IV стадиями. Значения экспрессии Е-кадгерина в IV стадии показали достоверно значимые различия в сравнении с III и II стадиями ($p < 0,05$). Тогда как достоверно значимых различий средних значений экспрессии между II и III стадиями выявлено не было, что позволяет сделать предположение о значительной роли Е-кадгерина в усилении метастатического потенциала опухолевых клеток. Анализ средних значений экспрессии ZEB1 выявил увеличение доли позитивных по исследуемому маркеру клеток опухоли в 1,8 раза между II и III, II и IV стадиями ($p < 0,05$). При этом, доля позитивных по экспрессии ZEB1 опухолевых клеток в III и IV стадиях находилась на одинаковом уровне.

Полученные нами данные, возможно, свидетельствуют об усилении злокачественного потенциала опухолевых клеток, приобретении ими агрессивного фенотипа, их повышенной подвижности и как следствие, повышению инвазивного и метастатического потенциала при увеличении экспрессии ZEB1 опухолевыми клетками.

Jang M с соавторами продемонстрировано, что экспрессия ZEB1 является независимым прогностическим фактором низкой безрецидивной выживаемости у больных тройным негативным раком молочной железы, а экспрессия ZEB1 может служить потенциальным биомаркером для определения подгруппы ТН РМЖ, связанной с плохим клиническим исходом заболевания [29]. Прогностическая роль ZEB1 также подтверждена и в отношении плоскоклеточного рака полости рта, где избыточная экспрессия ZEB1 и потеря экспрессии Е-кадгерина коррелировала с низкой выживаемостью больных, а экспрессия ZEB-1 может быть использована в качестве независимого прогностического биомаркера плоскоклеточного рака полости рта [25].

Таким образом, полученные нами результаты и данные литературы демонстрируют возможность использования маркеров ЭМП Е-кадгерина и ZEB1 в сочетании с традиционными факторами прогноза для выявления агрессивного фенотипа опухоли, ее инвазивного и метастатического потенциала. Кроме того, оценка экспрессии исследуемых маркеров может способствовать выделению группы больных с вероятным развитием резистентности (или чувствительности) к лучевой или химиотерапии, а использование ингибирования ZEB1 представляется перспективным в качестве нового терапевтического подхода для преодоления резистентности к терапии у онкологических больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании удалось показать статистически значимую связь между стадиями опухолевого процесса, экспрессией Е-кадгерина и ZEB1 при эпителиально-мезенхимальном переходе (ЭМП). Снижение экспрессии Е-кадгерина опухолевыми клетками больных от II стадии к IV и усиление экспрессии ZEB1 в исследуемых группах оказались статистически значимы ($p < 0,05$).

Маркеры эпителиально-мезенхимального перехода ZEB1 и Е-кадгерин могут быть включены в панель для иммуногистохимического исследования в качестве прогностических в дополнение к существующим традиционным факторам прогноза, а также использованы в качестве новых терапевтических мишеней при лечении злокачественных новообразований.

Участие авторов:

Новикова И.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, статистическая обработка данных.

Кит О.И. – научное редактирование.

Authors contribution:

Novikova I.A. – research concept and design, text writing, statistical data processing.

Kit O.I. – scientific editing.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприн, В.В.Старинский, Г.В.Петрова. МНИОИ им. П.А. Герцена. М.: 2017, 250 с.
2. Непомнящая Е.М., Кит О.И., Нистратова О.В., Новикова И.А., Никипелова Е.А., Бахтин А.В. и др. Циркулирующие опухолевые клетки и некоторые морфо-иммуногистохимические показатели при колоректальном раке. Современные проблемы науки и образования. 2016;(2):140.
3. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Мамонтов К.Г., Пономаренко А.А., Лазарев А.Ф. Непосредственные результаты резекций печени по поводу метастазов колоректального рака. Онкологическая колопроктология. 2014;(1):14–20.
4. Крахмаль Н.В., Завьялова М.В., Денисов Е.В., Вторушин С.В., Перельмутер В.М. Инвазия опухолевых эпителиальных клеток: механизмы и проявления. Acta Naturae. 2015;7(2(25)):18–31.
5. Поспехова Н.И., Шубин В.П., Цуканов А.С., Кашников В.Н., Фролов С.А., Ачкасов С.И. и др. Эпителиально-мезенхимальный переход при колоректальном раке разных стадий. Молекулярная медицина. 2015;(1):34–38.
6. Сагакянц А.Б. Объединенный иммунологический форум: современные направления развития фундаментальной и прикладной онкоиммунологии (Новосибирск, 2019). Южно-Российский онкологический журнал. 2020;1(2):36–45. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-5>
7. Nieto MA, Huang RY-J, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016. Cell. 2016 Jun 30;166(1):21–45. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.028>
8. Spaderna S, Schmalhofer O, Hlubek F, Berx G, Eger A, Merkel S, et al. A transient, EMT-linked loss of basement membranes indicates metastasis and poor survival in colorectal cancer. Gastroenterology. 2006 Sep;131(3):830–840. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.06.016>
9. Schmalhofer O, Brabletz S, Brabletz T. E-cadherin, beta-catenin, and ZEB1 in malignant progression of cancer. Cancer Metastasis Rev. 2009 Jun;28(1–2):151–166. <https://doi.org/10.1007/s10555-008-9179-y>
10. Eger A, Aigner K, Sonderegger S, Dampier B, Oehler S, Schreiber M, et al. DeltaEF1 is a transcriptional repressor of E-cadherin and regulates epithelial plasticity in breast cancer cells. Oncogene. 2005 Mar 31;24(14):2375–2385. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208429>
11. Spaderna S, Schmalhofer O, Wahlbuhl M, Dimmler A, Bauer K, Sultan A, et al. The transcriptional repressor ZEB1 promotes metastasis and loss of cell polarity in cancer. Cancer Res. 2008 Jan 15;68(2):537–544. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-5682>
12. Liu Y, Zhang N, Wang Y, Xu M, Liu N, Pang X, et al. Zinc finger E-box binding homeobox 1 promotes invasion and bone metastasis of small cell lung cancer in vitro and in vivo. Cancer Sci. 2012 Aug;103(8):1420–1428. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02347.x>
13. Кит О.И., Шатова Ю.С., Новикова И.А., Владимиров Л.Ю., Ульянова Е.П., Комова Е.А. и др. Экспрессия P53 и Bcl2 при различных подтипах рака молочной железы. Фундаментальные исследования. 2014;(10-1):85–88.
14. Moussa RA, Khalil EZI, Ali AI. Prognostic Role of Epithelial-Mesenchymal Transition Markers “E-Cadherin, β -Catenin, ZEB1, ZEB2 and p63” in Bladder Carcinoma. World J Oncol. 2019 Dec;10(6):199–217. <https://doi.org/10.14740/wjon1234>
15. Sistigu A, DiModugno F, Manic G, Nisticò P. Deciphering the loop of epithelial-mesenchymal transition, inflammatory cytokines and cancer immunoediting. Cytokine Growth Factor Rev. 2017 Aug;36:67–77. <https://doi.org/10.1016/j.cytofr.2017.05.008>
16. Ситковская А.О., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Ульянова Е.П., Шульгина О.Г., Колесников В.Е. и др. Корреляционный анализ показателей локального иммунитета и эпителиально-мезенхимального перехода больных колоректальным раком в зависимости от уровня циркулирующих опухолевых клеток. Современные проблемы науки и образования. 2020;(5):90. <https://doi.org/10.17513/spno.30107>
17. Xu F, Li S, Zhang J, Wang L, Wu X, Wang J, et al. Cancer Stemness, Immune Cells, and Epithelial-Mesenchymal Transition Cooperatively Predict Prognosis in Colorectal Carcinoma. Clin Colorectal Cancer. 2018 Sep;17(3):e579–e592. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.05.007>
18. Vlashi E, Pajonk F. Cancer stem cells, cancer cell plasticity and radiation therapy. Semin Cancer Biol. 2015 Apr;31:28–35. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.07.001>
19. Chaffer CL, Marjanovic ND, Lee T, Bell G, Kleer CG, Reinhardt F, et al. Poised chromatin at the ZEB1 promoter enables breast cancer cell plasticity and enhances tumorigenicity. Cell. 2013 Jul 3;154(1):61–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.06.005>
20. Genna A, Vanwynsberghe AM, Villard AV, Pottier C, Ancel J, Polette M, et al. EMT-Associated Heterogeneity in Circulating Tumor Cells: Sticky Friends on the Road to Metastasis. Cancers (Basel). 2020 Jun 19;12(6):1632. <https://doi.org/10.3390/cancers12061632>
21. Siebzehnrbuhl FA, Silver DJ, Tugertimur B, Deleyrolle LP, Siebzehnrbuhl D, Sarkisian MR, et al. The ZEB1 pathway links glioblastoma initiation, invasion and chemoresistance. EMBO Mol Med. 2013 Aug;5(8):1196–1212. <https://doi.org/10.1002/emmm.201302827>
22. Arumugam T, Ramachandran V, Fournier KF, Wang H, Marquis L, Abbruzzese JL, et al. Epithelial to mesenchymal transition

contributes to drug resistance in pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2009 Jul 15;69(14):5820–5828.

<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2819>

23. Miyahara S, Hamasaki M, Hamatake D, Yamashita S-I, Shirai-shi T, Iwasaki A, et al. Clinicopathological analysis of pleomorphic carcinoma of the lung: diffuse ZEB1 expression predicts poor survival. *Lung Cancer.* 2015 Jan;87(1):39–44.

<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.11.007>

24. Paek AR, Lee C-H, You HJ. A role of zinc-finger protein 143 for cancer cell migration and invasion through ZEB1 and E-cadherin in colon cancer cells. *Mol Carcinog.* 2014 Feb;53 Suppl 1:E161–E168. <https://doi.org/10.1002/mc.22083>

25. Yao X, Sun S, Zhou X, Zhang Q, Guo W, Zhang L. Clinicopathological significance of ZEB-1 and E-cadherin proteins in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2017;10:781–790. <https://doi.org/10.2147/OTT.S111920>

26. Zhou J, Tao D, Xu Q, Gao Z, Tang D. Expression of E-cadher-

in and vimentin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(3):3150–3154.

27. Masuda R, Kijima H, Imamura N, Aruga N, Nakazato K, Oiwa K, et al. Laminin-5 γ 2 chain expression is associated with tumor cell invasiveness and prognosis of lung squamous cell carcinoma. *Biomed Res.* 2012;33(5):309–317.

<https://doi.org/10.2220/biomedres.33.309>

28. van der Horst G, Bos L, van der Pluijm G. Epithelial plasticity, cancer stem cells, and the tumor-supportive stroma in bladder carcinoma. *Mol Cancer Res.* 2012 Aug;10(8):995–1009.

<https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-12-0274>

29. Jang MH, Kim HJ, Kim EJ, Chung YR, Park SY. Expression of epithelial-mesenchymal transition-related markers in triple-negative breast cancer: ZEB1 as a potential biomarker for poor clinical outcome. *Hum Pathol.* 2015 Sep;46(9):1267–1274.

<https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.05.010>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Ed. by A.D.Kaprin, V.V.Starinsky, G.V.Petrov. P.A.Herzen Moscow State Research Institute, Moscow: 2017, 250 p. (In Russian).

2. Nepomnyashchaya EM, Kit OI, Nistratova OV, Novikova IA, Nikipelova EA, Bahtin AV, et al. Circulating tumor cells and some morphological and immunohistochemical indicators in colorectal cancer. *Modern Problems of Science and Education.* 2016;(2):140. (In Russian).

3. Patyutko Yul, Kotelnikov AG, Mamontov KG, Ponomarenko AA, Lazarev AF. Immediate results of hepatectomy for metastatic colorectal cancer. *Oncological Coloproctology.* 2014;(1):14–20. (In Russian).

4. Krahmal NV, Zavyalova MV, Denisov EV, Vtorushin SV, Perelmuter VM. Cancer invasion: patterns and mechanisms. *Acta Naturae.* 2015;2(25):18–31. (In Russian).

5. Pospekhova NI, SHubin VP, Cukanov AS, Kashnikov VN, Frolov SA, Achkasov SI, et al. Epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer of different stages. *Molecular Medicine.* 2015;(1):34–38. (In Russian).

6. Sagakyants A.B. United immunological forum: current trends in the development of fundamental and applied oncoimmunology (Novosibirsk, 2019). *South Russian Journal of Cancer.* 2020;1(2):36–45. (In Russian).

<https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-5>

7. Nieto MA, Huang RY-J, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016. *Cell.* 2016 Jun 30;166(1):21–45.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.028>

8. Spaderna S, Schmalhofer O, Hlubek F, Berx G, Eger A, Merkel S, et al. A transient, EMT-linked loss of basement membranes indicates metastasis and poor survival in colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2006 Sep;131(3):830–840.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.06.016>

9. Schmalhofer O, Brabletz S, Brabletz T. E-cadherin, beta-cat-

enin, and ZEB1 in malignant progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2009 Jun;28(1–2):151–166.

<https://doi.org/10.1007/s10555-008-9179-y>

10. Eger A, Aigner K, Sonderegger S, Dampier B, Oehler S, Schreiber M, et al. DeltaEF1 is a transcriptional repressor of E-cadherin and regulates epithelial plasticity in breast cancer cells. *Oncogene.* 2005 Mar 31;24(14):2375–2385.

<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208429>

11. Spaderna S, Schmalhofer O, Wahlbuhl M, Dimmler A, Bauer K, Sultan A, et al. The transcriptional repressor ZEB1 promotes metastasis and loss of cell polarity in cancer. *Cancer Res.* 2008 Jan 15;68(2):537–544.

<http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-5682>

12. Liu Y, Zhang N, Wang Y, Xu M, Liu N, Pang X, et al. Zinc finger E-box binding homeobox 1 promotes invasion and bone metastasis of small cell lung cancer in vitro and in vivo. *Cancer Sci.* 2012 Aug;103(8):1420–1428.

<https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02347.x>

13. Kit OI, Shatova YuS, Novikova IA, Vladimirova LYu, Ulyanova EP, Komova EA, et al. P53 and BCL2 expression in different breast cancer subtypes. *Basic Research.* 2014;(10-1):85–88. (In Russian).

14. Moussa RA, Khalil EZI, Ali AI. Prognostic Role of Epithelial-Mesenchymal Transition Markers “E-Cadherin, β -Catenin, ZEB1, ZEB2 and p63” in Bladder Carcinoma. *World J Oncol.* 2019 Dec;10(6):199–217. <https://doi.org/10.14740/wjon1234>

15. SistiguA, DiModugnoF, ManicG, NisticòP. Deciphering the loop of epithelial-mesenchymal transition, inflammatory cytokines and cancer immunoediting. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017 Aug;36:67–77. <https://doi.org/10.1016/j.cytofr.2017.05.008>

16. Sitkovskaya AO, Novikova IA, Zlatnik EYU, Ul'yanova EP, SHul'gina OG, Kolesnikov VE, et al. Correlation analysis of indicators of local immunity and epithelial-mesenchymal transition of patients with colorectal cancer depending on the level of circu-

- lating tumor cells. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;(5):90. (In Russian). <https://doi.org/10.17513/spno.30107>
17. Xu F, Li S, Zhang J, Wang L, Wu X, Wang J, et al. Cancer Stemness, Immune Cells, and Epithelial-Mesenchymal Transition Cooperatively Predict Prognosis in Colorectal Carcinoma. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Sep;17(3):e579–e592. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.05.007>
18. Vlashi E, Pajonk F. Cancer stem cells, cancer cell plasticity and radiation therapy. *Semin Cancer Biol*. 2015 Apr;31:28–35. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.07.001>
19. Chaffer CL, Marjanovic ND, Lee T, Bell G, Kleer CG, Reinhardt F, et al. Poised chromatin at the ZEB1 promoter enables breast cancer cell plasticity and enhances tumorigenicity. *Cell*. 2013 Jul 3;154(1):61–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.06.005>
20. Genna A, Vanwynsberghe AM, Villard AV, Pottier C, Ancel J, Polette M, et al. EMT-Associated Heterogeneity in Circulating Tumor Cells: Sticky Friends on the Road to Metastasis. *Cancers (Basel)*. 2020 Jun 19;12(6):1632. <https://doi.org/10.3390/cancers12061632>
21. Siebzehnubel FA, Silver DJ, Tugertimur B, Deleyrolle LP, Siebzehnubel D, Sarkisian MR, et al. The ZEB1 pathway links glioblastoma initiation, invasion and chemoresistance. *EMBO Mol Med*. 2013 Aug;5(8):1196–1212. <https://doi.org/10.1002/emmm.201302827>
22. Arumugam T, Ramachandran V, Fournier KF, Wang H, Marquis L, Abbruzzese JL, et al. Epithelial to mesenchymal transition contributes to drug resistance in pancreatic cancer. *Cancer Res*. 2009 Jul 15;69(14):5820–5828. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2819>
23. Miyahara S, Hamasaki M, Hamatake D, Yamashita S-I, Shirai-shi T, Iwasaki A, et al. Clinicopathological analysis of pleomorphic carcinoma of the lung: diffuse ZEB1 expression predicts poor survival. *Lung Cancer*. 2015 Jan;87(1):39–44. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.11.007>
24. Paek AR, Lee C-H, You HJ. A role of zinc-finger protein 143 for cancer cell migration and invasion through ZEB1 and E-cadherin in colon cancer cells. *Mol Carcinog*. 2014 Feb;53 Suppl 1:E161–E168. <https://doi.org/10.1002/mc.22083>
25. Yao X, Sun S, Zhou X, Zhang Q, Guo W, Zhang L. Clinicopathological significance of ZEB-1 and E-cadherin proteins in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2017;10:781–790. <https://doi.org/10.2147/OTT.S111920>
26. Zhou J, Tao D, Xu Q, Gao Z, Tang D. Expression of E-cadherin and vimentin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(3):3150–3154.
27. Masuda R, Kijima H, Imamura N, Aruga N, Nakazato K, Oiwa K, et al. Laminin-5γ2 chain expression is associated with tumor cell invasiveness and prognosis of lung squamous cell carcinoma. *Biomed Res*. 2012;33(5):309–317. <https://doi.org/10.2220/biomedres.33.309>
28. van der Horst G, Bos L, van der Pluijm G. Epithelial plasticity, cancer stem cells, and the tumor-supportive stroma in bladder carcinoma. *Mol Cancer Res*. 2012 Aug;10(8):995–1009. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-12-0274>
29. Jang MH, Kim HJ, Kim EJ, Chung YR, Park SY. Expression of epithelial-mesenchymal transition-related markers in triple-negative breast cancer: ZEB1 as a potential biomarker for poor clinical outcome. *Hum Pathol*. 2015 Sep;46(9):1267–1274. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.05.010>

Информация об авторах:

Новикова Инна Арнольдовна* – к.м.н., заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>, SPIN: 4810-2424, AuthorID: 726229, ResearcherID: E-7710-2018, Scopus Author ID: 7005153343

Кит Олег Иванович – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

Information about authors:

Inna A. Novikova – Cand. Sci. (Med.), deputy General Director for Science National Medical Research Centre of Oncology of the Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>, SPIN: 4810-2424, AuthorID: 726229, ResearcherID: E-7710-2018, Scopus Author ID: 7005153343

Oleg I. Kit – corr. member of RAS, Dr. Sci. (Med.), professor, general director of National Medical Research Centre of Oncology of the Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100



РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВИНФЛУНИНА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.С.Жабина^{1,2*}, А.И.Новиков¹, Ф.В.Моисеенко^{1,2,3}, Н.М.Волков¹, Е.О.Степанова¹,
Е.В.Артемьева¹, Н.Х.Абдулова¹, В.М.Моисеенко¹

1. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», 197758, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68А
2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, 197758, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68
3. ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова», 191015, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Цель исследования. Обобщить опыт применения винфлунина в реальной клинической практике на примере одного онкологического центра у больных метастатическим уротелиальным раком.

Материалы и методы. Проанализированы эффективность, безопасность применения препарата у 27 больных уротелиальным раком, получивших лечение в период с января 2019 г. по январь 2021 г.

Результаты. Клиническая эффективность винфлунина (полный регресс + частичный регресс + стабилизация) составила 51,9 %. Медиана длительности ответа 3,4 мес. Частота нежелательных реакций зафиксирована у 28,4 %, большинство из них были I-II степеней тяжести. У 2-х пациентов терапия была прекращена вследствие возникновения нежелательных явлений.

Заключение. В проведенном анализе клиническая эффективность винфлунина у пациентов с прогрессирующим уротелиальным раком оказалась несколько выше результатов, полученных в регистрационном исследовании и известных европейских исследованиях из реальной клинической практики. Это позволяет подтвердить целесообразность применения винфлунина у больных, имеющих прогрессирование после платиносодержащей химиотерапии при метастатическом уротелиальном раке.

Ключевые слова:

уротелиальный рак, винфлунин, эффективность, безопасность, выживаемость, мочевого пузыря.

Для цитирования

Жабина А.С., Новиков А.И., Моисеенко Ф.В., Волков Н.М., Степанова Е.О., Артемьева Е.В., Абдулова Н.Х., Моисеенко В.М. Рак мочевого пузыря. Ретроспективный анализ использования винфлунина в реальной клинической практике. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(2): 34-42. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-3>

Для корреспонденции

Жабина Альбина Сергеевна – к.м.н., врач отделения химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Адрес: 197758, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68А

Адрес: 197758, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

E-mail: albina_zhabina@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-8519>

SPIN: 1724-7764, AuthorID: 803520

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 08.04.2021, Рецензия (1) 17.05.2021, Рецензия (2) 18.05.2021, Опубликовано 21.06.2021

BLADDER CANCER. A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE USE OF VINFLUVIN IN REAL CLINICAL PRACTICE

A.S.Zhabina^{1,2*}, A.I.Novikov¹, F.V.Moiseenko^{1,2,3}, N.M.Volkov¹, E.O.Stepanova¹, E.V.Artemeva¹,
N.H.Abduloeva¹, V.M.Moiseenko¹

1. St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), 68A Leningradskaya str., pos. Pesochnyi, Saint-Petersburg 197758, Russian Federation
2. N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., pos. Pesochnyi, Saint Petersburg 197758, Russian Federation
3. North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, 41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg 191015, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. There is the generalized analysis of administration of vinflunine in real clinical practice in St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized medical Care (oncological).

Materials and methods. This analysis gathered 27 patients with urothelial carcinoma treated using this medicine in St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized medical Care (oncological). We assessed efficacy, safety profile of vinflunine in this subset of patients.

Results. Clinical efficacy of vinflunine (complete response + partial response + stable disease) was 51,86 %, one patient demonstrated complete response. Median of response duration accounts for 3,4 months. Adverse events were observed in 28,4 %, most of them were 1-2 grades. 2 patients stopped therapy due to adverse events.

Conclusion. In our analysis vinflunine was more effective than in randomized clinical trial and other studies from real practice in Europe. Thus, confirm expediency to administer of vinflunine for metastatic urothelial carcinoma.

Keywords:

urothelial cancer, vinflunine, efficacy, safety, survival, bladder.

For citation

Zhabina A.S., Novikov A.I., Moiseenko F.V., Volkov N.M., Stepanova E.O., Artemeva E.V., Abduloeva N.H., Moiseenko V.M. Bladder cancer. A retrospective analysis of the use of vinflunine in real clinical practice. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(2): 34-42. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-3>

For correspondence

Albina S. Zhabina – Cand. Sci. (Med.), stuff physician department of chemotherapy department St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russian Federation, stuff scientist department of innovative methods of therapeutic oncology and rehabilitation N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation.

Address: 68A Leningradskaya str., pos. Pesochnyi, Saint Petersburg 197758, Russian Federation

Address: 68 Leningradskaya str., pos. Pesochnyi, Saint Petersburg 197758, Russian Federation

E-mail: albina_zhabina@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-8519>

SPIN: 1724-7764, AuthorID: 803520

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В 2018 г. в мире зарегистрировано 549,4 тыс. новых случаев рака мочевого пузыря (РМП) (3,4 % среди всех злокачественных новообразований, 11-е ранговое место) и 199,9 тыс. смертей от данной патологии (2,3 % среди всех умерших от рака, 14-е место). Численность контингентов больных, состоящих на учете 5 лет, достигла 1 млн. (13,4 на 100 тыс. населения). В России РМП в 2019 г. заболели 19,4 тыс. человек. [1]. Среди мужчин заболеваемость составляет 4,6 % и занимает 9 место.

Подходы, которые используются для лечения РМП достаточно разнообразны. В основе лежит применение как только хирургического, так и комбинированных методов лечения при локализованных стадиях. Однако, даже при проведении радикальной терапии у половины больных возникает рецидив заболевания, при чем у большинства пациентов с появлением отдаленных метастазов. Наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза встречается в 10-15 % [2].

Распространенный РМП характеризуется низкой выживаемостью. Пятилетняя общая выживаемость колеблется от 5 до 15 %, медиана выживаемости не превышает 12-15 мес., длительность ответа на первой линии терапии составляет около 7 мес. [3].

Стандартом терапии первой линии до настоящего времени является проведение химиотерапии (ХТ) платиносодержащими препаратами [4]. Схемы с включением производных платины (MVAC, цисплатин + гемцитабин) обеспечивают увеличение продолжительности жизни больных до 14,8 и 13,8 мес. соответственно. Комбинация «цисплатин + гемцитабин» лучше переносится пациентами и поэтому чаще применяется в качестве стандартного режима. Высокодозный MVAC с использованием Г-КСФ обеспечивает большую плотность дозы, менее токсичен, чем стандартный MVAC, и обеспечивает большую частоту полных ответов и 2 летнюю выживаемость с пограничной статистически значимой редукцией в риске прогрессирования и смерти к 5 годам наблюдения. Интенсификация лечения за счёт добавления паклитаксела к цисплатину и гемцитабину не привела к значимому улучшению общей выживаемости (ОВ) [5]. Далеко не все пациенты получают лекарственное лечение. Противопоказанием могут быть сопутствующие заболевания у пациентов старшей возрастной группы, ECOG>2, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 50 мл/мин.

Во второй линии преимущественно используется монокимиотерапия и медиана времени без прогрессирования (ВБП) колеблется по данным рандомизированных исследований от 2,2 до 3,8 мес., а медиана ОВ от 5 до 9 мес. В качестве II линии ХТ при резистентно-

сти к платиносодержащим комбинациям и отсутствии возможности проведения иммунотерапии больным с благоприятными прогностическими характеристиками (состояние по шкале ECOG, уровень гемоглобина 10 г/дл, отсутствие метастазов в печени) возможно назначение винфлуцина в дозе 280-320 мг/м² 1 раз в 3 нед.

Винфлуцин (VFL) является единственным цитостатическим препаратом, одобренным в ЕС для терапии уротелиального рака при резистентности к препарату платины. В рандомизированном исследовании назначение данного препарата в качестве II линии терапии больным метастатическим РМП с благоприятными прогностическими характеристиками увеличивало медиану продолжительности жизни на 2,5 мес. в сравнении с оптимальной поддерживающей терапией. При этом, частота объективных ответов не превышала 8 % [6]. В исследовании REVEAL, проведенном в 7 европейских странах, по изучению винфлуцина в реальной клинической практике ОВ составила от 6,3 мес. до 11,9 мес. Частота объективного ответа колебалась от 2 % до 29 % [7-9].

Альтернативой цитостатической терапии стало появление ингибиторов контрольных точек. В нашей стране в настоящее время одобрено 3 препарата для лечения уротелиального рака (ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб). Интересный препарат, уже одобренный в мире – энфортумаб ведотин, который является конъюгатом моноклонального антитела с цитостатиком. Еще один препарат, также не зарегистрированный в настоящее время в РФ – эрдафитиниб. Этот препарат является ингибитором мутаций в генах FGFR2 или FGFR3.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности винфлуцина, опыт одного центра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о) проведен ретроспективный анализ использования винфлуцина в реальной клинической практике. В исследование были включены пациенты с верифицированным, распространенным раком мочевого пузыря, получившие более чем одну линию лекарственной терапии. С января 2019 г. по январь 2021 г. было включено 27 пациентов, получающих терапию винфлуцином во 2й и последующих линиях терапии.

Целью исследования являлась оценка эффективности винфлуцина, которая оценивалась по системе RECIST 1.1 (полный регресс, стабилизация, частичный регресс, прогрессирование). Также проводилась оценка безопасности терапии и длительность ответа. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Соотношение мужчин и женщин в нашем исследовании составило 40,7 % и 59,3 % соответственно. Средний возраст 63 года. У подавляющего большинства пациентов первичная опухоль локализовалась в мочевом пузыре (63,0 %), у 4-х – в мочеточнике (14,8 %) и у 6-ти – в почечной лоханке (22,2 %). При изучении гистологического материала было определено, что у 13 пациентов опухоль имела высокую

степень злокачественности, а 14 имели мышечно-инвазивный тип. У одной пациентки имелась гиперэкспрессия Her2 neu. Уровень экспрессии PD-L1 был определен у 15 больных, и у большинства из них оказался низкий (53,3 %). Больше половины больных имели более 2-х зон поражения (55,6 %), висцеральные очаги имели 29,6 %. У 2 (7,4 %) пациентов не было хирургического лечения в анамнезе, лучевая терапия не проводилась у 19 (70,4 %) пациентов. Предшествующая терапия представлена в табл. 2.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical characteristics of the patients

Характеристика / Characteristic	Значение (n / %) / Value (n / %)
Пол / Sex	
мужской / male	11 (40,7 %)
женский / female	16 (59,3 %)
Медиана возраста, лет / Median of the age, years	63,1 (36-80 %)
Стату ECOG / ECOG status	
1	23 (85,9 %)
2	4 (14,1 %)
Степень злокачественности / Malignancy grade	10 (37 %)
Her2 + статус (n=17) / Her2 + status (n=17)	1 (5,9 %)
Уровень экспрессии PD-L1 (n=15) / PD-L1 expression rate (n=15)	
Высокий / High	3 (20,0 %)
Средний / Mild	4 (26,7 %)
Низкий / Low	8 (53,3 %)
Локализация первичной опухоли / Primary tumour localisation	
Мочевой пузырь / Bladder	17 (63,0 %)
Мочеточник / Ureter	4 (14,8 %)
Почечная лоханка / Renal pelvis	6 (22,2 %)
Локализация метастазов / Localisation of metastasis	
Локальный нерезектабельный рецидив / Local unresectable relapse	5 (18,5 %)
Лимфатические узлы малого таза / Pelvic lymph nodes	16 (59,3 %)
Забрюшинные лимфоузлы / Retroperitoneal lymph nodes	13 (48,2 %)
Кости / Bones	3 (11,1 %)
Легкие / Lungs	5 (18,5 %)
Печень / Liver	6 (22,2 %)
Количество зон поражения / Number of affected areas	
> 2 зон / > 2 zones	15 (55,6 %)
Висцеральные очаги / Visceral foci	8 (29,6 %)

В качестве 2-й линии терапии 4 пациента продолжили химиотерапию (14,8 %), 3-й была проведена иммунотерапия ингибиторами контрольных точек (11,1 %), остальным 20 больным назначена химиотерапии винфлунином (74,1 %).

Таким образом, терапию винфлунином в качестве 2-й линии получили 20 пациентов (74,1 %), в 3-й и 4-й линии по 3 (11,1 %) и в 7-й линии 1 (3,7 %). Эти данные представлены на рис. 1.

Количество циклов колебалось от 1 до 8, среднее количество циклов составляло 3,3. По одному циклу получили 7 пациентов (25,9 %), по два цикла – 5 (18,5 %),

по 3 цикла – 3 (11,1 %), по 4 цикла – 7 (25,9 %), 5, 6, 7 циклов получили по 1 пациенту (3,7 %), 8 циклов – 2 (7,4 %). Еще одним важным фактом явилось то, что после терапии винфлунином, иммунотерапию получили 7 человек (25,9 %).

По частоте ответа на терапию винфлунином, распределение больных было следующим: частичный ответ (PR) – 2 (7,4 %), стабилизация заболевания (SD) – 12 (44,4 %), прогрессирование заболевания (PD) – 12 (44,4 %), у 1 (3,7 %) эффект не оценен, в связи с продолжением лечения по месту жительства. Полных регрессов зафиксировано не было. У 10 пациентов

Таблица 2. Предшествующая терапия пациентов
Table 2. Previous therapy of patients

Характеристика / Characteristic	Значение (n / %) / Value (n / %)
Хирургическое лечение / Surgical treatment	
да / yes	25 (92,6 %)
нет / no	2 (7,4 %)
Лучевая терапия / Radiation therapy	
да / yes	8 (29,6 %)
нет / no	19 (70,4 %)
Предшествующая терапия препаратами платины / Previous therapy with platinum preparations	
карбоплатин /carboplatin	12 (44,4 %)
цисплатин / cisplatin	12 (44,4 %)
нет / no	3 (11,1 %)
Предшествующая иммунотерапия / Previous immunotherapy	
да / yes	9 (33,3 %)
нет / no	13 (48,2 %)
химио-иммунотерапия / chemoimmunotherapy	5 (18,5 %)

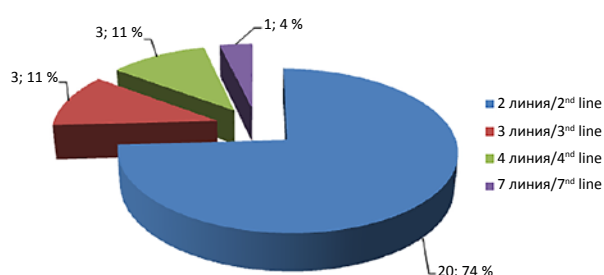


Рис. 1. Распределение больных получавших терапию винфлунином в зависимости от линии терапии (n=27).

Fig. 1. Distribution of patients treated with vinflunin depending on the line of therapy (n=27).

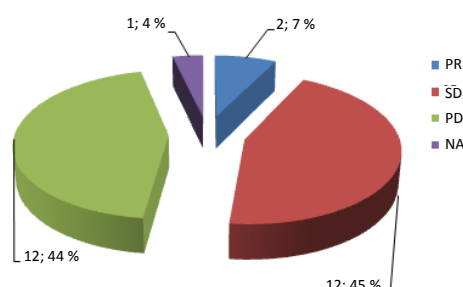


Рис. 2. Частота эффектов на фоне терапии винфлунином.

Fig. 2. Frequency of effects on the background of vinflunin therapy.

стабилизация заболевания и частичный регресс были зарегистрированы после предшествующей иммунотерапии или химиоиммунотерапии. Данные о частоте объективных ответов, оцененных по RESIST 1.1 представлены на рис. 2.

У 6 пациентов (22,2 %) в настоящее время отсутствуют признаки прогрессирования: 3 (11,1 %) продолжают терапию, и 3 (11,1 %) находятся под наблюдением.

Несмотря на то, что медиана ВБП (время от начала применения винфлунина до прогрессирования заболевания или смерти) в среднем составила 3,3 мес., отмечены случаи длительного сохранения ответа (>6 мес.).

Безрецидивная выживаемость пациентов получающих винфлунин во 2, 3, 4, 7 линиях колебалась с 0,1 до 8,3 мес. (рис. 3).

Выживаемость без прогрессирования на фоне 2-й линии терапии составила 4,1 мес. (95 % ДИ 2,6-5,6), 3-й линии 3,8 мес. (95 % ДИ 0,1-7,6), на фоне 4-й линии 4,6 мес. (95 % ДИ 1,7-7,5), а в 7-й линии винфлунин получала единственная пациентка, выживаемость которой составила 8,1 мес.

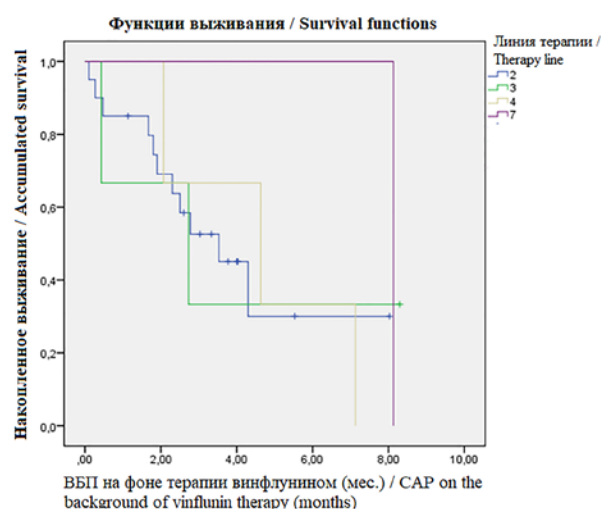


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования на фоне терапии винфлунином.

Fig. 3. Progression-free survival during vinflunin therapy.

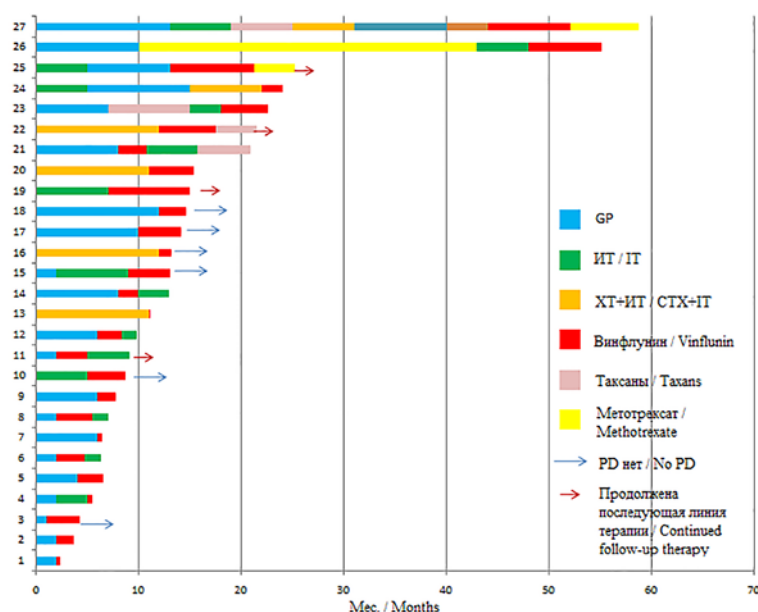


Рис. 4. Выживаемость пациентов с начала первичного лечения.

Fig. 4. Patient survival from the beginning of primary treatment.

Таблица 3. Причины отмены терапии
 Table 3. Reasons for therapy withdrawal

Причины отмены / Withdrawal causes	n (%)
Прогрессирование заболевания / Disease progression	21 (77,8 %)
Завершение запланированного объема / Completion of the planned volume	1 (3,7 %)
Нежелательные явления / Adverse events	2 (7,4 %)
Терапия продолжена / Therapy continued	3 (11,1 %)

Колебания выживаемости от момента начала терапии составили 0,1–22,7 мес. Выживаемость пациентов с РМП, которые получали винфлуинин во 2-й линии составила 5,2 мес. (95 % ДИ 3,6–6,9), в 3-й линии 10,8 мес. (95 % ДИ 0,7–20,7), в 4-й линии 6,5 мес. (95 % ДИ 3,8–9,1), а пациентки, получившей терапию изучаемым препаратом в 7-й линии, составила 16,1 мес.

Выживаемость пациентов в зависимости от линии терапии и выбранной схемы представлена на рис. 4.

Нежелательные явления 3–4 степени отмечены у 2-х пациентов. У одного причиной отмены терапии явилось развитие токсической кардиомиопатии, у второго пациента развилась фебрильная нейтропения. Терапия в связи с развившимися нежелательными явлениями была отменена. Причины отмены терапии представлены в табл. 3.

Все пациенты получали препарат в полных дозах, редукция не проводилась. Таким образом, профиль безопасности оказался достаточно благоприятным.

Участие авторов:

Жабина А.С. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, написание текста, обработка материала.

Новиков А.И. – выбор тактики и лечение пациентов.

Моисеенко Ф.В. – лечение пациентов, предоставление данных.

Волков Н.М. – лечение пациентов, предоставление данных.

Степанова Е.О. – лечение пациентов, предоставление данных.

Артемьева Е.В. – лечение пациентов, предоставление данных.

Абдулоева Н.Х. – лечение пациентов, предоставление данных.

Моисеенко В.М. – подготовка текста, редактирование и предоставление данных.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, А.О.Шахзадовой. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. М.: 2020, 252 с.
2. Klapheke A, Yap SA, Pan K, Cress RD. Sociodemographic disparities in chemotherapy treatment and impact on survival among patients with metastatic bladder cancer. *Urol Oncol*. 2018 Jun;36(6):308.e19–08.e25. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.03.008>
3. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 20;23(21):4602–4608. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.757>
4. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebret T, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol*. 2014 Apr;65(4):778–792. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.046>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных нами анализа по использованию винфлунина в реальной клинической практике в рамках одного онкологического центра можно сделать вывод, что препарат эффективен у больных уротелиальным раком при наличии резистентности к препаратам платины. При этом частота и продолжительность лечебных эффектов сопоставима с таковыми в регистрационном исследовании [6].

В нашем исследовании эффективность терапии составила 51,8 %. Медиана выживаемости была сопоставима с данными, полученными в ранее проведенных исследованиях [7]. Данный анализ подтверждает целесообразность использования винфлунина в клинической практике. Обращает на себя внимание тот факт, что у некоторых больных наблюдались длительные ответы на терапию, даже при использовании во 2-й, 3-й, 4-й или 7-й линиях терапии.

Authors contribution:

Zhabina A.S. – collecting, analyzing and interpreting data, preparing an article, writing a text, processing the material.

Novikov A.I. – choice of tactics and treatment of patients.

Moiseenko F.V. – treatment of patients, provision of data.

Volkov N.M. – treatment of patients, provision of data.

Stepanova E.O. – treatment of patients, provision of data.

Artemeva E.V. – treatment of patients, provision of data.

Abduloeva N.H. – treatment of patients, provision of data.

Moiseenko V.M. – preparing text, editing, and providing data.

5. Гладков О.А., Матвеев В.Б., Митин Т., Носов Д.А., Попов А.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли. 2020;10(3s2-1):542–555. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-32>
6. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Dugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4454–4461. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5534>
7. Médioni J, Di Palma M, Guillot A, Spaeth D, Théodore C. Efficacy and safety of Vinflunine for advanced or metastatic urothelial carcinoma in routine practice based on the French multi-centre CURVE study. *BMC Cancer*. 2016 Mar 14;16:217. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2262-9>
8. Pistamaltzian N, Tzannis K, Pissaniidou V, Peroukidis S, Milaki G, Karavasilis V, et al. Treatment of relapsed urothelial bladder cancer with vinflunine: real-world evidence by the Hellenic Genitourinary Cancer Group. *Anticancer Drugs*. 2016 Jan;27(1):48–53. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000297>

9. Hussain SA, Ansari J, Huddart R, Power DG, Lyons J, Wylie J, et al. VICTOR: Vinflunine in advanced metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: A retrospective analysis of the use of vinflunine in multi-centre real life setting as second line che-

motherapy through Free of Charge Programme for patients in the UK and Ireland. *Int J Oncol.* 2017 Mar;50(3):768–772. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.3847>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by A.D.Kaprin, V.V.Starinsky, A.O.Shakhzadova. P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. Moscow: 2020, 252 p. (In Russian).
2. Klapheke A, Yap SA, Pan K, Cress RD. Sociodemographic disparities in chemotherapy treatment and impact on survival among patients with metastatic bladder cancer. *Urol Oncol.* 2018 Jun;36(6):308.e19–308.e25. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.03.008>
3. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20;23(21):4602–4608. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.757>
4. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebret T, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol.* 2014 Apr;65(4):778–792. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.046>
5. Gladkov OA, Matveev VB, Mitin T, Nosov DA, Popov AM. Practical recommendations for the drug treatment of bladder cancer. *Malignant Tumors.* 2020;10(3s2-1):542–555. (In Russian). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-32>
6. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 20;27(27):4454–4461. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5534>
7. Médioni J, Di Palma M, Guillot A, Spaeth D, Théodore C. Efficacy and safety of Vinflunine for advanced or metastatic urothelial carcinoma in routine practice based on the French multi-centre CURVE study. *BMC Cancer.* 2016 Mar 14;16:217. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2262-9>
8. Pistamaltzian N, Tzannis K, Pissaniidou V, Peroukidis S, Milaki G, Karavasilis V, et al. Treatment of relapsed urothelial bladder cancer with vinflunine: real-world evidence by the Hellenic Genitourinary Cancer Group. *Anticancer Drugs.* 2016 Jan;27(1):48–53. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000297>
9. Hussain SA, Ansari J, Huddart R, Power DG, Lyons J, Wylie J, et al. VICTOR: Vinflunine in advanced metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: A retrospective analysis of the use of vinflunine in multi-centre real life setting as second line chemotherapy through Free of Charge Programme for patients in the UK and Ireland. *Int J Oncol.* 2017 Mar;50(3):768–772. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.3847>

Информация об авторах:

Жабина Альбина Сергеевна* – к.м.н., врач отделения химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-8519>, SPIN: 1724-7764, AuthorID: 803520

Новиков Андрей Иванович – д.м.н., заведующий отделением урологии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4359-979X>, SPIN: 6189-6347, AuthorID: 396948

Моисеенко Федор Владимирович – д.м.н., доцент, заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>, SPIN: 7462-2225, AuthorID: 742761, ResearcherID: E-1775-2014

Волков Никита Михайлович – к.м.н., начальник отделений химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6232-257X>, SPIN: 1605-0256, AuthorID: 883973

Степанова Екатерина Олеговна – врач отделения химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9552-9764>, SPIN: 3284-5395, AuthorID: 994106

Артемяева Елизавета Владимировна – врач отделения химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9790-4967>

Абдулова Нурино Хамдулоевна – к.м.н., заведующая амбулаторно-консультативным отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5236-0241>, SPIN: 3882-3299, AuthorID: 622911

Моисеенко Владимир Михайлович – д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-0441>, SPIN: 8184-2980, AuthorID: 602994

Information about authors:

Albina S. Zhabina* – Cand. Sci. (Med.), stuff physician department of chemotherapy department at St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russian Federation, stuff scientist department of innovative methods of therapeutic oncology and rehabilitation N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-8519>, SPIN: 1724-7764, AuthorID: 803520

Andrey I. Novikov – Dr. Sci. (Med.), head of the Department of Urology, St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4359-979X>, SPIN: 6189-6347, AuthorID: 396948

Fedor V. Moiseenko – Dr. Sci. (Med.), head of the chemotherapy at St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russian Federation, stuff scientist department of innovative methods of therapeutic oncology and rehabilitation N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation, professor of the department of oncology North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>, SPIN: 7462-2225, AuthorID: 742761, ResearcherID: E-1775-2014

Nikita M. Volkov – Cand. Sci. (Med.), head of chemotherapy and radiotherapy departments unit at St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6232-257X>, SPIN: 1605-0256, AuthorID: 883973

Ekaterina O. Stepanova – stuff physician department of chemotherapy department St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9552-9764>, SPIN: 3284-5395, AuthorID: 994106

Elizaveta V. Artemeva – stuff physician at the department of chemotherapy department St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9790-4967>

Nuriniso H. Abduloeva – Cand. Sci. (Med.), head of ambulatory department in St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5236-0241>, SPIN: 3882-3299, AuthorID: 622911

Vladimir M. Moiseenko – Dr. Sci. (Med.), professor director of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-0441>, SPIN: 8184-2980, AuthorID: 602994



ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ КАЛЬЦИЯ КРОВИ

В.А.Липатов, С.В.Лазаренко, Д.А.Северинов*

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305004, Российская Федерация, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

Резюме

Цель исследования. Оценить влияние гемостатических материалов на концентрацию кальция крови в эксперименте *in vitro*.

Материал и методы. Исследовали следующие группы местных кровоостанавливающих материалов: пластина коллагеновая (№ 2), губка гемостатическая из медицинского желатина (№ 3), материал на основе окисленной целлюлозы (№ 4), экспериментальные образцы кровоостанавливающих губок, разработанные коллективом авторов на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с различными модификациями (группы № 5-8). В контрольной группе (№ 1) использовали только кровь доноров-добровольцев без внесения тестируемых материалов. Оценку влияния гемостатических материалов на концентрацию кальция крови проводили согласно описанной методике: «Способ сравнительного исследования эффективности локальных кровоостанавливающих средств в эксперименте *in vitro*» патент РФ № 2 709 517 от 18.12.2019 г. По итогам исследования выполняли расчет медиан, 25 и 75 перцентилей. Достоверность отличий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Результаты. В группах с использованием различных материалов, таких как группа № 2 (пластина коллагеновая Tachocomb) на 0,24 ммоль/л и № 4 (окисленная целлюлоза – Surgicel Fibrillar) на 0,7 ммоль/л уровень кальция в сыворотке крови статистически значимо ниже, чем значения контрольной группы (без внесения материалов). Выявлены значимые отличия значений уровня кальция после погружения в кровь доноров-добровольцев образцов на основе производных целлюлозы, а именно в группе № 5 (Na-КМЦ+Транексамовая кислота прессованный) значение на 0,58 ммоль/л превышает таковое в группе № 4. В других случаях сравнения значений концентрации кальция в группах с использованием экспериментальных образцов (не внедренных в клиническую практику) с материалом, широко используемым в абдоминальной хирургии (группа № 4), обнаружено, что их значения больше: в группе № 6 (Na-КМЦ+Транексамовая кислота непрессованный) на 0,61 ммоль/л, в группе № 7 (Na-КМЦ прессованный) на 0,75 ммоль/л, в группе № 8 (Na-КМЦ непрессованный) на 0,5 ммоль/л.

Заключение. Следует отметить, что несмотря на отсутствие значимых отличий в группах с использованием экспериментальных образцов местных кровоостанавливающих средств и контрольной группе, значения уровня кальция в группах № 5-6 близки к значениям в группах с использованием таких широко известных материалов, как Tachocomb (№ 2) и Gelita-Spon Standart (№ 3). Также среди разработанных авторами образцов наибольшая эффективность выявлена в группе № 8 (Na-КМЦ, непрессованный), в которой значения уровня кальция в сыворотке крови (2,14 ммоль/л) меньше, чем в группах № 5-7.

Ключевые слова:

кальций, гемостаз, гемостатические губки, кровоостанавливающие средства, эксперимент, кровь, сыворотка.

Для цитирования

Для цитирования: Липатов В.А., Лазаренко С.В., Северинов Д.А. Оценка влияния гемостатических материалов на концентрацию кальция крови. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(2): 43–50. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-4>

Для корреспонденции

Северинов Дмитрий Андреевич – ассистент кафедры детской хирургии и педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск, Российская Федерация.

Адрес: 305004, Российская Федерация, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

E-mail: dmitriy.severinov.93@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4460-1353>

SPIN: 1966-0239, AuthorID: 914271

ResearcherID: G-4584-2017

Scopus Author ID: 57192996740

Информация о финансировании. Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Курского государственного медицинского университета. Финансовой поддержки со стороны кампаний-производителей лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения авторы не получали.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этические аспекты. Исследование проводили под наблюдением регионального этического комитета при Курском государственном медицинском университете согласно действующим отечественным и международным этическим нормам.

Получено 06.10.2020, Рецензия (1) 04.04.2021, Рецензия (2) 06.05.2021, Опубликовано 21.06.2021

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF HEMOSTATIC MATERIALS ON BLOOD CALCIUM CONCENTRATION

V.A.Lipatov, S.V.Lazarenko, D.A.Severinov*

Kursk State Medical University, 3 Karl Marx str., Kursk 305004, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. Assessment of the effect of hemostatic materials on concentration of calcium of blood.

Materials and methods. The following groups of local hemostatic materials were studied: collagen plate (No. 2), hemostatic sponge from medical gelatin (No. 3), oxidized cellulose material (No. 4), experimental samples of hemostatic sponge developed by the team of authors, based on the sodium salt of carboxymethylcellulose with various modifications (groups No. 5-8). In the control group (No. 1), only blood of volunteer donors was used, without introducing the test materials. Evaluation of the effect of hemostatic materials on blood calcium concentration was carried out according to the described method: «Method for comparative investigation of the effectiveness of local hemostatic agents in an *in vitro* experiment» Russian patent No. 2 709 517. According to the results of the study, median, 25 and 75 percentiles were calculated. The validity of differences between groups was determined using the non-parametric Mann-Whitney test ($p < 0.05$).

Results. In groups using various materials, such as group No. 2 (Tachocomb) by 0.24 mmol/L and group № 4 (Surgicel Fibrillar) by 0.7 mmol/L, the serum calcium level was statistically significantly lower than the control group. Significant differences of calcium level values after blood immersion of volunteer donor samples based on cellulose derivatives were revealed, namely in group No. 5 (Na-CMC + Tranexamic acid pressed) value exceeds that in group No. 4 by 0.58 mmol/l. In other cases, comparisons of calcium concentration values in groups using experimental samples (not introduced into clinical practice) with material widely used in abdominal surgery (group No. 4) were found to be greater: in group No. 6 (Na-CMC + Tranexamic acid unsaturated) by 0.61 mmol/l, in group No. 7 (Na-CMC pressed) by 0.75 mmol/l, in group No. 8 (Na-CMC unsaturated) by 0.5 mmol/l.

Conclusion. It should be noted that although there are no significant differences in the groups using experimental samples of local hemostatic agents and the control group, the calcium levels in groups No. 5-6 are close to those in the groups using widely known materials such as Tachocomb (No. 2) and Gelita-Spon Standart (No. 3). Also, among the samples developed by the authors, the greatest effectiveness was identified in group No. 8 (Na-CMC, unpressed), in which the serum calcium levels (2.14 mmol/L) are lower than in groups No. 5-7.

Keywords:

calcium, hemostasis, absorbable gelatin sponges, styptic means, experiment, blood, serum.

For citation

Lipatov V.A., Lazarenko S.V., Severinov D.A. Assessment of the effect of hemostatic materials on blood calcium concentration. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(2): 43-50. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-4>

For correspondence

Dmitriy A. Severinov – assistant of the department of pediatric surgery and pediatrics of the faculty of postgraduate education, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation.

Address: 3 Karl Marx str., Kursk 305004, Russian Federation

E-mail: dmitriy.severinov.93@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4460-1353>

SPIN: 1966-0239, AuthorID: 914271

ResearcherID: G-4584-2017

Scopus Author ID: 57192996740

Information about funding. The study was carried out in accordance with the research plan of the Kursk State Medical University. The authors did not receive any financial support from the manufacturers of medicines and medical devices.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Ethical aspects. The study was conducted under the supervision of the regional Ethics Committee at the Kursk State Medical University in accordance with current domestic and international ethical standards.

Received 06.10.2020, Review (1) 04.04.2021, Review (2) 06.05.2021, Published 21.06.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

При выполнении оперативных вмешательств (как плановых, так и экстренных) зачастую развивается кровотечение, что приводит к нежелательной интраоперационной кровопотере. Наиболее часто встречаются паренхиматозные кровотечения. Их распространенность связана с большим количеством оперативных вмешательств (как плановых, так и экстренных), выполняемых преимущественно на паренхиматозных органах живота (печень, селезенка, почки, поджелудочная железа) [1, 2]. Важным этапом хирургических манипуляций на таких органах является хирургический гемостаз. В современной хирургии практическому специалисту доступно значительное количество эффективных методик остановки кровотечения. Среди них можно выделить традиционные (используемые на протяжении длительного периода времени, имеющие свою историю и не требующие специального оборудования и/или обучения врача-специалиста, например, наложение П-образных швов, тампонирование салфонком зоны кровотечения и пр.) и инновационные (методики, как правило, доступные региональным и федеральным клиникам в виду необходимости наличия высокотехнологичного дорогостоящего специализированного оборудования). Помимо перечисленных интраоперационных способов остановки кровотечения можно выделить альтернативные варианты (комбинированные), основанные на применении аппликационных кровоостанавливающих средств (губок, пластин, гелей и пр.), выполненных из полимерных материалов [3, 4]. Для усиления кровоостанавливающего эффекта указанных средств медицинского назначения в их состав вводят лекарственные препараты, потенцирующие их действие (например, транексамовая кислота) [5].

Согласно актуальным теориям о функционировании системы гемостаза макроорганизма выделяют 2 ее ключевых компонента – сосудисто-тромбоцитарный (первичный гемостаз) и плазменный (вторичный). При этом стоит отметить, что одним из важных элементов системы гемостаза являются ионы кальция [6, 7]. При первичном гемостазе происходит активация тромбоцитов, которая управляется многочисленными рецепторами и сложными сигнальными каскадами [8]. В этом звене внутриклеточный кальций участвует в активации GTPазы RAP1b, активации регулируемых внеклеточными сигналами киназ, выработку TXA₂ и секреции гранул, что усиливает агрегацию тромбоцитов [9, 10]. В случае активации плазменного компонента системы гемостаза тромбоциты активирует тромбин, а при участии кальция формируются внутренняя те-

наза и протромбиназа (теназа – фактор внутреннего механизма свертывания, а протромбиназа – внешнего) – они ускоряют активацию и взаимодействие остальных факторов свертывания на фосфолипидной поверхности тромбоцитов благодаря формированию кальциевых мостиков [11, 12].

Важна роль кальция и на заключительном этапе остановки кровотечения, когда происходит полимеризация фибрина и образование фибринового сгустка: кальций связывается с молекулой фибриногена в С-концевой области γ-цепи, в непосредственной близости от центра полимеризации и оказывает влияние на размер и толщину фибриновых волокон, на структуру формирующегося геля, его механические и оптические свойства. В свою очередь, фибриноген и фибрин необходимы для гемостаза и являются основными факторами тромбогенеза, заживления ран и других биологически значимых процессов [13].

Для интраоперационной остановки кровотечений в ране применяются различные средства местного действия, обладающие высокой кровоостанавливающей эффективностью – гемостатические аппликационные материалы. На рынке изделий медицинского назначения представлен широкий выбор последних, в связи с чем актуален вопрос выбора, подробного изучения и дополнительной модификации наиболее эффективных из них.

Цель исследования: оценить влияние гемостатических материалов на концентрацию кальция крови в эксперименте *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили в 8 экспериментальных группах местных кровоостанавливающих средств (группы № 2-8, группа № 1 – контрольная, без введения материалов в кровь доноров-добровольцев), выполненных из различных материалов. Подробная информация о тестируемых образцах представлена ниже (табл. 1).

Влияние гемостатических материалов на концентрацию кальция оценивали по разработанной методике («Способ сравнительного исследования эффективности локальных кровоостанавливающих средств в эксперименте *in vitro*» патент РФ № 2 709 517 от 18.12.2019 г.) [14]. Исследование проводилось под наблюдением регионального этического комитета при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава РФ с соблюдением действующих международных этических норм. Далее приводим краткое описание методики.

В утренние часы натощак в стерильных условиях с соблюдением правил асептики и антисептики у 10 здоровых доноров-добровольцев (юноши 19-23 года)

забирали кровь объемом 4 мл (для каждой группы исследования) из локтевой вены в вакутайнеры с активатором свертывания. От одного донора кровь забирали в 8 пробирок. Под строгим контролем времени в течение 15 секунд с момента взятия крови на дно вакутайнера погружали тестируемый образец (диаметром 0,9 см и высотой, определенной производителем). Затем пробирки помещали в инкубатор (при температуре +37 °C) для образования и организации сгустка крови, ожидали 30 минут, после чего центрифугировали. В полученной таким образом сыворотке крови оценивали концентрацию кальция с помощью автоматического биохимического анализатора.

Определяли показатели описательной статистики (медиана, 25 и 75 перцентили – Me[25;75]). Нами были обнаружены существенные отклонения от кривой распределения Гаусса, после чего было принято решение в качестве основной методики определения уровня статистической значимости отличий использовать непараметрический критерий Манна-Уитни в виду небольших размеров выборки

в экспериментальных группах исследования ($n=10$), при допустимом для экспериментальных медико-биологических исследований уровне $p \leq 0,05$. В качестве программной среды использовали триал-версию программы Statistica 10 (производитель Dell Software Company, Round Rock, Texas, United States of America).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Согласно разработанной методике при оценке результатов исследования учитывали снижение уровня кальция в сыворотке крови после погружения исследуемых материалов. Низкие значения уровня кальция характеризуют местное кровоостанавливающее средство как наиболее эффективное, так как это указывает на выраженность течения процессов свертывания крови, которые протекают с «затратами» ионов кальция.

Исходя из данных, представленных ниже (табл. 2), можно отметить, что в случае контакта с кровью образцов на основе окисленной целлюлозы (группа

Таблица 1. Характеристика исследуемых гемостатических материалов
Table 1. Characteristics of tested hemostatic materials

Номер группы исследования / Study group number	Название / Naming	Производитель / Manufacturer	Состав / Content
2	Tachocomb	Takeda Austria GmbH, 4020 Linz, Austria	коллаген из сухожилий лошади; лиофилизированный фибриноген человека и пр. / collagen from horse tendons; lyophilized human fibrinogen, etc.
3	Gelita-Spon Standard	Gelita Medical, GmbH, Uferstra, Eberbach, Germany	медицинский желатин / medical gelatin
4	Surgicel Fibrillar	Ethicon, Johnson & Johnson, USA	волокна окисленной и восстановленной целлюлозы / oxidized and reduced cellulose fibers
5	Na-КМЦ + Транексамовая кислота (прессованный) / Na-CMC+ Tranexamic acid (saturated)	ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург, Россия / Lintex LLC, Saint Petersburg, Russia	4 %-ный гель карбоксиметилцеллюлозы, 3 % транексамовой кислоты от массы полимера / 4 % carboxymethylcellulose gel, 3 % tranexamic acid by weight of polymer
6	Na-КМЦ + Транексамовая кислота (непрессованный) / Na-CMC+ Tranexamic acid (unsaturated)	ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург, Россия / Lintex LLC, Saint Petersburg, Russia	4 %-ный гель карбоксиметилцеллюлозы, 3 % транексамовой кислоты от массы полимера / 4 % carboxymethylcellulose gel, 3 % tranexamic acid by weight of polymer
7	Na-КМЦ (прессованный) / Na-CMC (saturated)	ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург, Россия / Lintex LLC, Saint Petersburg, Russia	4 %-ный гель карбоксиметилцеллюлозы / 4 % carboxymethylcellulose gel
8	Na-КМЦ (непрессованный) / Na-CMC (unsaturated)	ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург, Россия / Lintex LLC, Saint Petersburg, Russia	4 %-ный гель карбоксиметилцеллюлозы / 4 % carboxymethylcellulose gel

№ 4, Surgicel Fibrillar) концентрация кальция составила 1,64 ммоль/л, что является наименьшим значением среди полученных нами в ходе исследования. Напротив, наибольший уровень оцениваемого показателя обнаружен при использовании материалов экспериментальной группы № 7 (непрессованные образцы на основе натрий-карбоскиметилцеллюлозы) – 2,39 ммоль/л.

Во всех исследуемых группах кроме группы № 4 показатели концентрации кальция в крови находились в пределах физиологической нормы для взрослого человека (диапазон значений от 2,0 до 2,5 ммоль/л).

При сравнительном анализе данных, обнаружено большое число статистически значимых отличий между экспериментальными группами (табл. 3). Примечательно, что в группах с использованием

различных материалов, таких как группа № 2 (пластина коллагеновая Tachocomb) на 0,24 ммоль/л и № 4 (окисленная целлюлоза – Surgicel Fibrillar) на 0,7 ммоль/л, уровень кальция в сыворотке крови статистически значимо ниже, чем значения контрольной группы (без внесения материалов). При оценке изменении концентрации кальция после погружения в кровь доноров иных тестируемых образцов (групп № 3, 5-8) статистически значимых отличий нами обнаружено не было (в сравнении со значениями группы № 1).

Однако, помимо указанных выше, также отмечались значимые отличия среди экспериментальных групп. Так, в группе № 4 значения оцениваемого показателя на 0,46 ммоль/л меньше, чем значения группы № 2 (Tachocomb) и на 0,63 ммоль/л меньше, чем в группе № 3 (Gelita-Spon Standard). При даль-

Таблица 2. Концентрация кальция в крови после погружения тестируемых образцов, Ме [25;75]
Table 2. Blood calcium concentration after immersion of test samples, Me [25;75]

№ группы / group No.	Название группы / Group naming	Концентрация кальция в крови (ммоль/л) / Calcium concatenation in blood (mmol/l)
1	Контроль / Control	2,34 [2,25; 2,43]
2	Tachocomb	2,1 [2,05; 2,21]
3	Gelatina-Spon Standart	2,27 [2,19; 2,3]
4	Surgicel Fibrillar	1,64 [1,53;1,74]
5	Na-КМЦ + Транексамовая кислота, прессованный / Na-CMC + Tranexamic acid, saturated	2,22 [2,03; 2,35]
6	Na-КМЦ + Транексамовая кислота, непрессованный / Na-CMC + Tranexamic acid, unsaturated	2,25 [2,18; 2,3]
7	Na-КМЦ, прессованный / Na-CMC, saturated	2,39 [2,24;2,41]
8	Na-КМЦ, непрессованный / Na-CMC, unsaturated	2,14 [2,01; 2,22]

Таблица 3. Результаты сравнения достоверности отличий уровня кальция в исследуемых группах
Table 3. Results of comparing the reliability of differences blood calcium concentration in the study groups

Группа / Group	2	3	4	5	6	7	8
1	0,0091*	1,0000	0,0001*	0,0963	0,1041	0,8205	1,0
2		0,0889	0,0001*	0,4962	0,2730	0,0412*	0,9397
3			0,0001*	0,6231	0,7913	0,0756	0,0696
4				0,0257*	0,0257*	0,0045*	0,0028*
5					0,9097	0,0539	0,3643
6						0,0889	0,2122
7							0,0257*

Примечание: * – статистически значимые значения (при $p < 0,05$).
Note: * – statistically significant values ($p < 0,05$).

нейшем сравнении, выявлены значимые отличия значений уровня кальция после погружения в кровь доноров-добровольцев образцов на основе производных целлюлозы, а именно в группе № 5 (Na-KMЦ+Транексамовая кислота прессованный) значение на 0,58 ммоль/л превышает таковое в группе № 4. В других случаях сравнения значений концентрации кальция в группах с использованием экспериментальных образцов (не внедренных в клиническую практику) с материалом, широко используемым в абдоминальной хирургии (группа № 4), обнаружено, что их значения больше: в группе № 6 (Na-KMЦ+Транексамовая кислота непрессованный) на 0,61 ммоль/л, в группе № 7 (Na-KMЦ прессованный) на 0,75 ммоль/л, в группе № 8 (Na-KMЦ непрессованный) на 0,5 ммоль/л. При сравнении значений концентрации кальция экспериментальных образцов группы № 7 (Na-KMЦ прессованный) и группы № 8 (Na-KMЦ непрессованный) обращала на себя внимание разница значений между этими группами 0,25 ммоль/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

Низкую концентрацию кальция в исследуемой группе № 4 (Surgicel Fibrillar) можно связать с особенностями состава данного гемостатического материала (волокна окисленной, а затем восстановленной целлюлозы). Согласно данным литературы, Surgicel Fibrillar создает сетку для тромбоцитов, способствующую их большей адгезии и агрегации, после чего запускается процесс коагуляции [15]. Данное явление объясняется значительным снижением pH среды (до 2,5-3) в зоне наложения такого материала, что приводит к внеклеточному ацидозу, приводящему к усиленному току ионов кальция внутрь клетки. На этом основан и механизм снижения концентрации ионов кальция в сыворотке крови.

Рассматривая значения изменений концентрации кальция при исследовании экспериментальных образцов гемостатических материалов на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы с и без физической обработки промышленным прессом, следует отметить, что данный способ обработки кровоостанавливающих материалов на основе производных целлюлозы снижает влияние тестируемого образца на образование сгустка. Это проявляется в менее выраженном изменении концентрации кальция крови, относительно образцов, которые не подвергались данной обработке. Так как, исходя из вышесказанного, большее количество кальция не задействовано в процессах свертывания и остается «свободным» в сыворотке крови.

В целом же, механизм кровоостанавливающего действия Na-KMЦ остается неясен. Есть несколько теорий, описывающих гемостатическую активность таких образцов посредством взаимодополнения следующих явлений и процессов, которые можно условно разделить на физические и химические. «Физический» компонент (действие законов поверхностного натяжения и вязкости жидкости при смачивании губчатых композиций кровью) включает увеличение вязкости крови (преобладание объема форменных элементов над объемом плазмы) за счет сорбции последней; формирование из молекул карбоксиметилцеллюлозы своеобразной «решетки», захватывающей клетки крови, в результате чего поры материала заполняются ими, равномерно увеличивая их концентрацию не только в структуре, но и на всей поверхности полотна материала. «Химический» компонент – образование межмолекулярных водородных связей с участием аминных, амидных, карбоксильных, гидроксильных групп между белковым компонентом крови и Na-KMЦ [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам описанного исследования было установлено, что местные кровоостанавливающие средства, выполненные на основе коллагена (группа № 2, Tachocomb) и производных целлюлозы (а именно, окисленной целлюлозы – группа № 4, Surgicel Fibrillar) статистически значимо влияют на образование сгустка крови в эксперименте *in vitro*. Это подтверждается снижением концентрации кальция в сыворотке крови при внесении указанных образцов. По сравнению со значениями контрольной группы (№ 1) значения концентрации кальция указанных групп статистически значимо ниже (на 0,24 ммоль/л и 0,7 ммоль/л соответственно).

Следует отметить, что несмотря на отсутствие значимых отличий в группах с использованием экспериментальных образцов местных кровоостанавливающих средств и контрольной группе, значения уровня кальция в группах № 5-6 близки к значениям в группах с использованием таких широко известных материалов, как Tachocomb (№ 2) и Gelita-Spon Standart (№ 3). Также среди разработанных авторами образцов наибольшая эффективность выявлена в группе № 8 (Na-KMЦ, непрессованный), в которой значения уровня кальция в сыворотке крови (2,14 ммоль/л) меньше, чем в группах № 5-7. Все вышесказанное позволяет рекомендовать образцы гемостатических материалов на основе Na-KMЦ для дальнейшей экспериментальной апробации и всестороннему исследованию их свойств.

Участие авторов:

Липатов В.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, научное редактирование.

Лазаренко С.В. – написание текста, экспериментальная часть исследования, обработка материала, сбор, анализ и интерпретация данных.

Северинов Д.А. – написание текста, экспериментальная часть исследования, обработка материала, техническое редактирование, оформление библиографии, сбор, анализ и интерпретация данных.

Authors contribution:

Lipatov V.A. – research concept and design, scientific editing.

Lazarenko S.V. – text writing, experimental part of the study, material processing, illustrations, collection, analysis and interpretation of data.

Severinov D.A. – text writing, experimental part of the study, material processing, technical editing, bibliography, illustrations, collection, analysis and interpretation of data.

Список литературы

1. Жаворонок И.С., Кондратенко Г.Г., Гапанович В.Н., Есепкин А.В., Карман А.Д. Остановка паренхиматозного кровотечения из печени с помощью гемостатического средства на основе неорганических солей. *Новости хирургии*. 2016;24(4):361–367. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2016.4.361>
2. Takagi T, Tsujimoto H, Torii H, Ozamoto Y, Hagiwara A. Two-layer sheet of gelatin: A new topical hemostatic agent. *Asian J Surg*. 2018 Mar;41(2):124–130. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2016.09.007>
3. Луцевич О.Э., Гринь А.А., Бичев А.А., Шепелев В.В. Особенности применения гемостатических материалов местного действия в хирургии. *Московский хирургический журнал*. 2016;(3(49)):12–20.
4. Садыков Р.А., Исмаилов Б.А., Ким О.В. Новое пленочное покрытие из производных целлюлозы для местного гемостаза. *Новости хирургии*. 2019;27(3):256–263. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2019.3.256>
5. Колбинцев С.И., Яворовский А.Г., Зюляева Т.П., Дымова О.В. Значение местного применения транексамовой кислоты при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017;14(3):10–17. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-3-10-17>
6. Пантелеев М.А., Баландина А.Н., Сошитова Н.П., Галстян Г.М., Емельяненко В.М., Воробьев А.И. и др. Пространственная динамика гемостаза и тромбоза: теория и практика. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2010;(4(44)):48–60.
7. Shukla A, Fang JC, Puranam S, Jensen FR, Hammond PT. Hemostatic multilayer coatings. *Adv Mater*. 2012 Jan 24;24(4):492–496. <https://doi.org/10.1002/adma.201103794>
8. Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И. Свертывание крови: биохимические основы. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2008;1(1):50–62.
9. Пантелеев М.А., Свешникова А.Н. Тромбоциты и гемостаз. *Онкогематология*. 2014;9(2):65–73. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2014-9-2-65-73>

References

1. Zhavoronok IS, Kondratenko GG, Gapanovich VN, Esepkin AV, Karman AD. Stopping parenchymal bleeding from the liver using a hemostatic agent based on inorganic salts. *Surgery News*. 2016;24(4):361–367. (In Russian). <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2016.4.361>
2. Takagi T, Tsujimoto H, Torii H, Ozamoto Y, Hagiwara A. Two-layer

10. Шатурный В.И., Шахиджанов С.С., Свешникова А.Н., Пантелеев М.А. Активаторы, рецепторы и пути внутриклеточной сигнализации в тромбоцитах крови. *Биомедицинская химия*. 2014;60(2):182–200. <https://doi.org/10.18097/PBMC20146002182>
11. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н., Канана Н.Н., Твердохлеб Т.А. Пуриновые рецепторы и сопряженные внутриклеточные сигнальные системы в регуляции функции тромбоцитов. *Кардиология*. 2014;54(2):56–62. <https://doi.org/10.18565/cardio.2014.2.56-62>
12. Mussbacher M, Kral-Pointner JB, Salzmann M, Schrottmaier WC, Assinger A. Mechanisms of Hemostasis: Contributions of Platelets, Coagulation Factors, and the Vessel Wall. In: Geiger M. (eds) *Fundamentals of Vascular Biology*. Learning Materials in Biosciences. Springer, Cham. 2019 May 9;145–169. https://doi.org/10.1007/978-3-030-12270-6_8
13. Weisel JW, Litvinov RI. Fibrin Formation, Structure and Properties. *Subcell Biochem*. 2017;82:405–456. https://doi.org/10.1007/978-3-319-49674-0_13
14. Лазаренко В.А., Липатов В.А., Лазаренко С.В., Северинов Д.А. Разработка и экспериментальная апробация способа оценки гемостатической активности кровоостанавливающих имплантов. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019;26(4):53–57. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2019-16515>
15. Arora ND, Varghese R, Pavithran S, Kothandam S. The pressures of surgical in cardiac surgery. *Ann Pediatr Cardiol*. 2015 Aug;8(2):167–169. <https://doi.org/10.4103/0974-2069.157040>
16. Бежин АИ, Солдатова ДС, Литвиненко ИВ, Горпинич АБ. Экспериментальное обоснование кровоостанавливающего эффекта 3 % геля карбоксиметилцеллюлозы. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2018;(4):72–79. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-4/12>

- er sheet of gelatin: A new topical hemostatic agent. *Asian J Surg*. 2018 Mar;41(2):124–130. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2016.09.007>
3. Lutsevich OE, Green AA, Bichev AA, Shepelev VV. Features of the application of hemostatic material topical surgery. *Moscow Surgical Journal*. 2016;(3(49)):12–20. (In Russian).

4. Sadykov RA, Ismailov BA, Kim OV. New film coating based on cellulose derivatives for local hemostasi. Surgery news. 2019;27(3):256–263. (In Russian).
<https://doi.org/10.18484/2305-0047.2019.3.256>
5. Kolbintsev SI, Yavorovskiy AG, Zyulyaeva TP, Dymova OV. Value of local administration of tranexamic acid in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2017;14(3):10–17. (In Russian).
<https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-3-10-17>
6. Panteleev MA, Balandina AN, Soshitova NP, Galstyan GM, Emelyanenko VM, Vorobyev AI, et al. Spatial dynamics of hemostasis and thrombosis: theory and practice. Tromboz, Gemostaz i Reologiya. 2010;(4(44)):48–60. (In Russian)
7. Shukla A, Fang JC, Puranam S, Jensen FR, Hammond PT. Hemostatic multilayer coatings. Adv Mater. 2012 Jan 24;24(4):492–496.
<https://doi.org/10.1002/adma.201103794>
8. Panteleev MA, Ataullakhanov FI. Blood coagulation: basic biochemistry. Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. 2008;1(1):50–62. (In Russian).
9. Panteleev MA, Sveshnikova AN. Platelets and hemostasis. Oncohematology. 2014;9(2):65–73. (In Russian).
<https://doi.org/10.17650/1818-8346-2014-9-2-65-73>
10. Shaturny VI, Shakhidzhanov SS, Sveshnikova AN, Panteleev MA. Activators, receptors and signal transduction pathways of blood platelets. Problems of Medical Chemistry. 2014;60(2):182–200. (In Russian). <https://doi.org/10.18097/PBMC20146002182>
11. Barinov EF, Sulaieva ON, Kanana NN, Tverdochleb TA. Purine receptors and associated signaling systems in regulation of platelet function. Cardiology. 2014;54(2):56–62. (In Russian).
12. Mussbacher M, Kral-Pointner JB, Salzmänn M, Schrottmaier WC, Assinger A. Mechanisms of Hemostasis: Contributions of Platelets, Coagulation Factors, and the Vessel Wall. In: Geiger M. (eds) Fundamentals of Vascular Biology. Learning Materials in Biosciences. Springer, Cham. 2019 May 9;145–169.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-12270-6_8
13. Weisel JW, Litvinov RI. Fibrin Formation, Structure and Properties. Subcell Biochem. 2017;82:405–456.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-49674-0_13
14. Lazarenko VA, Lipatov VA, Lazarenko SV, Severinov DA. Development and experimental study of the assess way of hemostatic activity of styptic implants. Journal of New Medical Technologies. 2019;26(4):53–57. (In Russian).
<https://doi.org/10.24411/1609-2163-2019-16515>
15. Arora ND, Varghese R, Pavithran S, Kothandam S. The pressures of surgicel in cardiac surgery. Ann Pediatr Cardiol. 2015 Aug;8(2):167–169.
<https://doi.org/10.4103/0974-2069.157040>
16. Bezhin AI, Soldatova DS, Lytvynenko IV, Gorpnich AB. Experimental justification of the hemostatic effect of carboxymethylcellulose 3 % gel. Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". 2018;(4):72–79. (In Russian).
<https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-4/12>

Информация об авторах:

Липатов Вячеслав Александрович – д.м.н., профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, заведующий лабораторией экспериментальной хирургии и онкологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6121-7412>, SPIN: 1170-1189, AuthorID: 197586, ResearcherID: D-8788-2013

Лазаренко Сергей Викторович – к.м.н., доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7200-4508>, SPIN: 1723-9128, AuthorID: 1004812, ResearcherID: Y-9451-2018

Северин Дмтрий Андреевич* – ассистент кафедры детской хирургии и педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4460-1353>, SPIN: 1966-0239, AuthorID: 914271, ResearcherID: G-4584-2017, Scopus Author ID: 57192996740

Information about authors:

Vyacheslav A. Lipatov – Dr. Sci. (Med.), professor, department of operative surgery and topographic anatomy, head of the laboratory of experimental surgery and oncology, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6121-7412>, SPIN: 1170-1189, AuthorID: 197586, ResearcherID: D-8788-2013

Sergey V. Lazarenko – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the department of oncology, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7200-4508>, SPIN: 1723-9128, AuthorID: 1004812, ResearcherID: Y-9451-2018

Dmitriy A. Severinov* – assistant of the department of pediatric surgery and pediatrics of the faculty of postgraduate education, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4460-1353>, SPIN: 1966-0239, AuthorID: 914271, ResearcherID: G-4584-2017, Scopus Author ID: 57192996740



КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ АНТИСЕПТИКА И ПРОТИВОМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

А.Ю.Григорьян*, А.И.Бежин, Б.С.Суковатых, Ю.Ю.Блинков

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305004, Российская Федерация, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

Резюме

Цель исследования. В клиническом исследовании изучить эффективность применения в местной терапии гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей комбинации натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с мирамистином и метронидазолом.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие пациенты с гнойно-воспалительными процессами кожи, разделенные на две группы – контрольную и опытную – по 30 человек в каждой. Наиболее частой нозологической формой были абсцессы различной локализации. В контрольной группе местное лечение проводили диоксометилтетрагидропиримидиновой мазью с хлорамфениколом, а в опытной – комбинацией натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с мирамистином и метронидазолом. Исследовали локальную температуру, pH ран, планиметрию ран, внешний вид ран, видовой состав возбудителей инфекции в отделяемом из раны, общий анализ крови (с определением лейкоцитарных индексов), биохимические показатели крови, количество койко-дней в стационаре. Полученные данные были обработаны статистически.

Результаты. Процент уменьшения площади и объема ран в опытной группе был достоверно выше, чем в контрольной. Максимальная скорость заживления ран в опытной группе отмечалась на 1-3 сутки и составила 9,7 (6,3; 15,5) % / сутки, а в контрольной – 5,6 (2,9; 7,7). Начиная с 5-х суток лечения показатели локальной температуры в опытной группе были достоверно ниже, чем в контрольной, а показатели pH ран в опытной группе с 5-х суток лечения стремились к нейтральным значениям, в то время как в контрольной группе происходил рост pH. Наиболее часто из раневого отделяемого высевались *S. epidermidis* и *S. aureus* (суммарно более 50 % наблюдений), в контрольной группе патогенные микроорганизмы высевались в 1,6 раза чаще, чем в опытной.

Заключение. Пациенты опытной группы находились на стационарном лечении на 2,5 суток меньше, чем пациенты контрольной группы. Можно рекомендовать дальнейшее изучение и применение в лечении ран комбинацию мирамистина и метронидазола, иммобилизованных на натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы.

Ключевые слова:

гнойно-воспалительный процесс, гнойная рана, местное лечение ран, мирамистин, метронидазол, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, раневой процесс, заживление раны, pH-метрия, лейкоцитарный индекс, планиметрия ран.

Для цитирования

Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Суковатых Б.С., Блинков Ю.Ю. Клиническое исследование эффективности применения комбинации антисептика и противомикробного препарата в лечении гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(2): 51-61. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-5>

Для корреспонденции

Григорьян Арсен Юрьевич – к.м.н., доцент, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Курского государственного медицинского университета, г. Курск, Российская Федерация.

Адрес: 305004, Российская Федерация, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

E-mail: arsgrigorian@mail.ru

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

SPIN: 3090-4890, AuthorID: 680257

ResearcherID: E-5370-2013

Scopus Author ID: 56625648200

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Выражаем слова благодарности врачу отделения гнойной хирургической инфекции Тиганову С.И. за помощь в проведении хирургических манипуляций.

Получено 28.01.2021, Рецензия (1) 09.04.2021, Рецензия (2) 19.04.2021, Опубликовано 21.06.2021

A CLINICAL TRIAL OF THE EFFICACY OF A COMBINATION OF ANTISEPTIC AND ANTIMICROBIAL AGENT IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY PROCESSES OF THE SKIN AND SOFT TISSUE

A.Yu.Grigoryan*, A.I.Bezhin, B.S.Sukovatykh, Yu.Yu.Blinkov

Kursk State Medical University, 3 Karl Marx str., Kursk 305004, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To conduct a clinical trial of the local treatment efficacy of skin and soft tissue inflammatory processes combination with sodium carboxymethylcellulose, immobilized miramistin and metronidazole.

Patients and methods. The study involved patients with purulent-inflammatory skin processes, divided into two groups – control and experimental – 30 in each. The most common nosological form were abscesses of various localization. In the control group, local treatment was carried out with dioxomethyltetrahydropyrimidine ointment with chloramphenicol, and in the experimental group – with a combination of sodium carboxymethylcellulose with miramistin and metronidazole. We studied the local temperature, wound pH, wound planimetry, the appearance of wounds, the species composition of infectious agents in the discharge from the wound, a general blood test (with the determination of leukocyte indices), blood biochemical parameters, and the number of bed-days in the hospital. The data obtained were processed statistically.

Results. The percentage of reduction in the area and volume of wounds in the experimental group was significantly higher than in the control. The maximum rate of wound healing in the experimental group was noted on days 1-3 and amounted to 9.7 (6.3; 15.5) % / day, and in the control group – 5.6 (2.9; 7.7). Starting from the 5th day of treatment, the local temperature indices in the experimental group were significantly lower than in the control group, and the pH values of the wounds in the experimental group tended to neutral values from the 5th day of treatment, and in the control group there was an increase in pH. Most often, *S. epidermidis* and *S. aureus* were inoculated from the wound discharge (in total, more than 50 % of observations); in the control group, pathogenic microorganisms were inoculated 1.6 times more often than in the experimental group.

Conclusion. Patients in the experimental group were hospitalized for 2.5 days less than patients in the control group. It is possible to recommend further study and application of the combination of miramistin and metronidazole immobilized on the sodium salt of carboxymethylcellulose in the treatment of wounds.

Keywords:

purulent-inflammatory process, purulent wound, local treatment of wounds, miramistin, metronidazole, sodium salt of carboxymethylcellulose, wound process, wound healing, pH-metry, leukocyte index, wound planimetry.

For citation

Grigoryan A.Yu., Bezhin A.I., Sukovatykh B.S., Blinkov Yu.Yu. A clinical trial of the efficacy of a combination of antiseptic and antimicrobial agent in the treatment of inflammatory processes of the skin and soft tissue. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(2): 51-61. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-5>

For correspondence

Arsen Yu. Grigoryan – Cand. Sci. (Med.), associate professor, associate professor of operative surgery and topographic anatomy of the Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation.

Address: 3 Karl Marx str., Kursk 305004, Russian Federation

E-mail: arsgrigorian@mail.ru

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

SPIN: 3090-4890, AuthorID: 680257

ResearcherID: E-5370-2013

Scopus Author ID: 56625648200

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Gratitude. We express our gratitude to the doctor of the department of purulent surgical infection Tiganov S.I. for his support in performing surgical manipulations.

Received 28.01.2021, Review (1) 09.04.2021, Review (2) 19.04.2021, Published 21.06.2021

Гнойные заболевания кожи и мягких тканей занимают ведущую позицию в структуре хирургических инфекций [1, 2]. Гнойно-воспалительные заболевания по данным 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Spain, 2018) составляют 30-40 % среди всей хирургической патологии. По данным Козлова Р.С. и соавт., в структуре нозокомиальных инфекций распространенность хирургических инфекций кожи и мягких тканей (постманипуляционные, послеоперационные, постинъекционные осложнения) достигает 36 %. В поликлиниках по поводу гнойных заболеваний кожи и мягких тканей ежегодно лечатся около 2 миллионов больных [3, 4]. Подавляющее большинство которых (более 75 %) это люди трудоспособного возраста. Срок потери трудоспособности при амбулаторном лечении, по данным Хачатряна Н.Н. и соавт., составляет 13,6-17,6 суток, а при стационарном лечении – 18,5-23,8 суток. Бесконтрольное применение антибактериальных препаратов привело к росту резистентности микроорганизмов к имеющимся лекарственным средствам [5, 6]. Кроме того, частота метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA), как причины гнойных заболеваний кожи и мягких тканей, в последние годы постоянно растет и в среднем составляет 65 %. Так же, все чаще из раневого отделяемого высеваются ассоциации грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. При лечении гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей нельзя обойтись без местного медикаментозного воздействия, здесь мы встречаем проблему, связанную с возможностью возбудителей раневой инфекции образовывать биопленку, которая стимулирует воспаление и препятствует заживлению раны [1, 7-9]. Таким образом, имеется потребность в создании новых и/или комбинации известных, хорошо зарекомендовавших себя противомикробных и антисептических препаратов, которые будут воздействовать сразу на разные клеточные структуры микроорганизмов и разрушать биопленку [10-13]. Подобным антисептиком является мирамистин, который имеет свойства катионного детергента и взаимодействует с липидным слоем мембран микроорганизмов, вызывая их разрушение [14]. В свою очередь противомикробный препарат метронидазол ведет к гибели бактерий за счет восстановления 5-нитрогруппы внутриклеточными транспортными протеинами, которая взаимодействует с ДНК клетки анаэробных микроорганизмов. В присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) метронидазол действует синергически с препаратами, эффективными против аэробов [15]. Ранозаживляющие покрытия на основе натриевой соли карбоксиметилцеллю-

лозы являются одними из часто применяемых на практике, так как она обладает рядом достоинств, делающих их привлекательными для иммобилизации различных компонентов.

Цель исследования: в клиническом исследовании изучить эффективность применения в местной терапии гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей комбинации натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с иммобилизованными антисептиком мирамистином и противомикробным препаратом метронидазолом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проспективном контролируемом нерандомизированном исследовании участвовало 60 пациентов, которые находились на лечении в стационаре с гнойно-воспалительными процессами кожи и мягких тканей, в отделении гнойной хирургической инфекции больницы скорой медицинской помощи г. Курска. Исследование одобрено региональным этическим комитетом КГМУ 16.05.2016 г. протокол № 5. Критерии включения в исследование: наличие гнойно-воспалительного процесса кожи и мягких тканей, информированное добровольное согласие на исследование, отсутствие индивидуальной непереносимости на компоненты исследуемых лекарственных комбинаций, способность выполнять условия протокола. Критерии исключения из исследования: пациенты моложе 18 лет, пациенты страдающие сахарным диабетом и/или облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, пациенты, имеющие тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Пациенты были разделены на две группы – опытную и контрольную – по 30 человек в каждой. Распределение по полу и возрасту было следующее: в опытной группе средний возраст – 58 (47,3; 64,8) лет, женщин – 19 (63,3 %), мужчин – 11 (36,7 %), в контрольной группе средний возраст составлял 60,5 (48,3; 70) лет, женщин – 22 (73,3 %), мужчин – 8 (26,7 %), статистически значимых различий между группами не было ($p=0,2488$).

Распределение больных по нозологическим формам и по локализации гнойно-воспалительного процесса представлено на рисунке 1А,В.

Самой часто встречающейся нозологической формой были абсцессы (в том числе постинъекционные), а наиболее частой локализацией поражения были области нижней конечности, на втором месте – передняя брюшная стенка.

В контрольной группе местное лечение проводили диоксометилтетрагидропиримидиновой мазью с хлорамфениколом, а в опытной – комбинацией

мирамистина и метронидазола иммобилизованных на натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (патент РФ на изобретение № 2542376). Всем больным при госпитализации проводили частичную хирургическую обработку гнойно-воспалительного очага с последующей антибактериальной, дезинтоксикационной, общеукрепляющей, симптоматической терапией.

У всех больных в динамике исследовались следующие показатели: локальная температура (термометр В. Well WF-5000), pH-метрия ран (pH метр РН 98110 Kelilong), планиметрические показатели (процент уменьшения площади (ПУП) и объема ран (ПУО), скорость заживления (СЗ)) по методу Л.Н.Поповой, определяли сроки исчезновения отека, характер и сроки прекращения отделяе-

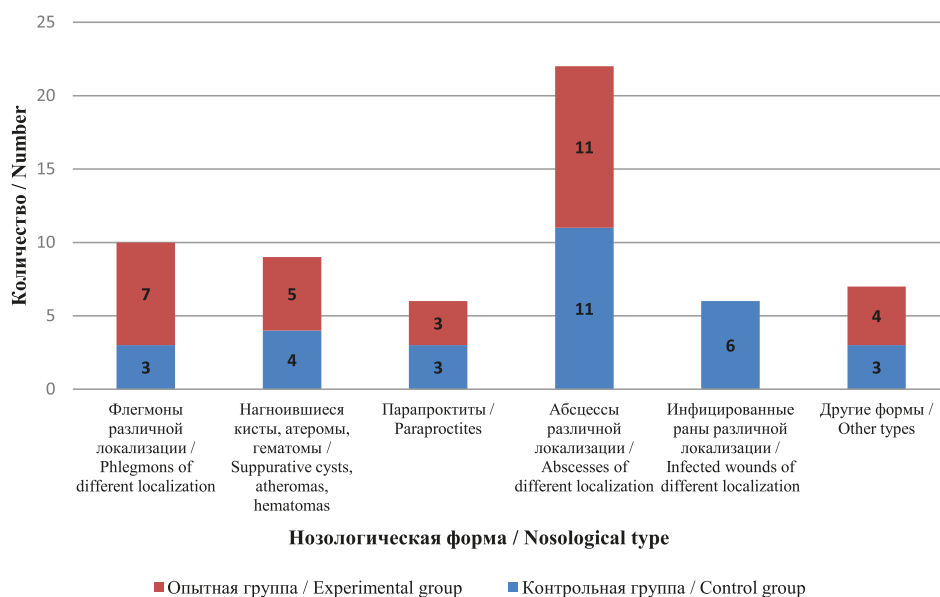


Рис. 1А. Распределение больных по нозологическим формам в опытной и контрольной группе.

Fig. 1A. Distribution of patient due to their nosological types in experimental and control group.

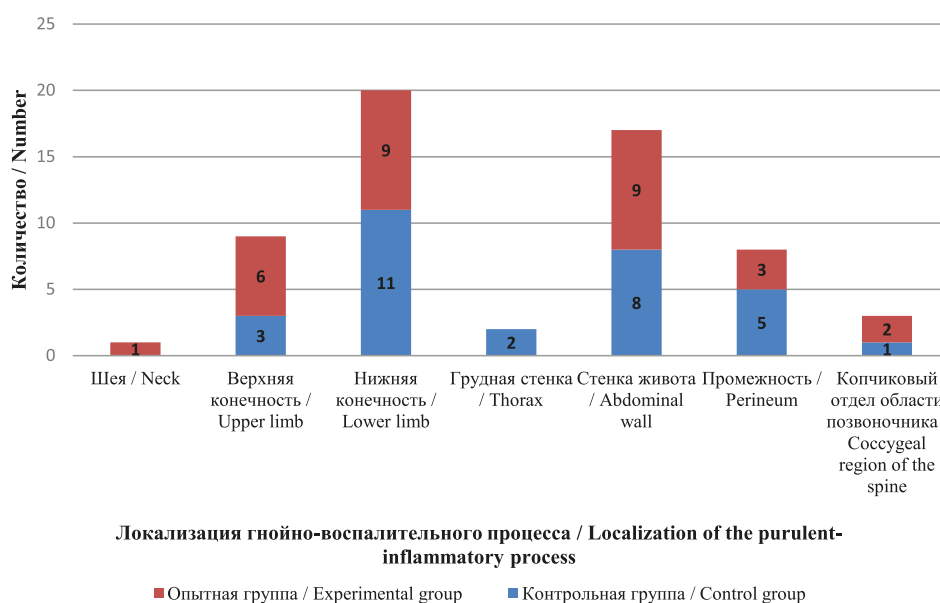


Рис. 1В. Распределение больных по локализации гнойно-воспалительного процесса в опытной и контрольной группе.

Fig. 1B. Distribution of patients by localization of purulent-inflammatory process in the experimental and control groups.

мого из ран, визуально оценивали наличие зрелых грануляций и начало краевой эпителизации, при бактериальном посеве раневого отделяемого определяли видовой состав возбудителей инфекции методом «газона» на питательную среду, так же исследовали показатели общего анализа крови (с определением индекса Гаркави, лейкоцитарного индекса интоксикации Я.Я.Кальф-Калифа, индекса

аллергизации) [15], биохимические показатели крови (общий белок, общий билирубин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ), количество койко-дней проведенных в стационаре.

Статистический анализ был проведен при помощи программ Microsoft Excel 2010 и Statistica v. 6.0, числовые признаки описывали как медиана, 25 и 75 перцентили (Me(25;75)). Для отражения статистически значимых различий между сравниваемыми группами применяли U критерий Манна-Уитни. Кроме того, был проведен корреляционный анализ с применением коэффициент r-Спирмена. При этом критический уровень значимости статистических различий принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке 2 представлены результаты измерения локальной температуры (в центре раневой поверхности), из которых видно, что на 5-ый ($p=0,0097$), 10-ый ($p=0,0008$) и последний день наблюдения ($p=0,0187$) локальная температура в опытной группе была ниже, чем в контрольной группе, различия статистически значимы.

В опытной группе на первые сутки площадь ран составляла от 21 до 6153 мм², объем ран – от 0,4 до 107 мл. В свою очередь в контрольной группе площадь ран варьировалась от 20 до 5366 мм², а объем – от 0,7 до 111 мл (статистически значимых различий на 1 сутки не обнаружено).

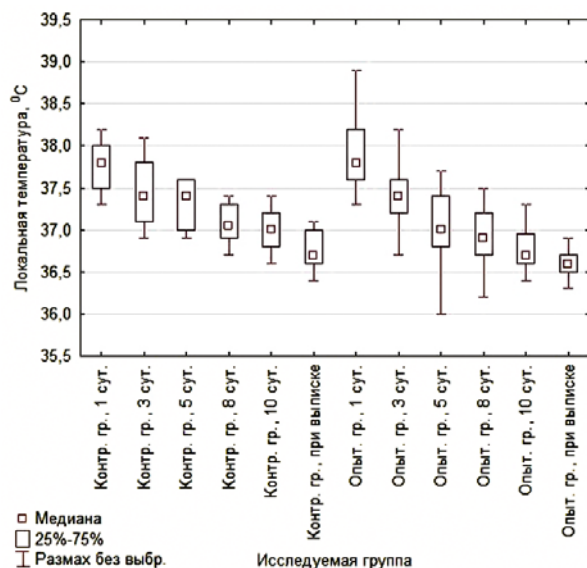


Рис. 2. Динамика локальной температуры в контрольной и опытной группе.

Fig. 2. Local temperature dynamics in both control and experimental groups.

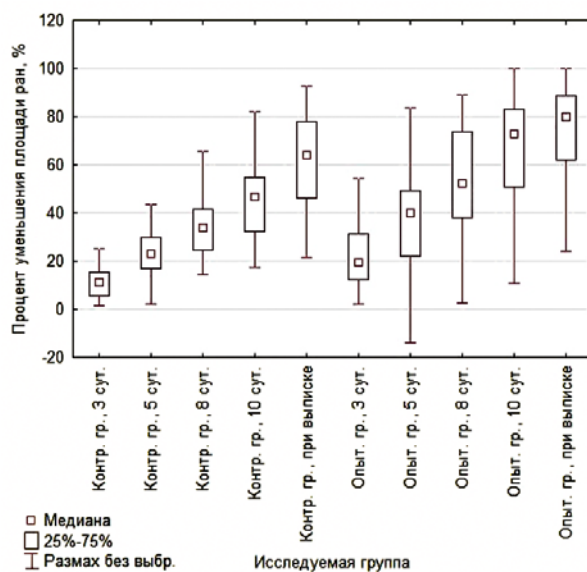


Рис. 3А. Процент уменьшения площади ран.

Fig. 3A. Percentage of reduction in the area of wounds.

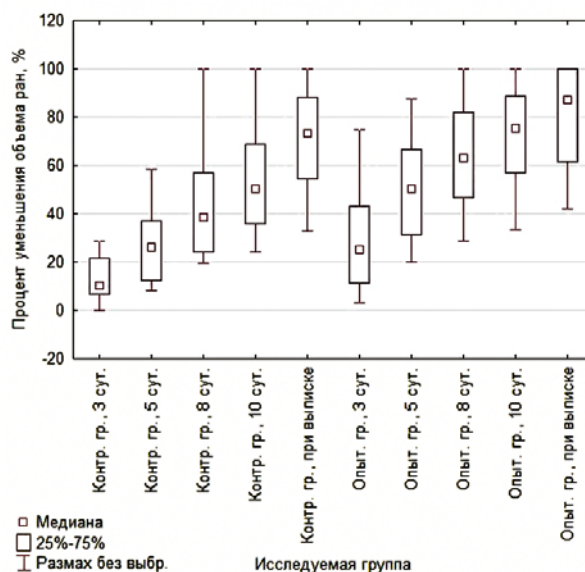


Рис. 3В. Процент уменьшения объема ран.

Fig. 3B. Percentage of reduction in the volume of wounds.

Для обработки полученных данных расчеты производились в относительных единицах и оценивали ПУП ран (рис. 3А), ПУО ран (рис. 3В), СЗ ран (рис. 4).

Из данных представленных на рис. 3А и 3В видно, что ПУП и ПУО ран на всех сроках наблюдения в опытной группе был выше, чем в контрольной (данные

статистически достоверны). Так на 10-ые сутки ПУП ран в опытной группе составлял 72,6 (50,9; 83,1) %, а в контрольной – 46,6 (32,5; 54,3) % при $p=0,0012$. В свою очередь ПУО ран на 10-ые сутки в опытной группе составил 75 (57,1; 88,2) %, а в контрольной – 50 (36; 68,6) % при $p=0,0016$.

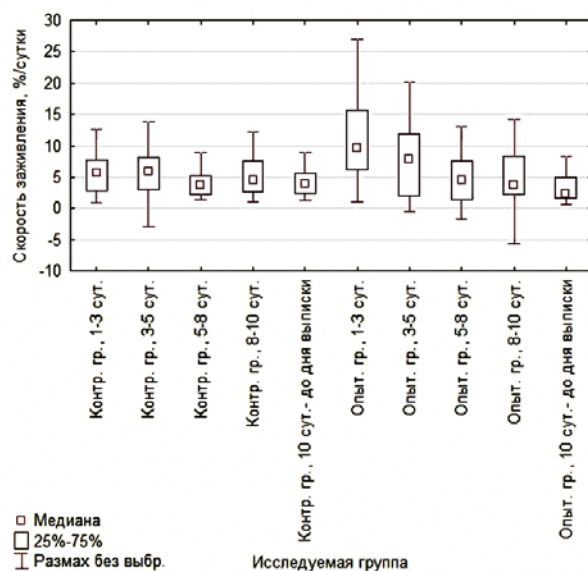


Рис. 4. Динамика скорости заживления ран.

Fig. 4. Dynamics of wound healing rate.

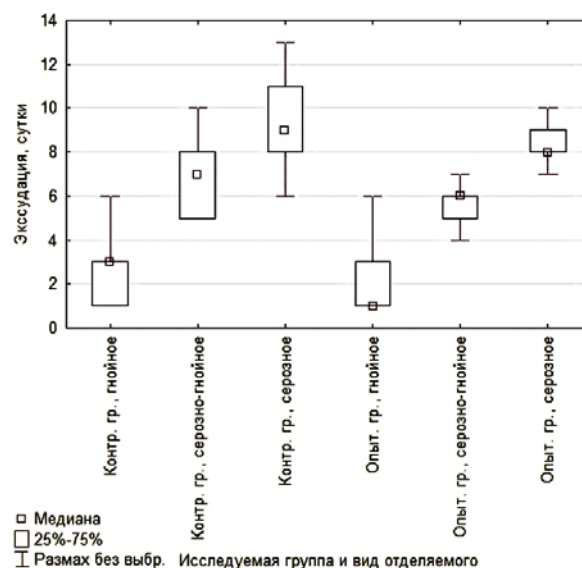


Рис. 5. Динамика раневого отделяемого в процессе лечения.

Fig. 5. Dynamics of wound discharge during treatment.

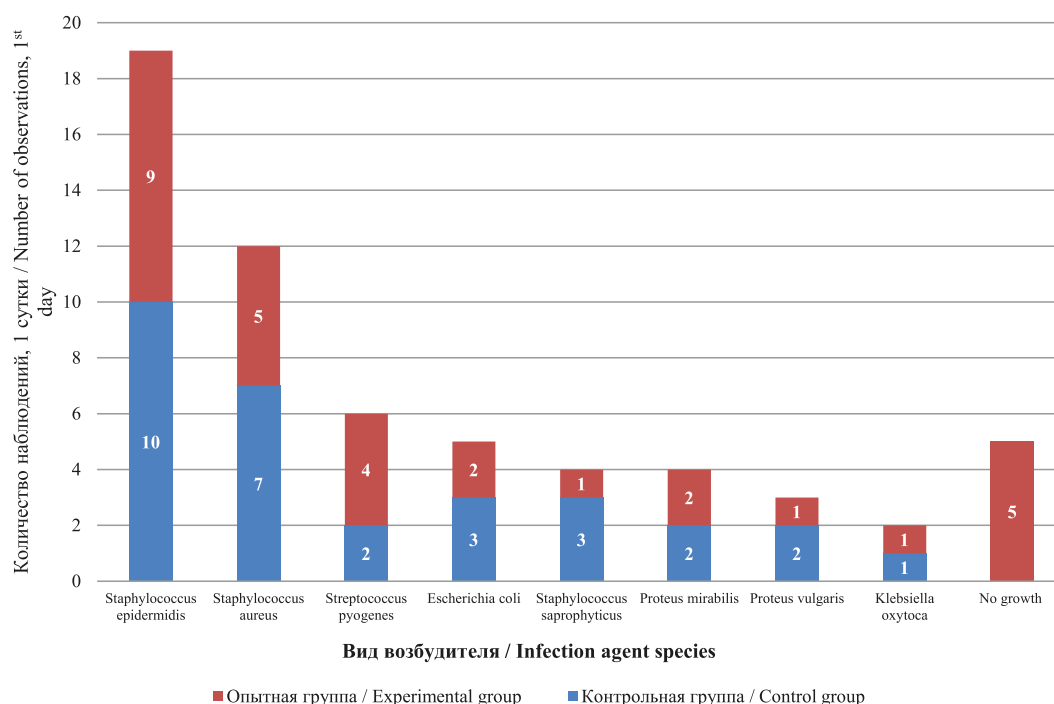


Рис. 6. Видовой состав возбудителя инфекции на 1 сутки.

Fig. 6. Species composition of the infectious agent for 1 day.

Динамика скорости заживления ран представлена на рис. 4, на 1-3 сутки СЗ ран в опытной группе она составила 9,7 (6,3; 15,5) % в сутки, а в контрольной – 5,6 (2,9; 7,7) % в сутки при $p=0,0017$. На остальных временных отрезках достоверных отличий не выявлено. Максимальная СЗ ран в обеих

группах отмечалась в первые 5 суток лечения.

В опытной группе ликвидация отека окружающих тканей наступала на 7,5 (6; 9) сутки, а в контрольной – на 9 (8; 10,8) сутки, различия статистически значимы ($p=0,0023$). У всех больных обеих групп на 1 сутки наблюдения отмечалось наличие гнойного

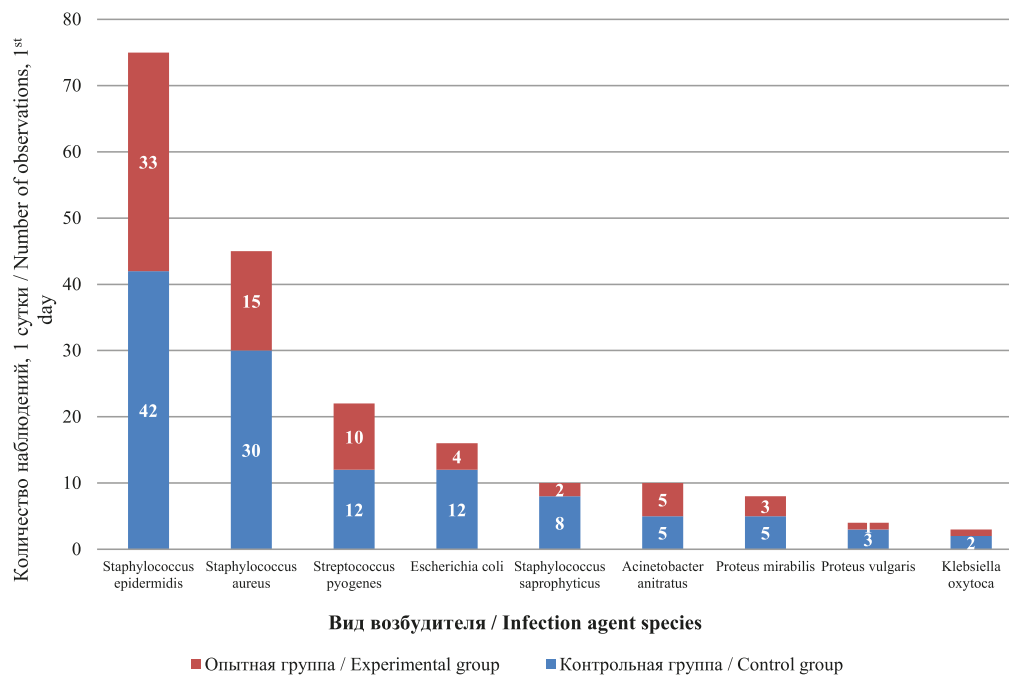


Рис. 7. Видовой состав возбудителя раневой инфекции, полученный из раневого отделяемого на протяжении всего срока лечения.

Fig. 7. The species composition of the causative agent of wound infection obtained from the wound discharge during the entire period of treatment.

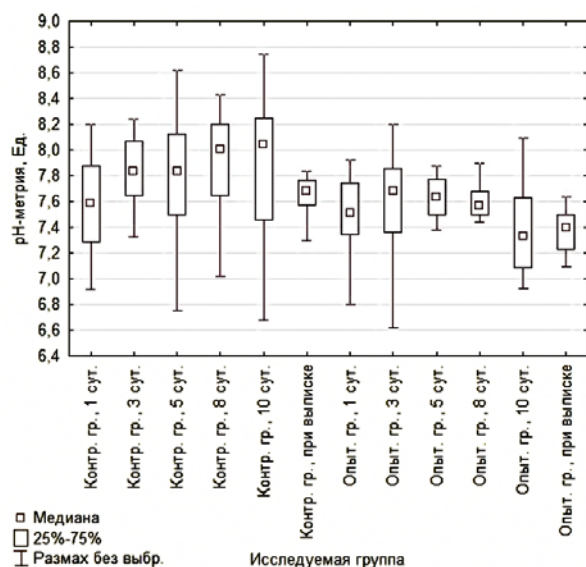


Рис. 8. Динамика pH ран в опытной и контрольной группе.

Fig. 8. Dynamics of the wound pH in the experimental and control groups.

отделяемого из ран. К 5 суткам у исследуемых опытной группы гнойное отделяемое наблюдалось лишь в 2-х случаях, а серозно-гнойное в 6 из 30. На том же сроке в контрольной группе гнойное отделяемое отмечалось у 11 больных, скудное гнойное у 2, а серозно-гнойное у 13 больных из 30 (рис. 5).

Отсутствие отделяемого из ран фиксировалось в опытной группе на 11 (10; 12,8) сутки, а в контрольной – на 13 (12; 14) сутки, различия статистически значимы ($p=0,0003$). Кроме того, в опытной группе на 9-ые (8; 10) сутки визуально отмечались зрелые грануляции и краевая эпителизация, в то время как в контрольной группе данные изменения наблюдались на 11 (10; 11,8) и 10,5 (9; 12) сутки соответственно, отличия между группами по данным показателям были статистически значимы ($p=0,0003$ и $p=0,0109$ соответственно).

При определении видового состава возбудителя (рис. 6) было обнаружено, что на 1-ые сутки в обеих группах наиболее часто высевались Staphylococcus

epidermidis и *Staphylococcus aureus* (суммарно более 50 % наблюдений). В последующем (рис. 7) посе- вы раневого отделяемого повторяли каждые 3-4 дня (при наличии отделяемого) и фиксировали срок, при котором рост микрофлоры отсутствовал: в опытной группе 9 (7,8; 10) сутки, в контрольной – 10 (10; 12) сутки, различия статистически значимы ($p=0,00004$). Кроме того из данных, представленных на рисунке 7 видно, что в контрольной группе патогенные микроорганизмы высевались в 1,6 раза чаще, чем в опытной группе.

При проведении рН-метрии ран (рис. 8) было выявлено, что на 1-ые сутки в опытной группе показатель составил 7,51 (7,36; 7,72), а в контрольной – 7,59 (7,31; 7,88), $p=0,68$. При последующих измерениях в контрольной группе вплоть до 10-ти суток отмечался рост показателя рН, а в опытной группе рост рН был зафиксирован на 3-и сутки, затем происходило снижение данного показателя, статистически значимые различия между контрольной и опытной группой были отмечены на 3-и сутки ($p=0,017$), 5-ые сутки ($p=0,035$), 8-ые сутки ($p=0,0006$), 10-ые сутки ($p=0,0002$) и в последний день нахождения в стационаре ($p=0,000002$).

Для объективизации полученных показателей общего анализа крови были рассчитаны индекс Гаркави, лейкоцитарного индекса интоксикации Я.Я.Кальф-Калифа, индекс аллергизации (рис. 9А,В,С).

Превышение индекса аллергизации (рис. 9А) (референтные значения до 1,1 условных единиц) сви-

детельствует об аллергизации и повышении уровня аллергенов и флогогенов в организме. В контрольной и опытной группе показатели индекса аллергизации ($Me(25\%;75\%)$) не превышали референтных значений, статистически значимых отличий между группами не выявлено.

Индекс Гаркави (рис. 9В) (референтные значения 0,3-0,5 условных единиц) отражает отношение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, позволяет оценить адаптационные реакции организма. В опытной группе данный показатель был в пределах референтных значений на протяжении всего срока исследования, а в контрольной группе на 10-ые сутки отмечалось увеличение индекса Гаркави до 0,56 (0,48; 0,62), $p=0,015$, что может говорить о разбалансировке количественного состава клеток в периферической крови.

Референтные значения лейкоцитарного индекса интоксикации Я.Я.Кальф-Калифа (ЛИИ) колеблется от $0,62\pm0,09$ до $1,6\pm0,5$, по некоторым данным до 1-3 условных единиц. ЛИИ $2,7-3,7\pm0,67$ – легкая степени интоксикации, $3,6-4,8\pm0,53$ – средняя, $5,8-8,5\pm1,4$ – тяжелая, ЛИИ $> 8,6$ крайне тяжелая степень. В опытной группе ЛИИ на 1-ые сутки составлял 3,34 (1,41; 3,92) (т.е. легкая степень интоксикации), в то время как в контрольной группе – 1,29 (0,89; 2,52), $p=0,002$. В свою очередь в опытной группе на 1-ые сутки лечения легкая степень отмечалась у 8 пациентов, средней степени – у 9, тяжелой – у 3, в пределах нормы – у 10 пациентов, а в контроль-

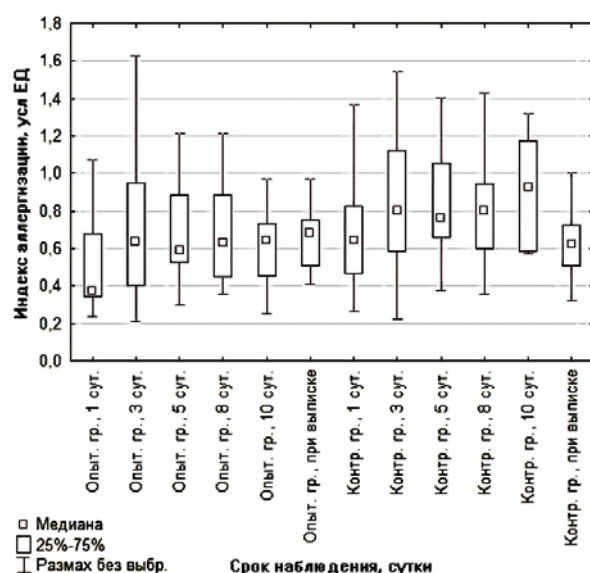


Рис. 9А. Динамика индекса аллергизации в контрольной и опытной группе.

Fig. 9A. Dynamics of the allergization index in the control and experimental groups.

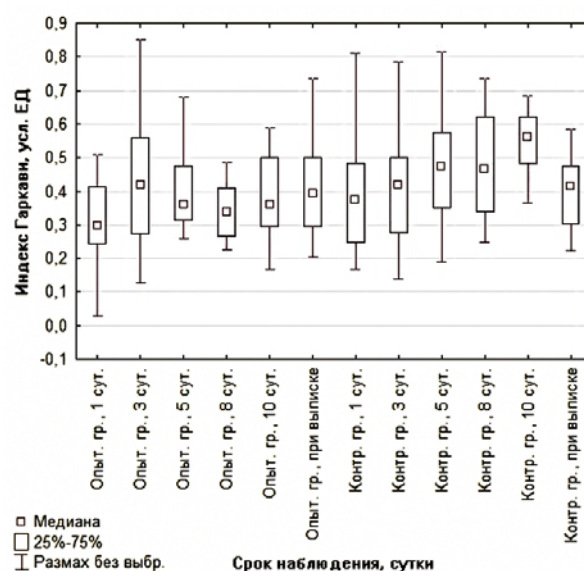


Рис. 9В. Динамика индекса Гаркави в контрольной и опытной группе.

Fig. 9B. Dynamics of the Garkavi index in the control and experimental groups.

ной группе легкая степень отмечалась у 2 пациентов, средней степени – у 5, в пределах нормы – у 23. На протяжении остального срока наблюдения данный показатель находился в пределах референтных значений у 52 (87 %) пациентов обеих групп.

При исследовании биохимических показателей крови (общий белок, общий билирубин, креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ) было отмечено, что в обеих группах все исследуемые показатели находились в пределах референтных значений.

При сопоставлении срока стационарного лечения отмечалось, что пациенты опытной группы провели в стационаре 11 (11; 14) койко-дней, а контрольной – 14 (13,3; 15) койко-дней, различия статистически значимые ($p=0,0002$).

Проведенный корреляционный анализ ($n=180$) показал, что в опытной группе имелась обратная корреляционная связь между показателями процента уменьшения площади и объема ран с показателем рН ран ($r=-0,354$ и $r=-0,289$, соответственно), а также с показателем локальной температуры ($r=-0,442$ и $r=-0,592$, соответственно) (критическое значение коэффициента корреляции Спирмена при $n=150-200$ и $p<0,05$ равно 0,160). Обнаружена прямая корреляционная связь между рН ран и локальной температурой ($r=0,222$). Кроме того показатели локальной температуры и ЛИИ находились в прямой корреляционной связи ($r=0,363$).

В контрольной группе была обнаружена обратная корреляционная связь между показателем локальной

температуры и показателями процента уменьшения площади и объема ран ($r=-0,413$ и $r=-0,376$, соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе развития гнойно-воспалительного процесса кожи и мягких тканей важную роль играет способность микроорганизмов (возбудителей раневой инфекции) образовывать биопленку, которая защищает микроорганизмы и тем самым негативно влияет на течение раневого процесса, способствуя его переходу в хроническую форму [1, 5]. В данной ситуации необходимым условием является применение препаратов, способных разрушать биопленку, одним из эффективных препаратов считается мирамистин, который обладает широким спектром противомикробной активности, включая госпитальные штаммы, резистентные к антибиотикам. Он способствует активации поглотительной и переваривающей функции фагоцитов, потенцирует активность моноцитарно-макрофагальной системы, купирует раневое и перифокальное воспаление, абсорбирует гнойный экссудат, не повреждает и не угнетает рост грануляций и краевую эпителизацию [14]. Вместе с тем его комбинация с метронидазолом, который эффективен в отношении анаэробных микроорганизмов и простейших [15], способствует предотвращению присоединения анаэробной и протозойной инфекции.

Проведенное нами исследование с применением в местной терапии гнойных ран комбинации мирамистина и метронидазола иммобилизованных на натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы позволило улучшить результаты лечения больных с гнойно-воспалительными процессами кожи и подлежащих мягких тканей по сравнению с официальным препаратом, который использовался в контрольной группе. Было доказано, что в опытной группе процент уменьшения площади и объема ран на всех сроках наблюдения был в 1,5 раза выше, чем в контрольной. Исчезновения отека и отделяемого из ран, появление зрелых грануляций и начало краевой эпителизации наступало в среднем на 2-ое суток раньше в опытной группе по сравнению с контрольной. Снижение рН ран в опытной группе наступало достоверно быстрее, что так же способствовало более эффективному течению раневого процесса. Пациенты опытной группы находились на стационарном лечении в среднем на 2,5 суток меньше, чем пациенты контрольной группы.

Таким образом, в клиническом исследовании был показан выраженный лечебный эффект комбинации мирамистина и метронидазола иммобилизованных на натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, что позволяет рекомендовать дальнейшее изучение его применения в комплексном лечении ран.

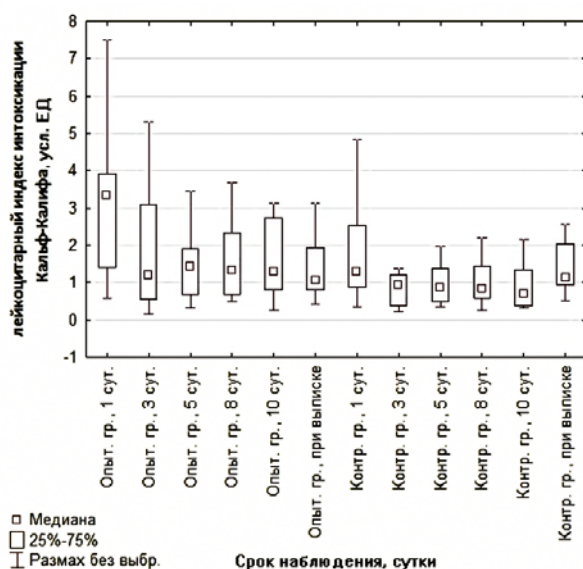


Рис. 9С. Динамика лейкоцитарного индекса интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа в контрольной и опытной группе.

Fig. 9C. Dynamics of the leukocyte index of Ya.Ya.Kalf-Kalifa intoxication in the control and experimental groups.

Участие авторов:

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

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

Суковатых Б.С. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование, анализ и интерпретация данных.

Блинков Ю.Ю. – сбор, анализ и интерпретация данных, ассистенция на операциях, подготовка статьи.

Список литературы

1. Блатун Л.А., Аскеров Н.Г., Чекмарева И.А., Магомедова С.Д., Борисов И.В., Ушаков А.А. и др. Ацербин в комплексном лечении длительно незаживающих ран. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М.Костюченко. 2018;5(2):32–40. <https://doi.org/10.25199/2408-9613-2018-5-2-32-40>
2. Burnham JP, Kollef MH. Treatment of severe skin and soft tissue infections: a review. *Curr Opin Infect Dis.* 2018 Apr;31(2):113–119. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000431>
3. Каторкин С.Е., Быстров С.А., Лисин О.Е., Розанова А.А., Безбородов А.И. Оценка эффективности применения современных перевязочных материалов в комплексном лечении гнойных ран. Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2019;(1-2):146–152. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-146-152>
4. Shukla SK, Sharma AK, Gupta V, Yashavardhan MH. Pharmacological control of inflammation in wound healing. *J Tissue Viability.* 2019 Nov;28(4):218–222. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2019.09.002>
5. Кичин В.В., Романов И.Н., Шахов А.В. Влияние микробного фактора на результаты лечения хронических РАН мягких тканей. Вятский медицинский вестник. 2018;(4(60)):25–29.
6. Hoffmann JP, Friedman JK, Wang Y, McLachlan JB, Sammarco MC, Morici LA, et al. In situ Treatment With Novel Microbiocide Inhibits Methicillin Resistant Staphylococcus aureus in a Murine Wound Infection Model. *Front Microbiol.* 2019;10:3106. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03106>
7. Starr CG, Ghimire J, Guha S, Hoffmann JP, Wang Y, Sun L, et al. Synthetic molecular evolution of host cell-compatible, antimicrobial peptides effective against drug-resistant, biofilm-forming bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Apr 14;117(15):8437–8448. <https://doi.org/10.1073/pnas.1918427117>
8. Schilcher K, Horswill AR. Staphylococcal Biofilm Development: Structure, Regulation, and Treatment Strategies. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2020 Aug 19;84(3):e00026–19. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00026-19>
9. Li T, Wang G, Yin P, Li Z, Zhang L, Tang P. Adaptive expression of biofilm regulators and adhesion factors of Staphylococcus aureus during acute wound infection under the treatment of

References

1. Blatun LA, Askerov NG, Chekmareva IA, Magomedova SD, Borisov IV, Ushakov AA, et al. Acerbin in the complex treatment of non-healing wounds. *Wounds and Wound Infections. The Prof. B.M. Kostyuchenok Journal.* 2018;5(2):32–40. (In Russian).

Authors contribution:

Grigoryan A.Yu. – text writing, material processing, technical editing, bibliography design, illustration preparation, data collection, analysis and interpretation, preparation of an article.

Bezhin A.I. – research concept and design, scientific editing, data analysis and interpretation.

Sukovatykh B.S. – research concept and design, scientific editing, data analysis and interpretation.

Blinkov Yu.Yu. – collection, analysis and interpretation of data, assistance in operations, preparation of an article.

- negative pressure wound therapy in vivo. *Exp Ther Med.* 2020 Jul;20(1):512–520. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8679>
10. Белов А.А., Ванюшенкова А.А., Досадина Э.Э., Ханфина А.А. Новые текстильные перевязочные материалы на основе биodeградируемых полимеров, содержащих протеиназы, для лечения ран и ожогов. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М.Костюченко. 2018;5(1):16–26. <https://doi.org/10.25199/2408-9613-2018-5-1-16-26>
 11. Гатиатуллин И.З., Дронова О.Б., Шевлюк Н.Н., Третьяков А.А., Петров С.В., Фадеев С.Б. Гидроксипатитколлагеновый композит в комплексном лечении гнойных ран мягких тканей. Медицинский альянс. 2019;(2):91–98.
 12. Майорова А.В., Сысцев Б.Б., Ханалиева И.А., Вихрова И.В. Современный ассортимент, свойства и перспективы совершенствования перевязочных средств для лечения РАН. Фармация и фармакология. 2018;6(1):4–32. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2018-6-1-4-32>
 13. Балин В.Н., Каршиев Х.К., Музыкин М.И., Иорданишвили А.К. Эндогенная интоксикация при различных способах лечения распространенных флегмон (доклиническое исследование). Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2017;1:77–80. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2017-1/14>
 14. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». Доступно по: https://www.vidal.ru/drugs/miramistin__38124. Дата обращения: 27.01.2021.
 15. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». Доступно по: https://www.vidal.ru/drugs/metronidazole__28798. Дата обращения: 27.01.2021.
 16. Масляков В.В., Барсуков В.Г., Воронин В.В., Горбелюк В.Р., Низовцева С.А. Изменения показателей лейкоцитарных индексов интоксикации в ближайшем послеоперационном периоде при огнестрельных ранениях шеи. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2018;(6(36)):122–125.

<https://doi.org/10.25199/2408-9613-2018-5-2-32-40>

2. Burnham JP, Kollef MH. Treatment of severe skin and soft tissue infections: a review. *Curr Opin Infect Dis.* 2018 Apr;31(2):113–119. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000431>

3. Katorkin SE, Bystrov SA, Lisin OE, Rozanova AA, Bezborodov AI. Evaluation of the efficacy of modern wound care dressings in the complex treatment of purulent wounds. *Ambulatory Surgery*. 2019;(1-2):146–152. (In Russian).
<https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-146-152>
4. Shukla SK, Sharma AK, Gupta V, Yashavarddhan MH. Pharmacological control of inflammation in wound healing. *J Tissue Viability*. 2019 Nov;28(4):218–222.
<https://doi.org/10.1016/j.jtv.2019.09.002>
5. Kichin VV, Romanov IN, Shachov AV. Influence of a microbial factor on the results of treatment of chronic soft tissue wounds. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2018;(4(60)):25–29. (In Russian).
6. Hoffmann JP, Friedman JK, Wang Y, McLachlan JB, Sammarco MC, Morici LA, et al. In situ Treatment With Novel Microbiocide Inhibits Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* in a Murine Wound Infection Model. *Front Microbiol*. 2019;10:3106.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03106>
7. Starr CG, Ghimire J, Guha S, Hoffmann JP, Wang Y, Sun L, et al. Synthetic molecular evolution of host cell-compatible, antimicrobial peptides effective against drug-resistant, biofilm-forming bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Apr 14;117(15):8437–8448. <https://doi.org/10.1073/pnas.1918427117>
8. Schilcher K, Horswill AR. Staphylococcal Biofilm Development: Structure, Regulation, and Treatment Strategies. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2020 Aug 19;84(3):e00026–19.
<https://doi.org/10.1128/MMBR.00026-19>
9. Li T, Wang G, Yin P, Li Z, Zhang L, Tang P. Adaptive expression of biofilm regulators and adhesion factors of *Staphylococcus aureus* during acute wound infection under the treatment of negative pressure wound therapy in vivo. *Exp Ther Med*. 2020 Jul;20(1):512–520. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8679>
10. Belov AA, Vaniushenkova AA, Dosadina EE, Khanafina AA. New textile dressings based on biodegradable polymers containing proteinases for wounds and burns treatment. *Wounds and Wound Infections. The Prof. B.M. Kostyuchenok Journal*. 2018;5(1):16–26. (In Russian).
<https://doi.org/10.25199/2408-9613-2018-5-1-16-26>
11. Gatiatullin IZ, Dronova OB, Shevlyuk NN, Tretyakov AA, Petrov SV, Fadeev SB. Hydroxyapatite collagen the composite in the treatment of purulent wounds of soft tissues. *Medical Alliance*. 2019;(2):91–98. (In Russian).
12. Mayorova AV, Syisuev BB, Hanalieva IA, Vihrova IV. Modern assortment, properties and perspectives of medical dressings improvement of wound treatment. *Pharmacy & Pharmacology*. 2018;6(1):4–32. (In Russian).
<https://doi.org/10.19163/2307-9266-2018-6-1-4-32>
13. Balin VN, Karshiyev HK, Muzykin MI, Iordanishvili AK. Endogenic intoxication in various methods of managing widespread phlegmons (pre-clinical trial). *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2017;(1):77–80. (In Russian).
<https://doi.org/10.21626/vestnik/2017-1/14>
14. Directory Vidal "Medicines in Russia". Available at: https://www.vidal.ru/drugs/miramistin__38124. Accessed: 27.01.2021. (In Russian).
15. Directory Vidal "Medicines in Russia". Available at: https://www.vidal.ru/drugs/metronidazole__28798. Accessed: 27.01.2021. (In Russian).
16. Maslyakov VV, Barsukov VG, Voronin VV, Gorbely VR, Nizovtseva SA. Changes in leukocyte intoxication indices in the immediate postoperative period in patients with gunshot wounds to the neck. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": rehabilitation, doctor and health*. 2018;(6(36)):122–125. (In Russian).

Информация об авторах:

Григорьян Арсен Юрьевич* – к.м.н., доцент, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Курского государственного медицинского университета, г. Курск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>, SPIN: 3090-4890, AuthorID: 680257, ResearcherID: E-5370-2013, Scopus Author ID: 56625648200

Бежин Александр Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Курского государственного медицинского университета, г. Курск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3776-9449>, SPIN: 1250-5549, AuthorID: 685598, ResearcherID: A-1254-2016, Scopus Author ID: 6507043346

Суковатых Борис Семенович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Курского государственного медицинского университета, г. Курск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2197-8756>, SPIN: 8778-1530, AuthorID: 526491, ResearcherID: A-9079-2017, Scopus Author ID: 7004581366

Блинков Юрий Юрьевич – д.м.н., доцент, профессор кафедры общей хирургии Курского государственного медицинского университета, г. Курск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8648-8411>, SPIN: 2752-4246, AuthorID: 615922, Scopus Author ID: 55849399700

Information about authors:

Arsen Yu. Grigoryan* – Cand. Sci. (Med.), associate professor, associate professor of operative surgery and topographic anatomy of the Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>, SPIN: 3090-4890, AuthorID: 680257, ResearcherID: E-5370-2013, Scopus Author ID: 56625648200

Alexander I. Bezhin – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of operative surgery and topographic anatomy of the Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3776-9449>, SPIN: 1250-5549, AuthorID: 685598, ResearcherID: A-1254-2016, Scopus Author ID: 6507043346

Boris S. Sukovatykh – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the general surgery department of the Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2197-8756>, SPIN: 8778-1530, AuthorID: 526491, ResearcherID: A-9079-2017, Scopus Author ID: 7004581366

Yuriy Yu. Blinkov – Dr. Sci. (Med.), associate professor, professor of the general surgery department of the Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8648-8411>, SPIN: 2752-4246, AuthorID: 615922, Scopus Author ID: 55849399700



ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ MMP-2, MMP-9, TIMP-1 ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

А.И.Тарасенко¹, А.Н.Росоловский^{2*}, О.Л.Березинец², Д.А.Дурнов²,
Э.Б.Попыхова², В.М.Попков²

1. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
2. ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздрава России, 410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Резюме

Цель исследования. Определение ассоциации отдельных биомолекулярных маркеров онкогенеза MMP-2, MMP-9 и ингибитора металлопротеиназ TIMP-1 с риском инвазии и метастазирования опухоли в раннем и отдаленном послеоперационном периоде при различных видах оперативного лечения ПКР.

Материалы и методы. В исследование проспективно включены медицинские данные 60 больных раком почки с T₁₋₃N₀M₀, получавших хирургическое лечение в клинике урологии КБ им. С.П.Миротворцева СГМУ с 2016 по 2019 гг. Пациенты разделены на 3 группы: 1-я группа – 20 пациентов, подвергнутых резекции почки по элективным показаниям, с опухолями почечной паренхимы; 2-я группа – 20 пациентов, которым была выполнена радикальная нефрэктомия лапароскопическим доступом; 3-я группа – 20 больных, которым была выполнена радикальная нефрэктомия люмботомическим доступом. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам в раннем (7-10-е сутки) и отдаленном послеоперационном периоде (через 1 и 2 года) методом твердофазного ИФА, на анализаторе StatFax 4200 с использованием наборов реактивов eBioscience и Cloud-Clone Corp произведено исследование концентрации в сыворотке крови маркеров онкогенеза MMP-2, MMP-9 и ингибитора металлопротеиназ TIMP-1.

Результаты. Во всех группах больных ПКР выявлено исходное повышение концентрации MMP-9 по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$). По результатам проведенного ROC анализа данный показатель обладает высокой специфичностью и чувствительностью в отношении прогнозирования ПКР на дооперационном этапе. Наибольшую чувствительность и специфичность для выявления прогрессирования опухоли продемонстрировали матриксные металлопротеиназы: MMP-2 – чувствительность 96 %, специфичность 67 % (точка отсечения 357,5 нг/мл) и MMP-9 – чувствительность 87,5 % и специфичность 62 % (точка отсечения 958 нг/мл). При этом TIMP-1 показал менее значимые показатели – чувствительность специфичность (74 % и 60 % соответственно) с точкой отсечения 0,49 нг/мл.

Заключение. Маркером неблагоприятного прогноза в отношении прогрессирования ПКР является MMP-2 и MMP-9 в сыворотке крови. Повышенные уровни MMP-9 в сыворотке крови больных ПКР до и после различных видов оперативного лечения отражают индивидуальные особенности организма пациента и опухолевого процесса. Динамическое наблюдение за уровнем маркеров онкогенеза у больных ПКР позволяет применять персонализированный подход к выбору объема и методу оперативного лечения ПКР.

Ключевые слова:

почечно-клеточный рак, MMP-9, MMP-2, TIMP-1, резекция почки, биомаркеры, маркеры почечной функции.

Для цитирования

Тарасенко А.И., Росоловский А.Н., Березинец О.Л., Дурнов Д.А., Попыхова Э.Б., Попков В.М. Прогностическая ценность MMP-2, MMP-9, TIMP-1 при оперативном лечении локализованного почечно-клеточного рака. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(2): 62-74.
<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-6>

Для корреспонденции

Росоловский Антон Николаевич – д.м.н., заместитель директора, доцент кафедры урологии НИИ фундаментальной и клинической урологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация.

Адрес: 410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

E-mail: rossol@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9810-4363>

SPIN: 4622-7095, AuthorID: 665930

ResearcherID: AAD-4866-2021

Scopus Author ID: 57203353149

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 14.04.2021, Рецензия (1) 26.04.2021, Рецензия (2) 05.05.2021, Опубликовано 21.06.2021

PREDICTIVE VALUE OF MMP-2, MMP-9, TIMP-1 IN SURGICAL TREATMENT OF LOCALIZED RENAL CELL CANCER

A.I.Tarasenko¹, A.N.Rossolovskiy^{2*}, O.L.Berezinets², D.A.Durnov², E.B.Popyhova², V.M.Popkov²

1. I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

2. Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov 410012, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To determine the association of individual biomolecular markers of oncogenesis MMP-2, MMP-9 and the inhibitor of metalloproteinases TIMP-1 with the risk of tumor invasion and metastasis in the early and late post-operative period in various types of surgical treatment of RCC.

Materials and methods. The study prospectively included medical data of 60 patients with kidney cancer with T₁₋₃N₀M₀ who received surgical treatment at the Urology Clinic of the S.R.Mirotvortsev Design Bureau of the SSMU from 2016 to 2019. The patients were divided into 3 groups: 1st group included 20 patients who underwent kidney resection for elective indications, with tumors of the renal parenchyma; 2nd group – 20 patients who underwent radical nephrectomy by laparoscopic approach; Group 3-20 patients who underwent radical nephrectomy with lumbotomy access. All patients being in the early (7-10th day) and long-term postoperative period (after 1 and 2 years) by solid-phase ELISA, on a StatFax 4200 analyzer using eBiosence and Cloud-Clone Corp reagent kits, a study was made on the basis of the concentration in the blood serum of markers of oncogenesis MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 metalloproteinase inhibitor

Results. In all groups of patients with RCC, an initial increase in the concentration of MMP-9 was revealed compared to the control ($p \leq 0.05$). According to the results of the ROC analysis, this indicator has a high specificity and sensitivity in terms of predicting RCC at the preoperative stage. The highest sensitivity and specificity for detecting tumor progression was demonstrated by matrix metalloproteinases: MMP-2 – sensitivity 96 %, specificity 67 % (cut-off point 357.5 pg/ml) and MMP-9 – sensitivity 87.5 % and specificity 62 % (cut-off point 958 ng/ml). At the same time, TIMP-1 showed less significant indicators – sensitivity and specificity (74 % and 60 %, respectively) with a cut-off point of 0.49 ng/ml.

Conclusion. Serum MMP-2 and MMP-9 are a marker of a poor prognosis for the progression of RCC. Elevated levels of MMP-9 in the blood serum of RCC patients before and after various types of surgical treatment reflect the individual characteristics of the patient's body and the tumor process. Dynamic monitoring of the level of markers of oncogenesis in patients with RCC allows a personalized approach to the choice of the scope and method of surgical treatment of RCC

Keywords:

renal cell carcinoma, MMP-9, MMP-2, TIMP-1, kidney resection, biomarkers, markers of renal function.

For citation

Tarasenko A.I., Rossolovskiy A.N., Berezinets O.L., Durnov D.A., Popyhova E.B., Popkov V.M. Predictive value of MMP-2, MMP-9, TIMP-1 in surgical treatment of localized renal cell cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(2): 62-74. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-6>

For correspondence

Anton N. Rossolovskiy – Dr. Sci. (Med.), deputy director, associate professor of the department of Urology at the Research Institute of Fundamental and Clinical Urology Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky, Saratov, Russian Federation.

Address: 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov 410012, Russian Federation

E-mail: rossol@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9810-4363>

SPIN: 4622-7095, AuthorID: 665930

ResearcherID: AAD-4866-2021

Scopus Author ID: 57203353149

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 85 % всех случаев рака почек, и в последние два десятилетия его выявляемость непрерывно растет, занимая одно из ведущих мест по темпу прироста среди опухолевых заболеваний мочеполовой системы [1, 2]. Источником ПКР служат эпителиальные клетки почечных канальцев, при этом светлоклеточная почечно-клеточная карцинома является преобладающим патологическим подтипом. Поскольку данный тип ПКР нечувствителен к традиционной лучевой терапии или химиотерапии, а таргетная терапия метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) имеет определенные ограничения в доступности, основным методом лечения светлоклеточной почечно-клеточной карциномы остается радикальная нефрэктомия или резекция почки [3]. На ранней стадии развития заболевания ПКР как правило протекает бессимптомно, но при этом примерно у трети пациентов на момент постановки диагноза имеются отдаленные метастазы [4]. Хотя оперативное лечение улучшает 5-летнюю выживаемость пациентов с ранней стадией ПКР, у 20-40 % пациентов развиваются местные рецидивы или отдаленные метастазы после операции [5, 6].

Общепризнанными прогностическими факторами ПКР являются соматический статус пациента по шкале Карновского, гистологический тип опухоли и стадия заболевания [7]. При этом на выживаемость больных после оперативного лечения ПКР влияет размер опухоли, который коррелирует с более высокой распространенностью метастазов. Так, при размере опухолевого узла >7 см (T_2) в 40,4 % случаев была выявлена инфильтрация перипельвикальной жировой ткани, а в 53,9 % – инфильтрация синусовой и паранефральной жировой клетчатки [7]. Вместе с тем пациенты со светлоклеточной почечно-клеточной карциномой небольших размеров также подвержены риску синхронного метастазирования. Стратификация по увеличению размера опухоли 1 см показала, что частота метастазирования возрастала с увеличением размера опухоли: 4,8 % при 1,0 см или меньше, с дальнейшим последовательным ростом до 18,4 % при размере от 6,1 до 7,0 см ($p < 0,001$) [8].

Помимо углубления существующих представлений о развитии ПКР, продолжение исследований в области патофизиологии данного процесса является основой для разработки современных методов диагностики, лечения и профилактики этого заболевания [9]. Фундаментальным аспектом развития рака и ключевым событием в регуляции пролиферации и метастазирования опухолей является протеолитическая деградация базальной мембраны. Инвазия базальной мембраны проходит через серию дискретных шагов,

приводящих к деградации матрикса в базальной мембране, тесно связанной с активностью различных подтипов MMP и соответствующих тканевых ингибиторов матриксной металлопротеиназы [10].

Эндогенными ингибиторами MMP является группа структурно консервативных белков, названных тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP)). Несмотря на одинаковую третичную конфигурацию, TIMP сильно различаются по своей селективности к MMP (TIMP-1 до -4) [11]. Динамика изменений MMP и их ингибиторов на клеточном уровне могут с достаточной точностью регистрироваться в биологических средах организма, что позволяет использовать концентрации данных биомаркеров в сыворотке крови в качестве простого неинвазивного инструмента для диагностики и мониторинга рака. Экспрессия и участие нескольких MMP и TIMP-1 в прогрессировании почечно-клеточной карциномы человека были определены в ряде исследований, которые, однако, продемонстрировали противоречивые результаты относительно их вклада в патоморфологический процесс и прогноз заболевания [12-15].

К наиболее изученным ферментам, разрушающим матричные белки, относятся матриксные металлопротеиназы 2-го и 9-го типов (MMP-2 и MMP-9). MMP-2 – протеолитический фермент коллагена IV типа, который является основным и специфическим белком матрикса базальной мембраны [14]. Её разрушение под действием MMP-2 является ключевым этапом для инвазивного клеточного роста. MMP-9 – один из важнейших ферментов, который участвует в процессах инвазии и метастазирования. Ряд авторов считают MMP-9 критическим причинным фактором (триггером) опухолеиндуцированного ангиогенеза [16]. Доказано, что у MMP-9 имеется сильная корреляция между увеличенной экспрессией гена, стадией опухоли и её агрессивностью [17]. В ряде работ продемонстрировано, что увеличенные показатели MMP-9 при ПКР соотносились с худшим прогнозом заболевания, включая сокращение сроков канцерспецифической выживаемости пациента [18].

В настоящее время продолжается поиск неинвазивных высокоэффективных молекулярных биомаркеров прогрессирования онкогенеза. Увеличение доступности подобных биомаркеров, сравнимых по своей информативности с морфологическими данными, способствовало бы их широкому использованию в клинической практике, создавая основу персонализированного подхода к терапии больных ПКР.

Цель исследования: определение ассоциации отдельных биомолекулярных маркеров онкогенеза MMP-2, MMP-9 и ингибитора металлопротеиназ TIMP-1 с риском инвазии и метастазирования

опухоли в раннем и отдаленном послеоперационном периоде при различных видах оперативного лечения ПКР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование проспективно включены медицинские данные 60 больных раком почки с $T_{1-3}N_0M_0$, получавших хирургическое лечение в клинике урологии КБ им. С.Р.Миротворцева СГМУ с 2016 по 2019 гг.

Основной группой являлись 20 (33,3 %) пациентов, подвергнутых резекции почки по элективным показаниям, с опухолями почечной паренхимы, локализация и размеры которых определяли техническую сложность органосохраняющих вмешательств и соответствовали нефрометрическому индексу 4-6 баллов по шкале PADUA и/или 4-9 баллов по шкале RENAL. Во 2-ю группу вошли 20 пациентов, которым была выполнена радикальная нефрэктомия лапароскопическим доступом. Третью группу составили 20 (33,3 %) больных, которым была выполнена радикальная нефрэктомия люмботомическим доступом. Группу контроля составили 15 здоровых добровольцев, у которых не выявлено хронического заболевания почек. Выявленные опухоли почек у пациентов 2-й и 3-й групп соответствовали нефрометрическому индексу 4-8 баллов по шкале PADUA и/или 6-11 баллов по шкале RENAL.

Медиана возраста 60 больных, вошедших в исследование, составила 57,8 (41-77) года. Соотношение мужчин и женщин – 1,2:1. При обследовании у всех пациентов были диагностированы опухоли почечной паренхимы (справа – 37 (61,6 %), слева – 23 (38,4 %)). В первой группе преобладали новообразования среднего сегмента (34 (56,7 %)), опухоли верхнего и нижнего полюсов почки имели место в 14 (23,3 %) и 12 (20 %) наблюдениях соответственно. У пациентов, которым выполняли резекцию почки, большинство опухолей выходило за полюсную линию (12 (60 %)), в том числе более чем на 50 % (5 (25 %)). Медиана диаметра опухолевых очагов составила 3,41 (2,0-5,2)

см. Среди больных 1-ой группы категория со стадией T_{1a} диагностирована у 14 (70 %), cT_{1b} – у 6 (30 %) пациентов. Регионарных и отдаленных метастазов не выявлено ни у одного больного.

Во 2-й и 3-ей группе также преобладали новообразования среднего сегмента (48 (80 %)), опухоли верхнего и нижнего полюсов почки имели место в 8 (13,3 %) и 4 (6,7 %) наблюдениях соответственно. У пациентов, которым выполняли нефрэктомию, большинство опухолей располагалось интрапаренхиматозно, в непосредственной близости от магистральных сосудов. Медиана диаметра опухолевых очагов составила 4,64 (от 3,0 до 7,7) см.

Категория больных со стадией T_1 составила 41 (68,2 %) человек, с T_2 стадией – 11 (18,2 %), стадия T_3 диагностирована у 8 (13,6 %) пациентов. Регионарных и отдаленных метастазов на дооперационном этапе не выявлено ни у одного больного.

Всем пациентам в раннем (7-10-е сутки) и отдаленном послеоперационном периоде (через 1 и 2 года) методом твердофазного ИФА на анализаторе StatFax 4200 с использованием наборов реактивов eBiosense и Cloud-Clone Corp. произведено исследование концентрации в сыворотке крови маркеров онкогенеза MMP-2, MMP-9 и ингибитора металлопротеиназ TIMP-1.

Всем пациентам основной группы выполнили лапароскопическую резекцию/энуклеацию почки. В 4-х (20 %) случаях резекционный этап производили без пережатия почечных сосудов, в 16-ти (80 %) – в условиях тепловой ишемии почечной паренхимы (путем временного пережатия почечной артерии), медиана длительности которой составила 21 мин. (10-32 мин.). Энуклеация выполнена в 6-ти (30 %), резекция – в 14-ти (70 %) случаях. Резекция элементов собирающей системы потребовалась в ходе 4-х (20 %) операций. Для осуществления гемостаза формировали гемостатические швы, при необходимости дополнительно использовали электрокоагуляцию и тканевой герметик. Вскрытые элементы собирающей системы герметично ушивали.

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп больных
Table 1. Clinical characteristics of the study groups

Группы больных / Patients' groups	Пол / Sex		Средний возраст / Average age	СКФ / GFR	PADUA
	М / M	Ж / F			
Резекция почки лапароскопическим доступом / Laparoscopic kidney resection	11	9	52,6	76	4-5
Нефрэктомия лапароскопическим доступом / Laparoscopic nephrectomy	12	8	64,3	66	5-8
Открытая нефрэктомия / Open nephrectomy	13	7	58,6	77	4-8

Всем пациентам 2-й и 3-й групп выполнена радикальная нефрэктомия (открытая – 20, лапароскопическая – 20). У пациентов, которым было выполнено оргауноносящее оперативное лечение, чаще всего

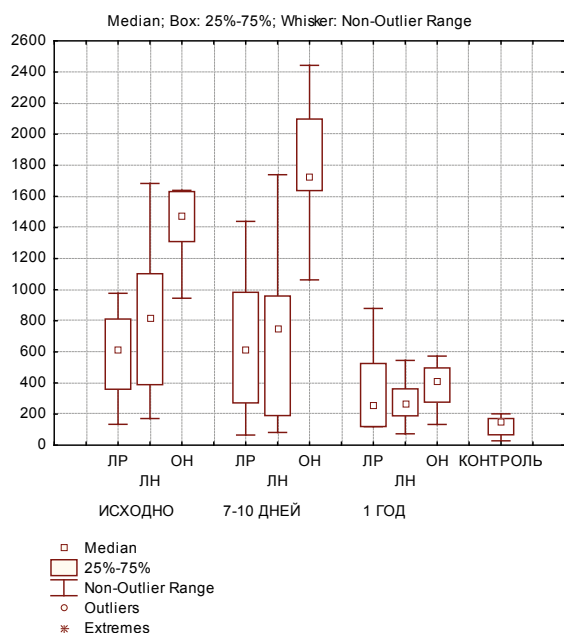


Рис. 1. Содержание MMP-9 в сыворотке крови больных ПКР на разных сроках после оперативного лечения.

Fig. 1. The content of MMP-9 in the blood serum of patients with RCC at different periods after surgical treatment.

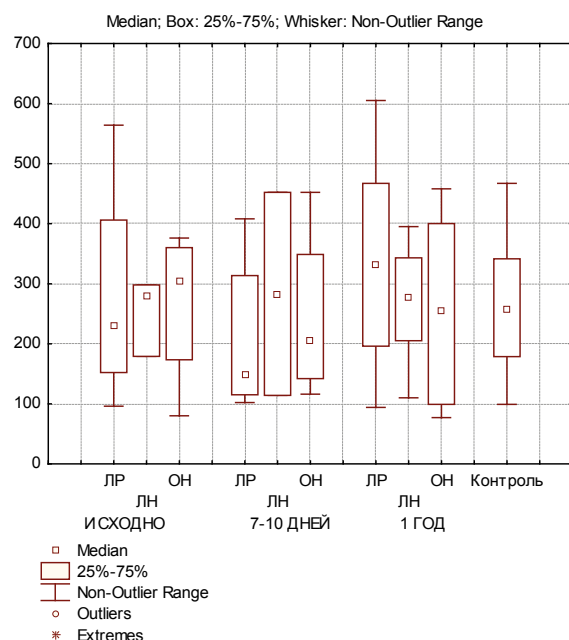


Рис. 2. Содержание MMP-2 в сыворотке крови больных ПКР на разных сроках после оперативного лечения.

Fig. 2. The content of MMP-2 in the blood serum of patients with RCC at different periods after surgical treatment.

опухоли почки характеризовались преимущественно эндофитным (15 пациентов (37,5 %)) или полностью эндофитным ростом (17 (42,5 %)). Опухолевая инвазия собирательной системы заподозрена у 12 (30 %) больных. При этом ни у одного пациента после хирургического лечения не было радиологически определяемых опухолевых очагов. Дополнительное противоопухолевое лечение не применялось ни в одном наблюдении. Осложнения по классификации Clavien-Dindo не превышали I класс во всех группах. Степень дифференцировки опухоли (Fuhrman nuclear grade) установлена у всех больных раком почки: G1 – 27 (45 %), G2 – 24 (40 %), G3 – 3 (5 %), G4 – 6 (10 %).

Пациенты, подвергнутые радикальной нефрэктомии (люмботомическим или лапароскопическим доступом), и группа резекции почки были сопоставимы по полу, возрасту, частоте выявления сопутствующих заболеваний, потенциально влияющих на почечную функцию, операционному риску, стороне поражения, стадии рака почки и исходной СКФ ($p>0,05$) (табл. 1).

Для математического и статистического анализа полученных результатов использовались пакеты компьютерных программ Statistica v6.0 (StatSoft Inc.), SPSS 19.0 for Windows (SPSS Inc.), Microsoft Office Excel. Во всех процедурах статистического анализа принимался уровень значимости $p<0,05$.

С целью изучения взаимосвязи количественных и качественных признаков выполнялся корреляционный анализ с использованием непараметрического

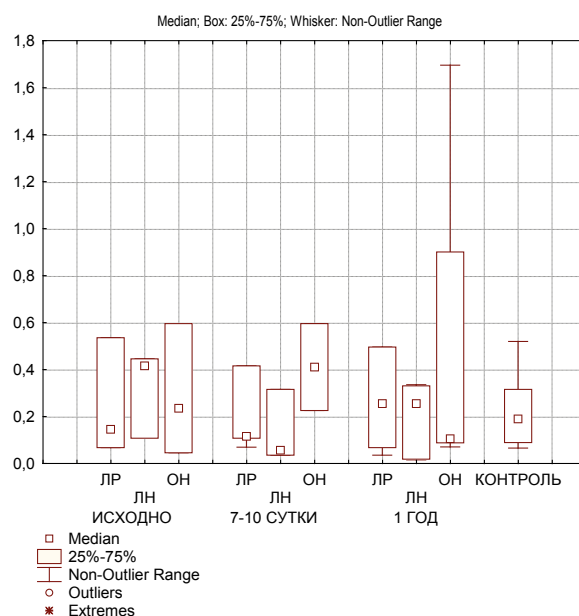


Рис. 3. Содержание TIMP-1 в сыворотке крови больных ПКР на разных сроках после оперативного лечения.

Fig. 3. The content of TIMP-1 in the blood serum of patients with RCC at different periods after surgical treatment.

метода Спирмена. Мера (коэффициент) корреляции «r» показывает, в какой степени изменение значения одного признака сопровождается изменением значения другого признака: $r \leq 0,25$ – слабая корреляция; $0,25 < r < 0,75$ – умеренная корреляция; $r > 0,75$ – сильная корреляция.

Для определения чувствительности и специфичности, а также диагностической значимости исследуемых показателей, использовался ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic), основанный на использовании ROC-кривой, демонстрирующей зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. При этом предполагается, что у классификатора имеется некоторый параметр, варьирование которого, будет приводить к разделению данных на два класса. Этот параметр часто называют порогом, или точкой отсечения (cut-off value). В настоящем исследовании данный параметр представлен как диагностический уровень. Для каждого значения порога отсечения, рассчитывались значения чувствительности и специфичности. Строился график зависимости: по оси Y откладывалась чувствительность, по оси X – 100 %-специфичность (сто процентов минус специфичность). Информатив-

ность показателя оценивали по величине площади под кривой (AUC). Площадь под ROC кривой от 0,5 до 0,7 свидетельствуют от невысокой точности теста, тест с площадью под кривой ROC от 0,7 до 0,9 может быть использован в практике и площадь под ROC кривой выше 0,9 характеризует тест, обладающий высокой точностью. Поэтому, чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование продемонстрировало исходное повышение концентрации MMP-9 во всех группах больных ПКР по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$) (рис. 1). По результатам проведенного ROC анализа данный показатель обладает высокой специфичностью и чувствительностью в отношении прогнозирования ПКР на дооперационном этапе (рис. 4). При этом у больных 3-ей группы исходно отмечалось достоверное повышение концентраций MMP-9 по сравнению с пациентами, подвергшимися резекции почки и имеющими преимущественно ранние стадии ПКР ($T_{1a,b}$) ($p \leq 0,05$). Кроме того, повышение уровня MMP-9 ассоциировалось

Таблица 2. Уровни маркеров онкогенеза MMP-2, MMP-9 и TIMP-1 у больных ПКР на разных стадиях
Table 2. Levels of oncogenesis markers MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 in patients with RCC at different stages

Показатель / Indicator	MMP-2 (нг/мл) / MMP-2 (ng/ml)	MMP-9 (нг/мл) / MMP-9 (ng/ml)	TIMP-1 (нг/мл) / TIMP-1 (ng/ml)	Число больных ПКР / RCC patients' number
Стадия T1 / Stage T1	M=321 (152-564)	M=808 (368-1628)	M=0,396 (0,155-0,57)	41 (68,2 %)
Стадия T2 / Stage T2	M=350 (225-480)	M= 821 (591-1174)	M=0,415 (0,282-0,51)	11 (18,2 %)
Стадия T3 / Stage T3	374 (321-619)	M=1281 (906-1636)	M=0,456 (0,34-0,63)	8 (13,6 %)
Контроль / Control	M=199 (161-301)	M=141 (24,7-198,6)	M=0,19 (0,087-0,524)	15

Примечание: M – медиана значения, в скобках указаны верхний и нижний квартиль.
 Note: M is the median of the value, the upper and lower quartiles are shown in parentheses.

Таблица 3. Уровни маркеров онкогенеза MMP-2, MMP-9 и TIMP -1 у больных ПКР в зависимости от степени дифференцировки опухоли
Table 3. Levels of oncogenesis markers MMP-2, MMP-9, and TIMP-1 in patients with RCC, depending on the degree of tumor differentiation

Показатель / Indicator	MMP-2 (нг/мл) / MMP-2 (ng/ml)	MMP-9 (нг/мл) / MMP-9 (ng/ml)	TIMP-1 (нг/мл) / TIMP-1 (ng/ml)	Число больных ПКР / RCC patients' number
G1	M=302 (298-344)	M=1048 (386-1468)	M=0,43 (0,41-0,54)	27 (45 %)
G2	M=324 (179-406)	M=842 (582-982)	M=0,29 (0,15-0,91)	24 (40 %)
G3- G4	M=364 (301-619)	M=1250 (808-1306)		9 (15 %)
Контроль / Control	M=199 (161-301)	M=141 (24,7-198,6)	M=0,19 (0,087-0,524)	15

Примечание: M – медиана значения, в скобках указаны верхний и нижний квартиль.
 Note: M is the median of the value, the upper and lower quartiles are shown in parentheses.

Таблица 4. Корреляционный анализ по методу Спирмена
Table 4. Spearman correlation analysis

Корреляция Спирмена / Spearman correlation						
		TIMP1	MMP-2	MMP-9	Степень дифференцировки (G1-G4) / Differentiation grade (G1-G4)	
Po Спирмена / Spearman Po	TIMP1	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient	1,000	0,503	0,649*	0,609*
		Знач. (2-х сторонняя) / Value. (2-sided)	-	0,067	0,012	0,021
	MMP-2	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient	0,503	1,000	0,499	0,71*
		Знач. (2-х сторонняя) / Value. (2-sided)	0,067	-	0,072	0,021
	MMP-9	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient	0,649*	0,499	1,000	0,859**
		Знач. (2-х сторонняя) / Value. (2-sided)	0,012	0,072	0,000	0,000
	Степень дифферен- цировки (G1-G4) / Differentiation grade (G1-G4)		0,609*	0,71*	0,859**	1,000
		Коэффициент корреляции Correlation coefficient	0,021	0,021	0,000	-

Примечание: * – корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя). ** – корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

Note: * – the correlation is significant at 0.05 (two-sided). ** – the correlation is significant at 0.01 (two-sided).

Таблица 5. Корреляционный анализ по методу Спирмена
Table 5. Spearman correlation analysis

Корреляция Спирмена / Spearman correlation						
		TIMP1	MMP-2	MMP-9	Стадия (T1-T3) / Stages (T1-T3)	
Po Спирмана / Spearman Po	TIMP1	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient	1,000	0,599	0,722**	0,760**
		Знач. (2-х сторонняя) / Value. (2-sided)	-	1,000	0,002	0,000
	MMP-9	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient	0,722**	0,603	1,000	0,826**
		Знач. (2-х сторонняя) / Value. (2-sided)	0,002	0,047	-	0,000
	Стадия (T1-T3) Stages (T1-T3)	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient	0,760**	0,709*	0,826**	1,000
		Знач. (2-х сторонняя) / Value. (2-sided)	0,000	0,011	0,000	-

Примечание: * – корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя), ** – корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

Note: * – the correlation is significant at 0.05 (two-sided). ** – the correlation is significant at 0.01 (two-sided).

с высокой градацией опухоли G3–G4 по Фурману и лимфоваскулярной инвазией, что также выявлялось в основном у больных 3-ей группы. Обращает на себя внимание кратковременное повышение MMP-9 в ранние сроки послеоперационного периода, также наиболее значимое у пациентов после радикальной нефрэктомии. В то же время через 1 год после вмешательства происходит значительное снижение концентрации данного маркера во всех группах. При этом уровень MMP-9 также достоверно превышал контрольные значения ($p \leq 0,05$) и эти значения в группах были сопоставимы (рис. 1). При анализе взаимосвязи MMP-9 с размером опухоли (T) оказалось, что наиболее высокие его уровни наблюдали у больных со стадией T₃. Кроме того, значения данного маркера коррелировали со степенью дифференцировки опухоли по Fuhrman. При этом содержание MMP-9 в сыворотке крови больных

низкодифференцированным раком (G4) оказалось наиболее высоким. Таким образом MMP-9 является высокочувствительным и специфичным маркером в отношении прогнозирования прогрессирования ПКР, что подтверждается результатами ROC анализа (рис. 5).

В то же время уровень MMP-2 у больных ПКР исходно на дооперационном этапе достоверно не различался. Средние значения MMP-2 при этом незначительно превосходили контрольный уровень у ряда больных. Избыточная экспрессия MMP-2 в сыворотке крови коррелировала с поздними стадиями и размером опухоли (табл. 2, 3; рис. 5). В дальнейшем (на 7-10-е сутки после операции) не отмечалось заметной тенденции к нарастанию данного показателя в раннем послеоперационном периоде ни в одной из групп. В то же время через 1 год после операции не произошло значимого сни-

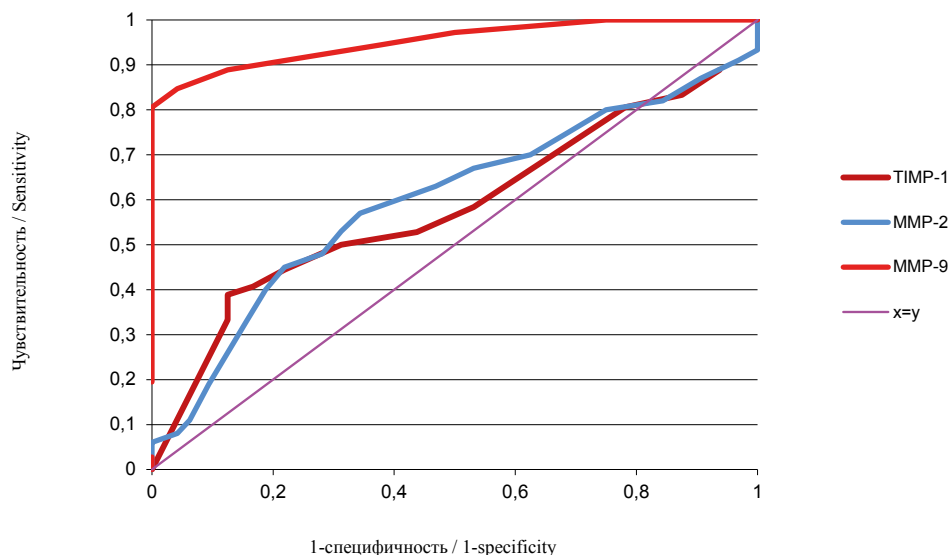


Рис. 4. ROC-кривая, иллюстрирующая чувствительность и специфичность для матричных металлопротеиназ MMP-9, MMP-2 и их ингибитора TIMP-1 в отношении прогнозирования ПКР на дооперационном этапе.

Fig. 4. ROC curve illustrating the sensitivity and specificity for matrix metalloproteinases MMP-9, MMP-2 and their inhibitor TIMP-1 in relation to the prediction of RCC at the preoperative stage.

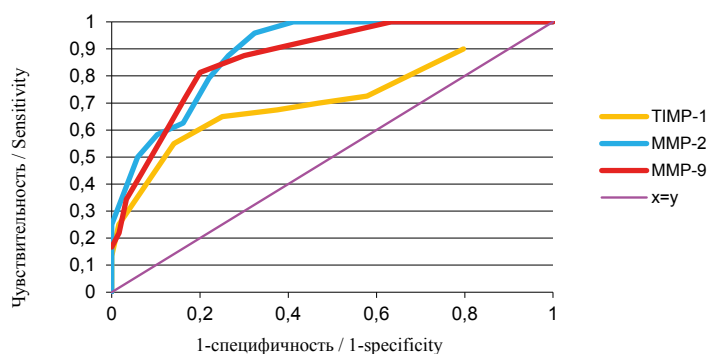


Рис. 5. ROC-кривая, иллюстрирующая чувствительность и специфичность для матричных металлопротеиназ MMP-9, MMP-2 и их ингибитора TIMP-1 в отношении прогнозирования прогрессирования ПКР.

Fig. 5. ROC curve illustrating the sensitivity and specificity for matrix metalloproteinases MMP-9, MMP-2 and their TIMP-1 inhibitor in predicting the progression of RCC.

жения MMP-2 у большинства больных, при этом ее значения также достоверно не превышали контрольные показатели. При этом данный показатель продемонстрировал максимальную чувствительность и высокую специфичность в отношении прогрессирования заболевания по результатам проведенного ROC анализа (рис. 5).

Средний уровень TIMP-1 в сыворотке крови больных ПКР исходно не имел существенных различий с группой контроля (рис. 3). Вместе с тем отмечалось некоторое повышение данного маркера у больных 3-ей группы ($p \geq 0,05$). Кроме того, выявлено увеличение сывороточных концентраций TIMP-1 при уменьшении степени дифференцировки рака почки (от G1 к G4), а также взаимосвязь с размером опухоли. Отмечалось достоверное повышение его концентрации у больных с T₃ стадией по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$). По результатам ROC-анализа TIMP-1 продемонстрировал высокую чувствительность и специфичность в отношении прогнозирования прогрессирования ПКР (рис. 5).

На рисунке 4 показана ROC кривая для MMP-9, MMP-2 и их ингибитора TIMP-1. На основании данной кривой были подсчитаны чувствительность и специфичность для каждого маркера. Так, для MMP-9 чувствительность составила 96 %, специфичность – 85 %. Точкой отсечения (Cut-off value), соответствующей максимальным показателями чувствительности и специфичности, было 275 нг/мл (диагностически значимый уровень). MMP-2 и TIMP-1 не подтвердили высокой чувствительности для выявления ПКР у пациентов исходно. Чувствительность MMP-2 составила 60 % и специфичность 52 %, а TIMP-1 – 59 % и 60 % соответственно.

При этом наибольшую чувствительность и специфичность для выявления прогрессирования опухоли продемонстрировали матриксные металлопротеиназы: MMP-2 – чувствительность 96 %, специфичность 67 % (точка отсечения 357,5 нг/мл) и MMP-9 – чувствительность 87,5 % и специфичность 62 % (точка отсечения 958 нг/мл). При этом TIMP-1 показал менее значимые показатели – чувствительность специфичность (74 % и 60 % соответственно) с точкой отсечения 0,49 нг/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевыми моментами в принятии решения о характере и объеме планируемого оперативного вмешательства при ПКР являются локализация и распространенность процесса, стадия опухолевого роста, размер и структура опухоли [19]. В то же время целесообразность использования в современной хирургической практике малоинва-

зивных технологий в настоящее время не вызывает сомнений и является научно обоснованным фактом. Так, лапароскопическая резекция почки при ПКР демонстрирует лучшие функциональные показатели почечной паренхимы в ближайшем (1 мес.) послеоперационном периоде [13]. При этом известно, что сама по себе операционная травма, сопровождающаяся острым почечным повреждением, может инициировать развитие ХБП, а также способствовать прогрессированию ранее существовавшей почечной дисфункции, обусловленной субклиническими стадиями хронического заболевания почек [20].

При этом следует учитывать, что определение показаний к выполнению «нефронсберегающих» хирургических вмешательств имеет ряд ограничений, связанных со стадией онкологического заболевания и особенностями гистологической картины опухоли, в частности ядерной градацией по Фурману. Отсутствие морфологической верификации на дооперационном этапе или недостаточное внимание к указанным характеристикам может представлять повышенный онкологический риск и/или увеличивать вероятность хирургических осложнений [21].

Многочисленные исследования последних лет посвящены настойчивому поиску прогностических факторов, достоверно влияющих на показатели выживаемости больных ПКР. При этом прогноз результата лечения онкологических больных в значительной степени зависит от оценки вероятности развития метастазов. Несмотря на то, что в рамках проведенной работы в период наблюдения до 36 месяцев не было выявлено случаев отдаленного метастазирования ПКР, у большинства пациентов (92 %) исходно выявлено достоверное повышение средних значений MMP-9 по сравнению с контролем, а также получена сильная достоверная корреляция между уровнем MMP-9, стадией опухоли и степенью дифференцировки ($r=0,82$ и $r=0,86$ соответственно, $p \leq 0,001$), что подтверждается в некоторых исследованиях [22]. Подобные изменения косвенно доказывают возможность активации инвазивного роста при повышении ферментативной активности MMP-9, что рядом авторов расценивается как неблагоприятный прогноз для пациента в плане сокращения выживаемости [17]. Результаты проведенного ROC анализа подтверждают данный вывод и демонстрируют высокую чувствительность и специфичность в отношении предсказательной ценности MMP-9 как для выявления опухоли, так и для определения прогрессирования ПКР, что подтверждается большинством проведенных исследований [15, 16, 23].

Доказано, что экспрессия MMP-2 значительно увеличена при многих типах опухоли [24], а подавление MMP-2 может тормозить метастазирование, инвазию и адгезию рака [25]. В проведенном исследовании избыточная экспрессия MMP-2 наблюдалась у пациентов с поздними стадиями ПКР (T_3) и коррелировала с размером опухоли, а также степенью дифференцировки. Кроме того, в проведенном ROC анализе доказана высокая чувствительность и специфичность MMP-2 в отношении прогрессирования ПКР, что диктует необходимость более тщательного мониторингирования и наблюдения за уровнем MMP-2 как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периодах. Таким образом, в исследовании подтверждается ключевая роль матриксных металлопротеиназ в реализации основной способности раковых клеток к инвазии, метастазированию и опухолевой прогрессии [26, 27].

В то же время TIMP-1 ингибирует ферменты семейства MMP и сохраняет целостность стромы, тем самым тормозит миграцию опухоли. В ряде исследований сверхэкспрессия TIMP-1 коррелирует с плохим прогнозом, включая сокращение выживаемости [28]. Кроме того, в некоторых работах повышение TIMP-1 демонстрирует неплохую чувствительность в отношении неблагоприятного прогноза (70 % и более), начиная со второй стадии рака почки [29]. Проведенное исследование подтверждает эти данные, при этом тенденция к повышению уровня TIMP-1 в сыворотке крови больных ПКР выявлена во всех исследуемых группах по сравнению с контролем. Однако, в проведенном ROC анализе маркер не продемонстрировал своей высокой чувствительности и специфичности в отношении выявления ПКР. В то же время статистически значимое повышение TIMP-1 чаще обнаруживалось при высокой стадии заболевания (T_3) и по мере уменьшения дифференцировки опухоли (G3-G4), что подтверждается результатами корреляционного анализа.

При оценке влияния вида оперативного лечения на прогрессирование ПКР необходимо отметить, что наибольшее повышение концентрации изучаемых маркеров онкогенеза отмечено в раннем после-

операционном периоде после органосохраняющих операций. При этом через 1 год после вмешательства выявлены сопоставимые значения маркеров в группах, что свидетельствует об отсутствии прогресса заболевания у большинства пациентов, в том числе после органосберегающих вмешательств. Учитывая, что все еще существуют противоречия относительно преимуществ нефронсберегающих вмешательств с точки зрения отдаленных результатов лечения и канцерспецифической выживаемости, данное исследование демонстрирует низкий риск прогрессирования опухоли у больных ПКР на ранних стадиях. При этом в большинстве существующих работ доказано, что органосохраняющие методики оперативного лечения ПКР имеют лучшие функциональные показатели почечной паренхимы как в ближайшем (1 месяц), так в отдаленном послеоперационном периоде [13, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резекция почки при ПКР стадий T_{1-3} демонстрирует низкий риск прогрессирования опухоли и сопоставимые показатели онкогенеза в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с органосохраняющими вмешательствами. В проведенном исследовании показано, что наиболее чувствительным биомаркером для выявления ПКР и его прогрессирования является MMP-9. Так, пороговое значение 275 нг/мл может указывать на наличие ПКР, а уровень выше 958 нг/мл свидетельствует о дальнейшем прогрессировании опухолевого процесса. В то же время TIMP-1 обладает недостаточной чувствительностью для выявления ПКР, но имеет неплохую чувствительность для верификации диагноза на более поздней стадии, а также при прогрессировании процесса (при его значении выше 0,49 нг/мл). Таким образом динамическое наблюдение за уровнем маркеров онкогенеза как в ближайшем (1 месяц), так и отдаленном (1 год и более) послеоперационном периоде у больных ПКР позволяет реализовать на практике персонализированный подход к выбору объема и метода оперативного лечения ПКР.

Участие авторов:

Тарасенко А.И., Росоловский А.Н., Березинец О.Л., Попков В.М. – концепция и дизайн исследования.

Тарасенко А.И., Росоловский А.Н., Березинец О.Л., Дурнов Д.А., Попыхова Э.Б. – написание статьи.

Тарасенко А.И., Попков В.М. – утверждение рукописи для публикации.

Authors contribution:

Tarasenko A.I., Rossolovskiy A.N., Berezinets O.L., Popkov V.M. – concept and design of the study

Tarasenko A.I., Rossolovskiy A.N., Berezinets O.L., Durnov D.A., Popykhova E.B. – composing the article.

Tarasenko A.I., Popkov V.M. – approval of the manuscript for publication.

Список литературы

- Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet*. 2016 Feb 27;387(10021):894–906.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00046-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00046-X)
- Рубцова Н.А., Крянева Е.В., Гольбиц А.Б., Алексеев Б.Я., Костин А.А., Каприн А.Д. Нефрометрическая система R.E.N.A.L. в практике рентгенолога. *Онкоурология*. 2020;16(4):17–31.
<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-17-31>
- Ran L, Liang J, Deng X, Wu J. miRNAs in Prediction of Prognosis in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4832931. <https://doi.org/10.1155/2017/4832931>
- Xu C-L, Chen L, Li D, Chen F-T, Sha M-L, Shao Y. Acyl-CoA Thioesterase 8 and 11 as Novel Biomarkers for Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Front Genet*. 2020;11:594969.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2020.594969>
- Teng J, Gao Y, Chen M, Wang K, Cui X, Liu Y, et al. Prognostic value of clinical and pathological factors for surgically treated localized clear cell renal cell carcinoma. *Chin Med J*. 2014;127(9):1640–1644.
- Герштейн Е.С., Набережных Д.С., Алферов А.А., Бежанова С.Д., Фролова Н.Ф., Матвеев В.Б. и др. Клиническое значение молекулы повреждения почек KIM-1 в плазме крови больных почечно-клеточным раком. *Онкоурология*. 2020;16(4):39–47.
<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-39-47>
- Евсюкова О.И., Матвеев В.Б. Рак почки: что нового в 2019 году. *Онкоурология*. 2019;15(4):120–125.
<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-4-120-125>
- Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Perrotte P, Shariat SF, Sun M, et al. Tumor size is a determinant of the rate of stage T1 renal cell cancer synchronous metastasis. *J Urol*. 2009 Oct;182(4):1287–1293. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.06.018>
- Linehan WM, Ricketts CJ. The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications. *Nat Rev Urol*. 2019 Sep;16(9):539–552.
<https://doi.org/10.1038/s41585-019-0211-5>
- Qiao Z, Li Y, Lu H, Wang K, Xu W. Expression of tissue levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in renal cell carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2013 Jan 3;11:1. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-1>
- Jiang B, Liu J, Lee MH. Targeting a Designer TIMP-1 to the Cell Surface for Effective MT1-MMP Inhibition: A Potential Role for the Prion Protein in Renal Carcinoma Therapy. *Molecules*. 2019 Jan 11;24(2):255. <https://doi.org/10.3390/molecules24020255>
- Глыбочко П.В., Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Дурнов Д.А., Шахпазян Н.К. Диагностическое значение показателей ангиогенеза при раке почки. *Онкоурология*. 2011;7(3):25–30.
<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2011-7-3-25-30>
- Тарасенко А.И., Россоловский А.Н., Березинец О.Л., Понукалин А.Н., Медведева А.В., Захарова Н.Б. Экспрессия биомаркеров почечного повреждения и иммуногистохимическая детекция онкогенеза при хирургическом лечении почечно-клеточного рака. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(3):420–426.
- Chen Y, Lu H, Tao D, Fan M, Zhuang Q, Xing Z, et al. Membrane type-2 matrix metalloproteinases improve the progression of renal cell cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(10):10618–10626.
- Di Carlo A. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and their complex MMP-9/NGAL in sera and urine of patients with kidney tumors. *Oncol Lett*. 2013 May;5(5):1677–1681.
<https://doi.org/10.3892/ol.2013.1252>
- Черданцева Т.М., Бобров И.П., Варламов С.В., Мяделец М.Н., Климачев И.В., Авдалян А.М. и др. Прогностическое значение исследования матриксной металлопротеиназы 9 при почечно-клеточном раке. *Онкоурология*. 2018;14(3):17–24. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-3-17-24>
- Wu D, Pan H, Zhou Y, Zhou J, Fan Y, Qu P. microRNA-133b downregulation and inhibition of cell proliferation, migration and invasion by targeting matrix metalloproteinase-9 in renal cell carcinoma. *Mol Med Rep*. 2014 Jun;9(6):2491–2498.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2116>
- Kawata N, Nagane Y, Hirakata H, Ichinose T, Okada Y, Yamaguchi K, et al. Significant relationship of matrix metalloproteinase 9 with nuclear grade and prognostic impact of tissue inhibitor of metalloproteinase 2 for incidental clear cell renal cell carcinoma. *Urology*. 2007 Jun;69(6):1049–1053.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.02.044>
- Коган М.И., Ахохов З.М., Гусев А.А., Пасечник Д.Г. Молекулярно – биологические факторы прогнозирования течения почечно-клеточного рака (обзор литературы). *Онкоурология*. 2016;12(3):45–51.
<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-3-45-51>
- Liu X, Huang X, Zhao P, Zhang P. Survival benefit of nephron-sparing surgery for patients with pT1b renal cell carcinoma: A population-based study. *Oncol Lett*. 2020 Jan;19(1):498–504.
<https://doi.org/10.3892/ol.2019.11065>
- Баньра О.Б., Строй А.А., Шуляк А.В. Маркеры опухолевого роста в диагностике рака почки. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2011;4:72–88.
- Lin H, Pan J, Zhang F, Huang B, Chen X, Zhuang J, et al. Matrix metalloproteinase-9 is required for vasculogenic mimicry by clear cell renal carcinoma cells. *Urol Oncol*. 2015 Apr;33(4):168.e9–168.e16. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.12.007>
- Miyake H, Nishikawa M, Tei H, Furukawa J, Harada K, Fujisawa M. Significance of circulating matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of metalloproteinases-2 ratio as a predictor of disease progression in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib. *Urol Oncol*. 2014 Jul;32(5):584–588.
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.01.016>
- Chan Y-C, Chen C-W, Chan M-H, Chang Y-C, Chang W-M, Chi L-H, et al. MMP2-sensing up-conversion nanoparticle for fluorescence biosensing in head and neck cancer cells. *Biosens Bioelectron*. 2016 Jun 15;80:131–139.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.01.049>
- Chen Q, Zhao X, Zhang H, Yuan H, Zhu M, Sun Q, et al. MiR-130b suppresses prostate cancer metastasis through down-regu-

lation of MMP2. *Mol Carcinog.* 2015 Nov;54(11):1292–1300. <https://doi.org/10.1002/mc.22204>

26. Chen Y, Lu H, Tao D, Fan M, Zhuang Q, Xing Z, et al. Membrane type-2 matrix metalloproteinases improve the progression of renal cell cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017;10(10):10618–10626.

27. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016 Feb 1;97:4–27. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001>

28. Kallakury BV, Karikehalli S, Haholu A, Sheehan CE, Azumi N, Ross JS. Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 correlate with poor prognostic variables in renal cell carcinoma. *Clin*

Cancer Res. 2001 Oct;7(10):3113–3119.

29. Герштейн Е.С., Муштенко В.В., Короткова Е.А., Бежанова С.Д., Морозов А.А., Алферов А.А. и др. Матриксные металлопротеиназы-2, 7, 8, 9 и их тканевой ингибитор 1-го типа в сыворотке крови больных раком почки: клинико-морфологические корреляции. *Альманах клинической медицины.* 2017;45(2):94–101.

<https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-2-94-101>

30. Ellis RJ. Chronic kidney disease after nephrectomy: a clinically-significant entity? *Transl Androl Urol.* 2019 May;8(Suppl 2):S166–S174. <https://doi.org/10.21037/tau.2018.10.13>

References

1. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet.* 2016 Feb 27;387(10021):894–906.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00046-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00046-X)

2. Rubtsova NA, Kryaneva EV, Golbits AB, Alekseev BY, Kostin AA, Kaprin AD. The R.E.N.A.L. nephrometry score in radiologist's practice. *Cancer Urology.* 2020;16(4):17–31. (In Russian).

<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-17-31>

3. Ran L, Liang J, Deng X, Wu J. miRNAs in Prediction of Prognosis in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4832931. <https://doi.org/10.1155/2017/4832931>

4. Xu C-L, Chen L, Li D, Chen F-T, Sha M-L, Shao Y. Acyl-CoA Thioesterase 8 and 11 as Novel Biomarkers for Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Front Genet.* 2020;11:594969.

<https://doi.org/10.3389/fgene.2020.594969>

5. Teng J, Gao Y, Chen M, Wang K, Cui X, Liu Y, et al. Prognostic value of clinical and pathological factors for surgically treated localized clear cell renal cell carcinoma. *Chin Med J.* 2014;127(9):1640–1644.

6. Gershtein ES, Naberezhnov DS, Alferov AA, Bezhanova SD, Frolova NF, Matveev VB, et al. Clinical implication of kidney injury molecule (KIM-1) in blood plasma of renal-cell cancer patients. *Cancer Urology.* 2020;16(4):39–47. (In Russian).

<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-39-47>

7. Evsyukova OI, Matveev VB. Renal cell carcinoma: what's new in 2019. *Cancer Urology.* 2019;15(4):120–125. (In Russian).

<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-4-120-125>

8. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Perrotte P, Shariat SF, Sun M, et al. Tumor size is a determinant of the rate of stage T1 renal cell cancer synchronous metastasis. *J Urol.* 2009 Oct;182(4):1287–1293. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.06.018>

9. Linehan WM, Ricketts CJ. The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications. *Nat Rev Urol.* 2019 Sep;16(9):539–552. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0211-5>

10. Qiao Z, Li Y, Lu H, Wang K, Xu W. Expression of tissue levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in renal cell carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2013 Jan 3;11:1. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-1>

11. Jiang B, Liu J, Lee MH. Targeting a Designer TIMP-1 to the Cell Surface for Effective MT1-MMP Inhibition: A Potential Role for the Prion Protein in Renal Carcinoma Therapy. *Molecules.* 2019 Jan 11;24(2):255. <https://doi.org/10.3390/molecules24020255>

12. Glybochko PV, Zacharova NB, Ponukalin AN, Durnov DA, Shachpazyan NK. Diagnostic value of angiogenesis rates in renal-cell carcinoma. *Cancer Urology.* 2011;7(3):25–30. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2011-7-3-25-30>

13. Tarasenko AI, Napsheva AM, Berezinetz OL, Ponukalin AN, Medvedeva AV, Zakharova NB. Biomarkers of renal damage and immunohistochemical detection of oncogenesis in the surgical treatment of renal cell carcinoma. *Saratov Scientific and Medical Journal.* 2018;14(3):420–426. (In Russian).

14. Chen Y, Lu H, Tao D, Fan M, Zhuang Q, Xing Z, et al. Membrane type-2 matrix metalloproteinases improve the progression of renal cell cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017;10(10):10618–10626.

15. Di Carlo A. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and their complex MMP-9/NGAL in sera and urine of patients with kidney tumors. *Oncol Lett.* 2013 May;5(5):1677–1681.

<https://doi.org/10.3892/ol.2013.1252>

16. Cherdantseva TM, Bobrov IP, Varlamov SV, Myadelets MN, Klimachev IV, Avdalyan AM, et al. Prognostic value of matrix metalloproteinase 9 in renal cell carcinoma. *Cancer Urology.* 2018;14(3):17–24. (In Russian).

<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-3-17-24>

17. Wu D, Pan H, Zhou Y, Zhou J, Fan Y, Qu P. microRNA-133b downregulation and inhibition of cell proliferation, migration and invasion by targeting matrix metalloproteinase-9 in renal cell carcinoma. *Mol Med Rep.* 2014 Jun;9(6):2491–2498.

<https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2116>

18. Kawata N, Nagane Y, Hirakata H, Ichinose T, Okada Y, Yamaguchi K, et al. Significant relationship of matrix metalloproteinase 9 with nuclear grade and prognostic impact of tissue inhibitor of metalloproteinase 2 for incidental clear cell renal cell carcinoma. *Urology.* 2007 Jun;69(6):1049–1053.

<https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.02.044>

19. Kogan MI, Akhokhov ZM, Gusev AA, Pasechnik DG. Biomolecular prognostic factors in renal cell carcinoma: a literature review. *Cancer Urology.* 2016;12(3):45–51. (In Russian).

<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-3-45-51>

20. Liu X, Huang X, Zhao P, Zhang P. Survival benefit of nephron-sparing surgery for patients with pT1b renal cell carcinoma: A population-based study. *Oncol Lett.* 2020 Jan;19(1):498–504. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11065>

21. Banyra OB, Stroy AA, Shulyak AV. Markers of tumor growth in the diagnosis of kidney cancer. *Experimental and Clinical Urology*. 2011;4:72–88. (In Russian).
22. Lin H, Pan J, Zhang F, Huang B, Chen X, Zhuang J, et al. Matrix metalloproteinase-9 is required for vasculogenic mimicry by clear cell renal carcinoma cells. *Urol Oncol*. 2015 Apr;33(4):168.e9-168.e16. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.12.007>
23. Miyake H, Nishikawa M, Tei H, Furukawa J, Harada K, Fujisawa M. Significance of circulating matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of metalloproteinases-2 ratio as a predictor of disease progression in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib. *Urol Oncol*. 2014 Jul;32(5):584–588. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.01.016>
24. Chan Y-C, Chen C-W, Chan M-H, Chang Y-C, Chang W-M, Chi L-H, et al. MMP2-sensing up-conversion nanoparticle for fluorescence biosensing in head and neck cancer cells. *Biosens Bioelectron*. 2016 Jun 15;80:131–139. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.01.049>
25. Chen Q, Zhao X, Zhang H, Yuan H, Zhu M, Sun Q, et al. MiR-130b suppresses prostate cancer metastasis through down-regulation of MMP2. *Mol Carcinog*. 2015 Nov;54(11):1292–1300. <https://doi.org/10.1002/mc.22204>
26. Chen Y, Lu H, Tao D, Fan M, Zhuang Q, Xing Z, et al. Membrane type-2 matrix metalloproteinases improve the progression of renal cell cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(10):10618–10626.
27. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016 Feb 1;97:4–27. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001>
28. Kallakury BV, Karikehalli S, Haholu A, Sheehan CE, Azumi N, Ross JS. Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 correlate with poor prognostic variables in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2001 Oct;7(10):3113–3119.
29. Gershtein ES, Mushtenko VV, Korotkova EA, Bezhanova SD, Morozov AA, Alferov AA, et al. Matrix metalloproteinases 2, 7, 8, 9 and their type 1 tissue inhibitor in serum of renal cancer patients: clinical and pathologic correlations. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(2):94–101. (In Russian). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-2-94-101>
30. Ellis RJ. Chronic kidney disease after nephrectomy: a clinically-significant entity? *Transl Androl Urol*. 2019 May;8(Suppl 2):S166–S174. <https://doi.org/10.21037/tau.2018.10.13>

Информация об авторах:

Тарасенко Артём Игоревич – к.м.н., заместитель директора по инновационному развитию Института урологии и репродуктивного здоровья ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>, SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646, Scopus Author ID: 57199647114

Росоловский Антон Николаевич* – д.м.н., заместитель директора, доцент кафедры урологии НИИ фундаментальной и клинической урологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9810-4363>, SPIN: 4622-7095, AuthorID: 665930, ResearcherID: AAD-4866-2021, Scopus Author ID: 57203353149

Березинец Оксана Леонидовна – к.м.н., старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической урологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1053-2874>, SPIN: 9793-7772, AuthorID: 759235, ResearcherID: AAD-4898-2021, Scopus Author ID: 36665823100

Дурнов Денис Андреевич – к.м.н., научный сотрудник, старший преподаватель кафедры урологии НИИ фундаментальной и клинической урологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6182-8309>, SPIN: 2982-9407, AuthorID: 661959, ResearcherID: AAD-9225-2021, Scopus Author ID: 57213835360

Попыхова Эра Борисовна – к.б.н., старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7662-4755>, SPIN: 7810-3930, AuthorID: 183855, ResearcherID: AAJ-1671-2021, Scopus Author ID: 8921536200

Попков Владимир Михайлович – д.м.н., профессор, директор, заведующий кафедрой урологии НИИ фундаментальной и клинической урологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2876-9607>, SPIN: 1108-9594, AuthorID: 412990, ResearcherID: U-8782-2017, Scopus Author ID: 15761044900

Information about authors:

Artem I. Tarasenko – Cand. Sci. (Med.), deputy director for Innovative development of the Institute of Urology and Reproductive Health I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>, SPIN: 7456-4963, ResearcherID: 4322161, Scopus Author ID: 57199647114

Anton N. Rossolovskiy* – Dr. Sci. (Med.), deputy director, associate professor of the department of Urology, Research Institute of Fundamental and Clinical Urology Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky, Saratov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9810-4363>, SPIN: 4622-7095, AuthorID: 665930, ResearcherID: AAD-4866-2021, Scopus Author ID: 57203353149

Oksana L. Berezinets – Cand. Sci. (Med.), senior researcher at the Research Institute of Fundamental and Clinical Urology Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky, Saratov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1053-2874>, SPIN: 9793-7772, AuthorID: 759235, ResearcherID: AAD-4898-2021, Scopus Author ID: 36665823100

Denis A. Durnov – Cand. Sci. (Med.), researcher, senior lecturer, department of urology, Research Institute of Fundamental and Clinical Urology Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky, Saratov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6182-8309>, SPIN: 2982-9407, AuthorID: 661959, ResearcherID: AAD-9225-2021, Scopus Author ID: 57213835360

Era B. Popyhova – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher at the Central Research Laboratory Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky, Saratov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7662-4755>, SPIN: 7810-3930, AuthorID: 183855, ResearcherID: AAJ-1671-2021, Scopus Author ID: 8921536200

Vladimir M. Popkov – Dr. Sci. (Med.), professor, director, head of the department of urology at the Research Institute of Fundamental and Clinical Urology Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky, Saratov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2876-9607>, SPIN: 1108-9594, AuthorID: 412990, ResearcherID: U-8782-2017, Scopus Author ID: 15761044900



ЦИСТАТИН С КАК ПРЕДИКТОР ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

А.И.Тарасенко^{1*}, В.Н.Павлов², И.Р.Кабилов², А.В.Алексеев², М.Ф.Урманцев²

1. ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
2. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, Российская Федерация, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Цель исследования. Выявить ассоциацию концентрации uCys-C и sCys-C с возникновением острого почечного повреждения (ОПП) и неблагоприятными исходами у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию (РЦЭ).

Пациенты и методы. В этом проспективном исследовании уровни uCys-C и sCys-C были измерены в течение первой недели после перенесенной РЦЭ в гетерогенной группе пациентов, перенесших РЦЭ ($n=186$), средний возраст $59,5 \pm 11,4$ лет. Период наблюдения пациентов составил 6 месяцев. Диагностика ОПП, развившегося в течение первой недели после оперативного лечения, была основана на критериях KDIGO.

Результаты. Из 186 обследованных пациентов у 43 (23,1 %) развилась ОПП по общепризнанным критериям. За период наблюдения ни одному пациенту не потребовалась заместительная почечная терапия. Пациенты с ОПП имели более продолжительный период госпитализации ($22,4 \pm 22,9$ против $13,0 \pm 4,1$). Уровни sCys-C были значимо связаны с возникновением ОПП и ХБП в отдаленном послеоперационном периоде и имели площадь под кривой ROC 0,76 и 0,81, соответственно, для прогнозирования тяжелых исходов. При оптимальном пороговом значении 161,17 нг/мл sCys-C показал чувствительность 65 % и специфичность 58 % для прогнозирования возникновения ОПП. Наибольший рост концентрации sCys-C выявлен через 6-12 часов после операции с последующим снижением в отдаленные сроки наблюдения.

Заключение. Пиковый уровни sCys-C связаны с ОПП и независимо служат для прогнозирования развития ОПП у пациентов после РЦЭ и возникновения хронической болезни почек в течение 6 месяцев.

Ключевые слова:

острое повреждение почек, неблагоприятные исходы, хроническая болезнь почек, субклиническое острое повреждение почек, маркеры тубулярной дисфункции, цистатин С в моче и сыворотке крови, креатинин сыворотки крови.

Для цитирования

Тарасенко А.И., Павлов В.Н., Кабилов И.Р., Алексеев А.В., Урманцев М.Ф. Цистатин С как предиктор острого почечного повреждения после радикального хирургического лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(2): 75-82. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-7>

Для корреспонденции

Тарасенко Артем Игоревич – к.м.н., заместитель директора по инновационному развитию Института урологии и репродуктивного здоровья ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: tar-art@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>

SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646

Scopus Author ID: 57199647114

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 10.03.2021, Рецензия (1) 05.04.2021, Рецензия (2) 16.04.2021, Опубликовано 21.06.2021

CYSTATIN C AS A PREDICTOR OF ACUTE RENAL DAMAGE AFTER RADICAL SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

A.I.Tarasenko^{1*}, V.N.Pavlov², I.R.Kabirov², A.V.Alekseev², M.F.Urmantsev²

1. I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

2. Bashkir State Medical University, 3 Lenina str., Ufa 450008, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To assess the clinical and prognostic significance of serum and urinary cystatin C (uCys-C and sCys-C) in patients undergoing radical cystectomy (RC) in relation to AKI.

Patients and methods. In this prospective study, uCys-C and sCys-C levels were measured during the first week after undergoing RC in a heterogeneous group of patients undergoing RC ($n=186$), mean age 59.5 ± 11.4 years. The observation period of the patients was 6 months. The diagnosis of AKI that developed within the first week after surgery was based on the KDIGO criteria.

Results. Of the 186 examined patients, 43 developed AKI according to generally accepted criteria. During the follow-up period, no patient required renal replacement therapy. AKI patients had a longer hospital stay (22.4 ± 22.9 versus 13.0 ± 4.1). The sCys-C levels were significantly associated with the occurrence of AKI and CKD in the long-term postoperative period and had an area under the ROC curve of 0.76 and 0.81, respectively, for predicting severe outcomes. At an optimal cut-off value of 161.17 ng/ml, sCys-C showed a sensitivity of 65 % and a specificity of 58 % for predicting AKI. The greatest increase in the concentration of sCys-C was detected 6-12 hours after surgery, followed by a decrease in the long-term follow-up.

Conclusion. Peak sCys-C levels are associated with AKI and independently predict the development of AKI in patients after RC and the onset of CKD within 6 months.

Keywords:

acute kidney injury, adverse outcomes, chronic kidney disease, markers of tubular dysfunction, urine and serum cystatin C, serum creatinine.

For citation

Tarasenko A.I., Pavlov V.N., Kabirov I.R., Alekseev A.V., Urmantsev M.F. Cystatin C as a predictor of acute renal damage after radical surgical treatment in patients with muscle-invasive bladder cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(2): 75-82. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-7>

For correspondence

Artem I. Tarasenko – Cand. Sci. (Med.), deputy director for Innovative development of the Institute of Urology and Reproductive Health I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation.

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

E-mail: tar-art@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>

SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646

Scopus Author ID: 57199647114

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 10.03.2021, Review (1) 05.04.2021, Review (2) 16.04.2021, Published 21.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) – частое заболевание с высоким риском смерти. Стандартные показатели, используемые для определения и мониторинга прогрессирования ОПП, такие как уровни креатинина в сыворотке и азота мочевины крови, нечувствительны, неспецифичны и имеют принципиальные изменения только после значительного повреждения почек и, затем, с выраженной временной задержкой, которая препятствует своевременному принятию решений в лечении послеоперационных осложнений [1-3].

Предыдущие исследования показали, что диагноз клинического ОПП (согласно критериям KDIGO) задерживается по крайней мере на 24-48 часов по сравнению с диагностикой состояния, выявленного с использованием новых почечных биомаркеров повреждения канальцев, таких как липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (NGAL) [4, 5], интерлейкин-18 (IL-18) [6], молекула повреждения почек-1 (Kim-1) [7]. Таким образом, возникают вопросы относительно того, можно ли диагностировать ОПП при отсутствии классических признаков клинического ОПП и является ли состояние субклинического ОПП, определяемое биомаркерами повреждения в отсутствии олигурии или повышенного уровня сывороточного креатина (sCr), клинически значимым.

Цистатин С (Cys-C), белок массой 13 кДа, который свободно фильтруется, полностью реабсорбируется и катаболизируется в проксимальных канальцах и поэтому обычно не обнаруживается в моче. Повышенный уровень Cys-C в моче (uCys-C) может отражать повреждение и нарушение функции почечных канальцев [8]. Концентрация uCys-C используется для диагностики ОПП у пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ) в качестве предиктора вероятности летального исхода у пациентов после кардиоваскулярных операций [9]. Наши предыдущие исследования показали, что uCys-C ассоциирован с ОПП и является независимым прогнозом ОПП у пациентов, перенесших резекцию почки [10].

Цель исследования: выявить ассоциацию концентрации uCys-C и sCys-C с возникновением ОПП и неблагоприятными исходами у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию (РЦЭ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено Этическим советом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией. В исследуемых группах после подписания информированного согласия 186 пациентам выполнена плановая РЦЭ (127 – мужчин (68,3 %), 59 женщин (31,7 %); средний воз-

раст $59,5 \pm 11,4$ лет). Пациенты с исходной оценочной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м², пациенты, находящиеся на поддерживающей заместительной почечной терапии (ЗПТ) или с ОПП до операции, были исключены из исследования. Период наблюдения пациентов составил 6 месяцев после операции.

В соответствии с задачами все пациенты исследования были разделены на 2 группы по наличию или отсутствию признаков ОПП в соответствии критериям KDIGO. Из 186 пациентов у 43 (23,1 %) зарегистрировано ОПП в течение первой недели после проведенной РЦЭ. После оценки уровня uCys-C и sCys-C в группе с доказанным ОПП рассчитаны оптимальные пороговые значения показателей для выявления ОПП на более ранних сроках.

Межгрупповому сравнению были подвергнуты периоперационные результаты, включая длительность пребывания в стационаре и снижение СКФ через 6 месяцев. Неблагоприятным исходом лечения для пациентов считалось развитие послеоперационного ОПП и снижение СКФ через 6 месяцев после операции.

Образцы мочи и крови для определения уровня Cys-C после центрифугирования хранились при температуре -80°C и подвергались однократной разморозке. Содержание маркеров ОПП исследовали методом ИФА: цистатин С (BioVendor, Чехия). Оценка функции почек проводилась путем измерения sCr, sCys-C и uCys-C. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле CKD-EPI.

Для статистического анализа использовалось программное обеспечение SPSS Statistics. Сравнительный межгрупповой анализ проводился с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни для числовых данных, а также критерия χ^2 или точного критерия Фишера для категориальных данных. Для проверки диагностической эффективности NGAL в моче для развития клинического ОПП был выполнен анализ Receiver operating characteristic (ROC). Мы провели многомерный логистический регрессионный анализ для выявления факторов риска развития клинического ОПП и множественный линейный регрессионный анализ для определения предикторов степени снижения СКФ через 6 мес. после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 186 обследованных пациентов у 43 (23,1) развилась ОПП в соответствии общепризнанными критериями: 26 (60,5 %) на 1-й стадии KDIGO, 14 (32,6 %) на 2-й стадии и 3 (6,9 %) на 3-й стадии. Стоит отметить, что за период наблюдения ни одному пациенту не потребовалась заместительная почечная терапия

Клиническая характеристика пациентов представлены в табл. 1.

Пациенты с ОПП в среднем на 6,7 суток имели более продолжительный период госпитализации ($22,4 \pm 22,9$ против $13,0 \pm 4,1$).

Динамика изменения маркеров ОПП представлена в табл. 2 и 3.

Концентрация sCys-C существенно не изменилась в сравнении с исходным уровнем при измерении

в первые сутки после проведенной РЦЭ у пациентов обеих групп. При измерении на 3 сутки после операции концентрация sCys-C существенно повысилась у пациентов обеих групп со статистически значимыми межгрупповыми различиями. В группе пациентов без признаков ОПП наблюдалось повышение уровней sCys-C ($149,3 \pm 19,1$ нг/мл), за которым следовало снижение к базальному уровню на 7 сутки ($117,6 \pm 11,43$ нг/л).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients

	С признаками ОПП, n (%), (n=43) / With signs of AKI, n (%), (n=43)	Без признаков ОПП, n (%), (n=143) / No signs of AKI, n (%), (n=143)	p-value
Пациенты мужского пола / Male patients	26 (60,4)	64 (51,1)	0,067
Возраст / Age	$65,06 \pm 0,39$	$55,43 \pm 13,47$	0,042
Гипертоническая болезнь / Hypertension	18 (41,9)	41 (45,6)	0,015
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	12 (27,9)	15 (16,7)	0,08
ХОБЛ / COPD	7 (16,3)	19 (21,1)	0,048
ИМТ>40 / BMI>40	11 (25,6)	13 (14,4)	0,065
Курение / Smoking	28 (65,1)	65 (72,2)	0,017
Продолжительность госпитализации, дни / Duration of hospitalization, days	$22,4 \pm 22,9$	$13,0 \pm 4,1$	0,018

Таблица 2. Динамика изменения концентрации цистатина С (Cys-C) в сыворотке крови и моче
Table 2. Dynamics of changes in the concentration of cystatin C (Cys-C) in blood serum and urine

Cys-C (нг/мл) / Cys-Cv (ng/ml)		Пациенты с признаками ОПП (43) / Patients with AKI symptoms (43)	Пациенты без признаков ОПП (143) / Patients without AKI symptoms (143)	p-value
Сыворотка крови / Blood serum	До операции / Before surgery	$124,0 \pm 13,7$	$118,4 \pm 16,32$	0,09
	24 ч. после операции / 24 h. after surgery	$112,6 \pm 16,5$	$108,9 \pm 19,7$	0,08
	3 сутки / 3 days	$175,0 \pm 16,63$	$149,3 \pm 19,1$	0,013
	7 сутки / 7 days	$195,8 \pm 27,11$	$117,6 \pm 11,43$	0,009
	30 сутки / 30 days	$119,6 \pm 12,43$	$103,9 \pm 23,3$	0,073
Моча / Urine	До операции / before surgery	$264,1 \pm 22,6$	$273,2 \pm 18,1$	0,08
	6 ч. / 6 h.	$288,2 \pm 36,4$	$268,3 \pm 112,1$	0,077
	12 ч. / 12 h.	$326,2 \pm 21,6$	$288,8 \pm 64,4$	0,067
	24 ч. / 24 h.	$217,3 \pm 98,2$	$196 \pm 70,5$	0,058
	3 сутки / 3 days	$107 \pm 23,8$	$101 \pm 28,2$	0,304
	7 сутки / 7 days	$135 \pm 34,0$	$122 \pm 24,5$	0,084
	30 сутки / 30 days	$111,7 \pm 36,3$	$99 \pm 48,13$	0,097

Статистически значимых изменений концентраций uCys-C и межгрупповых различий в зависимости от времени забора проб не выявлено ($p>0,05$)

Наибольший рост концентрации sCys-C выявлен через 6-12 часов после операции с последующим снижением в отдаленные сроки наблюдения.

Площадь под кривой ROC для sCys-C при прогнозировании клинически значимого ОПП составила 0,613

(пороговое значение 161,17 нг/мл, чувствительность 65 % и специфичность 58 %; рис. 1).

Анализ динамики изменения sCr на различных этапах послеоперационного периода показал статистически значительные межгрупповые различия на 7-ые сутки, что существенно отдалит в клинической практике диагностику ОПП согласно классическим критериям и соответ-

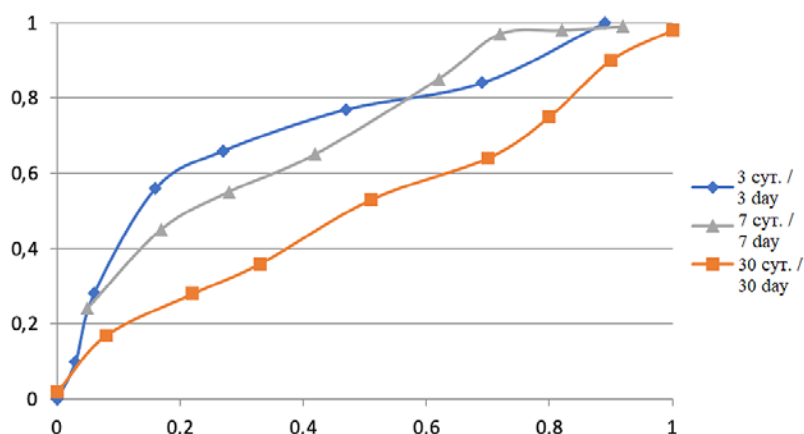


Рис. 1. Кривая ROC мочевого для диагностики клинического ОПП.

Fig. 1. Urinary ROC curve for the diagnosis of clinical AKI.

Таблица 3. Динамика изменения креатинина сыворотки крови
Table 3. Blood serum creatinine dynamics

Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, mcmol/l		Пациенты с признаками ОПП (43) / Patients with AKI symptoms (43)	Пациенты без признаков ОПП (143) / Patients without AKI symptoms (143)	p-value
Сыворотка крови / Blood serum	До операции / Before surgery	96,17±23,9	84,48±24,01	0,09
	24 ч. после операции / 24 h. After surgery	98,35±11,7	84,79±22,17	0,077
	3 сутки / 3 days	101,38±14,2	89,84±4,94	0,064
	7 сутки / 7 days	144,65±27,1	97,56±15,16	0,012
	30 сутки / 30 days	99,54±13,8	84,13±14,1	0,071

Таблица 4. Динамика изменения СКФ в раннем и отдаленном послеоперационном периоде
Table 4. Dynamics of GFR changes in the early and long-term postoperative period

СКФ / GFR	С признаками ОПП (n=43) / Patients with AKI symptoms (n=43)	Без признаков ОПП (n=143) / Patients without AKI symptoms (n=143)	p-value
За 1 сутки до операции / the day before the surgery	74,94±25,41	75,46±20,68	0,090
12 сутки / 12 days	77,32±18,71	78,78±24,99	0,089
1 месяц / 1 month	58,22±15,33	75,79±19,40	0,065
3 месяца / 3 months	52,87±16,21	79,87±14,82	0,014
6 месяцев / 6 months	54,77±15,84	78,97±16,88	0,009

ствующее проведение профилактических мероприятий.

СКФ у пациентов с клиническими признаками ОПП снизилась по истечению 3 месяцев с момента операции со статистически значимыми различиями по сравнению с группой без признаков ОПП, несмотря на отсутствие значимых различий с группой без признаков ОПП при выписке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выполнение расширенных оперативных вмешательств является основной причиной возникновения ОПП у госпитализированных пациентов и составляет до 40 % случаев ОПП в стационаре [11-13].

Настоящее исследование проведено на относительно небольшой популяции пациентов, имеющих рак мочевого пузыря, для оценки связи между показателями секреторной функции почек и неблагоприятными исходами после перенесенного радикального хирургического лечения.

Из 186 случаев у 43 пациентов с признаками ОПП мы обнаружили значительное увеличение sCys-C во время госпитализации, а также снижение секреторной функции почек в период от 3 до 6 мес. после операции по сравнению с контрольной группой. Уровни концентраций uCys-C проявили лишь умеренное колебание в пределах диапазонов нормальных значений без статистически значимых межгрупповых различий.

Возникновение ОПП в послеоперационном периоде были связаны с увеличением продолжительности госпитализации и повышенным риском неблагоприятных исходов в группе пациентов, имеющих рак мочевого пузыря, что согласуется с многочисленными данными других исследований [14].

Полученные результаты показывают, что sCys-C может использоваться в качестве биомаркера функции почек и могут надежно предсказать риск возникновения ОПП у пациентов с раком мочевого пузыря за 24-48 часов до диагностики по общепризнанным критериям.

Результаты показывают, что пациенты с повышенным уровнем sCys-C в раннем послеоперационном периоде должны находиться под более тщательным наблюдением для принятия ранних мер по профилактике и лечению ОПП.

Несмотря на свои потенциальные преимущества, внедрение Cys-C для стационарного лечения не получило широкого распространения, а исследование концентрации сывороточного креатинина (sCr) является основным критерием оценки функции почек на протяжении десятилетий, несмотря на известные неренальные факторы повышения sCr.

Анализ изменений sCys-C в послеоперационном периоде показал, что у всех больных основной группы на 3 сутки после операции в ответ на перенесенное радикальное хирургическое лечение возникла тубулярная дисфункция, ассоциированная со снижением СКФ в течение 6 мес.. Уровень sCys-C точно отражает фильтрационные способности почек, прогнозируя как снижение СКФ, так и восстановление в группе пациентов после перенесенной РЦЭ, в то время как uCys-C показал лишь умеренное колебание в пределах нормальных диапазонов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов без признаков ОПП по критериям KDIGO повышенная экскреция sCys-C на 3 сутки может предсказывать неблагоприятные исходы, приводящие к возникновению ХБП. Доказано, что уровень sCys-C имеет клиническое значение в диагностике ОПП с показателями чувствительности 65 %, специфичности 58 %, пороговым значением – 161,17 нг/мл. sCys-C может являться надежным сывороточным маркером снижения СКФ и предиктором риска ХБП, однако показатели чувствительности и специфичности метода сопоставимы с sCr. Необходимы дальнейшие рандомизированные и контролируемые клинические испытания, чтобы выяснить, улучшит ли лечение субклинического ОПП клинические исходы в этой популяции.

Повышение уровня sCys-C позволяет прогнозировать ОПП за 24-48 часов до появления диагностического увеличения sCr в ответ на повреждение почек, показывая, что sCys-C может идентифицировать ОПП на более ранних сроках, при котором повреждение почек происходит без развития снижения их функции, в отличие от уровня uCys-C, который в данной категории пациентов не показал статистически значимых отличий и не может применяться как маркер ОПП.

Участие авторов:

Тарасенко А.И., Павлов В.Н., Кабиров И.Р., Алексеев А.В., Урманцев М.Ф. – концепция и дизайн исследования.

Тарасенко А.И., Кабиров И.Р., Алексеев А.В. – написание статьи.

Тарасенко А.И., Павлов В.Н. – утверждение рукописи для публикации.

Authors contribution:

Tarasenko A.I., Pavlov V.N., Kabirov I.R., Alekseev A.V., Urmantsev M.F. – research concept and design.

Tarasenko A.I., Kabirov I.R., Alekseev A.V. – composing the article.

Tarasenko A.I., Pavlov V.N. – approval of the article for publication.

Список литературы

1. Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Apr;14(4):217–230. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.184>
2. Parikh CR, Mansour SG. Perspective on Clinical Application of Biomarkers in AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jun;28(6):1677–1685. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016101127>
3. Malhotra R, Siew ED. Biomarkers for the Early Detection and Prognosis of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jan 6;12(1):149–173. <https://doi.org/10.2215/CJN.01300216>
4. Zhang J, Han J, Liu J, Liang B, Wang X, Wang C. Clinical significance of novel biomarker NGAL in early diagnosis of acute renal injury. *Exp Ther Med*. 2017 Nov;14(5):5017–5021. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5150>
5. Buonafina M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2018 May 16;132(9):909–923. <https://doi.org/10.1042/CS20171592>
6. Chen Y-T, Jenq C-C, Hsu C-K, Yu Y-C, Chang C-H, Fan P-C, et al. Acute kidney disease and acute kidney injury biomarkers in coronary care unit patients. *BMC Nephrol*. 2020 Jun 1;21(1):207. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01872-z>
7. Zdziechowska M, Gluba-Brzózka A, Poliwczyk AR, Franczyk B, Kidawa M, Zielinska M, et al. Serum NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP: new biomarkers in the diagnostics of acute kidney injury (AKI) following invasive cardiology procedures. *Int Urol Nephrol*. 2020 Nov;52(11):2135–2143. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02530-x>
8. Luft FC. Biomarkers and predicting acute kidney injury. *Acta Physiol (Oxf)*. 2021 Jan;231(1):e13479. <https://doi.org/10.1111/apha.13479>
9. Engelman DT, Crisafi C, Germain M, Greco B, Nathanson BH, Engelman RM, et al. Using urinary biomarkers to reduce acute

- kidney injury following cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Nov;160(5):1235–1246.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.10.034>
10. Тарасенко А.И., Россоловский А.Н., Березинец О.Л., Понукалин А.Н., Медведева А.В., Захарова Н.Б. и др. Экспрессия биомаркеров почечного повреждения и иммуногистохимическая детекция онкогенеза при хирургическом лечении почечно-клеточного рака. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(3):420–426.
11. Тарасенко А.И., Пушкарёв А.М., Кондратенко Я.В., Галимзянов В.З., Алексеев А.В., Боярко А.В. и др. Диагностика острого почечного повреждения после оперативного лечения инвазивного рака мочевого пузыря. *Уральский медицинский журнал*. 2017;3(147):85–89.
12. Кит О.И., Ушакова Н.Д., Димитриади С.Н., Величко А.В., Розенко Д.А. Франциянц Е.М. Активность гуморальных систем и уровень биомаркеров острого повреждения почек при локализованном почечно-клеточном раке. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(4):614–619. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14153>
13. Авдошина С.В., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А., Кобалава Ж.Д. Значение биомаркеров в диагностике и определении прогноза острого почечного повреждения у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2013;(2):92–95.
14. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А. Цистатин С как маркер хронической болезни почек. *Терапия*. 2019;5(4(30)):57–62. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.4.57-62>

References

1. Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Apr;14(4):217–230. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.184>
2. Parikh CR, Mansour SG. Perspective on Clinical Application of Biomarkers in AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jun;28(6):1677–1685. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016101127>
3. Malhotra R, Siew ED. Biomarkers for the Early Detection and Prognosis of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jan 6;12(1):149–173. <https://doi.org/10.2215/CJN.01300216>
4. Zhang J, Han J, Liu J, Liang B, Wang X, Wang C. Clinical significance of novel biomarker NGAL in early diagnosis of acute renal injury. *Exp Ther Med*. 2017 Nov;14(5):5017–5021. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5150>
5. Buonafina M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2018 May 16;132(9):909–923. <https://doi.org/10.1042/CS20171592>
6. Chen Y-T, Jenq C-C, Hsu C-K, Yu Y-C, Chang C-H, Fan P-C, et al. Acute kidney disease and acute kidney injury biomarkers in

- coronary care unit patients. *BMC Nephrol*. 2020 Jun 1;21(1):207. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01872-z>
7. Zdziechowska M, Gluba-Brzózka A, Poliwczyk AR, Franczyk B, Kidawa M, Zielinska M, et al. Serum NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP: new biomarkers in the diagnostics of acute kidney injury (AKI) following invasive cardiology procedures. *Int Urol Nephrol*. 2020 Nov;52(11):2135–2143. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02530-x>
8. Luft FC. Biomarkers and predicting acute kidney injury. *Acta Physiol (Oxf)*. 2021 Jan;231(1):e13479. <https://doi.org/10.1111/apha.13479>
9. Engelman DT, Crisafi C, Germain M, Greco B, Nathanson BH, Engelman RM, et al. Using urinary biomarkers to reduce acute kidney injury following cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Nov;160(5):1235–1246.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.10.034>
10. Tarasenko AI, Napsheva AM, Berezinetz OL, Ponukalin AN, Medvedeva AV, Zakharova NB, et al. Biomarkers of renal damage and immunohistochemical detection of oncogenesis in the

surgical treatment of renal cell carcinoma. *Saratov Scientific and Medical Journal*. 2018;14(3):420–426. (In Russian).

11. Tarasenko AI, Pushkaryev AM, Kondratenko YaV, Galimzyanov VZ, Alekseyev AV, Boyarko AV, et al. Diagnostics of acute kidney injury after surgery for invasive urinary bladder cancer. *Ural Medical Journal*. 2017;3(147):85–89. (In Russian).

12. Kit OI, Ushakova ND, Dimitriadi SN, Velichko AV, Rozenko DA, Frantsiyants EM. Humoral systems activity and biomarkers of acute kidney injuries levels in localised renal cell cancer. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2019;14(4):614–619. (In Russian).

<https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14153>

13. Avdoshina S.V., Villevalde S.V., Efremovtseva M.A., Kobalava Zh.D. Value biomarker diagnosis and prediction of acute renal damage in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine*. 2013;(2):92–95. (In Russian).

14. Murkamilov IT, Aitbaev KA, Fomin VV, Murkamilova ZhA. Cystatin C as a marker of chronic kidney disease. *Therapy*. 2019;5(4(30)):57–62. (In Russian).

<https://doi.org/10.18565/therapy.2019.4.57-62>

Информация об авторах:

Тарасенко Артем Игоревич* – к.м.н., заместитель директора по инновационному развитию Института урологии и репродуктивного здоровья ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>, SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646, Scopus Author ID: 57199647114

Павлов Валентин Николаевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>, SPIN: 2799-6268, AuthorID: 666803, ResearcherID: V-8556-2017, Scopus Author ID: 8391101300

Кабиров Ильдар Раифович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9581-8918>, SPIN: 6542-9231, AuthorID: 720886, Scopus Author ID: 56901864600

Алексеев Александр Владимирович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Российская Федерация. SPIN: 1614-2213, AuthorID: 1050946

Урманцев Марат Фаязович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Российская Федерация. SPIN: 3506-7753, AuthorID: 889757

Information about authors:

Artem I. Tarasenko* – Cand. Sci. (Med.), deputy director for Innovative development of the Institute of Urology and Reproductive Health I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>, SPIN: 7456-4963, Scopus Author ID: 57199647114

Valentin N. Pavlov – corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, rector Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>, SPIN: 2799-6268, AuthorID: 666803, ResearcherID: B-8556-2017, V-8556-2017, Scopus Author ID: 8391101300

Ildar R. Kabirov – Cand. Sci. (Med.), associate professor of urology with IAPE course Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9581-8918>, SPIN: 6542-9231, AuthorID: 720886, Scopus Author ID: 56901864600

Aleksandr V. Alekseev – Cand. Sci. (Med.), associate professor of urology with IAPE course Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. SPIN: 1614-2213, AuthorID: 1050946

Marat F. Urmantsev – Cand. Sci. (Med.), associate professor of urology with IAPE course Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. SPIN: 3506-7753, AuthorID: 889757



ПРЕГНАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА

Ю.С.Подиякина*, Д.Б.Кулов, Ж.Т.Амирбекова

НАО «Медицинский университет Караганды», 100008, Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, д. 40

Резюме

Прегнавидарная подготовка является важнейшим компонентом укрепления здоровья матери и ребенка на национальном и международном уровнях. Понятие «уход до зачатия» встречается как в различных рекомендациях Всемирной организации здравоохранения, так и в практических рекомендациях по охране здоровья матери и ребенка. Хотя программы и руководящие принципы могут различаться в зависимости от местных потребностей (эндемичные заболевания, финансовая обеспеченность, уровень образования населения и др.), общая концепция прегнавидарной подготовки присутствует как в развивающихся, так и развитых странах в рамках различных систем здравоохранения и не зависит от политических, культурных или религиозных убеждений. Кроме того, история включения различных стратегий и идеологий по уходу до зачатия в международные программы и политику по охране здоровья матери и ребенка длится уже почти 30 лет, что свидетельствует о долгосрочном признании относительной важности этого подхода в качестве средства оптимизации исходов беременности. Однако в настоящее время существует немалая доля женщин, не знающих о важности подготовки к беременности.

Целью данного обзора было изучение международного опыта в вопросах внедрения прегнавидарной подготовки в практику специалистов практического здравоохранения. Были выделены основные инструменты – мотивированное консультирование и рефлексивная практика. Так как мировым лидером в области здравоохранения по улучшению исходов беременности являются Соединенные Штаты Америки, то источники информации были выбраны из базы данных PubMed и Центров по контролю над заболеваемостью. В представленном обзоре приведены доказательства важности мотивированного консультирования, указаны основные этапы установления доверительных отношений между врачом и женщиной или семейной парой.

Заключение. Правильное прегнавидарное поведение позволит улучшить демографические показатели страны, однако необходима планомерная работа в отношении социальной ответственности супружеских пар и заинтересованности медицинского персонала в качественном мотивированном консультировании.

Ключевые слова:

прегнавидарная подготовка, мотивированное консультирование, рефлексивная практика, здоровая беременность, здоровье семьи, превентивные меры.

Для цитирования

Подиякина Ю.С., Кулов Д.Б., Амирбекова Ж.Т. Прегнавидарная подготовка. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(2): 83-89. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-8>

Для корреспонденции

Подиякина Юлия Сергеевна – докторант школы общественного здравоохранения и биомедицины НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Казахстан.

Адрес: 100008, Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, д. 40

E-mail: podilyakina@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9726-1706>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 02.12.2021, Рецензия (1) 03.04.2021, Рецензия (2) 08.04.2021, Опубликовано 21.06.2021

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-8>

PREGRAVIDARY PREPARATION

Yu.S.Podilyakina*, D.B.Kulov, Zh.T.Amirbekova

Karaganda Medical University, 40 Gogol str., Karaganda 100008, Kazakhstan

Abstract

Preconception care is an essential component of promoting maternal and child health at the national and international levels. The term “preconception care” is found both in various recommendations of the World Health Organization and in practical recommendations for the protection of maternal and child health. Although programs and guidelines may differ depending on local needs (endemic diseases, financial security, educational level of the population, etc.), the general concept of preconception care is present in developing and developed countries within different health systems and does not depend on political, cultural or religious beliefs. In addition, the history of incorporating various preconception strategies and ideologies into international maternal and child health programs and policies spans nearly 30 years, demonstrating the long-term recognition of the relative importance of this approach as a means of optimizing pregnancy outcomes. However, at present there is a large proportion of women who do not know about the importance of preparing for pregnancy.

The purpose of this review was to study international experience in the implementation of preconception care in the practice of practical health care professionals. The main tools were highlighted – motivated counseling and reflective practice. Since the United States of America is the world health leader in improving pregnancy outcomes, the information sources were selected from PubMed and the Centers for Disease Control. This review provides evidence of the importance of motivated counseling, identifies the main stages of establishing a trusting relationship between a doctor and a woman or a married couple.

Conclusions. Correct pregravid behavior will improve the demographic indicators of the country, however, systematic work is needed with regard to the social responsibility of married couples and the interest of medical personnel in high-quality motivated counseling.

Keywords:

preconception care, motivated counseling, reflexive practice, healthy pregnancy, family health, preventive measures.

For citation

Podilyakina Yu.S., Kulov D.B., Amirebekova Zh.T. Pregravidary preparation. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(2): 83-89. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-8>

For correspondence

Yulia S. Podilyakina – doctoral student at the school of public health and biomedicine, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan.

Address: 40 Gogol str., Karaganda 100008, Kazakhstan

E-mail: podilyakina@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9726-1706>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 02.12.2021, Review (1) 03.04.2021, Review (2) 08.04.2021, Published 21.06.2021

Прегравидарная подготовка важна не только для женщин фертильного возраста, но и для членов их семей, поскольку они участвуют в планировании беременности и вносят свои коррективы в прогнозирование результатов. Выделяется как минимум три причины, оправдывающие изменения в здоровье и поведении родителей задолго до планируемой беременности. Во-первых, уклад жизни и привычки женщин и мужчин могут напрямую влиять на здоровье потомков с помощью эпигенетических механизмов. Во-вторых, даже при запланированной беременности женщина узнает о своем положении не на самой ранней стадии. В-третьих, многие виды вредных привычек (например, курение, алкоголь) или поведенческие расстройства (например, высокий или низкий индекс массы тела) чрезвычайно трудно изменить немедленно. И это является предпосылками к важности прегравидарной подготовки.

Целью данного обзора было изучение международного опыта в вопросах внедрения прегравидарной подготовки в практику специалистов практического здравоохранения. С этой целью были выделены основные инструменты практикующих врачей – мотивированное консультирование и рефлексивная практика, которые помогают специалистам в убеждении женщин к осознанному планированию беременности.

Во многих странах политика планирования семьи играет ведущую роль, но может отличаться по ряду показателей, характерных для определенных регионов (эндемичные заболевания, уклад жизни семейных пар, финансовое положение и др.). Мировым лидером в здравоохранении по улучшению показателей исходов беременности являются Соединенные Штаты Америки, поэтому информация была получена из базы данных PubMed и Центров по контролю над заболеваемостью. Международные программы и политики по вопросам охраны здоровья матери и ребенка охватывают почти 30 лет, но зарубежные исследования зачастую показывают, что женщины, которые плохо осведомлены или не знают о важности здоровья до зачатия, с большей вероятностью демонстрируют плохое соблюдение рекомендаций по прегравидарной подготовке [1-3].

В настоящей статье хотелось бы обратить особое внимание на роль врача в формировании качественного подхода при планировании беременности среди супружеских пар фертильного возраста – мотивированное консультирование. Всемирная организация здравоохранения и Американская коллегия акушеров-гинекологов неоднократно рекомендуют проводить прегравидарное консультирование всем женщинам репродуктивного возраста на любом плановом и внеплановом визите к акушеру-гинекологу в том случае, если пациентка не использует надежную контрацепцию либо не против наступления беременности [4-6].

Здоровье является ценным подарком для детей. Для младенцев здоровье до зачатия означает, что их родители предприняли определенные шаги, чтобы выздороветь до наступления беременности. В таком случае дети реже рождаются недоношенными или имеют низкий вес при рождении. У них больше шансов родиться без врожденных дефектов или других инвалидизирующих состояний [7].

Многообещающая будущая жизнь начинается со здорового развития плода и родов. Однако возможность родиться здоровым не предоставляется каждому. В этой связи главной задачей для научных исследований, а также для политики в области здравоохранения, должна стать разработка мероприятий, направленных на создание равных шансов на здоровое рождение. Установлено, что у детей, рожденных при преждевременных родах, более чем в 15 % случаев регистрируются осложнения, которые влияют не только на здоровье и благополучие сразу после родов, но и в период младенчества, детства и последующей жизни [8].

Зарубежные исследования установили, что различия в раннем эмбриональном росте будущего ребенка связаны с прекоцепционной подготовкой матери [9].

Целесообразность мотивированного консультирования обусловлена тем, что прекоцепционное окно – это наиболее ранний чувствительный период человеческого развития, который приходится на 17-56 дни гестации – критический период органогенеза [10]. Как правило, женщины встают на учет на 8-10 неделе беременности, а первые скрининги проводятся на 12-14 неделе.

Пищевые привычки, приводящие к недостатку или избытку витаминов и микроэлементов, поллютантов окружающей среды, изменения уровня гормонов и вызванные этим метаболические нарушения, вызывают мультифакториальные заболевания (сахарный диабет, ожирение, аутизм и др. [11]. Таким образом, условия жизни будущей матери оказывают большое потенциальное влияние не только на беременность, но и на постнатальное развитие последующих поколений.

Вышеуказанные исследования доказывают, что репродуктивное просвещение и мотивированное консультирование – безальтернативные методы повышения информированности населения по вопросам сохранения репродуктивного здоровья, профилактики аборт и приверженности прегравидарной подготовке [12].

В последнее время все больше специалистов применяют рефлексивную практику, которая играет ключевую роль в обеспечении оптимальной беременности, а также исходов для женщины и ребенка [13]. Рефлексивная практика – это осознание присутствия в данный момент и использование понимания, полученного

из предыдущего аналогичного опыта. Рефлексивная практика является одним из инструментов мотивированного консультирования. Как это можно применить для планирования семьи? Ярким примером является совмещение предшествующих медицинских проблем с семейной генетической моделью (генетика обоих партнеров), которая помогает в выявлении проблем, связанных с высоким риском, которые необходимо решить во время прегравидарной подготовки.

Существует несколько подходов к рефлексивной практике, которые со временем развиваются благодаря знаниям о состоянии здоровья каждого партнера. Внимательность и уравновешенность – два атрибута, которые связывают пациента и медицинского работника. Для врача в процессе беседы очень важно быть внимательным, чтобы в реальности увидеть семью такой, какая она есть, и распознать возможные угрозы со стороны здоровья партнеров для будущей беременности [13]. Уравновешенность важна как для пациента, так и для медицинского работника, она позволяет лучше сформировать отношения во время проведения беседы [13]. Пациент, обращающийся по вопросу прегравидарной подготовки, может чувствовать себя уязвимым (в случае неблагоприятного опыта – невынашивание беременности, рождение детей с врожденными пороками развития и т.д.). В таких случаях практикующему врачу необходимо использовать рефлексивную практику, чтобы обеспечить поддерживающую обстановку и составить план беременности, ориентированный на пациента. Медико-санитарное просвещение до зачатия является основной частью встречи, посвященной прегравидарной подготовке. Рефлексивная практика поддерживает и облегчает переход женщины от стадии созерцания к стадии действия транстеоретической модели J.O.Prochaska [13, 14]. Транстеоретическая модель – это модель, которая инсценирует процесс изменения поведения посредством подготовки и реализации, который поддерживает активные решения в отношении здоровья путем обучения и поощрения пациента [14]. Есть 6 стадий изменения: предварительное планирование, созерцание, подготовка, действие, обслуживание и прекращение.

Рассмотрим основные этапы прегравидарного консультирования и внедрение рефлексивной практики на каждом этапе.

Предварительное планирование – это планирование визита супружеской пары или женщины к доктору по вопросам прегравидарной подготовки. Специалисту необходимо составить план проведения беседы:

- анамнез,
- физическая оценка здоровья,
- лабораторная оценка,
- генетическое консультирование (уточнение информации о наследственности всех членов семьи);

– укрепление здоровья (витаминация, вакцинация и др.) [15].

При качественном выполнении данного плана врачом вероятность улучшения результатов увеличивается как для матери, так и для плода [1, 16]. Консультирование должно начинаться с того момента, когда женщина обращается для записи на прием. Планировщик приема (программа или регистраторы, администраторы в лечебном учреждении) должен попросить женщину составить список вопросов, которые она хотела бы обсудить со специалистом на приеме по прегравидарной подготовке. Этот первый визит очень важен для врача, так как именно на этом приеме устанавливается взаимопонимание с женщиной, что приведет к приверженности к выполнению назначенных рекомендаций, а значит – к благополучной беременности.

Второй этап – непосредственно консультация женщины. У медицинского работника есть возможность вовлечь ее в целостный подход, используя рефлексивную практику [13]. В консультацию входят следующие аспекты:

1. установление прочных отношений между пациентом и специалистом посредством активного слушания и обсуждения открытых вопросов, касающихся целей планирования семьи, включающих в себя цели визита, ожидания женщины, состав семьи и ее особенности;
2. интервью, в ходе которого женщина задает интересующие ее вопросы. Также на этом этапе нужно обсудить график зачатия;
3. представление информации о физической, эмоциональной и духовной помощи женщине на всех этапах – планирование, зачатие, рождение и уход за ребенком.

Использование рефлексивной практики в этом случае помогает женщине осознать важность подготовки к беременности, поощряет женщину и ее семью за то, что они делятся своими целями, опасениями в вопросах планирования семьи.

Собеседование включает в себя изучение истории болезни матери и отца, оценку акушерского риска. Врач должен расспросить женщину о привычках, образе жизни, эмоциональном состоянии. Когда специалист и женщина принимают во внимание эти аспекты, возникает возможность составления индивидуального плана прегравидарной подготовки, оптимизированного для данной ситуации. Это взаимодействие – возможность дальнейшего укрепления взаимопонимания с женщиной и ее семьей и определения функциональной поддержки вплоть до зачатия [13, 15].

Вопросы, на которых необходимо остановиться:

- материнский и семейный анамнез;
- история личного здоровья;

- психическое здоровье: депрессия, тревога, расстройства пищевого поведения, биполярное психическое заболевание, ранее послеродовая депрессия у повторнородящей женщины;

- хронические болезненные процессы: сахарный диабет, тромбоцитопения, гипертония;

- генетические или аутоиммунные патологические процессы: аутоиммунно-ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системный склероз (склеродермия), аутоиммунные заболевания щитовидной железы (болезнь Хашимото и Грейвса), сахарный диабет I типа, фактор свертывания крови V Лейдена и мутации протромбина, рак.

Отцовский анамнез и отцовский семейный анамнез:

- жизненный опыт (алкоголь, наркотики) и лечение могут уменьшить количество сперматозоидов;

- воздействие токсичных веществ может усилить мужское бесплодие и увеличить частоту заболеваний на всех этапах жизни у ребенка.

- проверка мужчин на наличие инфекций, передаваемых половым путем [17].

Перед зачатием врачам необходимо провести тщательное физическое обследование пациентов, осуществить соответствующие лабораторные исследования. Каждая женщина индивидуальна, и врач должен использовать обоснованную клиническую оценку, чтобы установить, какие дополнительные анализы необходимы именно данной пациентке с целью минимизации временных и финансовых затрат [18].

Результаты физических и лабораторных исследований могут указать на необходимость направления семейной пары на консультацию к генетику. Направление на дополнительное тестирование и генетическое консультирование зависит от результатов, связанных с такими факторами, как семейный анамнез, история болезни женщины, акушерский анамнез, отцовская семья или личная медицинская история [19].

Прегравидарная подготовка предоставляет подходящее время для решения проблемы укрепления здоровья до беременности. Необходимо поощрять здоровый образ жизни, физическую активность, прием пренатальных витаминов, кальция, фолиевой кислоты.

Пренатальный прием витаминов в дополнение к здоровой диете полезен для нормального течения беременности и плода. Исследования показывают, что витамины для беременных, содержащие фолиевую кислоту, кальций, железо и витамин D, способствуют предотвращению серьезных последствий для здоровья матери и новорожденного. Фолиевая кислота влияет на здоровое развитие нервной трубки и профилактику дефектов головного и спинного мозга. Кальций и витамин D полезны для развития костей ребенка, но, хотя их может обеспечить здоровая диета матери, могут потребоваться дополнительные количества. Железо

предотвращает анемию у матери и способствует росту и развитию малыша. Рекомендуемая передовая практика – пренатальные витамины в период до зачатия, на протяжении всей беременности и в период грудного вскармливания. Кроме того, врач может посоветовать дополнительную дозировку недостающего минерала и/или витамина (после проведения комплексного обследования) для улучшения здоровья беременной и ребенка. Результаты, отмеченные в обзоре исследования British Journal of Nutrition (2016), позволяют предположить, что железо может влиять на последующее психомоторное развитие младенца [20].

С семейной парой необходимо обсудить необходимость снижения факторов риска, таких как алкоголь, курение, злоупотребление психоактивными веществами, стрессовые ситуации. Также необходимо сделать акцент на анализе повышенного уровня глюкозы в крови не менее чем за 3 мес. до планируемой беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на практике зарубежных коллег, можно сделать вывод, что мотивированное консультирование, установившееся взаимопонимание между врачом и женщиной способствуют соблюдению рекомендаций по поддержанию здоровья при беременности. Прегравидарная подготовка требует внимания ко всем аспектам жизни женщины и ее будущей семьи. Поддержка специалиста и ведение женщины к здоровой беременности, а также необходимые исследования должны осуществляться во время планирования семьи для обеспечения оптимальных исходов для матери и плода. В нашем исследовании планируется проведение опроса среди врачей различных специальностей на предмет: использования в их практике мотивированного консультирования; выделение, по их мнению, специалиста ответственного за прегравидарную подготовку; возникающие сложности с проведением разъяснительных бесед о важности подготовки к беременности супругов.

Правильное прегравидарное поведение позволит улучшить демографические показатели страны, однако необходима планомерная работа в отношении социальной ответственности супружеских пар и заинтересованности медицинского персонала к качественному мотивированному консультированию. Описанная модель прегравидарной подготовки подходит для социально-ответственных граждан, которые приходят на прием к врачу на стадии планирования. Однако чаще женщина обращается за консультацией, уже будучи беременной, поэтому необходимо разработать четкие рекомендации по вовлечению в прегравидарную подготовку женщин и их супругов.

Участие авторов:

Подиякина Ю.С. – написание текста, сбор, анализ материала.

Кулов Д.Б. – научное редактирование.

Амирбекова Ж.Т. – экспертная оценка.

Список литературы:

1. Goodfellow A, Frank J, McAteer J, Rankin J. Improving preconception health and care: a situation analysis. *BMC Health Serv Res*. 2017 Aug 23;17(1):595. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2544-1>
2. Evans L, Weisman CS. Folic acid supplementation in younger and older nonpregnant women of reproductive age: findings from the Central Pennsylvania Women's Health Study (CePAWHS). *Womens Health Issues*. 2010 Feb;20(1):50–57. <https://doi.org/10.1016/j.whi.2009.10.001>
3. Bixenstine PJ, Cheng TL, Cheng D, Connor KA, Mistry KB. Association Between Preconception Counseling and Folic Acid Supplementation Before Pregnancy and Reasons for Non-Use. *Matern Child Health J*. 2015 Sep;19(9):1974–1984. <https://doi.org/10.1007/s10995-015-1705-2>
4. Committee opinion no. 615: Access to contraception. *Obstet Gynecol*. 2015 Jan;125(1):250–255. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000459866.14114.33>
5. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Health Care for Underserved Women. Committee Opinion No. 654 Summary: Reproductive Life Planning to Reduce Unintended Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016 Feb;127(2):415. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001307>
6. Oregon Foundation for Reproductive Health. «One Key Question» Initiative. 2012. (Electronic resource). Доступно по: https://www.orpca.org/Symposia/OKQ_OPCA_4_2015_2.pdf
7. Johnson K, Posner SF, Biermann J, Cordero JF, Atrash HK, Parker CS, et al. Recommendations to improve preconception health and health care--United States. A report of the CDC/ATSDR Preconception Care Work Group and the Select Panel on Preconception Care. *MMWR Recomm Rep*. 2006 Apr 21;55(RR-6):1–23.
8. Steegers EAP. Understanding preconception health for early life course medicine. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2019 Nov;33(6):503–505. <https://doi.org/10.1111/ppe.12597>
9. Rousian M, Koster MPH, Mulders AGMJ, Koning AHJ, Steegers-Theunissen RPM, Steegers EAP. Virtual reality imaging techniques in the study of embryonic and early placental health. *Placenta*. 2018 Apr;64 Suppl 1:S29–S35. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.01.001>
10. Mumford SL, Michels KA, Salaria N, Valanzasca P, Belizán JM. Preconception care: it's never too early. *Reprod Health*. 2014 Oct 2;11:73. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-11-73>

References

1. Goodfellow A, Frank J, McAteer J, Rankin J. Improving preconception health and care: a situation analysis. *BMC Health Serv Res*. 2017 Aug 23;17(1):595. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2544-1>
2. Evans L, Weisman CS. Folic acid supplementation in younger and older nonpregnant women of reproductive age: findings

Authors contribution:

Podilyakina Yu.S. – writing text, collecting, analyzing material.

Kulov D.B. – scientific editing.

Amirbekova Zh.T. – expert review.

11. Lovejoy DA, Barsyte-Lovejoy D. Systems approaches to genomic and epigenetic inter-regulation of peptide hormones in stress and reproduction. *Prog Biophys Mol Biol*. 2013 Dec;113(3):375–386. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2013.02.002>
12. Радзинский В.Е., Пустотина О.А., Верижникова Е.В., Дикке Г.Б., Иловойская И.А., Курмачёва Н.А. и др. Прегра-видарная подготовка: клинический протокол. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2016, 80 с. Доступно по: <http://rpc03.ru/wp-content/uploads/2016/09/Pregravidarnaja-podgotovka.compressed.pdf>
13. Johns C. Exploring reflection. Being available. Becoming a reflective practitioner. John Wiley & Sons. 2009, 360 с. Доступно по: <https://www.wiley.com/en-us/Becoming+a+Re-reflective+Practitioner%2C+3rd+Edition-p-9781118687239>
14. Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behavior change. *Am J Health Promot*. 1997 Oct;12(1):38–48. <https://doi.org/10.4278/0890-1171-12.1.38>
15. Chames MC и др. Prenatal care. Доступно по: <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/newpnc/PNC.pdf>
16. STEPS to Care: Care Plans. Centers for Disease Control and Prevention 2020. Доступно по: <https://www.cdc.gov/hiv/effective-interventions/treat/steps-to-care/dashboard/care-plans.html>
17. Preconception health and health care: information for men. Centers for Disease Control and Prevention, 2017. Доступно по: <https://www.cdc.gov/preconception/men.html>
18. Sackey JA, Blazey-Martin D. The preconception visit. UpToDate. 2017. Доступно по: <https://www.uptodate.com/contents/the-preconception-office-visit>
19. Committee Opinion No. 693: Counseling About Genetic Testing and Communication of Genetic Test Results. *Obstet Gynecol*. 2017 Apr;129(4):e96–e101. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002020>
20. Chmielewska A, Dziechciarz P, Gieruszcak-Białek D, Horvath A, Pieścik-Lech M, Ruszczyński M, et al. Effects of prenatal and/or postnatal supplementation with iron, PUFA or folic acid on neurodevelopment: update. *Br J Nutr*. 2019 Sep;122(s1):S10–S15. <https://doi.org/10.1017/S0007114514004243>

- from the Central Pennsylvania Women's Health Study (CePAWHS). *Womens Health Issues*. 2010 Feb;20(1):50–57. <https://doi.org/10.1016/j.whi.2009.10.001>
3. Bixenstine PJ, Cheng TL, Cheng D, Connor KA, Mistry KB. Association Between Preconception Counseling and Folic Acid Supplementation Before Pregnancy and Reasons for Non-Use.

Matern Child Health J. 2015 Sep;19(9):1974–1984.

<https://doi.org/10.1007/s10995-015-1705-2>

4. Committee opinion no. 615: Access to contraception. *Obstet Gynecol.* 2015 Jan;125(1):250–255.

<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000459866.14114.33>

5. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Health Care for Underserved Women. Committee Opinion No. 654 Summary: Reproductive Life Planning to Reduce Unintended Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2016 Feb;127(2):415. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001307>

6. Oregon Foundation for Reproductive Health. «One Key Question» Initiative. 2012. (Electronic resource). Доступно по: https://www.orpca.org/Symposia/OKQ_OPCA_4_2015_2.pdf

7. Johnson K, Posner SF, Biermann J, Cordero JF, Atrash HK, Parker CS, et al. Recommendations to improve preconception health and health care--United States. A report of the CDC/ATSDR Preconception Care Work Group and the Select Panel on Preconception Care. *MMWR Recomm Rep.* 2006 Apr 21;55(RR-6):1–23.

8. Steegers EAP. Understanding preconception health for early life course medicine. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2019 Nov;33(6):503–505. <https://doi.org/10.1111/ppe.12597>

9. Rousian M, Koster MPH, Mulders AGMJ, Koning AHJ, Steegers-Theunissen RPM, Steegers EAP. Virtual reality imaging techniques in the study of embryonic and early placental health. *Placenta.* 2018 Apr;64 Suppl 1:S29–S35. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.01.001>

10. Mumford SL, Michels KA, Salari N, Valanzasca P, Belizán JM. Preconception care: it's never too early. *Reprod Health.* 2014 Oct 2;11:73. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-11-73>

11. Lovejoy DA, Barsey-Lovejoy D. Systems approaches to genomic and epigenetic inter-regulation of peptide hormones in stress and reproduction. *Prog Biophys Mol Biol.* 2013 Dec;113(3):375–386.

<https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2013.02.002>

12. Radzinsky VE, Pustotina OA, Verizhnikova EV, Dikke GB, Ilvayskaya I A, Kurmacheva NA, et al. Pregravidar preparation: clinical protocol. Moscow: Editorial office of the journal Status Praesens, 2016, 80 p. Available at: <http://rpc03.ru/wp-content/uploads/2016/09/Pregravidarnaja-podgotovka.compressed.pdf>

13. Johns C. Exploring reflection. Being available. Becoming a reflective practitioner. John Wiley & Sons. 2009, 360 p. Available at: <https://leseprobe.buch.de/images-adb/83/30/83304a17-3b36-449c-81a6-b7c78349e057.pdf>

14. Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behavior change. *Am J Health Promot.* 1997 Oct;12(1):38–48. <https://doi.org/10.4278/0890-1171-12.1.38>

15. Chames MC, et al. "Prenatal care." Available at: <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/newpnc/PNC.pdf>

16. STEPS to Care: Care Plans. Centers for Disease Control and Prevention 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/effective-interventions/treat/steps-to-care/dashboard/care-plans.html>

17. Preconception health and health care: information for men. Centers for Disease Control and Prevention, 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/preconception/men.html>

18. Sackey JA, Blazey-Martin D. The preconception visit. UpToDate. 2017. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/the-preconception-office-visit>

19. Committee Opinion No. 693: Counseling About Genetic Testing and Communication of Genetic Test Results. *Obstet Gynecol.* 2017 Apr;129(4):e96–e101. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002020>

20. Chmielewska A, Dziechciarz P, Gieruszczak-Białek D, Horvath A, Pieścik-Lech M, Ruszczyński M, et al. Effects of prenatal and/or postnatal supplementation with iron, PUFA or folic acid on neurodevelopment: update. *Br J Nutr.* 2019 Sep;122(s1):S10–S15. <https://doi.org/10.1017/S0007114514004243>

Информация об авторах:

Подилякина Юлия Сергеевна* – докторант школы общественного здравоохранения и биомедицины НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Казахстан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9726-1706>

Кулов Дюсентай Баркенович – д.м.н., профессор школы общественного здравоохранения и биомедицины НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Казахстан.

Амирбекова Жанна Туймебаевна – доктор PhD, исполняющая обязанности заведующей кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Казахстан.

Information about authors:

Yulia S. Podilyakina* – doctoral student at the school of public health and biomedicine, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9726-1706>

Dyusentai B. Kulov – Dr. Sci. (Med.), professor of the school of public health and biomedicine, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan.

Zhanna T. Amirbekova – MD., PhD., acting head of the department of obstetrics, gynecology and perinatology, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan.



НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПО ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ БОЛИ У ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ

А.Д.Каприн^{1,2,3}, Г.Р.Абузарова^{1,4,5*}, Д.В.Невзорова⁴, Г.С.Алексеева¹, Е.В.Гамеева¹, А.Р.Геворков¹, Н.М.Бычкова¹, Р.Р.Сарманаева^{1,5}, С.В.Кузнецов¹

1. МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
2. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
3. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
4. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
5. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Статья посвящена актуальной в настоящее время теме – терапии боли у онкологических пациентов на этапах противоопухолевой терапии и при оказании паллиативной помощи. До последнего времени основным руководством Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ) по терапии боли в онкологии были рекомендации 1996 г., которые включали только обезболивающие препараты, а также адъювантные и симптоматические лекарственные средства применяемые в соответствии с «лестницей обезболивания ВОЗ». Эти рекомендации основывались на коллективном экспертном мнении ведущих ученых этого направления. Новые клинические рекомендации ВОЗ, опубликованные в 2019 г. основаны на принципах доказательной медицины. Они базируются на современных представлениях об этиологии и патогенезе опухолевого болевого синдрома, содержат разделы об анальгетической эффективности лучевой терапии и противоопухолевой лекарственной терапии. Новые рекомендации ВОЗ пока не опубликованы на русском языке и недостаточно доступны для широкого круга онкологов и паллиативных специалистов нашей страны. Представленная публикация позволит исправить эту ситуацию, описав в сжатой и доступной форме последние тенденции по терапии боли в онкологии, опубликованные экспертами ВОЗ.

Ключевые слова:

онкология, болевой синдром, рекомендации ВОЗ, лечение раковой боли, опиоидные анальгетики, лучевая терапия костных метастазов.

Для цитирования

Каприн А.Д., Абузарова Г.Р., Невзорова Д.В., Алексеева Г.С., Гамеева Е.В., Геворков А.Р., Бычкова Н.М., Сарманаева Р.Р., Кузнецов С.В. Новые клинические рекомендации Всемирной организации здравоохранения по терапии онкологической боли у взрослых и подростков. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(2): 90-108. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-9>

Для корреспонденции

Абузарова Гузель Рафаиловна – д.м.н., руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, эксперт ФНПЦ паллиативной медицинской помощи, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация.
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
Адрес: 125993, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
E-mail: abuzarova_mnioi@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>
SPIN: 9876-4680, AuthorID: 815644
ResearcherID: AAA-1500-2020

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Выражаем слова благодарности А.К.Федермессер – директору Московского многопрофильного центра паллиативной помощи Департамента здравоохранения г. Москвы, Президенту благотворительного фонда помощи хосписам «Вера» за организацию перевода с английского языка текста рекомендаций ВОЗ, а также переводчикам – волонтерам фонда помощи хосписам «Вера»: Ольге Жаппаровой, Екатерине Евдокимовой, Татьяне Кугелевой, Дмитрию Сергееву, Разие Волоховой, Анне Яковлевой, Ольге Очкур и редакторам медицинского перевода: Наталье Кондратьевой, Гузель Абузаровой, Гульнаре Юнусовой, Татьяне Мелешенко.

Получено 25.10.2020, Рецензия (1) 01.04.2021, Рецензия (2) 12.04.2021, Опубликовано 21.06.2021

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-9>

NEW WHO GUIDELINES FOR CANCER PAIN IN ADULTS AND ADOLESCENTS

A.D.Kaprin^{1,2,3}, G.R.Abuzarova^{1,4,5*}, D.V.Nevzorova⁴, G.S.Alekseeva¹, E.V.Gameeva¹, A.R.Gevorkov¹, N.M.Bychkova¹, R.R.Sarmanayeva^{1,5}, S.V.Kuznetsov¹

1. P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 3 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation
2. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk 249036, Russian Federation
3. Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation
4. I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation
5. 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

In this article we performed publication analysis devoted to pain medicine in oncology during anticancer therapy and in palliative setting. Until recently, the main WHO guidelines for pain management in oncology were the recommendations of 1996, which included only pain relievers, as well as adjuvant and symptomatic drugs, which were applied according to the WHO analgesic ladder. These recommendations were based on the collective expert opinion of leading clinicians and scientists. The new WHO clinical guidelines were published in 2019. They are based on the principles of evidence-based medicine, including modern concepts of the etiology and pathogenesis of tumor pain syndrome. This recommendations contain sections on the analgesic efficacy of radiation therapy and antitumor drug therapy. The new WHO recommendations have not yet been published in Russian and are not sufficiently available for a wide range of oncologists and palliative specialists in our country. The purpose of this publication is to present within one volume a concise but complete and comprehensible discussion of the latest trends in pain therapy in oncology, published by WHO experts.

Keywords:

oncology, pain syndrome, WHO recommendations, oncologic pain management, opioid analgesics, radiation therapy for bone metastases.

For citation

Kaprin A.D., Abuzarova G.R., Nevzorova D.V., Alekseeva G.S., Gameeva E.V., Gevorkov A.R., Bychkova N.M., Sarmanayeva R.R., Kuznetsov S.V. New WHO guidelines for cancer pain in adults and adolescents. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(2): 90-108. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-9>

For correspondence

Guzel R. Abuzarova – 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, Moscow, 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, expert of the FNPC of Palliative Care, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation.

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

Address: 2/1/1 Barricadnaya str., Moscow 125993, Russian Federation

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

E-mail: abuzarova_mnoi@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>

SPIN: 9876-4680, AuthorID: 815644

ResearcherID: AAA-1500-2020

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Gratitudes. We express our gratitude to A.K.Federmesser, the Director of the Moscow Multidisciplinary Palliative Care Center of the Moscow Department of Health, President of the Vera Hospice Charity Foundation for organizing the translation of the WHO recommendations from English, as well as to the volunteer translators of the Vera Hospice Foundation: Olga Zhapparova, Ekaterina Evdokimova, Tatyana Kugeleva, Dmitry Sergeyev, Razia Volokhova, Anna Yakovleva, Olga Ochkur, and the editors of the medical translation: Natalia Kondratieva, Guzel Abuzarova, Gulnara Yunusova, Tatiana Meleshenko.

I. ВВЕДЕНИЕ

По данным экспертов ВОЗ, «Рак является одной из главных причин заболеваемости и смертности во всем мире; в 2018 г. было выявлено 18,1 млн. новых случаев рака, а у 9,6 млн. пациентов рак стал причиной летального исхода [1]. Боль испытывают 55 % пациентов, получающих противоопухолевую терапию, и 66 % пациентов с распространенным, метастазирующим раком или раком в терминальной стадии [2]. Боль является самым тяжелым страданием для большинства онкологических пациентов при генерализованных формах опухолей.

Начиная с 80-х годов прошлого века, проблема терапии боли в онкологии вызывала интерес ученых, медиков, гуманитарных организаций. В 1982 г. в Италии (Милан) на совещании Всемирной организации здравоохранения ВОЗ была собрана группа экспертов, состоящих из врачей разных специальностей (анестезиология, неврология, онкология, нейрохирургия и др.) которые подготовили проект руководства по облегчению боли при раке. Этот документ лег в основу первых клинических рекомендаций ВОЗ 1986 г., которые назывались «Обезболивание при раке» [3]. В дальнейшем под патронажем ВОЗ были созданы рекомендации: «Обезболивание при раке с руководством по доступности опиоидов» (1996 г.) и «Обезболивание и паллиативная помощь детям с онкологическими заболеваниями» (1998 г.) [4, 5]. Все эти документы стали катализатором возникновения и развития служб паллиативной помощи в большинстве стран мира. Они были созданы как глобальные рекомендации для формирования стандартов по осуществлению контроля онкологической боли не зависимо от статуса государства и уровня его экономического развития. Однако, прежние рекомендации были разработаны на основании отчетов экспертов ВОЗ, и в целом этот документ являлся экспертным мнением разных ученых, пришедших к определенному консенсусу. Новые рекомендации ВОЗ 2018 г., в отличие от прежних, создавались иначе. Группа экспертов ВОЗ по разработке нового руководства 2018 г. проводила систематический анализ множества баз данных по каждому важному вопросу и определяла уровень доказательности в соответствии с методологией GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – Классификация оценки, разработки и определения весомости рекомендаций). Таким образом, обновленный документ ВОЗ по обезболиванию при раке является научно обоснованным документом. Его название звучит как «WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents». Следует сразу оговориться, что термин «раковая

боль» не принят российской онкологической школой. Отечественные онкологи всегда уточняют, что злокачественные новообразования, это не только рак (карцинома), но и саркомы, меланомы, гемобласты, глиомы и др. Поэтому в нашем переводе используется термин «онкологическая боль». Таким образом, русскоязычную версию названия руководства можно сформулировать, как «Рекомендации ВОЗ по фармакологическому и лучевому лечению онкологической боли у взрослых пациентов и подростков», ее оригинал на английском языке доступен на сайте ВОЗ [6].

II. АКТУАЛЬНОСТЬ И ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Новые рекомендации ВОЗ – это достаточно объемный документ, состоящий из 144 страниц. Основные цели Рекомендаций определены в тексте как: «...создание руководства для специалистов здравоохранения (т.е. врачей, медицинских сестер, фармацевтов и лиц, осуществляющих уход) по эффективному облегчению боли, связанной с онкологическим заболеванием или его лечением, у взрослых и подростков; помощь лицам, ответственным за выработку политики, руководителям программ и специалистам здравоохранения по разработке и внедрению сбалансированных правил применения опиоидов и норм выписки препаратов для обеспечения эффективного и безопасного лечения онкологической боли».

Новые Рекомендации ВОЗ могут стать базой для национальных рекомендаций разных стран, а также основой для включения терапии онкологической боли в программы оказания первичной медицинской помощи с применением пациент-ориентированного и интегрированного подходов. Они могут применяться в странах с низким и средним уровнем дохода. Особенно это важно в случае опиоидных анальгетиков, поскольку доступность этих препаратов и осведомленность об их использовании в странах с низким и средним уровнем дохода остается весьма ограниченной.

В преамбуле документа ВОЗ отмечает, что с точки зрения эпидемиологии, существует всё возрастающая потребность в разработке новых, современных рекомендаций с учетом возрастающего числа онкологических заболеваний в мире, старения населения и совершенствования методов клинической практики. Поэтому целью составления новых рекомендаций по контролю онкологической боли является совершенствование глобальной клинической практики и устранение препятствий для достаточного обезбоживания всех нуждающихся в этом больных.

Текст этого документа включает в себя вопросы фармакотерапии и лучевого лечения онкологической

боли. Отдельно группа по разработке руководства (ГРР) отмечает, что применение анальгетиков, психологическая, социальная и духовная помощь, а также физиотерапевтические и хирургические методы терапии онкологической боли являются неотъемлемой частью комплексной терапии онкологической боли и обсуждаются в тексте документа, хотя и выходят за рамки Рекомендаций.

Собственно сами клинические рекомендации разделены по трем основным темам:

- обезболивание при онкологической боли: этот раздел посвящен выбору обезболивающих препаратов при начале терапии боли, а также выбору опиоида для поддержания обезболивающего эффекта, включая оптимизацию препаратов экстренной помощи (препаратов «спасения»), способа введения анальгетиков, путь введения, схемы ротации и отмены опиоидов.

- адъювантные препараты при онкологической боли: этот раздел посвящен применению стероидов, антидепрессантов и противосудорожных препаратов в качестве вспомогательных лекарственных средств.

- лечение боли, связанной с метастазами в костях: этот раздел посвящен применению бисфосфонатов и радиотерапии для лечения метастазов в костях.

ГРР сообщает читателям, что после публикации Рекомендаций будет разработан ряд вспомогательных материалов, посвященных процедурам их реализации в клинической практике, в том числе в дальнейшем планируется разработать руководство ВОЗ по оценке онкологической боли.

Новые клинические рекомендации ВОЗ от 2018 г. являются продолжением предыдущих рекомендаций. Поэтому «Лестница обезболивания» ВОЗ, разработанная в 1986 г. и принятая во всем мире, продолжает оставаться признанным и полезным обучающим инструментом, однако не является строгим протоколом лечения онкологической боли [7]. Трехступенчатая лестница была предложена в 1986 г., основываясь на представлении, что врачи и медицинские работники должны научиться безопасно и эффективно применять основные лекарственные препараты. Однако, сейчас появились новые лекарства и новые способы их введения, принципиально новые технологии терапии боли, (например, при метастатическом поражении костей), которые не были доступны в 1996 г. [8-13].

III. ДИАГНОСТИКА БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ В ОНКОЛОГИИ

В Рекомендациях предложены новые инструменты диагностики боли, которые вынесены в раздел Приложение 4. Этот раздел содержит информацию по

диагностике и оценке интенсивности боли у разных типов пациентов: тех кто способен в вербальном общении (опросник «Brief Pain Inventory (Short Form)»), а также для невербальных пациентов (опросник «The Critical Care Pain Observation Tool – CPOT»), для пациентов с деменцией (опросник «The Pain Assessment in Advanced Dementia tool – PAINAID»). Ниже мы публикуем только один опросник: «Brief Pain Inventory (Short Form)», который наиболее часто используется в практике (рис. 1) [14].

IV. КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ В ОНКОЛОГИИ

Эксперты ВОЗ применяют дифференцированный подход к терапии боли в онкологии, рассматривая патогенетическую классификацию боли, как основополагающий принцип выбора терапии. Потому уже на первых страницах ГРР дает патогенетическую классификацию боли, где все болевые синдромы делят на ноцицептивные и нейропатические (табл. 1).

Боль представляет собой неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с имеющимся или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения [15]. Онкологическое заболевание и боль могут также вызывать психологическое страдание в форме тревожности, депрессии, страха или чувства обреченности, а тревожность и депрессия могут значительно усиливать боль.

V. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ БОЛИ В ОНКОЛОГИИ

Эксперты ВОЗ выдвинули 7 основных принципов в лечении онкологической боли.

1. Цель оптимального обезболивания – уменьшение боли до уровня, обеспечивающего приемлемое качество жизни.

При этом признается, что иногда невозможно полностью купировать боль у каждого пациента. Таким образом, цель обезболивания заключается в том, чтобы уменьшить выраженность боли до уровня, обеспечивающего приемлемое для пациента качество жизни. Необходимо оценить соотношение пользы от анальгетиков и риска возникновения побочных эффектов и возможной передозировки, которые могут привести к угнетению дыхания.

Диагноз «рефрактерная боль» (не поддающаяся лечению боль) не следует ставить слишком рано, поскольку в ряде случаев «рефрактерная боль» может быть вызвана элементарным отсутствием доступа к современным обезболивающим препаратам.

Номер истории болезни / Case report number #

Лечебное учреждение / Medical institution #

КРАТКИЙ ОПРОСНИК ОЦЕНКИ ВЫРАЖЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА (СОКРАЩЕННЫЙ ВАРИАНТ) SHORT QUESTIONNAIRE FOR ASSESSING THE SEVERITY OF PAIN SYNDROME (SHORT VERSION)

Дата: / Date:

Время / Time:

Ф.И.О. / Initials:

1. В течение жизни большинство из нас время от времени испытывают боль (например, головную боль, зубную боль или [боль от] растяжения). Вы испытывали сегодня боль, отличную от перечисленного / Throughout life, most of us experience pain from time to time (such as a headache, toothache, or [pain from] stretching). Have you experienced any pain other than the mentioned ones today?

☐
☐

Да / Yes

Нет / No

2. Заштрихуйте область, в которой Вы испытываете боль. Место наибольшей болезненности пометьте крестиком / Shade the area in which you are in pain. Mark the place of the greatest pain with a cross



3. Обведите цифру, соответствующую наиболее сильной боли, которую Вы испытывали за последние 24 часа / Circle the number corresponding to the most severe pain you have experienced in the last 24 hours

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

Нет боли
No painНевыносимая боль
Severe pain

4. Обведите цифру, соответствующую самой слабой боли, которую Вы испытывали за последние 24 часа / Circle the number corresponding to the least pain you have experienced in the last 24 hours

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

Нет боли
No painНевыносимая боль
Severe pain

5. Обведите цифру, соответствующую боли, которую Вы испытываете в среднем / Circle the number corresponding to the pain you experience on average

1

2

3

4

5

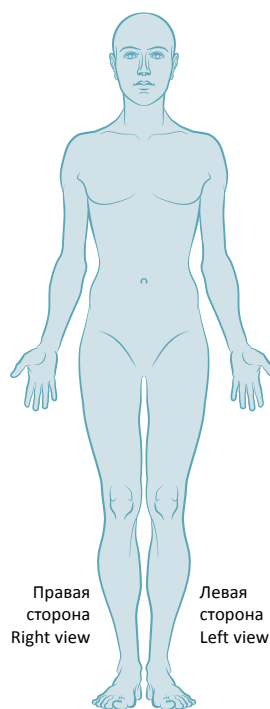
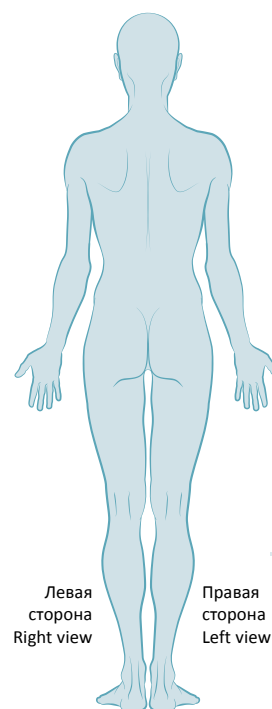
6

7

8

9

10

Нет боли
No painНевыносимая боль
Severe painВид спереди
Anterior viewВид сзади
Posterior viewПравая
сторона
Right viewЛевая
сторона
Left viewЛевая
сторона
Right viewПравая
сторона
Left view

6. Обведите цифру, соответствующую боли, которую Вы испытываете сейчас / Circle the number corresponding to the pain you are experiencing now

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

Нет боли
No painНевыносимая боль
Severe pain

7. Какое лечение (какие лекарства) Вы получаете для облегчения боли / What therapy (drugs) you receive to relieve the pain?

8. Насколько боль уменьшилась под действием медикаментов за последние 24 часа? Обведите процент, наиболее соответствующий степени уменьшения боли / How much has the pain decreased under the influence of medications in the last 24 hours? Circle the percentage that most corresponds to the degree of pain reduction.

0 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %	100 %
Не уменьшилась Didn't relieve							Полностью купирована Totally killed the pain			

9. Насколько за последние 24 часа боль влияла на / How much has the pain affected in the last 24 hours:

a. Вашу повседневную деятельность / Your daily activities

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Не влияла Didn't affect					Препятствовала ей Affected				

b. Ваше настроение / Your mood

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Не влияла Didn't affect					Сильно влияла Affected a lot				

c. Способность ходить / Ability to walk

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Не влияла Didn't affect					Препятствовала передвижению Affected walking				

d. Вашу обычную работу (включая работу вне дома и домашнюю работу) / Your general work (including job and house work)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Не влияла Didn't affect					Препятствовала работе Affected work				

e. Ваши отношения с другими людьми / Your relationships with people

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Не влияла Didn't affect					Сильно влияла Affected				

f. Ваш сон / Your sleep

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Не влияла Didn't affect					Препятствовала сну Affected sleep				

g. Вашу способность получать удовольствие от жизни / Your ability to enjoy life

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Не влияла Didn't affect					Препятствовала этому Affected				

Рис. 1. Краткий опросник по диагностике боли Brief Pain Inventory (Short Form) [14].

Fig. 1. A short questionnaire on the diagnosis of pain Brief Pain Inventory (Short Form) [14].

При соблюдении Рекомендаций по обезболиванию такие инвазивные методы обезбоживания, как блокада нервов и нейролизис могут не потребоваться.

2. Лечение должно быть основано на всесторонней оценке состояния пациента, принимая во внимание тот факт, что пациенты по-разному ощущают и переносят боль.

Первым шагом в лечении онкологической боли всегда должна быть оценка состояния пациента, которая должна быть как можно более полной. Она должна включать в себя подробную историю болезни, оценку физического и психологического состояния, оценку интенсивности боли. Раннее выявление пациентов с потенциальным болевым синдромом, сопутствующим онкологическому заболеванию, должно проводиться заблаговременно во всех учреждениях, особенно в первичном звене.

Оценка и регулярная повторная оценка боли и являются ключевым этапом обеспечения адекватности и безопасности лечения, а также минимизации

и устранения побочных эффектов в ходе мероприятий по уходу за пациентом (см. раздел III. «Диагностика болевых синдромов в онкологии»)[16].

3. Необходимо обеспечить безопасность пациентов, лиц, осуществляющих уход, медицинских работников и общества в целом.

Правильное обращение с опиоидными анальгетиками при терапии онкологической боли имеет большое значение для обеспечения безопасности пациентов и для снижения риска распространения данных препаратов среди населения.

Медицинские работники могут подвергаться определенным рискам, таким как принуждение их к незаконным действиям, угрозы в связи с возможностью доступа к лекарственным средствам, к риску злоупотребления.

Наличие опиоидов в доме представляет риск злоупотребления или непреднамеренной передозировки детьми, подростками и другими членами семьи. Следует предусмотреть надежное, защищенное хра-

Таблица 1. Классификация боли при онкологических заболеваниях на основании нейронных механизмов
Table 1. Classification of pain in oncological diseases based on neural mechanisms

Тип / Type	Нейрональный механизм / Neuronal mechanism		Пример / Example
Ноцицептивная боль / Nociceptive pain	Висцеральная / Visceral	Стимуляция болевых рецепторов на нормальных окончаниях чувствительных нейронов / Stimulation of pain receptors at the normal endings of sensitive neurons	Растяжение печеночной капсулы / Distension of the hepatic capsule
	Соматическая / Somatic		Метастазы в костях / Bone metastasis
Нейропатическая боль / Neuropathic pain	Компрессия нерва / Nerve compression	Возбуждение nervi nervorum / Nervi nervorum excitation	Воспаление седалищного нерва, вызванное метастазами в позвоночнике с компрессией корешков L4, L5 или S1 нервов / Inflammation of the sciatic nerve caused by metastases in the spine with compression of the roots of the L4, L5 or S1 nerves
	Периферического / Peripheral	Сниженный порог возбуждения чувствительных нейронов (деафферентационная боль) / Reduced threshold of sensory neuronal arousal (deafferentation pain)	Инфильтрация опухоли в плечевое сплетение или разрушение плечевого сплетения / Infiltration of the tumor into the brachial plexus or destruction of the brachial plexus
	Центрального / Central	Повреждение центральной нервной системы / CNS damage	Сдавление спинного мозга опухолью / Spinal cord compression by tumor
	Смешанного типа / Mixed	Повреждение центральной и периферической [нервной системы] / CNS and PNS damages	Центральная сенситизация из-за не прекращающейся периферической нейропатической боли / Central sensitization due to persistent peripheral neuropathic pain
	Симпатически поддерживаемая [боль] / Sympathetically supported pain	Дисфункция симпатической системы / Sympathetic nervous system dysfunction	Хронический региональный болевой синдром после перелома или другой травмы / Chronic regional pain syndrome after a fracture or other injury

нение опиоидных анальгетиков на бытовом уровне и соблюдать меры по обеспечению безопасной утилизации или возврату неиспользованных опиоидных лекарственных средств в аптеку по истечении срока годности или за ненадобностью.

4. План обезболивания должен включать фармакологическое лечение, психосоциальную и духовную помощь.

Боль является результатом биологических, психологических, социальных, культурных и духовных сторон в жизни человека. Хотя фармакологическое лечение и является основой купирования боли при онкологическом заболевании, психосоциальная помощь также является важным компонентом комплексного плана лечения. Медицинские бригады должны учитывать этот аспект медицинской помощи при разработке планов ухода за пациентами.

Пациенты с онкологическим заболеванием могут испытывать депрессию, страх и беспокойство. Пациенты с сильной тревогой или депрессией должны получать соответствующую терапию в связи с их психологическим состоянием, которая может быть фармакологической или иной, в дополнение к анальгетику. Без соответствующего лечения психологических и физиологических аспектов боли боль может стать непреодолимой.

5. Обезболивание, включая применение опиоидных препаратов должно быть доступным: препараты всегда должны быть в наличии и по умеренной стоимости.

Опиоидные анальгетики являются необходимыми препаратами для адекватного лечения умеренной и сильной боли при онкологических заболеваниях. В то же время в большинстве стран с низким и средним уровнем дохода отмечается их низкая доступность и полное отсутствие. Препятствиями для адекватного обезболивания являются: нормативно-правовые барьеры (приказы и правила, регламентирующие их оборот), неправильное отношение (опиоидофобия) и отсутствие необходимых знаний о применении опиоидов, а также экономические препятствия и высокая стоимость [17].

6. Введение анальгетиков должно производиться «орально», «своевременно», «индивидуально» и «с вниманием к деталям».

1) Орально: по возможности, анальгетики следует давать внутрь, через рот.

2) Своевременно: дозы анальгетика следует назначать через соответствующие фиксированные интервалы времени. Дозу следует увеличивать постепенно, до тех пор пока пациент не будет чувствовать себя ком-

фортно. Следует вводить очередную дозу препарата до полного окончания действия предыдущей дозы.

3) Индивидуально: обезболивание каждого конкретного пациента требует тщательной оценки, необходима диагностики типа боли (например, ноцицептивная соматическая боль, ноцицептивная висцеральная боль или невропатическая боль), очага боли, а также принятие решения об оптимальном способе обезболивания. Правильная доза – это доза, которая уменьшает боль до приемлемого для пациента уровня. Предыдущее руководство ВОЗ включало в себя «лестницу обезболивания», которая широко используется и сейчас. Терапевтический эффект опиоидов может зависеть как от пациента, так и от препарата. В некоторых случаях возникновение побочных эффектов или предпочтения пациента препятствуют увеличению дозы препарата. В связи с этим целесообразно иметь возможность использования различных опиоидных препаратов. Крайне важно, чтобы морфин пероральный немедленного высвобождения и морфин инъекционный были всегда доступны.

4) Первая и последняя дозы дня должны соответствовать времени пробуждения и отхода ко сну пациента. Режим приема препаратов должен быть подробно прописан (названия препаратов, основание их применения, дозировку и интервалы между приемами). Необходимо предупредить пациента о возможных побочных эффектах каждого из прописанных ему препаратов.

7. Лечение боли у онкологических пациентов должно быть интегрировано в систему онкологической помощи.

Обезболивание при онкологическом заболевании должно быть интегрировано в планы лечения на протяжении всего периода оказания медицинской помощи, в том числе, для пациентов с неизлечимыми коморбидными заболеваниями.

VI. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛИ И ЛУЧЕВЫМ МЕТОДАМ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ БОЛИ У ПОДРОСТКОВ И ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Все рекомендации ГРП, даются в соответствии с классами лекарственных препаратов для терапии боли (табл. 2).

1. Начало лечения болевого синдрома.

На основании имеющихся данных ГРП пришла к выводу, что у взрослых (включая пожилых людей) и подростков с болью, вызванной онкологическим заболеванием, для достижения быстрого, эффективного и безопасного обезболивания на этапе начала обез-

боливания следует использовать НПВП, парацетамол и опиоиды; применение препаратов по отдельности или в комбинации зависит от клинической оценки и интенсивности боли. (Настоятельная рекомендация, низкий уровень достоверности доказательств)

Терапию следует начинать с определенного анальгетика в нужной дозе, которые соответствуют типу и выраженности боли. Слабые анальгетики (парацетамол, НПВП) не обязательно назначать по отдельности в начале терапии умеренной или сильной боли. Пациенты могут начинать с комбинации парацетамола и / или НПВП с опиоидом, таким как морфин для перорального применения, согласно уровню интенсивности боли, измеренной по шкале оценки боли.

2. Поддерживающая обезболивающая терапия.

В этом разделе представлены рекомендации, дающие ответы на пять ключевых клинических вопросов, связанных с поддержанием обезболивания.

- Какой опиоид является самым эффективным для купирования боли?

Рекомендация: для поддержания эффективного и безопасного обезболивания может рассматриваться любой опиоид в зависимости от клинической оценки и интенсивности боли. (Сильная рекомендация; доказательства низкого качества)

Примечания: правильная доза опиоида – это доза, которая уменьшает боль пациента до приемлемого уровня (приемлемый уровень боли – от 0 до 3 баллов по 10-балльной шкале – прим редактора). Реакции пациентов на опиоидные препараты варьируются в зависимости от пациента и препарата.

Обоснование: при выборе обезболивающего препарата, его дозировки и времени введения следует руководствоваться фармакокинетикой каждого конкретного опиоидного препарата, противопоказаниями и побочными эффектами у разных пациентов; доза или препарат, успешно устраняющие боль у одного пациента, не обязательно эффективны для

Таблица 2. Группы и классы лекарственных препаратов для обезболивания при онкологических заболеваниях и конкретные примеры

Table 2. Groups and classes of drugs for pain relief in oncological diseases and specific examples

Группа / Group	Класс / Class	Примеры / Examples
Неопиоидные / Non-opioid	Парацетамол / Paracetamol	• Парацетамол табл. или суспензия для перорального применения (p/o), свечи, р-р для инъекций / Paracetamol table. or suspension for oral administration (p/o), candles, solutions for injection
	НПВП / NSAID	• Ибупрофен табл. или суспензия / Ibuprofen table. or suspension • Кеторолак табл. p/o или р-р для инъекций / Ketorolac table. p/o or solution for injection • Ацетилсалициловая кислота табл. или свечи / Acetylsalicylic acid table. or candles
Опиоидные / Opioids	Слабые опиоиды / Weak opioids	• Кодеин табл. или суспензия p/o, р-р для инъекций / Codeine table. or suspension of p/o, sol. for injection
	Сильные опиоиды / Strong opioids	• Морфин табл. или суспензия p/o, р-р для инъекций / Morphine table. or suspension of p/o, sol. for injection • Гидроморфон табл. или суспензия p/o, р-р для инъекций / Hydromorphone table. or suspension of p/o, sol. for injection • Оксикодон табл. или суспензия p/o / Oxycodone table. or suspension of p/o • Фентанил таблетки или суспензия p/o / Fentanyl tablets or suspension of p/o • Метадон табл. или суспензия p/o, р-р для инъекций / Methadone table. or suspension of p/o, sol. for injection
Вспомогательные средства / Supportive supplements	Стероиды / Steroids	• Дексаметазон табл., раствор для инъекций / Dexamethasone table, solution for injection • Метилпреднизолон табл., р-р для инъекций / Methylprednisolone table, sol. for injection • Преднизолон табл. / Prednisone table
	Антидепрессанты / Antidepressants	• Амитриптилин табл. / Amitriptyline table. • Венлафаксин табл. / Venlafaxine table.
	Противосудорожные / Anticonvulsants	• Карбамазепин табл., р-р для инъекций / Carbamazepine table, sol. for injection
	Бисфосфонаты / Biphosphonates	• Золедронат р-р для инъекций / Zoledronate sol. for injection

других. Несмотря на то, что крайне важно обеспечить доступ к пероральному морфину с немедленным высвобождением или инъекционному морфину для всех пациентов, целесообразно обеспечить доступность выбора опиоидных препаратов для пациентов, поскольку препарат, наиболее эффективный у одного пациента, может оказаться недостаточно эффективным у другого.

- Какой опиоид является самым эффективным для купирования «прорывной» боли?

Прорывной болью, связанной со злокачественной опухолью, считается преходящий эпизод («прорыв») боли на фоне хронической боли, для лечения которой круглосуточно применяются анальгетики [18].

Рекомендация: для лечения прорывной боли следует использовать препарат неотложной помощи – опиоид, такой как морфин в форме с немедленным высвобождением.

Обсуждение: помимо препарата, который применяется регулярно для терапии боли, у пациента должен быть доступ к препарату неотложной помощи. При подборе дозы препарата неотложной помощи может составлять 50-100 % от регулярной дозы, которая вводится каждые 4 часа. В отсутствие доказательств выбор конкретного лекарственного препарата может зависеть от его доступности и простоты применения. Как указано в рекомендации, это должен быть опиоид в лекарственной форме с немедленным высвобождением, а не опиоид с длительным высвобождением.

- Каковы доказательства преимущества практики опиоидной ротации или смены опиоидов по сравнению с непрерывным использованием одного опиоида?

У пациентов, получающих опиоидные анальгетики в повышающихся дозах в связи с недостаточным контролем боли при злокачественных опухолях, могут развиваться нежелательные эффекты до того, как будет достигнут приемлемый уровень обезболивания. Предполагается, что переход на другие опиоиды может улучшить баланс между анальгезией и нежелательными эффектами [19, 20].

Рекомендация отсутствует. Из-за отсутствия убедительных доказательств ВОЗ не даёт рекомендации в поддержку или против практики замены или ротации опиоидов.

Обсуждение: в условиях отсутствия каких-либо доказательств по этому вопросу врачи могут рассмотреть возможность индивидуальной попытки лечения с переходом на другой опиоид в случаях, когда у пациентов не удаётся достичь адекватного уровня обезболивания или имеются серьёзные и/или не поддающиеся лечению побочные эффекты.

- Каковы доказательства преимущества регулярного введения морфина с модифицированным

высвобождением по сравнению с введением морфина с немедленным высвобождением каждые 4 часа или по мере необходимости?

Рекомендация. Для поддержания эффективного и безопасного обезболивания следует использовать регулярный приём перорального морфина с немедленным высвобождением или регулярное применение морфина с длительным высвобождением. В качестве препарата неотложной помощи (при прорывах боли) следует использовать пероральный морфин с немедленным высвобождением. (Сильная рекомендация; доказательство умеренного качества).

Замечания: пероральный морфин с немедленным высвобождением должен быть доступен и находиться в распоряжении всех нуждающихся в нём пациентов. Доступность морфина с длительным высвобождением является необязательным условием; эта лекарственная форма может быть доступна в качестве дополнения, но не замены перорального морфина с немедленным высвобождением.

Обсуждение: пациенты иногда придают большое значение доступности обеих лекарственных форм, поэтому, если позволяют ресурсы, наличие обоих вариантов является предпочтительным. Если в рамках системы здравоохранения приходится делать выбор между лекарственными формами, то следует выбирать пероральный морфин с немедленным высвобождением, поскольку он может использоваться как для поддерживающей терапии, так и в качестве препарата неотложной помощи, тогда как морфин с длительным высвобождением не может использоваться с этой целью.

- Существует ли преимущество использования подкожного, трансдермального или трансмукозального путей введения по сравнению с внутримышечным и внутривенным, когда пероральный путь введения опиоидов не возможен?

По возможности следует отдавать предпочтение пероральному приёму опиоидов, что позволяет избежать дискомфорта, неудобств и расходов, связанных с парентеральным введением препаратов. Однако на определенных этапах заболевания часто оказывается, что пациенты со злокачественными опухолями неспособны принимать препараты внутрь, например, из-за дисфагии, кишечной непроходимости или рвоты. Следовательно, часто требуется прибегать к другим способам введения опиоидов.

Заявление об оптимальном использовании различных лекарственных форм опиоидов

Если пероральный или трансдермальный способ применения препаратов невозможен, то следует отдавать предпочтение подкожному введению перед внутримышечным, так как подкожная инъекция менее болезненна для пациента.

Таблица 3. Стратегии отмены опиоидных препаратов в различных клинических ситуациях
Table 3. Opioid drug withdrawal strategies in various clinical settings

Клиническая ситуация / Clinical case	Стратегия снижения дозы или отмены препарата / Strategy for dose reduction or drug withdrawal	Примечания / Notes
Краткосрочное использование (менее 2 недель) Short-term use (less than 2 weeks)	- Постепенное снижение дозы требуется только, если имеет место остаточный болевой синдром / Gradual dose reduction is required only if there is a residual pain syndrome - Если удалось полностью избавиться от причины боли, прием опиоида можно прекратить немедленно без постепенного снижения дозы / If you manage to completely get rid of the cause of pain, you can stop taking the opioid immediately without gradually reducing the dose	Развитие физической зависимости крайне маловероятно The development of physical dependence is extremely uncommon
Длительное использование (более 1 месяца) Long-term use (more than 1 month)	- Дозу снижают на 10 % в неделю / The dose is reduced by 10 % per week - Если возникают признаки синдрома отмены (например, тяга к препарату, тревожность, бессонница, боли в животе, рвота, диарея, обильное потоотделение, мидриаз, тремор, тахикардия, или гусиная кожа), дозу препарата следует поднять до предыдущего уровня и продолжать снижение на 10 % каждые 2 недели / If signs of withdrawal symptoms occur (for example, drug cravings, anxiety, insomnia, abdominal pain, vomiting, diarrhea, excessive sweating, mydriasis, tremor, tachycardia, or goosebumps), the dose of the drug should be raised to the previous level and continue to decrease by 10 % every 2 weeks - При достижении самой низкой из возможных доз, увеличивают промежуток времени между приемами препарата. Прекращают прием опиоидного препарата после того, как промежуток между приемами достигает 24 часов без признаков синдрома отмены / When reaching the lowest possible dose, increase the time interval between doses of the drug. Stop taking the opioid drug after the interval between doses reaches 24 hours without signs of withdrawal syndrome	Существует вероятность развития физической зависимости There is a possibility of developing physical dependence
Использование на протяжении периода от 2 до 4 недель Usage during the period from 2 up to 4 weeks	- Дозу снижают на 10-50 % в неделю / The dose is reduced by 10-50 % per week - Если возникают признаки синдрома отмены (например, пристрастие к препарату, тревожность, бессонница, боли в животе, рвота, диарея, обильное потоотделение, мидриаз, тремор, тахикардия, или гусиная кожа), дозу препарата следует поднять до предыдущего уровня и уменьшить % снижения / If there are signs of withdrawal symptoms (for example, drug addiction, anxiety, insomnia, abdominal pain, vomiting, diarrhea, excessive sweating, mydriasis, tremor, tachycardia, or goosebumps), the dose of the drug should be raised to the previous level and reduced % reduction - При достижении самой низкой из возможных доз, увеличивают промежуток времени между приемами препарата. Прекращают прием опиоидного препарата после того, как промежуток между приемами достигает 24 часов без признаков синдрома отмены / When the lowest possible dose is reached, the time interval between doses of the drug is increased. Stop taking the opioid drug after the interval between doses reaches 24 hours without signs of withdrawal syndrome	Вероятность развития зависимости неизвестна The chance of developing an addiction is unknown
Длительное использование и наличие нарушений, вызванных использованием опиоидов Long-term use and the presence of disorders caused by opioid use	- При возможности следует обратиться за консультацией к специалисту по нарушениям, вызванным приемом опиоидных препаратов / If possible, one should seek the advice of a specialist for disorders caused by taking opioid drugs - Стоит рассмотреть возможность лечения нарушений, вызванных приемом опиоидов, как части стратегии снижения дозы препарата / Treatment of opioid-related disorders should be considered as part of a dose reduction strategy	

ГРР не смогла сформулировать новую рекомендацию в связи с очень низким качеством и ограниченным объёмом доказательств. Тем не менее, был достигнут консенсус в соответствии с которым было сформулировано вышеозначенное заявление об оптимальном использовании различных лекарственных форм опиоидов.

3. Прекращение приёма опиоидов.

Если причина боли при злокачественной опухоли эффективно устраняется с помощью противоопухолевого лечения (например, хирургической операции или химиотерапии), то существует возможность сократить или прекратить применение опиоидов. ГРР разработала оптимальные режимы для постепенной отмены опиоидов (табл. 3).

Специалистам по лечению онкологических заболеваний может потребоваться консультация и взаимодействие с наркологами для разработки и осуществления индивидуализированного плана прекращения применения опиоидов для пациентов, которым больше не требуется опиоидная анальгезия.

4. Аджьювантные препараты для лечения онкологической боли.

Было установлено, что аджьювантные препараты, которые применяются в комбинации с опиоидами, могут быть полезными при лечении многих онкологических болевых синдромов. Аджьювантные препараты необходимы для усиления обезболивающего эффекта (например, кортикостероиды при компрессии нервов) или для лечения сопутствующих психических нарушений, таких как бессонница, тревога и депрессия (седативные препараты и антидепрессанты).

• Кортикостероиды

Кортикостероиды относятся к числу наиболее часто используемых аджьювантных препаратов для лечения онкологических болевых синдромов различных типов: боли, связанные с метастазами в кости, нейропатические боли и висцеральные боли.

Рекомендация. Кортикостероиды следует применять в качестве аджьювантной терапии для достижения контроля боли при необходимости. (Сильная рекомендация; доказательство среднего качества)

Примечания: в целом кортикостероиды следует назначать на как можно меньший период.

Оптимальная доза кортикостероидов зависит от большого количества критических факторов, включая локализацию и тип боли, наличие риска инфекции, стадию заболевания, наличие сахарного диабета.

Предпочтительным является использование кортикостероидов с минимально выраженным минералокортикоидным эффектом.

• Антидепрессанты

Нейропатические боли у онкобольных встречаются часто и могут быть вызваны как самим заболеванием, так и противоопухолевой терапией. Обычно в качестве аджьювантных препаратов для лечения нейропатической боли используются два класса антидепрессантов: трициклические антидепрессанты (ТЦА) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗ).

Рекомендация отсутствует. ВОЗ не даёт рекомендации в поддержку или против применения антидепрессантов для лечения нейропатической боли, связанной со злокачественными опухолями из-за отсутствия достаточного числа доказательств высокого качества.

• Противосудорожные препараты

В качестве аджьювантных препаратов для лечения нейропатической боли часто используются противосудорожные препараты. Имеются данные, что некоторые противосудорожные препараты являются эффективными для лечения нейропатической боли, включая габапентин, прегабалин, карбамазепин и вальпроовую кислоту [21].

Рекомендация отсутствует. ВОЗ не даёт рекомендации в поддержку или против применения противосудорожных препаратов для лечения нейропатической боли, связанной со злокачественными опухолями из-за отсутствия чётких доказательств в пользу их применения у онкологических пациентов. ГРР предложила врачам рассмотреть возможность проведения индивидуальной попытки лечения и назначать противосудорожные препараты пациентам, у которых не удастся достичь адекватного обезболивания или у которых имеют место тяжёлые и/или не поддающиеся лечению побочные эффекты.

5. Лечение костной боли

Лучевую терапию, если она доступна, следует применять у пациентов с болью, вызванной метастазами в кости или сдавлением опухолью. Клинические рекомендации по лечению боли при онкологических заболеваниях Европейского общества медицинской онкологии рассматривают лучевую терапию, как один из методов воздействия на боль [22].

Все пациенты с метастатическими костными болями, плохо поддающимися фармакотерапии, должны рассматриваться как кандидаты для дистанционной лучевой терапии или терапии изотопами.

• Бисфосфонаты.

Бисфосфонаты подавляют активность остеокластов, их применение у больных онкологическими заболеваниями предотвращает резорбцию кости, обычную при метастатическом поражении костей. Таким образом, они могут снизить вероятность осложнений

и других событий, связанных с поражением скелета (СПС), а также уменьшить потребность в анальгетиках [23, 24].

Примеры бисфосфонатов: клодронат, ибандронат, памидронат, ризендронат, этидронат и золедронат.

Рекомендация. У взрослых (включая пожилых) и подростков с метастатическим поражением костей бисфосфонаты следует применять для профилактики и лечения костной боли. (Строгая рекомендация; средний уровень доказанности)

Примечания: при назначении бисфосфонатов следует учитывать возможность поражения почек.

Доказательная база. Бисфосфонаты в сравнении с плацебо. Было выбрано 40 РКИ, где сравнивали бисфосфонаты с плацебо. Большинство участников исследования страдали раком молочной или предстательной железы. У пациентов с метастатическими костными болями был обнаружен более выраженный обезболивающий эффект бисфосфонатов в сравнении с плацебо (доказательства среднего уровня). В семи исследованиях был получен значительный обезболивающий эффект, в четырех выявлено клинически значимое снижение боли и в трех – полное обезболивание. Статистически значимых различий в частоте случаев полного обезболивания или уменьшения боли обнаружено не было. Четырнадцать исследований оценивали боль с помощью непрерывных шкал (от 0 до 100 баллов). В целом, исследования продемонстрировали статистически значимое облегчение боли.

Выбор бисфосфонатов. ГРП не признает один бисфосфонат лучше другого, так как между ними не обнаружено особых различий. По мнению ГРП, у пациентов не будет веских оснований для предпочтения одного бисфосфоната другому. ГРП считает, что различия будут минимальными.

Учитывая всё вышеизложенное, ГРП полагает, что справедливый доступ к препарату может быть затруднен в любом из этих случаев. С учетом того, что исследования не выявили достоверных различий и принимая во внимание остальные обстоятельства, ГРП не рекомендует какой-то конкретный бисфосфонат, как предпочтительный.

- Моноклональные антитела

Моноклональные антитела к различным субстратам, включая остеокласты и фактор роста нервной ткани, исследовались с точки зрения снижения болевого синдрома у онкологических больных.

Рекомендации отсутствуют. ВОЗ не дает рекомендаций в пользу или против применения моноклональных антител для профилактики или лечения костной боли.

ГРП не может вынести рекомендацию в пользу или против использования моноклональных тел в сравне-

нии с плацебо, основываясь на единственном качественном исследовании.

- Сравнение бисфосфонатов и моноклональных антител

Рекомендации отсутствуют.

Доказательная база. Моноклональные антитела в сравнении с плацебо. Единственное небольшое исследование сравнивало моноклональные антитела с плацебо. Исследование оценивало танезумаб у 59 взрослых пациентов, страдающих раком предстательной железы, злокачественными опухолями молочной железы, почечно-клеточной карциномой или множественной миеломой с болезненными костными метастазами (возраст от 32 до 77) [25]. На основании ретроспективного исследования были получены очень слабые доказательства, свидетельствующие об отсутствии различий при боли средней интенсивности и сильной боли в двух группах, а также относительно доли пациентов, достигших обезболивания (около 50 %). Исследование не описывало скорость наступления обезболивания, длительность обезболивающего эффекта, качество жизни или функциональные исходы. Исследование продемонстрировало довольно слабые доказательства относительно событий, связанных с поражением скелета; указано, что только у одного пациента из 29 (3,4 %), принимавших танезумаб, случился перелом бедра, при отсутствии переломов у всех 30 пациентов, принимавших плацебо, (у одного из них было отмечено неопределенное прогрессирование метастазирования). Ни одно исследование не сообщало об остеонекрозе челюсти.

Выбор моноклональных антител. Нет ни одного достоверного исследования, в котором сравнивались конкретные моноклональные антитела и другие моноклональными антителами применительно к профилактике и лечению костного болевого синдрома.

Рекомендации. ВОЗ не дает рекомендаций в пользу или против сравнительного преимущества применения моноклональных антител в сравнении с бисфосфонатами для профилактики или лечения костной боли, хотя и имеются относительные преимущества деносумаба перед бисфосфонатами, сравнительная стоимость деносумаба непропорционально высока. ГРП не считает возможным назвать одну из групп препаратов предпочтительной на основании вышеизложенного.

- Однократное лучевое лечение в сравнении с многофракционным облучением

Лучевая терапия применяется для уменьшения количества принимаемых анальгетиков, повышения качества жизни и поддержания или улучшения скелетных функций за счет снижения риска патологических переломов и устранения компрессии спинного

мозга. Паллиативная радиотерапия назначается при возникновении костной боли в результате появления новой болевой точки или после недостаточно выраженного эффекта предшествующего облучения [26].

Рекомендации. У взрослых (включая пожилых пациентов) и подростков при появлении боли, связанной с метастатическим поражением костей, при наличии показаний к лучевому лечению и возможности его проведения должно проводиться однократное (одnofракционное) облучение (настоятельно рекомендовано, высокий уровень доказательств).

Примечание: вышеуказанные рекомендации касаются пациентов с уже выраженным болевым синдромом в результате метастатического поражения и не относятся к профилактическим мерам.

Обоснование: применение малофракционной (однократной) лучевой терапии оправдано с точки зрения объема воздействия, времени лечения и экономической составляющей.

Доказательная база. В двадцати трех РКИ сравнивались режимы гипofракционной и многофракционной лучевой терапий. Почти во всех исследованиях по гипofракционированию облучение проводилось в РОД 8 Гр (в двух ранних исследованиях применялись однократное фракционирование 10 Гр, либо в диапазоне 8-15 Грей соответственно, а одна группа, в которой применялось фракционирование 5 Грей, была исключена). Многофракционные режимы подразумевали лучевое лечение до СОД 20-30 Грей, в основном, за 5-10 фракций. Эти исследования включали пациентов с различными типами онкологических заболеваний, в том числе больных со злокачественными новообразованиями молочной, предстательной железы и легких. Возраст варьировал от 48 до 72 лет, а самому молодому пациенту было 16 лет.

В настоящее время существует надежная доказательная база равной эффективности различных режимов фракционирования облучения при болевом синдроме. При их использовании в 25 % и 26 % удавалось достичь полного обезболивания, а общая эффективность в виде суммы полного или частичного обезболивающего эффекта составила 69 % и у 71 % соответственно. Также в трех исследованиях со слабой доказательной базой было показано отсутствие различий между режимами фракционирования. Сводная количественная оценка их результатов была невозможна, однако во всех были приведены статистически незначимые различия.

Три работы были посвящены времени достижения обезболивания (до полного ответа). В итоге достоверной разницы в режимах лучевой терапии получено не было (доказательства средней силы); однако информация об исходах во всех исследованиях не была четко представлена, будь то практически равные

кривые выживаемости, либо информация о наступлении обезболивающего эффекта в течение двух недель в обеих группах. В девяти исследованиях изучалась продолжительность обезболивания (снижения боли) и были получены средней силы доказательства отсутствия различий между режимами лучевой терапии.

В большинстве исследований сообщалось об отсутствии достоверной разницы между различными режимами радиотерапии без публикации конкретных данных.

На сегодняшний день есть данные с высоким уровнем достоверности, что патологические переломы в местах облучения (центрации) чаще происходят при гипofракционной лучевой терапии по сравнению с многофракционным режимом.

В среднем частота переломов в указанной области составляет 3-4 %. Есть достоверная информация, что сдавление спинного мозга (у пациентов, получавших лечение в связи с метастатическим поражением позвоночника) чаще происходило при гипofракционировании (2,2 %), нежели при многофракционном режиме (1,4 %) лучевой терапии, хотя различия не были статистически значимыми.

Выводы. ГРР пришло к выводу об отсутствии различий между гипofракционной (однократной) и многофракционной (многократной) лучевой терапией по таким ключевым результатам как купирование костной боли, скорость наступления или продолжительность обезболивающего эффекта. ГРР подтвердило с высоким уровнем доказательности, что риск перелома в области облучения выше у пациентов, получавших лучевую терапию в режиме гипofракционирования по сравнению с мультифракционированием.

ГРР отмечает, что различия в ценностных установках и предпочтениях пациентов относительно гипofракционированной лучевой терапии, были незначительны, а меньшее число визитов в клинику являлось преимуществом. Среди медицинских специалистов также не наблюдается существенных разногласий в вопросах приемлемости проведения лучевой терапии за одну фракцию. При гипofракционировании пациент получает большую дозу в процессе сеанса облучения (например, 8 Гр за фракцию) за один визит в клинику, что менее затратно финансово и меньше по временным затратам по сравнению с более длительной схемой, при которой пациент получает меньшие разовые дозы облучения за сеанс, но суммарно – более высокую дозу по итогу нескольких визитов (например, 20-30 Грей за несколько фракций по 5-10 Грей).

По этой причине ГРР утверждает, что клинические различия в обезболивании между различными схемами незначительны, облучение в режиме гипofракционирования с учетом стоимости и большей доступ-

ности имеет преимущества над многофракционным облучением, несмотря на относительно более высокий риск переломов. Если большее число пациентов будет получать однократную лучевую терапию в учреждениях здравоохранения, работающих в условиях недостаточной оснащенности оборудованием и укомплектованности персоналом для лучевой терапии, те же ресурсы могут быть использованы для большего охвата нуждающихся, снижения расходов пациентов и числа визитов в клинику. В связи с этим оптимальным является режим облучения за одну фракцию. По этим причинам, а также ввиду наличия высокого уровня доказательной базы, рекомендация является строгой.

- Радионуклиды при костной боли

Радионуклиды иногда назначаются при распространенной костной боли, не поддающейся лучевой терапии.

Рекомендации отсутствуют. ВОЗ не дает рекомендаций в пользу или против применения радионуклидов с обезболивающей целью для взрослых и подростков, при костных метастазах.

Доказательная база. Было выявлено всего три РКИ, где сравнивали пациентов, получавших изотопы, с группой, которая их не получала. Все три исследования включали только мужчин со ЗНО предстательной железы в возрасте от 69 до 71 года. В исследованиях оценивались стронций-89 (два исследования) и самарий-153 (одно исследование).

Только в одном небольшом исследовании (24 пациента), были получены очень слабые доказательства улучшения обезболивания при применении изотопов. Ни одно исследование не выявило различий в скорости достижения эффективного обезболивания или в продолжительности обезболивающего эффекта.

Два исследования получили доказательства высокого уровня, свидетельствующие о том, что осложнения, связанные с поражением костей (СПК), встречались реже после применения изотопов в сравнении с плацебо, а также время до наступления СПК у получавших радионуклиды удлинялось, относительно группы получавшей плацебо.

Два исследования выявили слабые доказательства того, что риск переломов и компрессии спинного мозга был одинаковым в обеих группах. В одном исследовании были получены доказательства среднего уровня достоверности, свидетельствующие о том, что при радиотерапии эпизоды костной боли (отмеченные, как события СПС) возникали реже у пациентов, получавших лучевую терапию в сравнении с плацебо. Другое исследование выявило очень слабые доказательства отсутствия существенного улучшения по показателям качества жизни.

Выводы. ГРП отмечает, что для больных раком предстательной железы применение радионуклидов

снижает или откладывает СПК, возможно, повышает качество жизни и может помочь в достижении обезболивания. Однако, ГРП приняло решение не выносить давать рекомендаций в пользу за или против применения радионуклидов, с учетом их высокой стоимости и недостатка воспроизводимых доказательств, которые каковые были полученных только для мужчин со злокачественными новообразованиями раком предстательной железы.

VII. РАЗДЕЛ ПРИЛОЖЕНИЯ

Следующим разделом Рекомендаций является перечень приложений, посвященных диагностике и лечению онкологической боли у взрослых пациентов и подростков.

В приложениях приводятся фармакологические профили основных 10 препаратов, применяемых в обезболивании боли (ацетилсалициловая кислота, кодеина фосфат, фентанил, гидроморфон, ибупрофен, метадон, морфин, налоксон, оксикодон, парацетамол), а также стандартные начальные дозы ряда препаратов, для пациентов не имеющих нарушений функции почек или печени. Отдельно приводятся таблицы пересчета эквивалентных доз опиоидных анальгетиков для ротации и методы постепенного снижения их дозы до полной отмены, когда это необходимо. Специальное приложение посвящено доступности опиоидов для нуждающихся в них онкологических пациентов, а также роли международных организаций, как ООН, МККН, ВОЗ и издаваемых ими документов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нет сомнений, что новый документ ВОЗ «Рекомендации ВОЗ по фармакологическому и лучевому лечению онкологической боли у взрослых пациентов и подростков» – это «живой» изменяемый документ, который будет перерабатываться, уточняться и дополняться новыми сведениями. В настоящее время текст Рекомендаций доступен на сайте ВОЗ (URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/279700>) на английском языке. В ближайшее время не ожидается официального перевода руководства на русский язык, но работа в этом направлении началась. Волонтеры Фонда помощи хосписам «Вера» – профессиональные переводчики и эксперты в терапии онкологической боли выполнили большую часть эту непростой работы, чтобы донести суть новых рекомендаций до сведения российского медицинского сообщества, поскольку распространение новых знаний в этой области медицины крайне важно. Основные принципы терапии боли, изложенные

в рекомендациях, послужат базой для создания многих региональных или национальных рекомендаций в различных странах. Значимым отличием новых рекомендаций ВОЗ от прежних, изданных в 1996 году, является их научное обоснование и систематический анализ множества баз данных по каждому важному вопросу в соответствии с методикой GRADE. В прежних рекомендациях основным принципом лечения была провозглашена фармакотерапия опиоидными анальгетиками в соответствии с принципами «лестницы обезболивания ВОЗ». Новые рекомендации, предлагают использовать «лестницу обезболивания ВОЗ» лишь в качестве обучающего инструмента, при этом активно использовать достижения онкологической науки. Например, при костных метастазах в первой линии рекомендуется лучевая терапия и введение бисфосфонатов. Новые рекомендации учитывают этиологию и патогенез возникновения болевого синдрома. При нейропатической боли рекомендуется применять не опиоиды, а антиконвульсанты и антидепрессанты, как препараты первой линии.

Оценивая наши российские клинические рекомендации [27], по которым проводится паллиативная помощь и обезболивание онкологическим пациентам, следует признать, что они являются современным документом, в котором был отражен весь мировой опыт по терапии боли у паллиативных пациентов, с учетом локальных особенностей и препаратов, которые зарегистрированы в России.

Все эти рекомендации по терапии боли, как отечественные, так и вышедшие от ВОЗ, так и остались бы на бумаге, если бы в нашей стране не возникло активное движение за доступность полноценного обезболивания для онкологических и других пациентов – тех, кому необходимы опиоидные анальгетики. Сейчас наша отечественная промышленность производит более 10 опиоидных препаратов в неинвазивных формах для терапии хронической боли у паллиативных

пациентов. Благодаря активному включению в решение проблемы отечественного производителя опиоидов – ФГУП Московский Эндокринный Завод врачи получили в 2020 году пероральные формы морфина быстрого высвобождения в таблетках по 5 и 10 мг и в растворе (ампулы) для приема внутрь. Именно эти формы морфина в рекомендациях 2018 года экспертами ВОЗ признаны, как препараты первой линии (в ряду сильных опиоидных анальгетиков), которые должны быть доступными в достаточном количестве для всех пациентов, которые в этом нуждаются [12]. Ближайшие годы запланировано расширение линейки опиоидных анальгетиков за счет таблетированных форм гидроморфона и оксикодона [28].

В отличие от многих зарубежных стран, все российские пациенты могут получать эти препараты бесплатно, после оформления соответствующих документов. Для этого, начиная с 2018 г. правительством РФ предусмотрено дополнительное ежегодное Федеральное финансирование в размере около 4,3 млрд рублей (более 60 миллионов евро в год) для организаций паллиативной медицинской помощи во всех регионах страны. Эти средства могут направляться, в том числе, на закупку всех современных форм опиоидных анальгетиков для обезболивания в паллиативной помощи [28].

Доступность и качество противоболевой терапии определяется не только наличием и финансированием опиоидных анальгетиков. Одной из важнейших задач в этом направлении является просветительская работа среди врачей, медицинского персонала, среди пациентов и их родственников. В этом аспекте, представленная публикация послужит разъяснению сущности новых клинических Рекомендаций ВОЗ по терапии боли в онкологии, пропаганде их основных идей и станет важнейшей частью образовательного процесса онкологов, врачей общей практики, специалистов по паллиативной помощи.

Участие авторов:

Каприн А.Д. – концепция, основная идея, научное редактирование.
Абузарова Г.Р. – концепция, организация научного перевода, научное редактирование.
Невзорова Д.В. – написание текста, обработка материала.
Алексеева Г.С. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.
Гамеева Е.В. – научное редактирование, подготовка таблиц.
Геворков А.Р. – научное редактирование.
Бычкова Н.М. – написание текста, обработка материала.
Сарманаева Р.Р. – техническое редактирование, оформление библиографии.
Кузнецов С.В. – техническое редактирование.

Authors contribution:

Kaprin A.D. – research concept and design, scientific editing.
Abuzarova G.R. – research concept, organization of scientific translation, scientific editing.
Nevzorova D.V. – writing the text, processing the material.
Alekseeva G.S. – data collection, analysis and interpretation, article preparation.
Gameeva E.V. – the scientific editing.
Gevorkov A.R. – the scientific editing.
Bychkova N.M. – writing the text, processing the material.
Sarmanayeva R.R. – technical editing, bibliography design, illustrations preparation.
Kuznetsov S.V. – technical editing.

Список литературы

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jema A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018 Nov;68 (6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Jun;51(6):1070–1090. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340>
- Cancer pain relief. Geneva: World Health Organization, 1986. Доступно по: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43944>
- Cancer pain relief, second edition. With a guide to opioid availability. Geneva: World Health Organization, 1996. Доступно по: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37896>
- Cancer pain relief and palliative care in children. Geneva: World Health Organization, 1998. Доступно по: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42001/9241545127.pdf>
- WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization, 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Доступно по: <https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-guidelines/en>
- Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician*. 2010 Jun;56(6):514–517.
- Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, Arnold S, Hilgart JS. Buprenorphine for treating cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 31;(3):CD009596. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009596.pub4>
- Skaer TL. Transdermal opioids for cancer pain. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 Mar 31;4:24. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-24>
- Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA, Viens C, Fortier M. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care*. 2006 Jul;15(4):420–427. <https://doi.org/10.4037/ajcc2006.15.4.420>
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011 Mar 5;377(9768):813–822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62344-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62344-6)
- Lippuner K, Pollock RF, Smith-Palmer J, Meury T, Valentine WJ. A review of the cost effectiveness of bisphosphonates in the treatment of post-menopausal osteoporosis in Switzerland. *Appl Health Econ Health Policy*. 2011 Nov 1;9(6):403–417. <https://doi.org/10.2165/11592210-000000000-00000>
- Gutierrez Bayard L, Salas Buzón MDC, Angulo Paín E, de Ingunza Barón L. Radiation therapy for the management of painful bone metastases: Results from a randomized trial. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2014 Nov;19(6):405–411. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2014.04.009>
- Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap*. 1994 Mar;23(2):129–138.
- International Association for the Study of Pain. IASP Terminology. Доступно по: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>
- Mills S, Torrance N, Smith BH. Identification and Management of Chronic Pain in Primary Care: a Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Feb;18(2):22. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0659-9>
- Krakauer EL, Wenk R, Buitrago R, Jenkins P, Scholten W. Opioid inaccessibility and its human consequences: reports from the field. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010 Sep;24(3):239–243. <https://doi.org/10.3109/15360288.2010.501852>
- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*. 1990 Jun;41(3):273–281. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(90\)90004-W](https://doi.org/10.1016/0304-3959(90)90004-W)
- Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev*. 2006 Jun;32(4):304–315. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2006.03.001>
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012 Feb;13(2):e58–68. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70040-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70040-2)
- Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth*. 2013 Jul;111(1):105–111. <https://doi.org/10.1093/bja/aet208>
- Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii139–154. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds233>
- Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD002068. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002068>
- Hoskin P, Sundar S, Reczko K, Forsyth S, Mithal N, Sizer B, et al. A Multicenter Randomized Trial of Ibandronate Compared with Single-Dose Radiotherapy for Localized Metastatic Bone Pain in Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Oct;107(10):djv197. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv197>
- Sopata M, Katz N, Carey W, Smith MD, Keller D, Verburg KM, et al. Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of pain from bone metastases. *Pain*. 2015 Sep;156(9):1703–1713. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000211>
- De Felice F, Piccioli A, Musio D, Tombolini V. The role of radiation therapy in bone metastases management. *Oncotarget*. 2017 Apr 11;8(15):25691–25699. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14823>
- Клинические рекомендации «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» (пересмотрены в 2019 году). <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/708>. Дата обращения: 25.01.2021.
- Невзорова Д.В., Абузарова Г.Р., Полевиченко Е.В., Шершкова Л.В. Доступность опиоидных анальгетиков в лечении хронической боли в России. Современное состояние проблемы. Обзор., *Pallium. Паллиативная и хосписная помощь* 2020;2(7):4-10. <https://www.pro-hospice.ru/zhurnal-pallium>. Дата обращения: 21.04.2021

References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jema A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018 Nov;68 (6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Jun;51(6):1070–1090. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340>
- Cancer pain relief. Geneva: World Health Organization, 1986. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43944>
- Cancer pain relief, second edition. With a guide to opioid availability. Geneva: World Health Organization, 1996. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37896>
- Cancer pain relief and palliative care in children. Geneva: World Health Organization, 1998. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42001/9241545127.pdf>
- WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization, 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-guidelines/en>
- Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician*. 2010 Jun;56(6):514–517.
- Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, Arnold S, Hilgart JS. Buprenorphine for treating cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 31;(3):CD009596. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009596.pub4>
- Skaer TL. Transdermal opioids for cancer pain. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 Mar 31;4:24. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-24>
- Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA, Viens C, Fortier M. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care*. 2006 Jul;15(4):420–427. <https://doi.org/10.4037/ajcc2006.15.4.420>
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011 Mar 5;377(9768):813–822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62344-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62344-6)
- Lippuner K, Pollock RF, Smith-Palmer J, Meury T, Valentine WJ. A review of the cost effectiveness of bisphosphonates in the treatment of post-menopausal osteoporosis in Switzerland. *Appl Health Econ Health Policy*. 2011 Nov 1;9(6):403–417. <https://doi.org/10.2165/11592210-000000000-00000>
- Gutierrez Bayard L, Salas Buzón MDC, Angulo Paín E, de Ingunza Barón L. Radiation therapy for the management of painful bone metastases: Results from a randomized trial. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2014 Nov;19(6):405–411. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2014.04.009>
- Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap*. 1994 Mar;23(2):129–138.
- International Association for the Study of Pain. IASP Terminology. Available at: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>
- Mills S, Torrance N, Smith BH. Identification and Management of Chronic Pain in Primary Care: a Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Feb;18(2):22. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0659-9>
- Krakauer EL, Wenk R, Buitrago R, Jenkins P, Scholten W. Opioid inaccessibility and its human consequences: reports from the field. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010 Sep;24(3):239–243 <https://doi.org/10.3109/15360288.2010.501852>
- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*. 1990 Jun;41(3):273–281. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(90\)90004-W](https://doi.org/10.1016/0304-3959(90)90004-W)
- Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev*. 2006 Jun;32(4):304–315. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2006.03.001>
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012 Feb;13(2):e58–68. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70040-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70040-2)
- Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth*. 2013 Jul;111(1):105–111. <https://doi.org/10.1093/bja/aet208>
- Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii139–154. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds233>
- Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD002068. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002068>
- Hoskin P, Sundar S, Reczko K, Forsyth S, Mithal N, Sizer B, et al. A Multicenter Randomized Trial of Ibandronate Compared with Single-Dose Radiotherapy for Localized Metastatic Bone Pain in Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Oct;107(10):djv197. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv197>
- Sopata M, Katz N, Carey W, Smith MD, Keller D, Verburg KM, et al. Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of pain from bone metastases. *Pain*. 2015 Sep;156(9):1703–1713. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000211>
- De Felice F, Piccioli A, Musio D, Tombolini V. The role of radiation therapy in bone metastases management. *Oncotarget*. 2017 Apr 11;8(15):25691–25699. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14823>
- Clinical guidelines "Chronic pain syndrome in adult patients requiring palliative care" (revised in 2019). (In Russian). Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/708>. Accessed 25.01.2021.
- Nevzorova DV, Abuzarova GR, Polevichenko EV, Shcherbakova LV. Availability of opioid analgesics in the treatment of chronic pain in Russia. The current state of the problem. Review., *Pallium*. Palliative and hospice care 2020;2(7):4–11. (In Russian). <https://www.pro-hospice.ru/zhurnal-pallium>. Accessed 21.04.2021.

Информация об авторах:

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, член-корр. РАО, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация, директор МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета ФGAOU BO «Российский университет дружбы народов» г. Москва, Российская Федерация, главный уролог АН РФ, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, ResearcherID: K-1445-2014, Scopus Author ID: 6602709853

Абузарова Гузель Рафаиловна* – д.м.н., руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, эксперт ФНПЦ паллиативной медицинской помощи, ФGAOU BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>, SPIN: 9876-4680, ResearcherID: AAA-1500-2020

Невзорова Диана Владимировна – к.м.н., директор ФНПЦ паллиативной медицинской помощи, доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФGAOU BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), главный внештатный специалист по паллиативной помощи Минздрава России, председатель правления Ассоциации профессиональных участников хосписной помощи, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8821-2195>, AuthorID: 393652

Алексева Галина Сергеевна – д.м.н., заместитель генерального директора по лечебной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8204-9032>, SPIN: 9119-8286, AuthorID: 737668, Scopus Author ID: 8717676600

Гамеева Елена Владимировна – к.м.н., заместитель директора по лечебной работе МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 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

Геворков Артем Рубенович – к.м.н., с.н.с. отделения лучевой терапии с модификацией отдела лучевой терапии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9181-7811>, Scopus Author ID: 57207641315

Бычкова Наталья Михайловна – к.м.н., заведующая дневным стационаром отдела лучевой терапии, МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5177-2612>

Сарманаева Регина Рашитовна – ассистент кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, врач Центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0727-5758>

Кузнецов Станислав Владимирович – младший научный сотрудник Центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5317-0394>

Information about authors:

Andrey D. Kaprin – academician of Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, honored doctor of the Russian Federation, corr. member of the RAE, general director National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation, director at the P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation, head of the department of urology and operative Nephrology with the course of oncurology of the faculty of medicine Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation, Urologist-in-Chief, Academy of Sciences of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, ResearcherID: K-1445-2014, Scopus Author ID: 6602709853

Guzel R. Abuzarova* – 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, expert of the FNPC of Palliative Care, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>, SPIN: 9876-4680, ResearcherID: AAA-1500-2020

Diana V. Nevzorova – Cand. Sci. (Med.), director of Scientific and Practical Center for Palliative Medical Care, associate professor of the department of medical and social expertise, emergency and polyclinic therapy, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, chief specialist on palliative care of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chairman of the Board of the Hospice Care Professionals Association, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8821-2195>, AuthorID: 393652

Galina S. Alekseeva – Dr. Sci. (Med.), deputy general director for medical work National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8204-9032>, SPIN: 9119-8286, AuthorID: 737668, Scopus Author ID: 8717676600

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

Artem R. Gevorkov – Cand. Sci. (Med.), senior radiation oncologist, radiation oncology and radiomodification department, P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9181-7811>, Scopus Author ID: 57207641315

Natalya M. Bychkova – Cand. Sci. (Med.), head of the radiotherapy outpatient clinic, P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5177-2612>

Regina R. Sarmanayeva – assistant 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, MD at the center for cancer patients palliative care P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0727-5758>

Stanislav V. Kuznetsov – junior researcher at the center for Palliative Care for Cancer Patients P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5317-0394>



ВОЗМОЖНОСТИ СОЧЕТАНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Е.И.Смоленов*, Г.В.Афонин, В.С.Усачев, Д.Д.Кудрявцев, И.В.Колобаев, С.А.Иванов

МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Резюме

На сегодняшний день рак легкого является одной из самых актуальных проблем онкологии в мире. В лечении неоперабельных форм немелкоклеточного рака легкого оптимальным методом остается химиолучевое лечение. Одной из новых возможностей лекарственной терапии, которая показывает улучшение показателя общей выживаемости при раке легкого, является терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа – моноклональных антител, которые блокируют иммуносупрессивные белки, повышающие регуляцию на поверхности Т-клеток и улучшающие собственную иммунную систему пациента для реагирования на опухолевые клетки. В 2019 г. в клиническую практику внедрен препарат дурвалумаб для лечения пациентов с неоперабельной III стадией немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), достигших, по крайней мере, стабилизации заболевания после проведенного химиолучевого лечения.

В данной работе представлены исследования, изучающие проведение лучевой терапии с различными группами препаратов, оказывающих влияние на контрольные точки иммунного ответа.

Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого, НМРЛ, лучевая терапия, химиотерапия, иммунотерапия, моноклональные антитела, ингибиторы PD, химиолучевая терапия.

Для цитирования

Смоленов Е.И., Афонин Г.В., Усачев В.С., Кудрявцев Д.Д., Колобаев И.В., Иванов С.А. Возможности сочетания иммунотерапии с лучевой терапией в лечении больных неоперабельным местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(2): 109–123. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-2-10>

Для корреспонденции

Смоленов Евгений Игоревич – к.м.н., научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация.

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

E-mail: e.smolenov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>

SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 03.03.2021, Рецензия (1) 04.04.2021, Рецензия (2) 05.04.2021, Опубликовано 21.06.2021

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-2-10>

THE POSSIBILITIES OF COMBINATION IMMUNOTHERAPY WITH RADIATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH INOPERABLE LOCALLY ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

E.I.Smolenov*, G.V.Afonin, V.S.Usachev, D.D.Kudryavtsev, I.V.Kolobaev, S.A.Ivanov

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

Abstract

Currently, lung cancer is a global problem and public health issue in the world. Chemoradiotherapy remains the optimal method in the treatment of patients with unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC). Nowadays, immune response checkpoint inhibitors (monoclonal antibodies) are actively introduced into clinical practice which demonstrated significant improvements in the overall survival for patients with unresectable NSCLC. These drugs block programmed cell death protein (PD-1) and programmed cell death ligand 1 (PD-L1) that increases regulation on the surface of T-cells and improves the patient's immune system respond to tumor cells. In 2019, durvalumab was introduced into clinical practice for the treatment of patients with unresectable NSCLC (stage III) after chemoradiotherapy. In our study, we've summarizes studies investigated the feasibility and safety of radiotherapy with immunotherapy for locally advanced lung cancer.

Keywords:

non-small cell lung cancer, NSCLC, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, monoclonal antibody, PD inhibitor, chemoradiotherapy.

For citation

Smolenov E.I., Afonin G.V., Usachev V.S., Kudryavtsev D.D., Kolobaev I.V., Ivanov S.A. The possibilities of combination immunotherapy with radiation therapy for the treatment of patients with inoperable locally advanced non-small cell lung cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(2): 109–123. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-2-10>

For correspondence

Evgeny I. Smolenov – Cand. Sci. (Med.), researcher at the department of radiation and surgical treatment of thoracic region diseases 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: e.smolenov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>

SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 03.03.2021, Review (1) 04.04.2021, Review (2) 05.04.2021, Published 21.06.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак легкого (РЛ) является актуальной проблемой современной онкологии. В Российской Федерации (РФ) рак легкого занимает лидирующее место по заболеваемости среди мужского населения и смертности у мужчин и женщин. За период с 2008 по 2018 гг. заболеваемость раком легкого, бронхов и трахеи выросла с 81,5 до 98,1 случаев на 100 тысяч населения [1]. В 2018 г. диагноз рака легкого был поставлен 51573 пациентам, среди которых III стадия была выявлена у 27,4 % пациентов [1]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 80-85 % всех форм рака легкого, при этом к моменту установления диагноза большинство больных имеет распространенную форму заболевания. Пятилетняя выживаемость колеблется от 14 % до 49 % при местно-распространенных и менее 5 % для метастатических форм заболевания НМРЛ [2-4]. На сегодняшний день при ранних стадиях немелкоклеточного рака легкого на первом этапе «золотым стандартом» является хирургическое вмешательство, в объеме анатомической резекции [4]. Современным стандартом лекарственной терапии первой линии НМРЛ является проведение химиотерапии платиносодержащими схемами при отсутствии драйверных мутаций (EGFR, ALK, ROS1), которая может назначаться одновременно или последовательно с лучевой терапией у пациентов с местно-распространенным заболеванием [3-5].

Несмотря на имеющиеся достижения в области медикаментозной терапии РЛ, на сегодняшний день остается значительная потребность в улучшении результатов лечения у пациентов со всеми стадиями заболевания. Одним из новых методов лечения, который улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости при раке легкого, является терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Данная группа препаратов представляет собой антитела к рецептору мембранного белка запрограммированной смерти клеток (PD-1) или его лиганду, при ингибировании которого осуществляется блокада сигнального пути PD-1 на опухолевых или антиген-презентирующих клетках. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами происходит реактивация опухоль-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли. Данные процессы в результате приводят к реактивации противоопухолевого иммунитета. В последние годы медикаментозная терапия блокаторами контрольных точек была зарегистрирована для лечения больных с метастатическим и рецидивирующим заболеванием [6-8] и для пациентов с неоперабельной III стадией немелкоклеточного рака легкого после проведенного радикального курса химиолучевой

лечения [9]. В то же время все большее признание получает взаимодействие иммунной системы пациента с эффектами дистанционной лучевой терапии (ЛТ) с оценкой возможности ЛТ влиять на системные реакции опухолей. Это привело к значительному интересу к подходам, которые объединяют лучевую терапию с иммунотерапией, используя оба компонента для расширения имеющихся на сегодняшний день вариантов лечения.

Целью данной работы является обзор результатов опубликованных исследований по сочетанию дистанционной лучевой терапии и иммунотерапии при немелкоклеточном раке легкого.

Иммунная система и иммунные контрольные точки

Потенциальная защитная роль иммунной системы при злокачественных новообразованиях была описана в 1970 г. Burnet (позже названная «иммунологический надзор»), который предположил, что иммунная система спонтанно выявляет и уничтожает раковые клетки [10]. Данная теория была подтверждена у пациентов, которым был трансплантирован донорский орган и у больных с первичным иммунодефицитом – в обеих группах риск развития злокачественного новообразования был значительно выше [11]. Lee в своем исследовании отметил, что высокий перитуморальный лимфоидный индекс был независимым благоприятным прогностическим фактором у пациентов с НМРЛ III стадии [12].

Рассмотренный Dunn G.P. и соавторами, иммунологический надзор (называемый в этой модели «элиминацией») описывает процесс развития опухоли (фаза А) с переходом к последующим фазам иммуноредактирования [13]. На втором этапе, называемом равновесием (фаза Б), оставшиеся опухолевые клетки, которые выжили после элиминации, вступают в динамическое равновесие с иммунной системой. Эта фаза считается самой продолжительной из трех фаз. В фазе побега (фаза В) выжившая популяция опухолевых клеток приобретает нечувствительность к иммунной системе как в результате генетических, так и эпигенетических изменений и прогрессирует. В этой фазе ведущим действием является гипофункция (называемая некоторыми авторами «истощение») инфильтрирующих опухоль лимфоцитов [14] (рис. 1).

Несмотря на проникновение в микроокружение опухоли, инфильтрирующие опухоль лимфоциты часто приобретают фенотип гипореактивности, характеризующийся снижением цитокинов и нарушением цитотоксичности, что связано с повышением регуляции ингибирующих рецепторов.

Ингибирующие рецепторы (также называемые «иммунные контрольные точки») охватывают группу

молекул, целью которых является угнетение функции Т-клеток, и являются частью ключевой контррегуляторной системы, которая предотвращает аутоиммунные процессы и чрезмерную реактивность Т-клеток [15]. Классическая гипотеза с двумя сигналами выдвигает предположение, что для активации Т-клеток необходимы как непосредственно антиген, так и вторичные раздражители [16]. Самым ранним подтверждением этой гипотезы была идентификация лигандов В7-1 и В7-2 и их способности запускать как костимуляторный рецептор – CD28, так и противодействующий коингибирующий рецептор, связанный с цитотоксическим Т-лимфоцитом белок-4 (CTLA-4). Как только происходит активация Т-клеток, уровень CD28 снижается, а уровень CTLA-4 повышается, в результате чего происходит подавление ответа Т-клеток [17].

PD-1 представляет собой трансмембранный белок из семейства В7-CD28, отвечающий за отрицательную регуляцию сигнала от Т-клеточного рецептора. Оба лиганда данного белка экспрессируются на поверхности антиген-презентирующих клеток, которые оказывают ингибирующее действие посредством рецепторов PD-1 Т-клеток. При связывании запрограммированного лиганда-1 гибели клеток (PD-L1) или PD-L2 происходит блокирование пути PI3K/Akt, что в дальнейшем приводит к подавлению активации Т-клеток [18].

Баланс стимулирующей и коингибирующей передачи сигналов, естественным образом встроенный в биологию Т-клеток, отвечает за предотвращение реактивности Т-клеток на аутоантигены [19]. Ингибирующие рецепторы играют роль в прогрессировании онкологического заболевания. В работе Kwon E. D. и соавторов было подтверждено, что блокада антител к CTLA-4 способна индуцировать ответ иммунной системы на ранее привитые опухоли у мышей [20].

Лучевая терапия и локальный контроль

На сегодняшний день при ранних стадиях немелкоклеточного рака легкого на первом этапе “золотым стандартом” является хирургическое вмешательство, в объеме анатомической резекции. При невозможности проведения хирургического этапа лечения из-за неудовлетворительного общесоматического статуса больного показано проведение курса лучевой терапии [4]. При анализе ретроспективных исследований пациентов с ранней стадией НМРЛ было показано, что стереотаксическая лучевая терапия у неоперабельных больных обеспечивает такие же показатели локального контроля и специфической выживаемости, как и у пациентов, которым было проведено хирургическое лечение [21, 22]. У пациентов с операбельной формой местно-распространенного НМРЛ стандартом лечения является операция с последующей адъювантной химиотерапией [4]. Согласно рекомендациям NCCN и Ассоциации Онкологов России адъювантная лучевая терапия может быть показана при поражении лимфатических узлов средостения и/или положительными краями резекции в последовательном или конкурентном режиме с адъювантной химиотерапией [4, 6]. У больных с неоперабельными формами местно-распространенного рака легкого НМРЛ рекомендуется одновременное химиолучевое лечение [4, 6, 23]. При мета-анализе 25 рандомизированных исследований больных немелкоклеточным раком легкого III стадии отмечается, что у пациентов одновременная химиолучевая терапия снижает риск летального исхода по сравнению с группой только лучевого лечения [отношение рисков (ОР) – 0,71; 95 % доверительный интервал (95 % ДИ): 0,64-0,80] и с последовательным лечением (ОР – 0,74; 95 % ДИ: 0,62-0,89) [23].

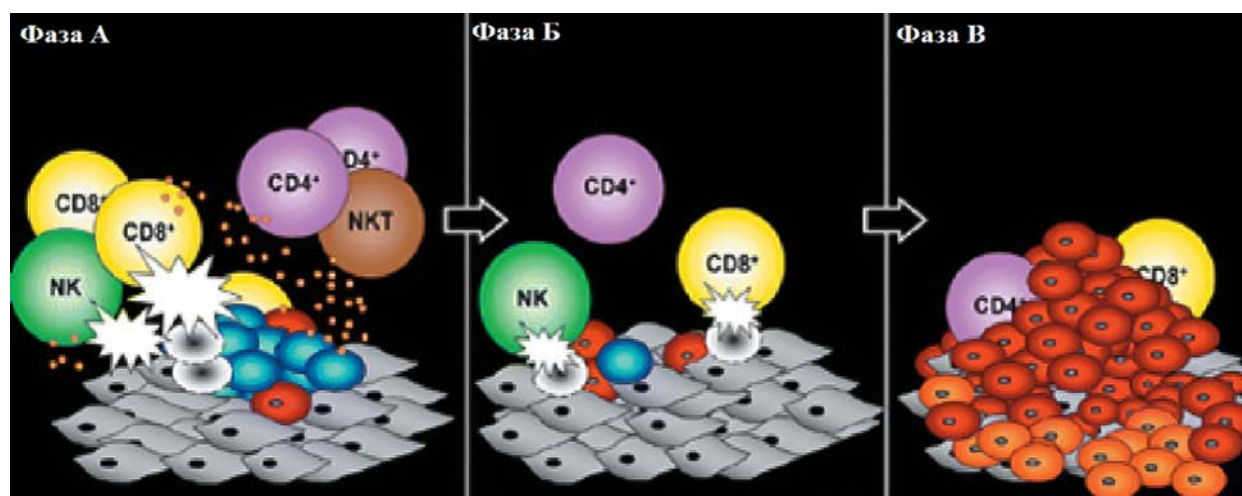


Рис. 1. Три стадии иммуноредукции.

Fig. 1. Three stages of immunoreduction.

У пациентов местно-распространенным НМРЛ отмечается высокий риск развития отдаленных метастазов после проведенной лучевой терапии [24]. Поэтому, определение суммарной очаговой дозы и видов фракционирования дистанционной лучевой терапии для локального контроля остается важным предметом для дальнейшего изучения.

В исследовании III фазы RTOG-0617, включавшего пациентов с неоперабельной стадией IIIA/IIIB немелкоклеточного рака легкого, изучалось влияние увеличения суммарной очаговой дозы на показатели выживаемости. При анализе результатов лечения больных в данном исследовании было показано, что одновременное химиолучевое лечение до суммарной очаговой дозы (СОД) 74 Гр было связано со снижением показателя общей выживаемости и увеличением частоты тяжелых степеней эзофагита при сравнении с химиолучевым лечением до 60 Гр [25]. В ряде исследований отмечен достаточный эффект локального контроля без значимого увеличения токсичности при применении дополнительного boost-облучения с использованием стереотаксической лучевой терапии после традиционного химиолучевого лечения у пациентов с местно-распространенным НМРЛ [25-29].

Несмотря на усовершенствование методик лечения с использованием дистанционной лучевой терапии (стереотаксическая лучевая терапия при ранних формах, конкурирующая химиотерапия с традиционным фракционированием лучевой терапии при местно-распространенном заболевании), отмечается лишь незначительное улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости [21, 22, 24, 30, 31]. Поэтому на сегодняшний день становится наиболее актуальным вопрос о комбинации лучевой терапии и иммунотерапии.

Обоснование сочетания лучевой терапии и иммунотерапии

После проведенного курса дистанционной лучевой терапии помимо местного эффекта, возникающего непосредственно в полях облучения, некоторые авторы описывают абскопальный эффект, то есть явление, при котором регрессия опухолевых масс происходит в местах, на которые не было прямого воздействия лучевого воздействия [32-34]. Несмотря на то, что данный эффект описывается в течение последних десятилетий, на сегодняшний день его точные механизмы, остаются неясными [33]. Demaria S. с соавторами связывают абскопальный эффект лучевой терапии с иммуноопосредованным механизмом [35], и недавние исследования предоставили дополнительные доказательства того, что лучевая терапия может активировать направленный на опухоль системный иммунный ответ [32-34].

С появлением иммунотерапии в последнее время наблюдается значительный интерес к комбинации дистанционной лучевой терапии с иммунопрепаратами для усиления абскопального эффекта [32].

Доклинические данные указывают на то, что, лучевая терапия способствует увеличению восприимчивости опухолевой клеткой к Т-клеточно-опосредованной атаке [36]. Лучевая терапия, направленная на опухоль, способствует высвобождению неоантигенов опухоли, усиливает экспрессию главного комплекса гистосовместимости I класса и усиливает регуляцию хемокинов, молекул клеточной адгезии и других иммуномодулирующих молекул клеточной поверхности, усиливая тем самым противоопухолевый иммунный ответ, вызывая гибель клеток [36-37].

В доклинических исследованиях доказано, что экспрессия запрограммированного лиганда-1 гибели клеток (PD-L1), активируемая опухолевыми клетками, для укрытия от иммунной системы, повышается в ответ на воздействия лучевой терапии [37-40]. Одновременное проведение лучевой терапии и медикаментозной терапии, направленной на блокировку PD-L1 экспрессии, на примере мышей с меланомой, колоректальным раком и раком молочной железы показало значительное замедление роста опухоли, что было опосредовано CD8+Т-клетками [38, 41]. Подобная синергическая противоопухолевая активность была также отмечена на примере мышей, страдающих от НМРЛ [39, 40]. В исследовании Dovedi S.J. et al. продемонстрировал, что одновременная иммунолучевая терапия приводит к регрессии дистальных необлученных областей поражения у мышей с раком толстой кишки. При последовательной терапии такого эффекта не выявлено [42]. В исследовании на мышах с перевитой меланомой показано, что дистанционная лучевая терапия, назначенная до или совместно с медикаментозными препаратами, направленными на блокаду CTLA-4, задерживала рост опухоли и улучшала показатель выживаемости по сравнению с мышами, получавшими только анти-CTLA-4 терапию [43].

Безопасность и эффективность лучевой терапии в сочетании с иммунопрепаратами

Блокаторы контрольных точек anti-PD1 и anti-PD-L1

При конкурентном применении лучевой терапии с блокаторами контрольных точек может выявляться перекрывающаяся токсичность, как, например пневмонит [6-8] и миокардит [44].

В основном, данные клинических испытаний и ретроспективных анализов, изучающих взаимодействие лучевой терапии и иммунотерапии, основаны на результатах лечения пациентов с местно-

распространенным или метастатическим НМРЛ. На сегодняшний день в литературе представлены результаты единственного исследования III фазы ингибитора контрольных точек после проведенного курса химиолучевой терапии. В исследовании PACIFIC проводился сравнительный анализ консолидирующего назначения ингибитора PD-L1 препарата Дурвалумаб против плацебо у пациентов с местно-распространенным неоперабельным немелкоклеточным раком легкого III стадии после проведенной лучевой терапии с одномоментной химиотерапией на основе препаратов платины [45]. По результатам данного исследования частота нежелательных явлений (НЯ) была аналогичной для больных, получающих дурвалумаб и в плацебо-контролируемой группе: 97 % против 95 %, НЯ степени 3/4 (30 % против 26 %) и серьезные нежелательные явления (сНЯ): 29 % против 23 % [45]. Нежелательные явления, связанные с лечением, были зарегистрированы у 68 % пациентов, получавших иммунопрепарат, по сравнению с 53 % пациентов в плацебо-контролируемой группе, в том числе НЯ степени 3 и 4 составили 12 % против 4 %, соответственно [45]. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3 и 4 степеней были пневмония (4 % в каждой группе) и пневмонит (3 % в группе дурвалумаба и плацебо). Запланированный промежуточный анализ исследования PACIFIC показал, что применение препарата дурвалумаб после проведенного радикального курса химиолучевого лечения значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с плацебо (16,8 против 5,6 месяцев; OR – 0,52; 95 % ДИ: 0,42-0,65; $p < 0,001$), медиана времени до смерти или появления отдаленных метастазов (23,2 против 14,6 месяцев; OR – 0,52; 95 % ДИ: 0,39-0,69; $p < 0,001$). При оценке отдаленных показателей общей выживаемости на 24 и 36 месяцах наблюдения в группе больных с применением дурвалумаба составил 66,3 % и 55,3 % против 55,3 % и 43,5 % в группе с плацебо, соответственно [45]. Основываясь на данных исследования PACIFIC, дурвалумаб получил одобрение в ряде стран, включая Российскую Федерацию, для лечения неоперабельных пациентов с III стадией НМРЛ, достигших, по крайней мере, стабилизации заболевания после проведенного химиолучевого лечения [6, 9].

При анализе исследования I фазы KEYNOTE-001 у 24 из 97 пациентов с НМРЛ IV стадии был проведен курс лучевой терапии с последующим введением блокатора контрольных точек PD-1 пембролизумаба. У 15 из 24 больных (63 %) с предшествующей лучевой терапией на опухоль грудной клетки была диагностирована легочная токсичность, в группе без предшествующего курса ЛТ данный показатель составил 40 % ($n=29$ из 73) ($p=0,052$) [46]. Частота легочной токсичности любой степени тяжести, связанная с введением иммунотерапии была значительно выше у пациентов

с предшествующей лучевой терапии (13 % против 1 %, $p=0,046$). В группе больных, получавших пембролизумаб и курс лучевой терапии было отмечено повышение медианы безрецидивной выживаемости (6,3 против 2,0 месяца, $p=0,008$) и общей выживаемости (11,6 против 5,3 месяца; $p=0,034$) [46].

При анализе промежуточных результатов исследования II фазы консолидирующей терапии пембролизумабом после одновременного химиолучевого лечения было показано, что из 93 пациентов с неоперабельной III стадией НМРЛ у 15 % больных (14/93) был выявлен пневмонит 2 и выше степени тяжести. В 7 % случаев (6/93) степень была от 3 до 5. Двое больных скончались от пневмонита [47].

При ретроспективном анализе результатов лечения пациентов с распространенным НМРЛ ($n=201$), получавших ниволумаб, 50 пациентам (25 %) ранее была проведена дистанционная лучевая терапия. У 34 (68 %) из 50 больных был диагностирован лучевой пневмонит, до введения ниволумаба. Частота интерстициальных заболеваний легкого, после введения ниволумаба, была выше у пациентов с пневмонитом в анамнезе, связанным с лучевой терапией (27 % против 10 %; $p=0,018$). Также стоит отметить, что у пациентов с предшествующей лучевой терапией частота интерстициальных поражений была достоверно выше, по сравнению с больными, которым курс лучевой терапии не проводился (22 % против 9 %; $p=0,03$) [48].

В ретроспективном анализе пациентов с НМРЛ ($n=146$), получавших ниволумаб после системной химиотерапии второй линии, не было выявлено различий в показателе времени до прогрессирования между пациентами, получавшими лучевую терапию за 6 месяцев до приема ниволумаба и пациентами без предшествующей дистанционной лучевой терапии [49].

В ретроспективном анализе, включающем 133 пациента с метастатическим раком ($n=71$ с НМРЛ), которые получали лучевую терапию и иммунотерапию, иммуноопосредованные нежелательные явления были выявлены у 35 % больных. Анти-PD-1 терапию получили 66 % больных; анти-CTLA-4-21 %; совместную анти-PD-1 + анти-CTLA-4 в 13 % [50]. Иммуноопосредованные нежелательные явления (ионЯ) чаще встречались у пациентов, получавших совместную иммунную терапию препаратами анти-CTLA-4 и анти-PD-1-71 %, по сравнению с другими группами (29 %; $p=0,0008$). Также авторы отмечают тенденцию к увеличению частоты ионЯ у пациентов, получавших лучевую терапию менее, чем за 14 дней до введения иммунотерапии (39 % против 23 %; $p=0,06$) [50].

Блокаторы других контрольных точек

В исследовании III фазы START проводился сравнительный анализ вакцинации темцетотидом про-

тив плацебо в качестве поддерживающей терапии после проведенного химиолучевого лечения у неоперабельных больных III стадией НМРЛ ($n=1513$) [51, 52]. Нежелательные явления, связанные с лечением, были зарегистрированы у 34 % пациентов, получавших тецемотид, по сравнению с 27 % больных в плацебо-контролируемой группе. Количество иммуноопосредованных нежелательных явлений достоверно не различалось между группами. Серьезные нежелательные явления были отмечены в 2 % случаев в группе, получавших иммунный препарат, по сравнению с 1 % больных во второй группе, получавших плацебо. Среди 1239 пациентов, которые были включены в исследование START, у 65 % пациентов была предшествующая конкурирующая химиолучевая терапия и в 35 % случаев было последовательное проведение лучевой терапии и химиотерапии [51]. Хотя первичная конечная точка (показатель общей выживаемости у всех рандомизированных пациентов) не была достигнута, поддерживающая терапия с применением темцемотида, у пациентов которым проводилась предшествующая конкурентная химиолучевая терапия ($n=806$), продемонстрировала увеличение медианы общей выживаемости по сравнению с плацебо (30,8 против 20,6 месяцев; ОР – 0,78; 95 % ДИ: 0,64-0,95; $p=0,016$) [51].

В исследовании III фазы STOR изучалась вакцинация белагенпуматукселем-Л в качестве поддерживающей терапии после проведенной химиотерапии на основе препаратов платины с проведением лучевой терапии или без курса ЛТ у пациентов с НМРЛ III / IV стадии ($n=532$). В данном исследовании сообщалось о пяти серьезных НЯ: три в группе с применением исследуемого препарата и два в группе плацебо. При проведении поддерживающей терапии белагенпуматукселем-Л медиана общей выживаемости среди пациентов, перенесших химиолучевую терапию, была выше, по сравнению с плацебо (28,4 против 16,0 месяцев; ОР – 0,61; 95 % ДИ: 0,38-0,96, $p=0,032$) [53].

В исследовании II фазы, изучавшем вакцинацию теломеразным пептидом GV1001 после проведенного химиолучевого лечения у неоперабельных пациентов III стадии НМРЛ ($n=23$) не было отмечено серьезных нежелательных явлений. Данный режим показал специфический иммунный ответ у 16 из 20 больных (80 %) и показало увеличение медианы времени до прогрессирования у ответивших больных (12,2 против 6,0 месяцев, $p=0,2$) [54].

В исследование II фазы, изучавшем эффект введения гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора (гм-КСФ) с одновременным химиолучевым лечением у 41 пациента с метастатически-распространенными солидными опухолями различного гистогенеза (basket-исследование), было включено 18 пациентов с НМРЛ. Наиболее распро-

страненными осложнениями 3 и 4 степени были общая слабость и гематологическая токсичность, наблюдаемые у 6 и 10 пациентов, соответственно [55]. Вывода из исследования по причине непереносимой токсичности выявлено не было. У 1 пациента диагностирована эмболия легочной артерии в момент введения гм-КСФ. Абскопальный эффект был выявлен у 4 из 18 пациентов с НМРЛ, включенных в данное исследование [55].

Таким образом, сочетание дистанционной лучевой с иммунотерапией не приводит к значительному увеличению токсичности, а данная комбинация приводит к увеличению показателя выживаемости.

Нерешенные вопросы в комбинации лучевой терапии и иммунотерапии

Данные современной литературы указывают на возможность сочетания лучевой терапии и иммунотерапии при НМРЛ, но многие вопросы требуют дальнейшего изучения. Остается неясным, как препараты антиPD-1 и антиPD-L1 будут интегрированы в химиолучевую терапию. Существует опасение, что конкурентный режим лучевой терапии с введением ингибиторов PD-1 и PD-L1 может привести к усилению легочной токсичности. Кроме того, совместное введение ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 с системной химиотерапией (возможно с использованием дексаметазона) может привести к эффекту иммуносупрессии. Например, на какой стадии НМРЛ этот подход к лечению наиболее эффективен? В дополнение к метастатическим и местно-распространенным формам НМРЛ, возможно, что пациенты с ранней стадией заболевания также могут извлечь выгоду из этих комбинаций лечения. На сегодняшний день не определена оптимальная последовательность и сроки проведения лучевой терапии в комбинации с иммунотерапией. Имеющиеся данные в литературе по лечению пациентов с НМРЛ показали клиническую пользу, когда иммунотерапия проводилась последовательно ($\pm$ химиотерапия) [45, 46, 55].

Подгрупповой анализ исследования PACIFIC показал, что показатель времени до прогрессирования был выше у пациентов, которым введение Дурвалумаба проводилось не более, чем через 14 дней после окончания курса лучевой терапии (ОР – 0,39; 95 % ДИ, 0,26-0,58), по сравнению с той группой больных, кому первое введение было проведено позднее двухнедельного срока (ОР – 0,63; 95 % ДИ 0,49-0,8) [45]. На сегодняшний день в литературе представлены противоречивые данные о возможности изменения экспрессии PD-L1 после химиолучевого лечения. Ретроспективный анализ больных с местно-распространенным НМРЛ ($n=15$) показал, что неоадьювантное химиолучевое излучение приводило

к снижению экспрессии PD-L1 [56], тогда как ретроспективный анализ у пациентов с другим гистогенетическим типом опухоли обнаружил, что неоадьювантная химиолучевая терапия увеличивала экспрессию PD-L1 [57, 58]. Можно предположить, что диаметрально противоположные результаты могут быть объясне-

ны различиями в гистогенезе опухоли, стадии заболевания и/или проведенном лечении. Дополнительные исследования необходимы, чтобы прояснить эту проблему и ее терапевтические последствия.

Также на сегодняшний день не исследован вопрос об оптимальном объеме лучевой терапии при кон-

Таблица 1. Текущие исследования, изучающие влияние лучевой терапии и иммунотерапии на показатели выживаемости

Table 1. Current studies on chemotherapy and immunotherapy influence on survival rate.

Название / Naming	Стадии НМРЛ / NSCLC	Кол-во больных / Patients' number	Лучевая терапия / Radiotherapy	Иммунотерапия / Immunotherapy	Фаза / Phase	Ожидаемые результаты / Predictable results
NCT03035890 RTOG3505	IIIA/IIIB	660	Химиолучевая терапия до СОД 60 Гр с последующим сравнением vs плацебо / Chemoradiotherapy up to DSD 60 g followed by comparison vs placebo	Ниволумаб / Nivolumab	III	Октябрь 2022 / October 2022
NCT02343952 HCRN LUN14179	IIIA/IIIB	93	Химиолучевая терапия до СОД 59,4 – 66,6 Гр с последующей консолидацией / Chemoradiotherapy up to DSD 59.4 – 66.6 g with subsequent consolidation	Пембролизумаб / Pembrolizumab	II	Сентябрь 2020 / September 2020
NCT02434081 NICOLAS	IIIA/IIIB	78	Ниволумаб + стандартная химиолучевая терапия / Nivolumab + standard chemoradiotherapy	Ниволумаб / Nivolumab	II	Август 2020 / August 2020
NCT03102242	IIIA/IIIB	57	Иммунотерапия с последующей химиолучевой терапией до ДСД 60 Гр с последующей иммунотерапией / Immunotherapy followed by chemoradiotherapy up to DSD 60 g followed by immunotherapy	Атезолизумаб / Atezolizumab	II	Март 2021 / March 2021
NCT02525757 DETERRED	Неоперабельный II/III / Unresectable II/III	40	Химиолучевая терапия до ДСД 60-66 г с последующим введением иммунопрепаратов / Chemoradiotherapy up to DSD 60-66 g followed by the administration of immunopreparations	Атезолизумаб / Atezolizumab	II	Январь 2020 (результаты не представлены) / January 2020 (results aren't not provided)
NCT02621398	Неоперабельный II IIIA/IIIB / Unresectable II IIIA/IIIB	30	Химиолучевая терапия до ДСД 60 г с введением иммунопрепаратов вовремя RT / Chemoradiotherapy up to DSD 60 g with the introduction of immunopreparations on time RT	Пембролизумаб / Pembrolizumab	I	Декабрь 2021 / December 2021
NCT03245177 Paris	III (не подходящие под ХЛТ) / IV / III (not intended for CRT) IV	25	Лучевая терапия до ДСД 60 г за 14 дней до введения иммунопрепарата / Radiation therapy up to DSD 60 g 14 days before the administration of the immune drug	Пембролизумаб / Pembrolizumab	I	Ноябрь 2020 / November 2020

курирующем режиме с иммунотерапией. При метастатических формах немелкоклеточного рака легкого следует ли проводить лучевую терапию на все очаговые образования или выполнять облучение только первичной опухоли, так как использование больших объемов облучения может привести к увеличению риска возникновения осложнений [59]. В табл. 1 представлены запланированные или текущие клинические исследования, по изучению конвенциональной лучевой терапии и иммунотерапии (включая параллельные и последовательные подходы) у пациентов с неоперабельными формами НМРЛ.

Большинство из представленных исследований являются исследованиями фазы I или фазы II, в которых исследуются сочетание конвенциональной лучевой терапии с блокаторами контрольных точек. В исследование III фазы (RTOG 3505), изучающее применение ниволумаба по сравнению с плацебо после одновременного химиолучевого лечения у пациентов с неоперабельной III стадией НМРЛ, в настоящее время продолжается набор пациентов.

Участие авторов:

Смоленов Е.И. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

Афонин Г.В. – научное редактирование.

Усачев В.С. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Кудрявцев Д.Д. – техническое редактирование, подготовка иллюстраций.

Колобаев И.В. – научное редактирование.

Иванов С.А. – научное редактирование.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой, М.: 2020, 236 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf
2. Рагулин Ю.А. Сочетание иммунотерапии и лучевой терапии при немелкоклеточном раке легкого. Онкология. Журнал им. П.А.Герцена. 2018;7(5):90–96. <https://doi.org/10.17116/onkolog2018705190>
3. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И.Переводчиковой, В.А.Горбуновой. М.: Практическая медицина, 2015, 686 с.
4. NCCN.org. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) for non-small cell lung cancer V.4.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2021. Доступно по: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
5. Рагулин Ю.А., Смоленов Е.И., Усачев В.С., Афонин Г.В. Таргетная терапия местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого с EGFR – мутацией. Онкология. Журнал им. П.А.Герцена. 2016;5(2):48–53.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся в настоящее время данные, хотя и немногочисленные, позволяют предположить, что сочетание лучевой терапии с иммунотерапией может быть эффективным подходом в лечении у пациентов с НМРЛ с удовлетворительным профилем безопасности.

Также на сегодняшний день не определена последовательность методов лечения и препараты иммунотерапии. Лучевая терапия может способствовать усилению противоопухолевого иммунитета, если будет проводиться с терапией анти-CTLA-4 (поскольку оба метода лечения действуют на ранней стадии противоопухолевого иммунного ответа), тогда как в других случаях лучевая терапия может быть более эффективной, если вводить анти-PD-1/PD-L1 терапию, так как передача данных сигналов обычно действует на последующие фазы противоопухолевого ответа.

Дальнейшее проведение проспективных многоцентровых исследований даст ответы на нерешенные вопросы.

Authors contribution:

Smolenov E.I. – study concept and design, composing the text, material processing, correction, analysis and interpretation of data, study preparation.

Afonin G.V. – scientific edition.

Usachev V.S. – technical edition, bibliography arrangement, preparation of the illustrations.

Kudryavtsev D.D. – technical edition, preparation of the illustrations.

Kolobaev I.V. – scientific edition.

Ivanov S.A. – scientific edition.

<https://doi.org/10.17116/onkolog20165248-53>

6. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации. Под ред. А.Д. Каприна. М.: 2020, 90 с.

7. Родионов Е.О., Миллер С.В., Тузиков С.А., Ефтеев Л.А., Маркович В.А., Миллер Д.С. Иммунотерапия рецидивного немелкоклеточного рака легкого в первой линии. Медицинский Совет. 2019;(19):132–136.

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-132-136>

8. Болотина Л.В., Каприн А.Д. Иммуноонкология: новые горизонты лекарственной терапии солидных опухолей. Онкология. Журнал им. П.А.Герцена. 2017;6(5):74–80.

<https://doi.org/10.17116/onkolog20176574-80>

9. Сакаева Д.Д., Ручкин В.В., Гончарова О.В., Аббасова Р.Р., Муфазалов Ф.Ф. Дурвалумаб в терапии местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого после химиолучевого лечения в реальной практике. Современная онкология. 2019;21(3):21–25.

<https://doi.org/10.26442/18151434.2019.3.190679>

10. Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res.* 1970;13:1–27.
<https://doi.org/10.1159/000386035>
11. Gatti RA, Good RA. Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases. A literature review. *Cancer.* 1971 Jul;28(1):89–98.
[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197107\)28:1<89::aid-cn-cr2820280117>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197107)28:1<89::aid-cn-cr2820280117>3.0.co;2-q)
12. Brambilla E, Le Teuff G, Marguet S, Lantuejoul S, Dunant A, Graziano S, et al. Prognostic Effect of Tumor Lymphocytic Infiltration in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Apr 10;34(11):1223–1230.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.0970>
13. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002 Nov;3(11):991–998.
<https://doi.org/10.1038/ni1102-991>
14. Jiang Y, Li Y, Zhu B. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Cell Death Dis.* 2015 Jun 18;6:e1792.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2015.162>
15. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol.* 2013 Apr;13(4):227–242.
<https://doi.org/10.1038/nri3405>
16. Lafferty KJ, Cunningham AJ. A new analysis of allogeneic interactions. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1975 Feb;53(1):27–42.
<https://doi.org/10.1038/icb.1975.3>
17. Rudd CE, Taylor A, Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction. *Immunol Rev.* 2009 May;229(1):12–26.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2009.00770.x>
18. Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Окружная М.А., Перегудова М.В. Место иммуноонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли. 2016;(3):17–24.
<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-3-17-24>
19. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev.* 2008 Aug;224:166–182.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x>
20. Kwon ED, Hurwitz AA, Foster BA, Madias C, Feldhaus AL, Greenberg NM, et al. Manipulation of T cell costimulatory and inhibitory signals for immunotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Jul 22;94(15):8099–8103.
<https://doi.org/10.1073/pnas.94.15.8099>
21. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, El Naga I, Zoole J, Krupnick AS, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Aug;140(2):377–386.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.12.054>
22. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 20;28(6):928–935.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.0928>
23. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6):CD002140.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002140.pub3>
24. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2181–2190.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2543>
25. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):187–199.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71207-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71207-0)
26. Feddock J, Arnold SM, Shelton BJ, Sinha P, Conrad G, Chen L, et al. Stereotactic body radiation therapy can be used safely to boost residual disease in locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Apr 1;85(5):1325–1331.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.11.011>
27. Hepel JT, Leonard KL, Safran H, Ng T, Taber A, Khurshid H, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy Boost After Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1 Dose Escalation Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Dec 1;96(5):1021–1027.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.08.032>
28. Higgins KA, Pillai RN, Chen Z, Tian S, Zhang C, Patel P, et al. Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy with SBRT Boost for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase I Study. *J Thorac Oncol.* 2017 Nov;12(11):1687–1695.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.07.036>
29. Kumar S, Feddock J, Li X, Shearer AJ, Hall L, Shelton BJ, et al. Update of a Prospective Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Post-Chemoradiation Residual Disease in Stage II/III Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Nov 1;99(3):652–659. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.07.036>
30. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1;81(5):1352–1358.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1751>
31. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA.* 2010 Mar 17;303(11):1070–1076.
<https://doi.org/10.1001/jama.2010.261>
32. Abuodeh Y, Venkat P, Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer.* 2016 Feb;40(1):25–37.
<https://doi.org/10.1016/j.crrprobcancer.2015.10.001>
33. Grass GD, Krishna N, Kim S. The immune mechanisms of abscopal effect in radiation therapy. *Curr Probl Cancer.* 2016 Feb;40(1):10–24.
<https://doi.org/10.1016/j.crrprobcancer.2015.10.003>

34. Ng J, Dai T. Radiation therapy and the abscopal effect: a concept comes of age. *Ann Transl Med.* 2016 Mar;4(6):118. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.01.32>
35. Demaria S, Ng B, Devitt ML, Babb JS, Kawashima N, Liebes L, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Mar 1;58(3):862–870. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.09.012>
36. Hodge JW, Guha C, Neefjes J, Gulley JL. Synergizing radiation therapy and immunotherapy for curing incurable cancers. Opportunities and challenges. *Oncology (Williston Park).* 2008 Aug;22(9):1064–1084.
37. Daly ME, Monjazebe AM, Kelly K. Clinical Trials Integrating Immunotherapy and Radiation for Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015 Dec;10(12):1685–1693. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000686>
38. Deng L, Liang H, Burnette B, Beckett M, Darga T, Weichselbaum RR, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest.* 2014 Feb;124(2):687–695. <https://doi.org/10.1172/JCI67313>
39. Gong X, Li X, Jiang T, Xie H, Zhu Z, Zhou F, et al. Combined Radiotherapy and Anti-PD-L1 Antibody Synergistically Enhances Antitumor Effect in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017 Jul;12(7):1085–1097. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.04.014>
40. Herter-Sprie GS, Koyama S, Korideck H, Hai J, Deng J, Li YY, et al. Synergy of radiotherapy and PD-1 blockade in Kras-mutant lung cancer. *JCI Insight.* 2016 Jun 16;1(9):e87415. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.87415>
41. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, McKenna C, Jones S, Cheadle EJ, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res.* 2014 Oct 1;74(19):5458–5468. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1258>
42. Dovedi SJ, Cheadle EJ, Popple AL, Poon E, Morrow M, Stewart R, et al. Fractionated Radiation Therapy Stimulates Antitumor Immunity Mediated by Both Resident and Infiltrating Polyclonal T-cell Populations when Combined with PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res.* 2017 Sep 15;23(18):5514–5526. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1673>
43. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, Rengan R, Pauken KE, Stelekati E, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature.* 2015 Apr 16;520(7547):373–377. <https://doi.org/10.1038/nature14292>
44. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2016 Nov 3;375(18):1749–1755. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609214>
45. Gray JE, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol.* 2020 Feb;15(2):288–293. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.002>
46. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jul;18(7):895–903. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30380-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30380-7)
47. Durm GA, Jabbour SK, Althouse SK, Liu Z, Sadiq AA, Zon RT, et al. A phase 2 trial of consolidation pembrolizumab following concurrent chemoradiation for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: Hoosier Cancer Research Network LUN 14-179. *Cancer.* 2020 Oct 1;126(19):4353–4361. <https://doi.org/10.1002/cncr.33083>
48. Tamiya A, Tamiya M, Nakahama K, Taniguchi Y, Shiroyama T, Isa S-I, et al. Correlation of Radiation Pneumonitis History Before Nivolumab with Onset of Interstitial Lung Disease and Progression-free Survival of Patients with Pre-treated Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res.* 2017 Sep;37(9):5199–5205. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11943>
49. Kataoka Y, Ebi N, Fujimoto D, Hara S, Hirano K, Narabayashi T, et al. Prior radiotherapy does not predict nivolumab response in non-small-cell lung cancer: a retrospective cohort study. *Ann Oncol.* 2017 Jun 1;28(6):1402. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx114>
50. Bang A, Wilhite TJ, Pike LRG, Cagney DN, Aizer AA, Taylor A, et al. Multicenter Evaluation of the Tolerability of Combined Treatment With PD-1 and CTLA-4 Immune Checkpoint Inhibitors and Palliative Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Jun 1;98(2):344–351. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.003>
51. Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):59–68. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70510-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70510-2)
52. Mitchell P, Thatcher N, Socinski MA, Wasilewska-Tesluk E, Horwood K, Szczesna A, et al. Tecemotide in unresectable stage III non-small-cell lung cancer in the phase III START study: updated overall survival and biomarker analyses. *Ann Oncol.* 2015 Jun;26(6):1134–1142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv104>
53. Giaccone G, Bazhenova LA, Nemunaitis J, Tan M, Juhász E, Ramlau R, et al. A phase III study of belagenpumatucel-L, an allogeneic tumour cell vaccine, as maintenance therapy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2015 Nov;51(16):2321–2329. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.035>
54. Brunsvig PF, Kyte JA, Kersten C, Sundstrøm S, Møller M, Nyakas M, et al. Telomerase peptide vaccination in NSCLC: a phase II trial in stage III patients vaccinated after chemoradiotherapy and an 8-year update on a phase I/II trial. *Clin Cancer Res.* 2011 Nov 1;17(21):6847–6857. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1385>
55. Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, Adams S, Donach M, Fenton-Kerimian M, et al. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate

abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jul;16(7):795–803. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00054-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00054-6)

56. Fujimoto D, Uehara K, Sato Y, Sakanoue I, Ito M, Teraoka S, et al. Alteration of PD-L1 expression and its prognostic impact after concurrent chemoradiation therapy in non-small cell lung cancer patients. *Sci Rep.* 2017 Sep 12;7(1):11373. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11949-9>

57. Hecht M, Büttner-Herold M, Erlenbach-Wünsch K, Haderlein M, Croner R, Grützmann R, et al. PD-L1 is upregulated by radiochemotherapy in rectal adenocarcinoma patients and associated with a favourable prognosis. *Eur J Cancer.* 2016 Sep;65:52–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.06.015>

Reference:

1. The state of cancer care in Russia in 2019 Ed. by A.D.Kaprin, V.V.Starinsky, G.V.Petrova, M.: 2020, 236 p. (In Russian). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf
2. Ragulin Yu.A. The combination of immunotherapy and radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Oncology. P.A.Herzen Journal.* 2018;7(5):90–96. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/onkolog2018705190>
3. Guidelines for chemotherapy of tumor diseases. Ed. by N. I. Perevodchikova, V. A. Gorbunova. M.: Practical medicine, 2015, 686 p. (In Russian).
4. NCCN.org. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) for non-small cell lung cancer V.4.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
5. Ragulin YuA, Smolenov EI, Usachev VS, Afonin GV. Targeted therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer with EGFR mutation. *Oncology. P.A.Herzen Journal.* 2016;5(2):48–53. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/onkolog20165248-53>
6. Malignant neoplasm of the bronchi and lung. Association of Oncologists of Russia. Clinical recommendations. Ed. by A.D.Kaprin. M.: 2020, 90 p. (In Russian).
7. Rodionov EO, Miller SV, Tuzikov SA, Efteev LA, Markovich VA, Miller DS. Immunotherapy in first-line treatment of recurrent non-small cell lung cancer. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(19):132–136. (In Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-132-136>
8. Bolotina LV, Kaprin AD. Immuno-oncology: new possibilities of drug therapy for solid tumours. *Oncology. P.A.Herzen Journal.* 2017;6(5):7480. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/onkolog20176574-80>
9. Sakaeva DD, Ruchkin VV, Goncharova OV, Abbasova RR, Mufazalov FF. Durvalumab in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer after chemoradiotherapy in a real practice. *Journal of Modern Oncology.* 2019;21(3):21–25. (In Russian). <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.3.190679>
10. Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res.* 1970;13:1–27. <https://doi.org/10.1159/000386035>
11. Gatti RA, Good RA. Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases. A literature review. *Cancer.* 1971 Jul;28(1):89–98. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197107\)28:1<89::aid-cn-cr2820280117>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197107)28:1<89::aid-cn-cr2820280117>3.0.co;2-q)

58. Lim SH, Hong M, Ahn S, Choi Y-L, Kim K-M, Oh D, et al. Changes in tumour expression of programmed death-ligand 1 after neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy in patients with squamous oesophageal cancer. *Eur J Cancer.* 2016 Jan;52:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.019>

59. Schoenhals JE, Seyedin SN, Anderson C, Brooks ED, Li YR, Younes AI, et al. Uncovering the immune tumor microenvironment in non-small cell lung cancer to understand response rates to checkpoint blockade and radiation. *Transl Lung Cancer Res.* 2017 Apr;6(2):148–158. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.03.06>

12. Brambilla E, Le Teuff G, Marguet S, Lantuejoul S, Dunant A, Graziano S, et al. Prognostic Effect of Tumor Lymphocytic Infiltration in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Apr 10;34(11):1223–1230. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.0970>
13. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002 Nov;3(11):991–998. <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>
14. Jiang Y, Li Y, Zhu B. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Cell Death Dis.* 2015 Jun 18;6:e1792. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.162>
15. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol.* 2013 Apr;13(4):227–242. <https://doi.org/10.1038/nri3405>
16. Lafferty KJ, Cunningham AJ. A new analysis of allogeneic interactions. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1975 Feb;53(1):27–42. <https://doi.org/10.1038/icb.1975.3>
17. Rudd CE, Taylor A, Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction. *Immunol Rev.* 2009 May;229(1):12–26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2009.00770.x>
18. Laktionov KK, Sarantseva KA, Breder VV, Okruzhnova MA, Peregudova MV. Immunotherapy for non-small cell lung cancer treatment. *Malignant tumours.* 2016;(3):17–24. (In Russian). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-3-17-24>
19. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev.* 2008 Aug;224:166–182. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x>
20. Kwon ED, Hurwitz AA, Foster BA, Madias C, Feldhaus AL, Greenberg NM, et al. Manipulation of T cell costimulatory and inhibitory signals for immunotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Jul 22;94(15):8099–8103. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.15.8099>
21. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, El Naqa I, Zoole J,

- Krupnick AS, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Aug;140(2):377–386. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.12.054>
22. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 20;28(6):928–935. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.0928>
23. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6):CD002140. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002140.pub3>
24. Aupérin A, Le Pécoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2181–2190. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2543>
25. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):187–199. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71207-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71207-0)
26. Feddock J, Arnold SM, Shelton BJ, Sinha P, Conrad G, Chen L, et al. Stereotactic body radiation therapy can be used safely to boost residual disease in locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Apr 1;85(5):1325–1331. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.11.011>
27. Hepel JT, Leonard KL, Safran H, Ng T, Taber A, Khurshid H, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy Boost After Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1 Dose Escalation Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Dec 1;96(5):1021–1027. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.08.032>
28. Higgins KA, Pillai RN, Chen Z, Tian S, Zhang C, Patel P, et al. Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy with SBRT Boost for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase I Study. *J Thorac Oncol.* 2017 Nov;12(11):1687–1695. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.07.036>
29. Kumar S, Feddock J, Li X, Shearer AJ, Hall L, Shelton BJ, et al. Update of a Prospective Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Post-Chemoradiation Residual Disease in Stage II/III Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Nov 1;99(3):652–659. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.07.036>
30. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1;81(5):1352–1358. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1751>
31. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA.* 2010 Mar 17;303(11):1070–1076. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.261>
32. Abuodeh Y, Venkat P, Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer.* 2016 Feb;40(1):25–37. <https://doi.org/10.1016/j.crrprobcancer.2015.10.001>
33. Grass GD, Krishna N, Kim S. The immune mechanisms of abscopal effect in radiation therapy. *Curr Probl Cancer.* 2016 Feb;40(1):10–24. <https://doi.org/10.1016/j.crrprobcancer.2015.10.003>
34. Ng J, Dai T. Radiation therapy and the abscopal effect: a concept comes of age. *Ann Transl Med.* 2016 Mar;4(6):118. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.01.32>
35. Demaria S, Ng B, Devitt ML, Babb JS, Kawashima N, Liebes L, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Mar 1;58(3):862–870. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.09.012>
36. Hodge JW, Guha C, Neefjes J, Gulley JL. Synergizing radiation therapy and immunotherapy for curing incurable cancers. Opportunities and challenges. *Oncology (Williston Park).* 2008 Aug;22(9):1064–1084.
37. Daly ME, Monjazeb AM, Kelly K. Clinical Trials Integrating Immunotherapy and Radiation for Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015 Dec;10(12):1685–1693. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000686>
38. Deng L, Liang H, Burnette B, Beckett M, Darga T, Weichselbaum RR, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest.* 2014 Feb;124(2):687–695. <https://doi.org/10.1172/JCI67313>
39. Gong X, Li X, Jiang T, Xie H, Zhu Z, Zhou F, et al. Combined Radiotherapy and Anti-PD-L1 Antibody Synergistically Enhances Antitumor Effect in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017 Jul;12(7):1085–1097. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.04.014>
40. Herter-Sprie GS, Koyama S, Korideck H, Hai J, Deng J, Li YY, et al. Synergy of radiotherapy and PD-1 blockade in Kras-mutant lung cancer. *JCI Insight.* 2016 Jun 16;1(9):e87415. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.87415>
41. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, McKenna C, Jones S, Cheadle EJ, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res.* 2014 Oct 1;74(19):5458–5468. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1258>
42. Dovedi SJ, Cheadle EJ, Popple AL, Poon E, Morrow M, Stewart R, et al. Fractionated Radiation Therapy Stimulates Antitumor Immunity Mediated by Both Resident and Infiltrating Polyclonal T-cell Populations when Combined with PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res.* 2017 Sep 15;23(18):5514–5526. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1673>
43. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, Rengan R, Pauken KE, Stelekati E, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature.* 2015 Apr 16;520(7547):373–377. <https://doi.org/10.1038/nature14292>

44. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1749–1755. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609214>
45. Gray JE, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol*. 2020 Feb;15(2):288–293. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.002>
46. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEY-NOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jul;18(7):895–903. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30380-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30380-7)
47. Durm GA, Jabbour SK, Althouse SK, Liu Z, Sadiq AA, Zon RT, et al. A phase 2 trial of consolidation pembrolizumab following concurrent chemoradiation for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: Hoosier Cancer Research Network LUN 14-179. *Cancer*. 2020 Oct 1;126(19):4353–4361. <https://doi.org/10.1002/cncr.33083>
48. Tamiya A, Tamiya M, Nakahama K, Taniguchi Y, Shiroyama T, Isa S-I, et al. Correlation of Radiation Pneumonitis History Before Nivolumab with Onset of Interstitial Lung Disease and Progression-free Survival of Patients with Pre-treated Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res*. 2017 Sep;37(9):5199–5205. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11943>
49. Kataoka Y, Ebi N, Fujimoto D, Hara S, Hirano K, Narabayashi T, et al. Prior radiotherapy does not predict nivolumab response in non-small-cell lung cancer: a retrospective cohort study. *Ann Oncol*. 2017 Jun 1;28(6):1402. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx114>
50. Bang A, Wilhite TJ, Pike LRG, Cagney DN, Aizer AA, Taylor A, et al. Multicenter Evaluation of the Tolerability of Combined Treatment With PD-1 and CTLA-4 Immune Checkpoint Inhibitors and Palliative Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jun 1;98(2):344–351. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.003>
51. Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):59–68. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70510-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70510-2)
52. Mitchell P, Thatcher N, Socinski MA, Wasilewska-Tesluk E, Horwood K, Szczesna A, et al. Tecemotide in unresectable stage III non-small-cell lung cancer in the phase III START study: updated overall survival and biomarker analyses. *Ann Oncol*. 2015 Jun;26(6):1134–1142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv104>
53. Giaccone G, Bazhenova LA, Nemunaitis J, Tan M, Juhász E, Ramlau R, et al. A phase III study of belagenpumatucel-L, an allogeneic tumour cell vaccine, as maintenance therapy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2015 Nov;51(16):2321–2329. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.035>
54. Brunsvig PF, Kyte JA, Kersten C, Sundstrøm S, Møller M, Nyakas M, et al. Telomerase peptide vaccination in NSCLC: a phase II trial in stage III patients vaccinated after chemoradiotherapy and an 8-year update on a phase I/II trial. *Clin Cancer Res*. 2011 Nov 1;17(21):6847–6857. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1385>
55. Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, Adams S, Donach M, Fenton-Kerimian M, et al. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jul;16(7):795–803. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00054-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00054-6)
57. Hecht M, Büttner-Herold M, Erlenbach-Wünsch K, Haderlein M, Croner R, Grützmann R, et al. PD-L1 is upregulated by radiochemotherapy in rectal adenocarcinoma patients and associated with a favourable prognosis. *Eur J Cancer*. 2016 Sep;65:52–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.06.015>
58. Lim SH, Hong M, Ahn S, Choi Y-L, Kim K-M, Oh D, et al. Changes in tumour expression of programmed death-ligand 1 after neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy in patients with squamous oesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 2016 Jan;52:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.019>
59. Schoenhals JE, Seyedin SN, Anderson C, Brooks ED, Li YR, Younes AI, et al. Uncovering the immune tumor microenvironment in non-small cell lung cancer to understand response rates to checkpoint blockade and radiation. *Transl Lung Cancer Res*. 2017 Apr;6(2):148–158. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.03.06>

Информация об авторах:

Смоленов Евгений Игоревич* – к.м.н., научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>, SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954

Афонин Григорий Владиславович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7128-2397>, SPIN: 9039-6110, AuthorID: 896307, ResearcherID: O-3150-2017

Усачев Владимир Сергеевич – научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4304-0139>, SPIN: 1329-7915, AuthorID: 901529, Scopus Author ID: 57200716739

Кудрявцев Дмитрий Дмитриевич – научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0406-0046>, SPIN: 1680-5735, AuthorID: 969421, ResearcherID: C-8505-2018, Scopus Author ID: 57202291709

Колобаев Илья Владимирович – к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3573-6996>, SPIN: 1382-5529, AuthorID: 878091

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор РАН, директор МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 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

Information about authors:

Evgeny I. Smolenov* – Cand. Sci. (Med.), researcher of the department of radiation and surgical treatment of thoracic region diseases A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>, SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954

Grigori V. Afonin – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the department of radiation and surgical treatment of thoracic region diseases A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7128-2397>, SPIN: 9039-6110, AuthorID: 896307, ResearcherID: O-3150-2017

Vladimir S. Usachev – researcher of the department of radiation and surgical treatment of thoracic region diseases A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4304-0139>, SPIN: 1329-7915, AuthorID: 901529, Scopus Author ID: 57200716739

Dmitriy D. Kudryavtsev – researcher of the department of radiation and surgical treatment of thoracic region diseases A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0406-0046>, SPIN: 1680-5735, AuthorID: 969421, ResearcherID: C-8505-2018, Scopus Author ID: 57202291709

Ilya V. Kolobaev – Cand. Sci. (Med.), head of the department of radiation and surgical treatment of thoracic region diseases A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3573-6996>, SPIN: 1382-5529, AuthorID: 878091

Sergei 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 Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200



ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ БИЛАТЕРАЛЬНЫМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПОСЛЕ НЕФРОСОХРАНЯЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ

Ф.С.Ашырова^{2,3*}, А.С.Калпинский², Н.В.Воробьев^{2,3}, А.Д.Каприн^{1,2,4}

1. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
2. МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
3. ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
4. ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Систематический обзор с целью оценки результатов выживаемости больных билатеральным почечно-клеточным раком, подвергшихся нефросохраняющей операции.

Пациенты с билатеральным опухолевым поражением почек представляют собой редкую субпопуляцию, насчитывающую, по данным разных авторов, от 2 до 6 % из общей группы ПКР. Несмотря на рост числа случаев билатерального ПКР, количество работ, посвященных изучению особенностей хирургического вмешательства, факторов прогноза, результатов лечения и выживаемости данного контингента пациентов, ограничено, и ряд важных вопросов, касающихся этой проблемы, остается нерешенным. В настоящее время единственным эффективным методом лечения билатерального рака почек является нефросохраняющая операция в объеме двусторонней резекции почек / нефрэктомии с резекцией контралатеральной почки при синхронном поражении или резекции единственной почки при метастатическом поражении, которая позволяет избежать или снизить риск почечной недостаточности и ее последствий после операции.

Заключение. Нефросохраняющее хирургическое лечение билатерального ПКР является единственным эффективным методом, позволяющим добиться удовлетворительных онкологических результатов при низкой частоте осложнений.

Ключевые слова:

билатеральный почечно-клеточный рак, резекция почки, нефросохраняющая операция, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, безрецидивная выживаемость.

Для цитирования

Ашырова Ф.С., Калпинский А.С., Воробьев Н.В., Каприн А.Д. Выживаемость больных билатеральным почечно-клеточным раком после нефросохраняющей операции. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(2): 124-132. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-11>

Для корреспонденции

Ашырова Фидан Самировна – врач-онколог отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация.

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

Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: fidan_samirovna@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1152-0058>

SPIN: 5601-7310, AuthorID: 1070852

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 11.03.2021, Рецензия (1) 14.03.2021, Рецензия (2) 25.03.2021, Опубликовано 21.06.2021

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-11>

SURVIVAL OF PATIENTS WITH BILATERAL RENAL CELL CANCER AFTER NEPHRO-PRESERVING SURGERY

F.S.Ashyrova^{2,3*}, A.S.Kalpinskiy², N.V.Vorobyev^{2,3}, A.D.Kaprin^{1,2,4}

1. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk 249036, Russian Federation
2. P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 3 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation
3. I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation
4. Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

Abstract

This article presents a systematic literature review to assess the survival outcomes of patients with bilateral renal cell carcinoma who underwent nephro-preserving surgery.

Patients with bilateral renal neoplastic lesions represent a rare subpopulation, numbering, according to different authors, from 2 to 6 % of the total RCC group. Despite the increase in the number of cases of bilateral RCC, the number of works devoted to the study of the features of surgical intervention, prognosis factors, treatment outcomes and survival of this cohort of patients is limited, and a number of important questions regarding this problem remain unresolved. Currently, the only effective method of treating bilateral renal cancer is nephro-preserving surgery in the volume of bilateral renal resection / nephrectomy with resection of the contralateral kidney in case of synchronous lesion or resection of a single kidney in case of metachronous lesion. This strategy avoids or reduces the risk of developing renal failure and its consequences after surgery.

Conclusion. Nephro-preserving surgery for bilateral renal cell carcinoma is the only effective method to achieve satisfactory oncological results with a low incidence of complications.

Keywords:

bilateral renal cell carcinoma, kidney resection, partial nephrectomy, overall survival, progression-free survival, disease-free survival.

For citation

Ashyrova F.S., Kalpinskiy A.S., Vorobyev N.V., Kaprin A.D. Survival of patients with bilateral renal cell cancer after nephro-preserving surgery. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(2): 124-132. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-11>

For correspondence

Fidan S. Ashyrova – the doctor-oncologist at the department of oncology P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation, postgraduate student of the department of oncology, radiotherapy and plastic surgery I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.

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

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

E-mail: fidan_samirovna@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1152-0058>

SPIN: 5601-7310, AuthorID: 1070852

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет около 85 % всех злокачественных новообразований почки, в остальных 15 % случаях опухоли почечной паренхимы представлены доброкачественными новообразованиями, прежде всего, такими как ангиомиолипома и онкоцитомы [1].

В 2019 г. заболеваемость ПКР составила 2,2 % (403 262) среди всех злокачественных новообразований в мире, занимая 14-е место [2, 3]. В России в 2019 г. зарегистрировали 24 880 новых случаев ПКР. По темпам прироста онкологической заболеваемости за последние 10 лет ПКР устойчиво занимает одно из ведущих мест (19,6 %) [4]. Абсолютное число умерших от ПКР в России в 2019 г. составило 8 593 человек, причем в последние 4 года впервые отмечено снижение смертности на 18,3 %, которое обусловлено ранней диагностикой и лечением заболевания [3, 5].

Пациенты с билатеральным опухолевым поражением почек представляют собой редкую субпопуляцию, насчитывающую, по данным разных авторов, от 2 до 6 % из общей группы ПКР [6-13]. Выделяют синхронный и метакхронный билатеральный ПКР, который может быть наследственным или спорадическим. Несмотря на рост числа случаев билатерального ПКР, количество работ, посвященных изучению особенностей хирургического вмешательства, факторов прогноза, результатов лечения и выживаемости данного контингента пациентов, ограничено, и ряд важных вопросов, касающихся этой проблемы, остается нерешенным. В настоящее время единственным эффективным методом лечения билатерального рака почек является нефросохраняющая операция (НСО) в объеме двусторонней резекции почек / нефрэктомии с резекцией контралатеральной почки при синхронном поражении или резекции единственной почки при метакхронном поражении, которая позволяет избежать или снизить риск почечной недостаточности и ее последствий после операции [14-17].

Принимая во внимание вероятность развития метакхронного ПКР в отсроченном периоде, последующая оргаоноуносящая операция подвергает пациентов выполнению более сложного хирургического вмешательства на единственной почке с повышенным риском возникновения интра- и послеоперационных осложнений. Поэтому, сохранение органа при клинически локализованном ПКР желательно, если это технически возможно, поскольку результаты резекции почки эквивалентны радикальной нефрэктомии в отношении выживаемости без прогрессирования и, вероятно, обеспечивают лучшую общую выживаемость и качество лечения при соблюдении рекомендаций [18, 19].

Гетерогенность гистологического строения злокачественной опухоли почки в сочетании с немодифицируемыми (возраст, пол, раса, генетика) и модифицируемыми (семейный анамнез, стаж курения, артериальная гипертензия, прием лекарственных средств) факторами предрасположенности увеличивает риск развития метакхронного ПКР в отдаленном периоде [20].

До сих пор остается спорным вопрос развития билатерального ПКР: является ли это результатом метастазирования ПКР в контралатеральную почку или первичным множественным опухолевым процессом. Несмотря на противоречивость данной темы, ответов на вопросы в литературе нет [11, 21-24].

Билатеральное поражение почек опухолью является абсолютным показанием к нефросохраняющему лечению. Следует подчеркнуть, что далеко не все пациенты с двусторонними опухолевыми образованиями почечной паренхимы технически являются идеальными кандидатами для подобных вмешательств.

Выполнение подобных операций пациентам с билатеральным ПКР оправдано в случае возможности сохранения функции остающейся почечной паренхимы и при соблюдении радикальности хирургического вмешательства. Однако до сегодняшнего дня обсуждается безопасность и эффективность НСО.

Выбор хирургического доступа для выполнения двусторонней резекции почек / односторонней резекции и нефрэктомии контралатеральной стороны при синхронном поражении или резекции единственной почки при метакхронном поражении зависит от предпочтений и опыта хирурга. Золотым стандартом остается открытый доступ [15, 16, 25-27], однако опубликованы данные, свидетельствующие о безопасности применения лапароскопической и роботической резекции у больных с двусторонними опухолями почек или опухолью единственной почки при билатеральном ПКР [14, 28].

Несмотря на объективные преимущества малоинвазивной эндоскопической техники, которая позволяет снизить травматичность операции и ускорить выздоровление [29], техническая сложность метода требует от хирурга большого опыта в лапароскопической хирургии.

При выполнении резекции почки, необходимо соблюдать основные принципы, включающие бережное отношение к почечным сосудам, удаление опухоли в пределах здоровых тканей, герметичное ушивание вскрытой собирательной системы почки и тщательный гемостаз [30-32].

Мы провели систематический обзор с целью оценки результатов выживаемости больных билатеральным почечно-клеточным раком, подвергшихся нефросохраняющей операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Berczi C. et al. (2016) опубликовали результаты лечения 63 (3,8 %) больных билатеральным ПКР (синхронный у 34 (2,1 %), метастатический – у 29 (1,7 %)), подвергшихся односторонней нефрэктомии с резекцией контралатеральной почки или билатеральной резекции почек, выполненной в 2 этапа [25]. При медиане наблюдения – 4,8±3,7 года, прогрессирование заболевания диагностировали у 8 (12,7 %) больных, из них у 5 (7,9 %) развился рецидив, у 3-х (4,8 %) – отдаленные метастазы. Время до прогрессирования заболевания после 2-й операции составило 3,1±2,4 года. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 53 % и 80 %, соответственно [25].

Ching C.B. et al. (2011) провели ретроспективный анализ и сравнили результаты 114 больных билатеральным синхронным ПКР, которым выполнили двусторонние резекции почек стандартным ($n=92$) и лапароскопическим ($n=22$) доступом [14]. Медиана наблюдения для групп с открытым и лапароскопическим доступом составила 7,8 и 5,5 лет, соответственно. Пятилетняя общая выживаемость в группе открытых резекций составила 86 %, а в группе лапароскопических – 96 % ($p=0,38$). Пятилетняя выживаемость без прогрессирования в группе открытых резекций составила 98 %, а в группе лапароскопических – 100 % ($p=0,84$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе открытых резекций составила 92 %, в группе лапароскопических – 95 % ($p=0,97$) [14].

Pahernik S. et al. (2007) проанализировали онкологические результаты лечения 44 больных билатеральным синхронным ПКР, подвергшихся хирургическому лечению в период с 1969 по 2006 гг. Радикальную нефрэктомию с резекцией контралатеральной почки выполнили 28 (49 %), двустороннюю резекцию почек – 22 (39 %). По данным послеоперационного гистологического исследования у 44 больных диагностировали следующие стадии заболевания: pT1a – у 13 (30 %), pT1b – у 10 (23 %), pT2 – у 9 (17 %) – pT3 – у 12 (27 %), pT3a – у 8 (18 %), pT3b – у 4 (9 %). Светлоклеточный ПКР верифицировали у 28 (63 %), папиллярный ПКР – у 12 (27 %), хромофобный – у 4 (9 %) больных. Высокодифференцированный (G1) ПКР диагностирован у 2 (5 %), умеренно дифференцированный (G2) – у 34 (77 %), низкодифференцированный (G3) – у 8 (18 %) больных. Медиана наблюдения в группе двусторонней резекции почек составила 4,1 (0,4-12,6) года, в группе радикальной нефрэктомии с резекцией контралатеральной почки – 3,17 (0,1-24,0) года. Пяти- и 10-летняя выживаемость без прогрессирования составила 86 % и 75 %, 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость – 87 % и 80 %, общая 5- и 10-летняя выживаемость – 71 % и 54 %, соответственно. Рецидив опухоли развился у 7

(15,9 %) больных, медиана времени рецидива составила 3,4 (0,6-21,1) года. Рецидив в сочетании с отдаленными метастазами наблюдались у 3 (6,8 %) больных, медиана времени прогрессирования – 3,1 (0,6-3,4) года. За период наблюдения 8 (18,2 %) больных умерли от прогрессирования ПКР, 10 (22,7 %) – от других причин. Среднее время между операцией и смертью больных от прогрессирования ПКР составило 2,5 (1,6-10,9) лет. Авторы пришли к выводу, что двустороннее нефросохраняющее хирургическое вмешательство является предпочтительным при лечении билатерального ПКР и обеспечивает адекватную беспрогрессивную и безрецидивную выживаемость [15].

Наиболее крупная работа опубликована Simmons M. et al. (2010), где проведен анализ функциональных и онкологических результатов 220 больных билатеральным синхронным ПКР, которым выполнили поэтапную резекцию почек ($n=134$, 60,9 %), радикальную нефрэктомию с последующей резекцией контралатеральной почки ($n=60$, 27,3 %), резекцию почки с последующей радикальной нефрэктомией с контралатеральной стороны ($n=26$, 11,8 %). Общая 5- и 10-летняя выживаемость составила 86 % и 71 %, ВБП 5- и 10-летняя – 96 %, БРВ 5- и 10-летняя – 73 % и 44 %, соответственно. Общая выживаемость оказалась ниже у больных с опухолью размером более 7 см, наличием послеоперационной ХБП III стадии и более ($p=0,003$). Онкологические результаты хирургического лечения больных билатеральным ПКР сопоставимы с результатами хирургического лечения рака единственной почки. Таким образом, нефросохраняющие операции необходимо выполнять пациентам с резектабельным билатеральным синхронным ПКР в связи с негативным влиянием сниженной почечной функции на общую выживаемость [16].

Packiam T. et al. (2020) оценили влияние одномоментной и поэтапной (в течение 6 месяцев) двусторонней резекции почек на ренальную функцию, периоперационные и онкологические результаты у 107 больных неметастатическим билатеральным синхронным ПКР. Одномоментную резекцию почек выполнили 77 (72 %), поэтапную – 30 (28 %) больным. При оценке онкологических результатов, существенных различий между группами не отмечено. Развитие рецидива заболевания в группе симультанной резекции почек диагностировали в 18 (29,5 %), в группе поэтапной резекции почек – в 9 (32,1 %) случаях. Отдаленные метастазы выявили у 8 (13,1 %) больных в группе симультанной, у 4 (14,3 %) – в группе поэтапной резекции почек. Смерть от ПКР наступила у 7 (11,5 %) больных в группе симультанной, у 9 (32,1 %) – в группе поэтапной резекции почек. Смертность от других причин наступила у 25 (41,0 %) больных в группе симультанной, у 9 (32,1 %) – в группе поэтапной резекции почек. Пятилетняя БРВ в группе симультанной резекции почек

составила 80 %, в группе поэтапной – 82 %. Пятилетняя ВБП в группе симультанной резекции почек составила 89 %, в группе поэтапной – 93 %. Пятилетняя общая выживаемость в группе симультанной резекции почек составила 90 %, в группе поэтапной – 74 % [17].

Небольшие когортные исследования не показали существенной разницы в частоте рецидивов опухоли, послеоперационных осложнений при сравнении одномоментных и поэтапных операций при билатеральном ПКР. Таким образом, удаление опухоли может быть безопасно выполнено одномоментно, что снижает риск при поэтапных операциях [28].

Syed J.S. et al. (2019) в своей работе оценили факторы риска развития метакхронного двустороннего ПКР у 1063 (1,3 %) больных. Авторы продемонстрировали кумулятивную заболеваемость через 10, 20 и 30 лет, составляющую 1,5 %, 3,1 % и 4,7 %, соответственно. Такие факторы, как молодой возраст, мужской пол, негроидная раса и папиллярный гистологический тип опухоли показали предрасположенность к развитию контралатерального метакхронного ПКР. Примечательно, что вышеуказанные факторы риска оставались неизменными даже при сроке наблюдения ≥ 10 лет [33].

Kim J.K. et al. (2019) в своем ретроспективном исследовании провели сравнительный анализ 2 169 (98 %) больных с односторонним и 44 (2 %) – с двусторонним опухолевым поражением паренхимы почек. В группе билатерального рака почек у половины больных был диагностирован синхронный, у другой половины – метакхронный ПКР. Из исследования были исключены больные, у которых по данным гистологического исследования не подтвердился ПКР или наблюдались наследственные заболевания почек (болезнь фон Гиппеля Линдау (VHL), аутосомно-доминантный поликистоз почек, синдром Берта-Хогга-Дюба). Исход выживаемости больных билатеральным ПКР оценивали по дате «второй» операции при синхронном и метакхронном поражении. Анализ выживаемости с помощью метода Каплана-Майера показал значительное снижение 5-летней БРВ (82,6 % против 94,3 %; $p=0,045$) в группе двустороннего ПКР по сравнению с группой одностороннего. При анализе подгрупп группа метакхронного ПКР показала значительно меньший средний размер опухоли ($p=0,011$) и более благоприятную стадию Т ($p=0,036$) по сравнению с группой синхронного ПКР. Анализ выживаемости показал значительное снижение 5-летней БРВ при синхронном ПКР по сравнению с метакхронным ПКР (74,7 % против 92,9 %; $p=0,028$). Медиана наблюдения составила 35,5 (7-76) месяцев. Средний интервал между первичным лечением и развитием билатерального метакхронного ПКР составил 40,5 (10-78) месяцев. За период наблюдения 103 (4,7 %) больных умерли от ПКР, 150 (6,8 %) – от других причин. Рецидив заболевания выявили у 213 (9,6 %) больных [24].

В работе Boorjian S.A. et al. (2008) при анализе билатерального ПКР, отмечено, что метакхронные опухоли показали более положительные результаты и выживаемость по сравнению с синхронной группой. Это может быть следствием регулярного наблюдения после постановки диагноза первичного ПКР. Таким образом, благоприятное клиническое течение метакхронного ПКР предоставляет дополнительное доказательство, подтверждающее, что билатеральный ПКР имеет множественное происхождение *de novo* в каждой почке, а не последующий контралатеральный метастаз после первично диагностированного ПКР. С этой точки зрения авторы также обнаружили благоприятную общую выживаемость (ОВ) у больных с синхронным билатеральным ПКР по сравнению с группой солитарного отдаленного метастатического (M1) поражения при одностороннем ПКР после нефрэктомии и метастазэктомии [22].

Что касается неметастатического ПКР, Blute M.L. et al. (2003) не сообщили об отсутствии статистически значимых различий в показателях ОСВ и отдаленной выживаемости без прогрессирования у больных с билатеральным синхронным ПКР и односторонним ПКР одного и того же гистологического подтипа. Важно отметить, что у больных билатеральным синхронным светлоклеточным ПКР чаще развивался рецидив, чем при одностороннем ПКР (отношение рисков [HR], 2,96; 95 % доверительный интервал [CI], 1,05-8,30; $p=0,04$). Установление клинического течения билатерального ПКР важно для консультирования больных относительно результатов выживаемости и/или стратегии послеоперационного наблюдения [11].

Принимая во внимание сходную выживаемость больных, подвергнутых резекции при нормально функционирующей контралатеральной почке, и больных с двусторонним опухолевым поражением или опухолями единственной почки, можно предположить, что бросающиеся в глаза различия общей выживаемости, отчасти, могут быть связаны с клинически значимым послеоперационным прогрессированием ХБП при отсутствии функционального резерва в виде второй почки [34-36]. Косвенным подтверждением этому теоретическому предположению может служить отмеченная некоторыми авторами разница общей выживаемости между больными, подвергнутыми нефрэктомии и резекции почки [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нефросохраняющее хирургическое лечение билатерального ПКР является единственным эффективным методом при стандартном открытом и лапароскопическом доступе, позволяющим добиться удовлетворительных онкологических результатов при низкой частоте осложнений.

Участие авторов:

Ашырова Ф.С. – написание текста, оформление библиографии, поиск библиографических источников.

Калпинский А.С. – техническое и научное редактирование.

Воробьев Н.В. – концепция исследования.

Каприн А.Д. – дизайн исследования.

Authors contribution:

Ashyrova F.S. – text writing, bibliography composition, look for bibliography resources.

Kalpinskiy A.S. – technical and scientific editing.

Vorobyev N.V. – research concept.

Kaprin A.D. – study design.

Список литературы

1. Москвина Л.В., Андреева Ю.Ю., Мальков П.Г., Франк Г.А., Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. и др. Клинически значимые морфологические параметры почечно-клеточного рака. *Онкология*. 2013;1(4):34–39.
2. Кит О.И., Ушакова Н.Д., Димитриади С.Н., Величко А.В., Розенко Д.А., Франциянц Е.М. Активность гуморальных систем и уровень биомаркеров острого повреждения почек при локализованном почечно-клеточном раке. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(4):614–619. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14153>
3. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприн А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, М.: 2020, 252 с.
4. Шевченко А.Н., Бреус А.А., Нескубина И.В., Дженкова Е.А., Филатова Е.В., Швырёв Д.А. Оценка прогностической значимости некоторых биологических факторов при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2020;1(1):6–22. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-1>
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. Каприн А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, М.: 2020, 239 с.
6. Wiklund F, Tretli S, Choueiri TK, Signoretti S, Fall K, Adami H-O. Risk of bilateral renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3737–3741. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6524>
7. Takamoto A, Araki M, Wada K, Sugimoto M, Kobayashi Y, Sasaki K, et al. A Combination Therapy of Partial Nephrectomy and Cryoablation Achieved Good Cancer Control and Renal Function in Bilateral Synchronous Renal Cell Carcinoma. *Acta Med Okayama*. 2017 Apr;71(2):187–190. <https://doi.org/10.18926/AMO/54989>
8. Lowrance WT, Yee DS, Maschino AC, Cronin AM, Bernstein M, Thompson RH, et al. Developments in the surgical management of sporadic synchronous bilateral renal tumours. *BJU Int*. 2010 Apr;105(8):1093–1097. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08844.x>
9. Sheikh NA, Khan MH, Pillai S, Lang S, Nabi G. Outcomes of synchronous and metachronous bilateral small renal masses (< 4 cm): a population-based cohort study. *Int Urol Nephrol*. 2018 Apr;50(4):657–663. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1817-x>
10. Qi N, Li T, Ning X, Peng X, Cai L, Gong K. Clinicopathologic Features and Prognosis of Sporadic Bilateral Renal Cell Carcinoma: A Series of 148 Cases. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2017 Oct;15(5):618–624. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.03.008>
11. Blute ML, Itano NB, Cheville JC, Weaver AL, Lohse CM, Zincke H. The effect of bilaterality, pathological features and surgical outcome in nonhereditary renal cell carcinoma. *J Urol*. 2003 Apr;169(4):1276–1281. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000051883.41237.43>
12. Shigehisa R, Karashima T, Kobayashi S, Atagi K, Takemori D, Fukuhara H, et al. Synchronous bilateral renal cell carcinomas with differing histologies. *IJU Case Rep*. 2020 Sep;3(5):196–199. <https://doi.org/10.1002/iju5.12186>
13. Patel AR, Lee BH, Campbell SC, Zhou M, Fergany AF. Bilateral synchronous sporadic renal tumors: pathologic concordance and clinical implications. *Urology*. 2011 Nov;78(5):1095–1099. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.06.051>
14. Ching CB, Li J, Gill IS, Simmons MN. Functional and oncologic outcomes of bilateral open partial nephrectomy versus bilateral laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol*. 2011 Jul;25(7):1193–1197. <https://doi.org/10.1089/end.2010.0519>
15. Pahernik S, Cudovic D, Roos F, Melchior SW, Thüroff JW. Bilateral synchronous sporadic renal cell carcinoma: surgical management, oncological and functional outcomes. *BJU Int*. 2007 Jul;100(1):26–29. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06899.x>
16. Simmons MN, Brandina R, Hernandez AV, Hernandez AF, Gill IS. Surgical management of bilateral synchronous kidney tumors: functional and oncological outcomes. *J Urol*. 2010 Sep;184(3):865–872. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.042>
17. Packiam VT, Tsivian M, Lohse CM, Cheville JC, Boorjian SA, Houston Thompson R, et al. Simultaneous versus staged partial nephrectomies for bilateral synchronous solid renal masses. *Urol Oncol*. 2020 Jul;38(7):640.e13–640.e22. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.04.002>
18. Minervini A, Mari A, Borghesi M, Antonelli A, Bertolo R, Bianchi G, et al. The occurrence of intraoperative complications during partial nephrectomy and their impact on postoperative outcome: results from the RECORD1 project. *Minerva Urol Nefrol*. 2019 Feb;71(1):47–54. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.18.03202-2>
19. Кульченко Н.Г. Лечение локализованного рака почки. *Южно-российский онкологический журнал*. 2020;1(1):69–75. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-6>
20. Klatte T, Patard J-J, Wunderlich H, Goel RH, Lam JS, Junker K,

et al. Metachronous bilateral renal cell carcinoma: risk assessment, prognosis and relevance of the primary-free interval. *J Urol.* 2007 Jun;177(6):2081–2086.

<https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.01.122>

21. Mason RJ, Atwell T, Lohse C, Bhindi B, Schmit G, Schmitz J, et al. Synchronous nephron-sparing approaches for bilateral renal masses: peri-operative and renal functional outcomes. *BJU Int.* 2018 Aug;122(2):243–248.

<https://doi.org/10.1111/bju.14221>

22. Boorjian SA, Crispen PL, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML. The impact of temporal presentation on clinical and pathological outcomes for patients with sporadic bilateral renal masses. *Eur Urol.* 2008 Oct;54(4):855–863.

<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.04.079>

23. Antonelli A, Vecchia A, Autorino R. Metachronous renal cell carcinoma: an unbeatable leviathan? *Ann Transl Med.* 2019 Apr;7(8):169. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.03.43>

24. Kim JK, Lee H, Oh JJ, Lee S, Hong SK, Lee SE, et al. Synchronous Bilateral RCC Is Associated with Poor Recurrence-Free Survival Compared with Unilateral RCC: A Single-Center Study with Propensity Score Matching Analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2019 Jun;17(3):e570–e580.

<https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.02.008>

25. Berczi C, Thomas B, Bacso Z, Flasko T. Bilateral renal cancers: oncological and functional outcomes. *Int Urol Nephrol.* 2016 Oct;48(10):1617–1622.

<https://doi.org/10.1007/s11255-016-1354-4>

26. Zargar H, Autorino R, Kaouk JH. Nephron-sparing surgery for tumors in a solitary kidney. *Curr Opin Urol.* 2014 Sep;24(5):459–465. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000082>

27. You C, Du Y, Wang H, Peng L, Wei T, Zhang X, et al. Laparoscopic Versus Open Partial Nephrectomy: A Systemic Review and Meta-Analysis of Surgical, Oncological, and Functional Outcomes. *Front Oncol.* 2020;10:583979.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.583979>

28. Jacobs BL, Gibbons EP, Gayed BA, Whetstone JL, Hrebinko RL. Management of bilateral synchronous renal cell carcinoma in a single versus staged procedure. *Can J Urol.* 2009 Feb;16(1):4507–4511.

29. Lopez-Costea MA, Fumadó L, Lorente D, Riera L, Miranda EF. Positive margins after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: long-term follow-up of patients on active surveillance. *BJU Int.* 2010 Sep;106(5):645–648.

<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.09174.x>

30. Smith GL, Kenney PA, Lee Y, Libertino JA. Non-clamped partial nephrectomy: techniques and surgical outcomes. *BJU Int.* 2011 Apr;107(7):1054–1058.

<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09798.x>

31. Sundaram V, Figenshau RS, Roytman TM, Kibel AS, Grubb RL, Bullock A, et al. Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant? *Urology.* 2011 Jun;77(6):1400–1403.

<https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.12.016>

32. Zheng J-H, Xu Y-F, Peng B, Zhang H-M, Yan Y, Gao Q-R, et al. Retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy for renal-cell carcinoma in a solitary kidney: report of 56 cases. *J Endourol.* 2009 Dec;23(12):1971–1974.

<https://doi.org/10.1089/end.2008.0653>

33. Syed JS, Nguyen KA, Holford TR, Hofmann JN, Shuch B. Risk factors for metachronous bilateral renal cell carcinoma: A surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer.* 2019 Jan 15;125(2):232–238. <https://doi.org/10.1002/cncr.31689>

34. Ройтберг Г.Е., Тюлькина Е.Е., Дорош Ж.В., Филатов Р.Е., Аникеева О.Ю. Организация мультидисциплинарной реабилитации пациентов онкологического профиля. *Вестник восстановительной медицины.* 2019;5(93):14–20.

35. Клименко А.А., Момджан Б.К. Радиочастотная абляция как один из методов лечения почечно-клеточного рака. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2012;(1):78–82.

36. Ройтберг Г.Е., Кондратова Н.В., Смирнова Е.В. Требования международных стандартов качества к безопасности лекарственной терапии. *Менеджмент качества в медицине.* 2018;(2):75–79.

37. Tan H-J, Norton EC, Ye Z, Hafez KS, Gore JL, Miller DC. Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. *JAMA.* 2012 Apr 18;307(15):1629–1635. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.475>

References

1. Moskvina LV, Andreeva YuYu, Malkov PG, Frank GA, Alekseev BYa, Kalpinsky AS, et al. Clinically significant morphological parameters of renal cell cancer. *Oncology.* 2013;1(4):34–39. (In Russian).

2. Kit OI, Ushakova ND, Dimitriadi SN, Velichko AV, Rozenko DA, Frantsiyants EM. Humoral systems activity and biomarkers of acute kidney injuries levels in localised renal cell cancer. *Medical News of North Caucasus.* 2019;14(4):614–619. (In Russian). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14153>

3. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprina A.D., Starinskiy VV, Shakhzadovo AO. P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow: 2020, 252 p. (In Russian).

4. Shevchenko AN, Breus AA, Neskubina IV, Dzhenkova EA, Filatova EV, Shvyrev DA. Evaluation of the prognostic significance of some biological factors in local and generalized clear cell renal cancer. *South Russian Journal of Cancer.* 2020;1(1):622. (In Russian). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-1>

5. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Ed. by Kaprina A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadovo A.O. P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow: 2020, 239 p.

6. Wiklund F, Tretli S, Choueiri TK, Signoretti S, Fall K, Adami H-O. Risk of bilateral renal cell cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 10;27(23):3737–3741.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6524>

7. Takamoto A, Araki M, Wada K, Sugimoto M, Kobayashi Y, Sasaki K, et al. A Combination Therapy of Partial Nephrectomy and Cryoablation Achieved Good Cancer Control and Renal Function in Bilateral Synchronous Renal Cell Carcinoma. *Acta Med Okayama*. 2017 Apr;71(2):187–190.
<https://doi.org/10.18926/AMO/54989>
8. Lowrance WT, Yee DS, Maschino AC, Cronin AM, Bernstein M, Thompson RH, et al. Developments in the surgical management of sporadic synchronous bilateral renal tumours. *BJU Int*. 2010 Apr;105(8):1093–1097.
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08844.x>
9. Sheikh NA, Khan MH, Pillai S, Lang S, Nabi G. Outcomes of synchronous and metachronous bilateral small renal masses (<4 cm): a population-based cohort study. *Int Urol Nephrol*. 2018 Apr;50(4):657–663. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1817-x>
10. Qi N, Li T, Ning X, Peng X, Cai L, Gong K. Clinicopathologic Features and Prognosis of Sporadic Bilateral Renal Cell Carcinoma: A Series of 148 Cases. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2017 Oct;15(5):618–624. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.03.008>
11. Blute ML, Itano NB, Cheville JC, Weaver AL, Lohse CM, Zincke H. The effect of bilaterality, pathological features and surgical outcome in nonhereditary renal cell carcinoma. *J Urol*. 2003 Apr;169(4):1276–1281.
<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000051883.41237.43>
12. Shigehisa R, Karashima T, Kobayashi S, Atagi K, Takemori D, Fukuhara H, et al. Synchronous bilateral renal cell carcinomas with differing histologies. *IJU Case Rep*. 2020 Sep;3(5):196–199.
<https://doi.org/10.1002/iju5.12186>
13. Patel AR, Lee BH, Campbell SC, Zhou M, Fergany AF. Bilateral synchronous sporadic renal tumors: pathologic concordance and clinical implications. *Urology*. 2011 Nov;78(5):1095–1099.
<https://doi.org/10.1016/j.urol.2011.06.051>
14. Ching CB, Li J, Gill IS, Simmons MN. Functional and oncologic outcomes of bilateral open partial nephrectomy versus bilateral laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol*. 2011 Jul;25(7):1193–1197. <https://doi.org/10.1089/end.2010.0519>
15. Pahernik S, Cudovic D, Roos F, Melchior SW, Thüroff JW. Bilateral synchronous sporadic renal cell carcinoma: surgical management, oncological and functional outcomes. *BJU Int*. 2007 Jul;100(1):26–29.
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06899.x>
16. Simmons MN, Brandina R, Hernandez AV, Hernandez AF, Gill IS. Surgical management of bilateral synchronous kidney tumors: functional and oncological outcomes. *J Urol*. 2010 Sep;184(3):865–872.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.042>
17. Packiam VT, Tsivian M, Lohse CM, Cheville JC, Boorjian SA, Houston Thompson R, et al. Simultaneous versus staged partial nephrectomies for bilateral synchronous solid renal masses. *Urol Oncol*. 2020 Jul;38(7):640.e13–640.e22.
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.04.002>
18. Minervini A, Mari A, Borghesi M, Antonelli A, Bertolo R, Bianchi G, et al. The occurrence of intraoperative complications during partial nephrectomy and their impact on postoperative outcome: results from the RECORD1 project. *Minerva Urol Nefrol*. 2019 Feb;71(1):47–54.
<https://doi.org/10.23736/S0393-2249.18.03202-2>
19. Kulchenko NG. Treatment of localized renal cancer. *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(1):69–75. (In Russian).
<https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-6>
20. Klatte T, Patard J-J, Wunderlich H, Goel RH, Lam JS, Junker K, et al. Metachronous bilateral renal cell carcinoma: risk assessment, prognosis and relevance of the primary-free interval. *J Urol*. 2007 Jun;177(6):2081–2086.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.01.122>
21. Mason RJ, Atwell T, Lohse C, Bhindi B, Schmit G, Schmitz J, et al. Synchronous nephron-sparing approaches for bilateral renal masses: peri-operative and renal functional outcomes. *BJU Int*. 2018 Aug;122(2):243–248. <https://doi.org/10.1111/bju.14221>
22. Boorjian SA, Crispin PL, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML. The impact of temporal presentation on clinical and pathological outcomes for patients with sporadic bilateral renal masses. *Eur Urol*. 2008 Oct;54(4):855–863.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.04.079>
23. Antonelli A, Vecchia A, Autorino R. Metachronous renal cell carcinoma: an unbeatable leviathan? *Ann Transl Med*. 2019 Apr;7(8):169. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.03.43>
24. Kim JK, Lee H, Oh JJ, Lee S, Hong SK, Lee SE, et al. Synchronous Bilateral RCC Is Associated with Poor Recurrence-Free Survival Compared with Unilateral RCC: A Single-Center Study with Propensity Score Matching Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Jun;17(3):e570–e580.
<https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.02.008>
25. Berczi C, Thomas B, Bacso Z, Flasko T. Bilateral renal cancers: oncological and functional outcomes. *Int Urol Nephrol*. 2016 Oct;48(10):1617–1622.
<https://doi.org/10.1007/s11255-016-1354-4>
26. Zargar H, Autorino R, Kaouk JH. Nephron-sparing surgery for tumors in a solitary kidney. *Curr Opin Urol*. 2014 Sep;24(5):459–465. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000082>
27. You C, Du Y, Wang H, Peng L, Wei T, Zhang X, et al. Laparoscopic Versus Open Partial Nephrectomy: A Systemic Review and Meta-Analysis of Surgical, Oncological, and Functional Outcomes. *Front Oncol*. 2020;10:583979.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.583979>
28. Jacobs BL, Gibbons EP, Gayed BA, Whetstone JL, Hrebinko RL. Management of bilateral synchronous renal cell carcinoma in a single versus staged procedure. *Can J Urol*. 2009 Feb;16(1):4507–4511.
29. Lopez-Costea MA, Fumadó L, Lorente D, Riera L, Miranda EF. Positive margins after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: long-term follow-up of patients on active surveillance. *BJU Int*. 2010 Sep;106(5):645–648.
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.09174.x>
30. Smith GL, Kenney PA, Lee Y, Libertino JA. Non-clamped partial nephrectomy: techniques and surgical outcomes. *BJU Int*. 2011 Apr;107(7):1054–1058.
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09798.x>

31. Sundaram V, Figenshau RS, Roytman TM, Kibel AS, Grubb RL, Bullock A, et al. Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant? *Urology*. 2011 Jun;77(6):1400–1403.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.12.016>
32. Zheng J-H, Xu Y-F, Peng B, Zhang H-M, Yan Y, Gao Q-R, et al. Retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy for renal-cell carcinoma in a solitary kidney: report of 56 cases. *J Endourol*. 2009 Dec;23(12):1971–1974.
<https://doi.org/10.1089/end.2008.0653>
33. Syed JS, Nguyen KA, Holford TR, Hofmann JN, Shuch B. Risk factors for metachronous bilateral renal cell carcinoma: A surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer*. 2019 Jan 15;125(2):232–238. <https://doi.org/10.1002/cncr.31689>
34. Roitberg GE, Tulkina EE, Doros ZV, Filatov RE, Anikeeva OY. Organization of multidisciplinary rehabilitation of cancer patients. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2019;5(93):14–20. (In Russian).
35. Klimenko AA, Momdgan BK. Radiofrequency ablation – an alternative treatment method of renal cell carcinoma. *RUDN Journal of Medicine*. 2012;(1):78–82. (In Russian).
36. Roitberg GE, Kondratova NV, Smirnova EV. International standards requirements to medication safety. *Journal of Quality Management in Medicine*. 2018;(2):75–79. (In Russian).
37. Tan H-J, Norton EC, Ye Z, Hafez KS, Gore JL, Miller DC. Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. *JAMA*. 2012 Apr 18;307(15):1629–1635. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.475>

Информация об авторах:

Ашырова Фидан Самировна* – аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация, врач-онколог отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1152-0058>, SPIN: 5601-7310, AuthorID: 1070852

Калпинский Алексей Сергеевич – к.м.н., старший научный сотрудник, врач-уролог отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>, SPIN: 7253-9356, AuthorID: 655842, ResearcherID: E-9698-2014, Scopus Author ID: 57192806201

Воробьев Николай Владимирович – к.м.н., заведующий отделением онкоурологии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, врач-уролог, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5597-9533>, SPIN: 3426-9843, AuthorID: 195018

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, член-корр. РАО, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация, директор МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» г. Москва, Российская Федерация, главный уролог АН РФ, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, ResearcherID: K-1445-2014, Scopus Author ID: 6602709853

Information about authors:

Fidan S. Ashyrova* – postgraduate student of the department of oncology, radiotherapy and plastic surgery I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation, the doctor-oncologist at the department of oncology P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1152-0058>, SPIN: 5601-7310, AuthorID: 1070852

Aleksey S. Kalpinsky – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, urologist, department of tumors of the reproductive and urinary organs of the P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>, SPIN: 7253-9356, AuthorID: 655842, ResearcherID: E-9698-2014, Scopus Author ID: 57192806201

Nikolay V. Vorobyev – Cand. Sci. (Med.), head of the department of oncology P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation, urologist, associate professor of the department of oncology, radiotherapy and plastic surgery I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5597-9533>, SPIN: 3426-9843, AuthorID: 195018

Andrey D. Kaprin – academician of Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, honored doctor of the Russian Federation, corr. member of the RAE, general director National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation, director at the P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation, head of the department of urology and operative Nephrology with the course of oncology of the faculty of medicine Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation, Urologist-in-Chief, Academy of Sciences of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, ResearcherID: K-1445-2014, Scopus Author ID: 6602709853



ОРГАНИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ МАГАДАНСКОЙ ОБЛАСТИ ПО УЛУЧШЕНИЮ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

С.В.Голубев^{1*}, В.Ю.Старцев², Ю.В.Самсонов^{3,4}

1. Министерство здравоохранения и демографической политики Магаданской области, 685000, Российская Федерация, г. Магадан, ул. Пролетарская, д. 14
2. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 191104, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
3. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
4. МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

В 2020 г. деятельность онкослужбы РФ осложнилась развитием респираторного синдрома SARS-CoV-2, что оказало выраженное воздействие на здоровье пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) и способствовало переориентированию сотрудников учреждений онкослужбы для обеспечения особого режима. Нарушена вертикаль преемственности при диагностике и лечении пациентов с ЗНО, нарушены сроки проведения лечения. Изучены аспекты организации онкологической службы Магаданской области (МагО) в условиях пандемии SARS-CoV-2.

Цель исследования. Оценить особенности выявления ЗНО среди жителей МагО в 2019–2020 гг.

Материалы и методы. Использованы доступные источники информации (документы Минздрава МагО), базы данных онкодиспансера (МООД), основанные на сведениях из форм госотчетности – ф. 7 и 30, а также из ресурсов Интернета.

Результаты. МагО регион, лидирующий по темпам заболеваемости и смертности от ЗНО в ДФО: заболеваемость ЗНО за 2009–2019 гг. увеличилась на 23 %. В 2020 г. в МагО снизился показатель выявляемости ЗНО (с 35 % до 25,4 %), а удельный вес пациентов с ЗНО в локализованных (I–II) стадиях составил 50 %. В августе 2020 г. начал работу ЦАОП, за 5 мес. ЗНО выявлены у 35 человек (7,6 %), в том числе в ранних (I–II) стадиях у 18 человек, что существенно не повлияло на темпы ранней выявляемости ЗНО. При медосмотрах выявлено 107 случаев ЗНО (снижение на 27,4 % в сравнении с 2019 г.). В 2019–2020 гг. в МагО проведен скрининг ЗНО по ряду нозологий: в итоге доля пациентов с ЗНО легких (МагО – 36 %, РФ – 29,4 %) и шейки матки (МагО – 82 %, РФ – 66 %) превысила среднероссийские показатели.

Заключение. Для увеличения выявления ЗНО необходимо: организация смотровых кабинетов в округах МагО; составление «карты загрязненности территории»; оценка условий производственной деятельности человека и плотности населения; внедрение стандарта обследования больных ЗНО; повышение онконастороженности и квалификации медицинского персонала первичного амбулаторного звена.

Ключевые слова:

активная выявляемость, злокачественные новообразования, Магаданская область, рак легких, колоректальный рак, организация медицинской помощи.

Для цитирования

Голубев С.В., Старцев В.Ю., Самсонов Ю.В. Организация онкологической службы Магаданской области по улучшению выявляемости злокачественных новообразований в период пандемии COVID-19. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(2): 133–140. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-12>

Для корреспонденции

Голубев Сергей Владимирович – заместитель министра, Министерство здравоохранения и демографической политики Магаданской области, г. Магадан, Российская Федерация.

Адрес: 685000, Российская Федерация, г. Магадан, ул. Пролетарская, д. 14

E-mail: GolubevSV@49gov.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0685-490X>

SPIN: 3310-0835, AuthorID: 1093164

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 24.03.2021, Рецензия (1) 31.03.2021, Рецензия (2) 31.03.2021, Опубликовано 21.06.2021

ORGANIZATION OF THE REGIONAL CANCER SERVICE TO IMPROVE THE DETECTION OF MALIGNANT NEW FORMATIONS DURING THE COVID-19 PANDEMIC

S.V.Golubev^{1*}, V.Yu.Startsev², Yu.V.Samsonov^{3,4}

1. Ministry of Health and Demographic Policy of the Magadan Region, 14 Proletarskaya str., Magadan 685000, Russian Federation

2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg 191104, Russian Federation

3. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk 249036, Russian Federation

4. P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 3 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation

Abstract

In 2020, the activities of the oncological service of the Russian Federation were complicated by the development of the SARS-CoV-2 respiratory syndrome, which had a pronounced effect on the health of patients with malignant neoplasms (MN) and contributed to the reorientation of employees of oncological services to ensure a special regime. The vertical line of continuity in the diagnosis and treatment of patients with malignant neoplasms was violated, the timing of treatment was violated. Aspects of the organization of the oncological service of the Magadan region (MagO) in the context of the SARS-CoV-2 pandemic have been studied.

Purpose of the study. To assess the features cancer detection among the citizens of the Magistral District in 2019-2020.

Materials and methods. The available sources of information (documents of the Ministry of Health of the MagO), databases of the oncological dispensary (IODE), based on information from the state reporting forms – ff. 7 and 30, as well as from Internet resources.

Results. MagO region, leading in the rate of morbidity and mortality from malignant neoplasms in the Far Eastern Federal District: incidence of malignant neoplasms for 2009-2019 increased by 23 %. In 2020, the indicator of malignant neoplasm (from 35 % to 25.4 %) decreased in the MAO, and the proportion of patients with malignant neoplasms in localized (I-II) stages was 50 %. In August 2020, the CAPC began to work, for 5 months. Cancer was detected in 35 people (7.6 %), including in the early (I-II) stages in 18 people, which did not significantly affect the rate of early detection of cancer. Physical examinations revealed 107 cases of malignant neoplasm (a decrease of 27.4 % compared to 2019). In 2019-2020 in the MAO, cancer screening was carried out for a number of nosologies: as a result, the proportion of patients with lung cancer (MagO – 36 %, RF – 29.4 %) and cervix (MagO – 82 %, RF – 66 %) exceeded the national average.

Conclusion. To increase the detection of malignant neoplasms, it's necessary to provide examination rooms in the districts of the MagO; drawing up a "map of contamination of the territory"; assessment of the conditions of human production activity and population density; introduction of the standard of examination of patients with cancer; increasing the alertness and qualifications of primary outpatient medical personnel.

Keywords:

active detection, malignant neoplasms, Magadan region, lung cancer, colorectal cancer, organization of medical care.

For citation

Golubev S.V., Startsev V.Yu., Samsonov Yu.V. Organization of the regional cancer service to improve the detection of malignant new formations during the COVID-19 pandemic. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(2): 133-140. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-12>

For correspondence

Sergey V. Golubev – Deputy Minister, Ministry of Health and Demographic Policy of the Magadan Region, Magadan, Russian Federation.

Address: 14 Proletarskaya str., Magadan 685000, Russian Federation

E-mail: GolubevSV@49gov.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0685-490X>

SPIN: 3310-0835, AuthorID: 1093164

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 24.03.2021, Review (1) 31.03.2021, Review (2) 31.03.2021, Published 21.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

В марте 2020 г. деятельность учреждений онкологической службы Российской Федерации претерпела ряд испытаний после развития нового острого респираторного синдрома Коронавирус-2 (SARS-CoV-2) [1]. Быстрое распространение этого заболевания оказало выраженное воздействие на здоровье и психику людей, в особенности больных злокачественными новообразованиями (ЗНО). В марте-апреле 2020 г. число подтвержденных случаев данной инфекции возросло в 13 раз (37 364 пациента), а за последующие 2 недели – увеличилось втрое (113 стран) [2].

С сентября 2020 г. констатирован второй подъем уровня заболеваемости COVID-19, затронувший и более молодых пациентов. Системы обеспечения стационарной, амбулаторной и скорой помощи служб были переориентированы на противостояние последствиям вирусного заражения и обеспечение нуждающихся пациентов с разной степенью поражения легочной ткани [3, 4].

Активное развитие эпидемии способствовало переориентированию сотрудников для решения иных жизненно-важных вопросов по обеспечению особого противоэпидемического режима для сограждан. Тем не менее, задачи онкологических служб регионов России (Указ Президента Российской Федерации «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период

до 2024 года» от 07.05.2019 № 204 [5] и Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями» [6]) в 2020 г. не изменились: снижение показателя смертности пациентов с ЗНО, сокращение однодневной летальности и увеличение продолжительности и качества жизни этих больных. Эти задачи успешно решаются путем повышения активной выявляемости ЗНО, что создает возможность своевременно верифицировать и лечить пациента с локализованной опухолью в условиях современных оборудованных онкологических подразделений, в том числе в удаленных регионах – в Дальневосточном Федеральном Округе [7].

Изучены вопросы организации онкологической службы Северо-восточного региона России, Магаданской области (МагО) в условиях развития пандемии SARS-CoV-2.

Цель исследования: изучить особенности активного выявления ЗНО среди жителей МагО в 2019-2020 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использованы доступные источники информации (документы Министерства здравоохранения и демографической политики МагО), базы данных ГБУЗ «Магаданский областной онкологический диспансер» (МООД), основанные на сведениях из форм государственной отчетности – фф. 7 и 30, а также из ресурсов Интернета.

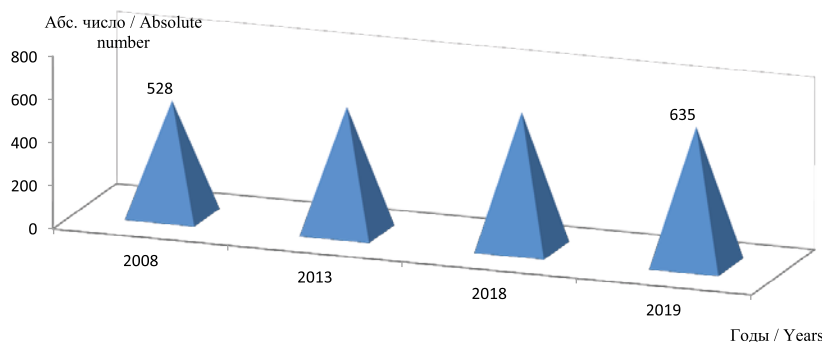


Рис. 1. Абсолютное число больных ЗНО в Магаданской области за 2008–2019 гг.

Fig. 1. Absolute number of patients with MN in the Magadan region for 2008–2019.

Таблица 1. Структура заболеваемости ЗНО среди населения МагО

Table 1. The structure of the incidence of MN among the MagO population

Нозология ЗНО у женщин / Female MN nosology	Удельный вес, % / Specific weight, %	Нозология ЗНО у мужчин / Male MN nosology	Удельный вес, % / Specific weight, %
молочные железы / mammary glands	21,3	лёгких / lungs	21,5
шейка матки / cervix	15,7	предстательной железы / prostatic gland	13,8
кожи / skin	6,8	кожи / skin	9,8
ободочной кишки / transverse colon	7,1	желудка / stomach	5,7
щитовидной железы / thyroid gland	5,9	ободочной кишки / transverse colon	5,1

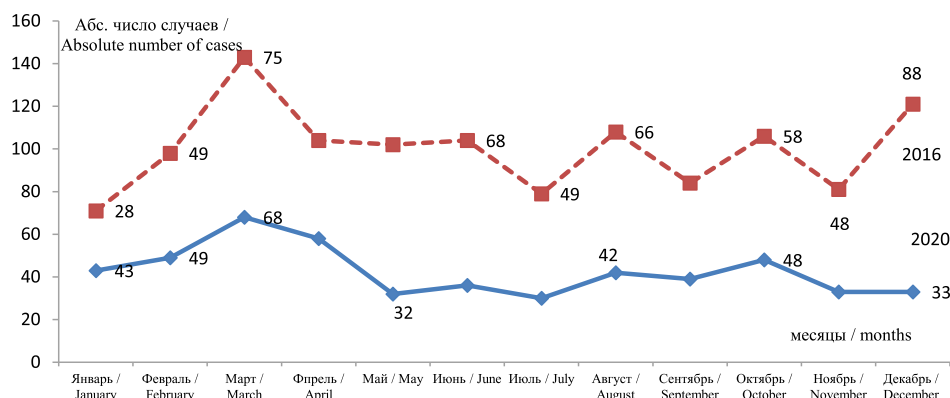


Рис. 2. Динамика выявления новых случаев злокачественных новообразований среди жителей Магаданской области в 2016 и в 2020 гг.

Fig. 2. Dynamics of detection of new cases of malignant neoplasms among residents of the Magadan region in 2016 and in 2020.

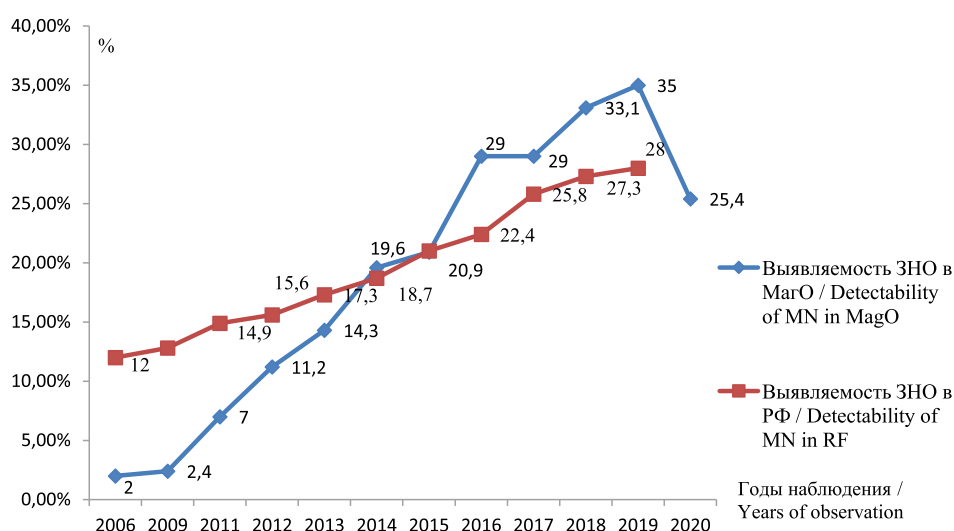


Рис. 3. Динамика показателя активной выявляемости ЗНО в МагО и Российской Федерации (средние данные по регионам) за 2008–2020 гг.

Fig. 3. Dynamics of the indicator of active detection of MN in the MagO and the Russian Federation (average data by region) for 2008–2020.

Таблица 2. Значение показателей национального проекта «Онкология» фактически и по Программе на 2020 г.
Table 2. The value of the indicators of the national project "Oncology", in fact, and under the Program for 2020

Смертность от ЗНО, на 100 тыс. населения / Mortality from MN, per 100 thousand population		Ранняя выявляемость ЗНО, % / Early detection of MN, %		Одногодичная летальность при ЗНО, % / One-year mortality rate from MN, %		Удельный вес пациентов с ЗНО находящихся на учете 5 лет и более, % / The proportion of patients with MN who are registered for 5 years or more, %	
Факт / Fact	План / Plan	Факт / Fact	План / Plan	Факт / Fact	План / Plan	Факт / Fact	План / Plan
199,2	189,5	50,5	54,5	199,2	189,5	50,5	54,5

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По официальным данным МООД, показатель заболеваемости ЗНО среди жителей МаГО за 2009-2019 гг. увеличился на 23 %: в структуре впервые выявленных опухолей лидируют ЗНО лёгких, молочной железы, колоректальный рак и ЗНО предстательной железы (табл. 1).

Прирост абсолютного числа жителей МаГО, заболевших ЗНО в 2019 г., в сравнении с 2008 г., составил +20,3 % (рис. 1). Максимальное число выявленных злокачественных новообразований приходится на возрастную группу 65-69 лет (18,1 %): среди мужчин – 20,5 %, женщин – 16,0 %.

МаГО остается регионом, лидирующим по темпам заболеваемости и смертности от ЗНО среди других территорий Дальневосточного Федерального Округа (ДФО) [8].

Переориентирование сил и средств здравоохранения страны на борьбу с новой инфекцией в 2020 г., разумеется, не улучшило сложившуюся ситуацию.

Наглядно развитие онкологической службы МаГО характеризуют индикаторы национального проекта «Онкология» за 2020 г. (табл. 2), свидетельствующие об отставании от планируемых показателей, в том числе – по уровню ранней выявляемости ЗНО (50 %, вместо запланированных 54,5 %).

Вступление России в противоэпидемическую борьбу изменило работу служб системы здравоохранения МаГО: отмечено снижение показателя охвата профилактическими осмотрами граждан старше трудоспособного возраста, включая диспансеризацию. В 2017 г. данный показатель составил 20,7 %, в 2020 г. – всего 8,3 % (при запланированном уровне 13,5 %). Контингент граждан трудоспособного возраста, прошедших профилактические осмотры и дополнительную диспансеризацию (в том числе, предварительные и периодические осмотры, в соотв. с Приказом 302Н), составил 41 947 чел. (97,5 %) (на 15.12.2020 г.). В 2021 г. план профилактических осмотров населения МаГО предполагает охватить активным наблюдением 34,1 % населения региона.

В 2020 г. в МаГО абсолютное число случаев впервые выявленных ЗНО составило 531. На рис. 2 представлено графически соотношение числа случаев ЗНО, впервые выявленных в 2016 и 2020 гг. Верификация случаев ЗНО в 2020 г. происходила неравномерно: снижение темпа выявления ЗНО совпало по времени с развитием пандемии COVID-19, как во всем мире, так и в регионе, в частности.

Показатель активной выявляемости ЗНО среди жителей МаГО, в сравнении со средними значениями по РФ [8], представлен на рис. 3.

Как видно из рис. 2, за период с 2006-2019 гг. этот показатель увеличился в 14 раз. На диаграмме про-

слеживается выраженное снижение показателя по МаГО (с 35 % до 25,4 %). По данным МООД, удельный вес пациентов с ЗНО, жителей МаГО, с выявленными новообразованиями в локализованных (I-II) стадиях в 2020 г. составил 50 %, что свидетельствует о невысокой эффективности проводимых мероприятий (рис. 4).

В августе 2020 г. в г. Магадан начал работу Центр амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП), проведение ранней диагностики опухолевого поражения разных локализаций, увеличение доступности специализированной медицинской помощи пациентам с ЗНО. В 2020 г. в ЦАОП из округов МаГО и городских учреждений здравоохранения направлено 458 человек, ЗНО выявлены у 35 (7,6 %), в том числе ЗНО в ранних (I-II) стадиях – у 18 человек. Подобная тенденция сохраняется и в 2021 г.: за январь–февраль текущего года сотрудниками ЦАОП принято 209 пациентов, выявлено 9 (4,3 %) случаев ЗНО. Таким образом, деятельность этого амбулаторного звена онкологической службы существенно не повлияла на раннюю выявляемость ЗНО у населения региона.

В 2020 г. при проведении медосмотров и диспансеризации у жителей Магаданской области выявлено 107 случаев ЗНО (снижение на 27,4 % по сравнению с 2019 г.). В частности, показатели удельного веса ЗНО, выявленных при проведении профилактических осмотров в МаГО, в 2019-2020 гг. продемонстрированы в табл. 3.

Большинство основных локализаций ЗНО в 2020 г. выявлены со снижением абсолютного числа и относительного соотношения случаев, за исключением ЗНО легких и разных отделов толстой кишки (табл. 3). Если говорить о ЗНО легких, темпы выявления образований органов, подозрительных на опухоль, в 2020 г. существенно различались. Диагностика заболеваний легких, с учетом пандемии, выполнялась более широко, чем в предыдущие годы, тем не менее лишь в ряде медицинских учреждений, оснащенных компьютерными томографами, заподозрены эти ЗНО – в г. Магадан ($n=7$; 23,3 % от числа всех впервые выявленных ЗНО), в Ягоднинской ($n=2$; 80 %), Хасынской ($n=2$; 80 %) и Сусуманской районных больницах ($n=1$; 33 %). Очевидно, нужно учитывать не столько материально-техническое оснащение учреждений, сколько уровень подготовки врачей лучевой диагностики и направленность на поиск онкопатологии.

В 2019-2020 гг. в соответствии с проектом Правительства РФ по Национальной стратегии борьбы с ЗНО до 2030 г., разработаны мероприятия по скринингу целого ряда локализаций: ЗНО шейки матки, молочных желез, легких, предстательной железы и колоректального рака. По итогам скрининга ЗНО,

реализованных на территории МагО в 2020 г., доля впервые выявленных пациентов с локализованными стадиями опухоли превысила ежегодные среднероссийские показатели при ЗНО легких (МагО – 36 %, РФ – 29,4 %) и шейки матки (МагО – 82 %, РФ – 66 %).

По итогам проведенного исследования объем мероприятий по активному выявлению онкологических заболеваний в МагО в настоящий момент можно

признать достаточным, в том числе в период пандемии (2020 г.). За последние 10 лет в регионе идет активный рост выявляемости онкологических заболеваний. Необходимо усилить онконастороженность медицинских работников первичного звена здравоохранения, особенно при прохождении дополнительной диспансеризации и профилактических осмотров населения Магаданской области.

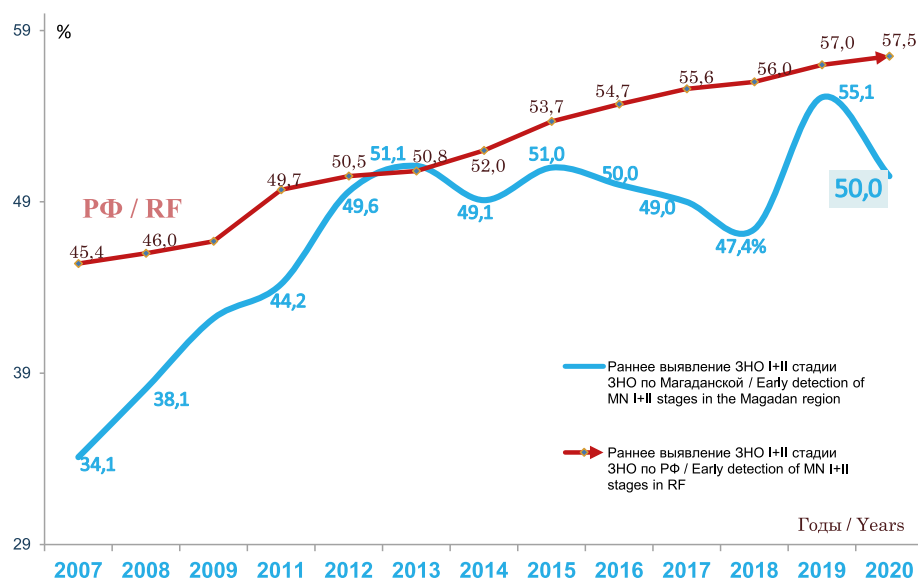


Рис. 4. Итоги верификации ЗНО в ранних стадиях опухолевого процесса в МагО и Российской Федерации (средние данные по регионам) за 2007–2020 гг.

Fig. 4. Results of MN verification in the early stages of the tumor process in MagO and the Russian Federation (average data by region) for 2007–2020.

Таблица 3. Частота выявляемости ЗНО у жителей МагО при проведении профилактических медицинских осмотров
Table 3. Frequency of detection of MN in residents of MagO during preventive medical examinations

Варианты локализаций ЗНО / MN localisation variety	Показатели по годам наблюдения / Indicators per years of examination				p
	2020		2019		
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	
Трахея, бронхи, легкие / Trachea, bronchi, lungs	12	24,0	13	20,3	0,65
Молочные железы / Mammary glands	29	48,3	35	56,5	0,05
Желудок / Stomach	2	9,5	7	23,3	0,01
Предстательная железа / Prostatic gland	3	10,3	8	22,9	0,01
Ободочная кишка / Transverse colon	7	30,4	7	23,3	
Прямая кишка, ректосигмоидный отдел / Rectum, rectosigmoid part	7	43,7	2	11,1	0,01
Шейка матки / Cervix	10	47,6	34	69,4	0,01
Прочие / Others	38		65		0,01
Всего случаев ЗНО / Total numbers of MN cases	107	25,4	178	35,0	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для повышения эффективности мероприятий по активному выявлению ЗНО в ранних стадиях, особенно в период неблагоприятной эпидемиологической обстановки, целесообразны:

- активная санитарно-просветительские мероприятия среди населения с целью активного посещения смотровых кабинетов.
- организация смотровых кабинетов во всех округах МагО. Основная цель работы таких подразделений – своевременное выявление ЗНО визуальных локализаций (у женского населения старше 20 лет и мужского населения старше 40 лет). Кабинеты отсутствуют в Городской поликлинике г. Магадана, в Омсукчанском, Ольском, Северо-Эвенском округах, в медико-санитарной части «Авиамедицина».
- составление единого подхода для активной выявляемости ЗНО в соответствии с особенно-

стями территории, условий производственной деятельности человека и плотности заселения. Необходимо проведение оценки загрязненности территории потенциально вредными, канцерогенными веществами, с составлением «карты загрязненности территории» с учетом плотности заселения.

- внедрение единого стандарта обследования онкологических больных, учитывая состояние средств передвижения и связи, наличие специалистов первичной медицинской помощи и ФАП.
- постоянное повышение онконастороженности и квалификации врачей и среднего медицинского персонала, как первичного амбулаторного звена, так и госпитальной базы центральных (г. Магадан) учреждений специализированной медицинской помощи.
- расширение перечня обследований в рамках дополнительной диспансеризации и профилактических осмотров населения.

Участие авторов:

Голубев С.В. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций, обработка материала.

Старцев В.Ю. – концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, обработка материала.

Самсонов Ю.В. – научное редактирование, подготовка статьи.

Authors contribution:

Golubev S.V. – technical editing, bibliography design, preparation of illustrations, material processing.

Startsev V.Yu. – concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, text writing, material processing.

Samsonov Yu.V. – scientific editing, preparation of an article.

Список литературы

1. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
2. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020 Apr;76:71–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.034>
3. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51, 11 Mar. 2020. Доступно по: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10. Дата обращения: 22.03.2021.
4. Heldwein FL, Loeb S, Wroclawski ML, Sridhar AN, Carneiro A, Lima FS, et al. A Systematic Review on Guidelines and Recommendations for Urology Standard of Care During the COVID-19 Pandemic. *Eur Urol Focus*. 2020 Sep 15;6(5):1070–1085. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.020>
5. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г.

References

1. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

- №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 г.» Доступно по: <https://base.garant.ru/71937200/>. Дата обращения: 23.03.2021.
6. Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями». Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooхранenie/onko>. Дата обращения: 23.03.2021.
7. Постановление Правительства Магаданской области от 27.06.2019 №456-пп «Об утверждении Программы по вопросам борьбы с онкологическими заболеваниями в Магаданской области на период 2019–2024 г.». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/553375572>. Дата обращения: 21.03.2021.
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020, 239 с.

2. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020 Apr;76:71–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.034>

3. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51, 11 Mar. 2020. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10. Accessed: 22.03.2021. (In Russian).
4. Heldwein FL, Loeb S, Wroclawski ML, Sridhar AN, Carneiro A, Lima FS, et al. A Systematic Review on Guidelines and Recommendations for Urology Standard of Care During the COVID-19 Pandemic. *Eur Urol Focus*. 2020 Sep 15;6(5):1070–1085. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.02>
5. Decree of the President of the Russian Federation No. 204 of 07.05.2018 "On National Goals and strategic Objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024" Available at: <https://base.garant.ru/71937200/>. Accessed: 23.03.2021. (In Russian).
6. Federal project "Fight against cancer". Available at: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooohranenie/onko>. Accessed: 23.03.2021. (In Russian).
7. Resolution of the Government of the Magadan Region of 27.06.2019 No. 456-pp "On approval of the Program for the fight against cancer in the Magadan Region for the period 2019–2024". Available at: <https://docs.cntd.ru/document/553375572>. Accessed: 21.03.2021. (In Russian).
8. The state of oncological care for the population of Russia in 2019. Ed. by A.D.Kaprin, V.V.Starinsky, A.O.Shakhzadova. Moscow: P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 2020, 239 p. (In Russian).

Информация об авторах:

Голубев Сергей Владимирович* – заместитель министра, Министерство здравоохранения и демографической политики Магаданской области, г. Магадан, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0685-490X>, SPIN: 3310-0835, AuthorID: 1093164

Старцев Владимир Юрьевич – д.м.н., профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1243-743X>, SPIN: 8925-7380, AuthorID: 145869, ResearcherID: V-8187-2018, Scopus Authors ID: 7006673871

Самсонов Юрий Владимирович – к.м.н., заведующий отделом координации медицинской помощи Центра координации деятельности учреждений регионов Российской Федерации в области радиологии и онкологии ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация, ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2971-5873>, AuthorID: 429105

Information about authors:

Sergey V. Golubev* – Deputy Minister, Ministry of Health and Demographic Policy of the Magadan Region, Magadan, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0685-490X>, SPIN: 3310-0835, AuthorID: 1093164

Vladimir Yu. Startsev – Dr. Sci. (Med.), professor of the department of oncology, pediatric oncology and radiation therapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1243-743X>, SPIN: 8925-7380, AuthorID: 145869, ResearcherID: V-8187-2018, Scopus Authors ID: 7006673871

Yuriy V. Samsonov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Medical Care Coordination at the Coordination of activities of regional institutions Center of the Russian Federation in field of radiology and oncology National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation, leading researcher of Russian Center of informational technologies and epidemical researches in oncology P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2971-5873>, AuthorID: 429105

ЖАВЛОР зарегистрирован для монотерапии распространенного или метастатического уротелиального переходного-клеточного рака у взрослых пациентов, резистентных к режимам на основе препаратов платины.



Созвучно Вашим потребностям

- ▶ **Единственный** химиотерапевтический препарат, рекомендованный после неуспеха препаратов платины у пациентов с уротелиальным переходно-клеточным раком⁷
- ▶ Снижает выраженность болевого синдрома^{1, 5}
- ▶ Управляемый профиль нежелательных реакций^{1, 5}

Жавлор
винфлунин

Доказательства играют решающую роль

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.

Торговое название: Жавлор. **МНН:** винфлунин. **Показания:** монотерапия распространенного или метастатического уротелиального переходного-клеточного рака у взрослых пациентов, резистентных к режимам на основе препаратов платины. **Способ применения:** внутривенная инфузия. **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата; инфекционные заболевания; ИАЧН <1500; ИЧТ <100000; беременность и лактация; возраст до 18 лет и др. **Побочное действие, с осторожностью:** см. инструкцию по применению. **Дозировка:** в соответствии с назначением врача. **ПРИМЕНЯТЬ СТРОГО ПО НАЗНАЧЕНИЮ ВРАЧА!** Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Номер РУ: ЛП-001721 03.07.17. По рецепту. ОВ – Общая выживаемость. 1. Bellmunt J et al. Ann Oncol. 2013; 24(6):1466-72. 2. Serrate C et al. Clin. Invest. 2014; 4(4):305-311. 3. Hussain S et al. VICTOR abstract and poster presented at 2015 Genitourinary Cancers Symposium; abstract number 352. 4. Castellano D et al. BMC Cancer. 2014; 14:779. 5. Bellmunt J et al. J Clin Oncol. 2009; 27(27):4454-61. 6. EAU guidelines for MMIBC, 2020. 7. Клинические рекомендации по лечению РМП, 2020, <http://cr.rosminzdrav.ru>. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Жавлор РУ ЛП-001721 03.07.17. За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению. За более подробной информацией о препарате, а также для приема претензий обращайтесь по адресу: ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская набережная, 15. Тел.: +7 (495) 789-95-33, Факс: +7 (495) 789-95-34, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com, www.pierre-fabre.com/ru-ru



Pierre Fabre



РИСАРГ

рибоциклиб

Рисарг — единственный ингибитор CDK 4/6 для лечения HR+HER2- рПМЖ, доказавший преимущество в общей выживаемости в двух исследованиях^{1,2}

- Ответ в первой линии уже **через 8 недель** в любой комбинации, независимо от статуса менопаузы*³⁻⁶
- Увеличение медианы ВБП на **8-13 месяцев** при **сохранении или улучшении качества жизни**¹⁻⁵
- Включен в качестве **первой линии** во все ключевые **Российские (POOM, RUSSCO, клинические рекомендации МЗ) и международные рекомендации (NCCN, ESMO)**⁷⁻¹¹

Краткое описание препарата Рисарг от 26.08.2020

Примечание: перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению. **Рибоциклиб.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ТПО), 200 мг. **Показания к применению.** Препарат Рисарг показан для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местнораспространенного или метастатического рака молочной железы в комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом у женщин в качестве начальной гормональной терапии или у женщин, получавших гормональную терапию ранее. **Дозы и способ применения.** Рекомендуемая доза препарата Рисарг составляет 600 мг (3 ТПО x 200 мг) внутрь 1 раз в сутки в течение 21 дня подряд с последующим перерывом на 7 дней, что составляет полный цикл в 28 дней. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к рибоциклибу или любому из вспомогательных компонентов препарата. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказана). Беременность и период грудного вскармливания. **Предупреждения и меры предосторожности.** Наиболее часто отмечалась нейтропения. Отмечалось повышение активности АлАт и АсАт. В зависимости от степени повышения активности аминотрансфераз может потребоваться временная отмена препарата Рисарг, уменьшение его дозы или окончательная отмена. На фоне применения препарата Рисарг отмечалось удлинение интервала QT. **Нежелательные лекарственные реакции. Очень часто (≥ 10%):** инфекция, нейтропения, лейкопения, анемия, пониженный аппетит, головная боль, головокружение, одышка, кашель, боль в спине, тошнота, диарея, рвота, запор, стоматит, боль в животе, алоpecia, сыпь, зуд, утомляемость, периферический отек, астения, лихорадка, нарушение биохимических показателей функции печени, пониженное число лейкоцитов и нейтрофилов, пониженный гемоглобин, пониженное число лимфоцитов и тромбоцитов, повышенная активность аспаратаминотрансферазы, повышенный креатинин, повышенный билирубин, пониженный уровень фосфора, снижение концентрации гамма-ГТ, снижение уровня альбумина, снижение уровня глюкозы в сыворотке крови. **Взаимодействия.** Следует избегать одновременного применения таких препаратов, как кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, ритонавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, саквинавир, талапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол, фенитоин, рифампицин, карбамазепин и зверобой (*Hypericum perforatum*), алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, эверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус, такролимус, амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид, ондансетрон, тамоксифен. Следует избегать употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока.

1. Im et al. N Engl J Med 2019; 381: 307-16. 2. Slamon et al. N Engl J Med 2020; 382: 514-524. 3. Slamon D. et al. J Clin Oncol. 2018; 36(24): 2465-2472. 4. Tripathy D. et al. Lancet Oncol. 2018; 19(7): 904-915. 5. Hortobagyi G. et al. NEJM. 2016; 375:18. 6. Janni W. Et al. Breast Cancer Research and Treatment (2018) 169: 469-479. 7. Клинические рекомендации. Рак молочной железы 2020. Электронный ресурс: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/236> Дата обращения: 16.04.2020. 8. Стенина М.Б., и соавт. RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).09. С. 150-187. Электронный ресурс <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-09.pdf>. Дата доступа 7.12.2020. 9. Клинические рекомендации POOM по лечению метастатического рака молочной железы. Электронный ресурс: http://www.abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR_ROOM_2020.pdf Дата обращения: 16.04.2020. 10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. V.3.2020. Электронный ресурс: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Дата обращения 16.04.2020. 11. F. Cardoso et al, Ann Oncol (2020), электронный ресурс <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/consensus-recommendations-advanced-breast-cancer-abc-5> от 7.12.2020

ВБП - выживаемость без прогрессирования

*в сочетании с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

 **NOVARTIS**

ООО «Новartis Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru
163722/Risarg/A4/02.21/1

 **РИСАРГ**
рибоциклиб



ФОРТЕКА®
пролголимаб

Возможность победить



Первый* PD-1 ингибитор класса IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом¹

Позволяет** достичь **ЧОО у 49%,
24-месячной ВБП 42%
и 24-месячной ОВ 64%**
в 1 линии терапии пациентов
с метастатической меланомой кожи

Высокие показатели эффективности
в минимальной дозировке 1 мг/кг
1 раз в 2 недели³

FORTECA — **FOR T-Effectors Cells** (англ.) —
для Т-эффекторных клеток;

Forte (лат.) — шанс

ВБП — выживаемость без прогрессирования;
ОВ — общая выживаемость; ЧОО — частота объективного ответа.

* зарегистрированный; ** при применении в режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели

1. S.A. Tyulyandin et al. / Journal of modern oncology. 2017; 19 (3): 5-12.
 2. Строяковский Д.Л., «Эффективность препарата пролголимаб – что нам известно?».
 3. VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 25-28 июня 2020.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРТЕКА®.
Регистрационное удостоверение ЛП-06173 от 16.04.20.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

RU.FOR.00009.05.03.2020.

BIOCAD