



ISSN: 2410-1893 (Online)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH AND PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 10

№ 2

2023

Москва

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

Рецензируемый научно-практический журнал «Исследования и практика в медицине» – профессиональное медицинское издание, в котором отражаются результаты актуальных исследований в области медицинских и медико-биологических наук.

Цель:

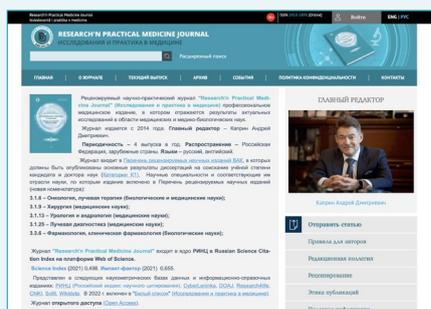
способствовать развитию медицины и внедрению достижений в диагностике и лечении заболеваний онкологического, хирургического и урологического профиля в практику.

Задачи:

- Информирование о современных клинических исследованиях и достижениях в медицине;
- Формирование междисциплинарного подхода в лечении пациентов, что способствует повышению эффективности их лечения;
- Содействие обмену опытом и знаниями между специалистами.

Журнал принимает к публикации:

результаты оригинальных исследований, обзоры литературы, описание клинических случаев.



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 по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

- 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (биологические науки)
- 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)
- 3.1.9 – Хирургия (медицинские науки)
- 3.1.13 – Урология и андрология (медицинские науки)
- 3.1.25 – Лучевая диагностика (медицинские науки)
- 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)

Журнал «Исследования и практика в медицине» входит в ядро РИНЦ в Russian Science Citation Index на платформе Web of Science. Представлен в следующих базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, ВИНТИ, Google Scholar, DOAJ, BASE.

www.rpmj.ru



Журнал с открытым доступом

Издатель: ООО «Квazar»

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

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре
Эл № ФС 77-58914 от 05.08.2014 – сетевое издание.
Периодичность: 4 номера в год.

Учредители:

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

Адрес редакции

Адрес: 125284, Россия, Москва,
2-ой Боткинский проезд, д. 3
E-mail: info@rpmj.ru, edition@rpmj.ru
Телефон: +7 (903) 547-04-62
Сайт: www.rpmj.ru
Для корреспонденции: 125459, Москва, а/я 27.

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

Опубликовано 23.05.2023



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»; ФГБУ «НМИЦ радиологии», 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, д.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

Гудымович Виктор Григорьевич, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 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

Шарафеев Айдар Зайтунович, д.м.н., доцент, проф., ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия; «Хадасса Медикал Москва», Москва, Россия

Хе Чжи, д.м.н., Национальный онкологический центр, Пекин, Китай

Юматов Евгений Антонович, д.м.н., проф., академик Международной АН (IAS); 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 peer-reviewed scientific and practical Journal «**Research and Practical Medicine Journal**» is a professional medical publication that reflects the results of current research in the field of medical and biomedical sciences.

The Purpose of the Journal:
to facilitate the development of medicine and the implementation of achievements in the diagnosis and treatment of oncological, surgical and urological diseases into practice.

Journal goals:

- Keeping up to date with the newest clinical researches and achievements in medicine;
- Formation of an interdisciplinary approach in the treatment of patients, which contributes to improving the effectiveness of their management;
- Facilitating the exchange of experience and knowledge between specialists.

The following articles are accepted for publication: the results of original research, literature reviews, description of clinical cases.



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 the publication of the main scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following scientific specialties and their corresponding branches of science:

- 3.1.6 – Oncology, radiation therapy (Biological sciences)
- 3.1.6 – Oncology, radiation therapy (Medical sciences)
- 3.1.9 – Surgery (Medical sciences)
- 3.1.13 – Urology and andrology (Medical sciences)
- 3.1.25 – Radiation diagnostics (Medical sciences)
- 3.3.6 – Pharmacology, clinical pharmacology (Biological sciences)

Journal «Research and Practical Medicine Journal» included in the in the Russian Science Citation Index (RSCI) on the Web of Science platform. 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.

www.rpmj.ru

Open Access Journal



Publisher: «Quasar» LLC

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

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Communications.

EL № FS 77-58914, 05.08. 2014 online
Frequency: 4 issues per year.

Founders:

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

Editorial office

Address:
3, 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russia
E-mail: info@rpmj.ru, edition@rpmj.ru
Phone: +7 (903) 547-04-62
www.rpmj.ru
For correspondence: 125459, Moscow, Post Office Box 27

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 23.05.2023



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

EDITORS

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.), Peoples Friendship University of Russia
Moscow, Russia

Guzal R. Abuzarova, 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

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

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

Victor G. Gudymovich, Dr. Sci. (Med.), Prof., N. I. Pirogov Russian National Research
Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

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

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

Aidar Z. Sharafiev, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Kazan (Volga Region) Federal
University, Kazan, Russia; "Hadassah Medical Moscow", Moscow, Russia

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

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

Evgeniy A. Yumatov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the International Academy
of Sciences (IAS); P. K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology,
Moscow, Russia

Оригинальные статьи

Онкология, лучевая терапия

Уровень половых стероидов в ткани легкого больных
немелкоклеточным раком легкого, перенесших COVID-19 различной
степени тяжести
*О. И. Кит, Е. М. Франциянц, Д. А. Харагезов, В. А. Бандовкина, А. И. Шихлярова,
Н. Д. Черярина, Ю. А. Погорелова, Ю. Н. Лазутин, А. Г. Милакин, И. А. Лейман,
О. Н. Статешный, Т. Г. Айрапетова, И. А. Горошинская* 10

Оценка эффективности внедрения нервосберегающей радикальной
гистерэктомии в региональном онкологическом центре
Ю. А. Колотилов, Е. А. Круглов, А. Н. Казанцев, В. М. Унгуриян 21

Комбинированное лечение больных раком предстательной железы
высокого и очень высокого риска прогрессирования: результаты
неoadъювантной терапии
*А. В. Троянов, В. А. Бирюков, И. Н. Заборский, В. С. Чайков, И. О. Дементьев,
Е. О. Щукина, О. Б. Карякин* 31

Морфометрические показатели тазовых лимфатических узлов при
экспериментальном метастатическом раке предстательной железы
В. В. Асташов, Н. Г. Кульченко 40

Лучевая диагностика

Возможности радиомического анализа магнитно-резонансных
томограмм в дифференциальной диагностике первичных
внемозговых опухолей
Е. Н. Суровцев, А. В. Капишников, А. В. Колсанов 50

Урология и андрология

Ретроспективный анализ оказания урологической помощи
пациентам с хроническим баланопоститом на фоне нарушения
углеводного обмена
Р. С. Францев, А. П. Францева 62

Фармакология, клиническая фармакология

Заживление инфицированной кожной раны при использовании
Trigonella foeniculgrecum на фоне экспериментальной стероидной
гипергликемии
*Л. А. Балькова, В. И. Инчина, Т. В. Тарасова, Г. И. Мяндина, Д. А. Хайдар,
Э. А. Коровякова, Л. М. Мосина, И. В. Саушев, Р. С. Тарасов, Г. А. Байбурина,
Д. Э. Байбурина, И. Е. Трубицына* 70

Обзоры

Эволюция лекарственной терапии у пациентов с резектабельным
раком желудка и пищеводно-желудочного перехода
*М. В. Седова, М. А. Батов, В. С. Третьяк, А. А. Коломейцева, В. М. Хомяков,
Н. Н. Волченко, А. А. Феденко, А. Д. Каприн* 80

Рак Педжета молочной железы: современный взгляд на проблему
О. О. Емельянова, А. Д. Зикиряходжаев, Н. Н. Волченко, В. В. Ефанов 94

Острое повреждение почек в хирургии рака почки: патогенез, терапия ранних и поздних осложнений <i>С. В. Попов, Р. Г. Гусейнов, Е. В. Помешкин, К. В. Сивак, В. В. Перепелица, К. А. Надеин, Н. С. Буненков, А. С. Улитина</i>	104
Рентгенографические методы исследования органов грудной клетки у пожилых: возрастные особенности, норма и патология <i>К. А. Ряскин, Л. А. Титова, И. П. Мошуров, М. С. Ганзя</i>	118

Original articles

Oncology, radiotherapy

Levels of sex steroids in lung tissues of patients with non-small cell lung cancer after COVID-19 of different severity

O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, D. A. Haragezov, V. A. Bandovkina, A. I. Shikhlyarova, N. D. Cheryarina, Yu. A. Pogorelova, Yu. N. Lazutin, A. G. Milakin, I. A. Lejman, O. N. Stateshnyy, T. G. Ayrapetova, I. A. Goroshinskaya 10

Evaluation of nerve-sparing radical hysterectomy introduction efficiency in the regional cancer center

Yu. A. Kolotilov, E. A. Kruglov, A. N. Kazantsev, V. M. Unguryan 21

Combined treatment of high and very high risk prostate cancer: results of neoadjuvant treatment

A. V. Troyanov, V. A. Biryukov, I. N. Zaborsky, V. S. Chaykov, I. O. Dementev, E. O. Shchukina, O. B. Karyakin 31

Morphometric parameters of pelvic lymph nodes in experimental metastatic prostate cancer

V. V. Astashov, N. G. Kulchenko 40

Radiodiagnosis

Comparative evaluation of the possibilities of radiomic analysis of magnetic resonance imaging in the differential diagnostics of primary extra-axial intracranial tumors

E. N. Surovcev, A. V. Kapishnikov, A. V. Kolsanov 50

Urology and andrology

Retrospective analysis of the provision of urological care to patients with chronic balanoposthitis against the background of carbohydrate metabolism disorders

R. S. Frantsev, A. P. Frantseva 62

Pharmacology, clinical pharmacology

Healing of a skin wound when using *Trigonella foenum-graecum* against the background of experimental steroid hyperglycemia

L. A. Balykova, V. I. Inchina, T. V. Tarasova, G. I. Myandina, D. A. Khaydar, E. A. Korovyakova, L. M. Mosina, I. V. Saushev, R. S. Tarasov, G. A. Bayburina, D. E. Bayburina, I. E. Trubitsyna 70

Reviews

Evolution of drug therapy in patients with resectable gastric and esophageal-gastric junction cancer

M. V. Sedova, M. A. Batov, V. S. Tretyak, A. A. Kolomeytseva, V. M. Khomyakov, N. N. Volchenko, A. A. Fedenko, A. D. Kaprin 80

Paget's disease of the breast: a contemporary perspective

O. O. Emelyanova, A. D. Zikiryakhodzhayev, N. N. Volchenko, V. V. Efanov 94

Perioperative acute kidney injury in surgical treatment of renal cancer: pathogenesis, therapy of early and late complications <i>S. V. Popov, R. G. Guseynov, E. V. Pomeskin, K. V. Sivak, V. V. Perepelitsa, K. A. Nadein, N. S. Bunenkov, A. S. Ulitina</i>	104
Radiographic methods of examination of the thoracic cavity organs in the elderly: age characteristics, norms and pathology <i>K. A. Riaskin, L. A. Titova, I. P. Moshurov, M. S. Ganzya</i>	118



УРОВЕНЬ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В ТКАНИ ЛЕГКОГО БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, Д. А. Харагезов, В. А. Бандовкина✉, А. И. Шихлярова, Н. Д. Черярина, Ю. А. Погорелова, Ю. Н. Лазутин, А. Г. Милакин, И. А. Лейман, О. Н. Статешный, Т. Г. Айрапетова, И. А. Горошинская

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ valerryana@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение уровня половых гормонов и кортизола в ткани легкого больных раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести.

Пациенты и методы. Материалом для исследования послужили образцы легочной ткани, полученные в результате открытой биопсии при выполнении радикальных операций у 60 больных с морфологически верифицированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–IIIa стадии (cT₁₋₃N_xM₀). Средний возраст больных составил 59,11 ± 2,9 года. При госпитализации все пациенты имели отрицательный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 из носоглотки. Основываясь на анамнестических данных, собранных с помощью специальной анкеты, в зависимости от тяжести клинического течения COVID-19 были сформированы основная и контрольная группы. В основную группу вошли 30 больных НМРЛ (15 мужчин и 15 женщин), перенесших COVID-19 в тяжелой и средней тяжести форме, потребовавшей госпитализации; контрольную группу аналогично составили 30 пациентов с НМРЛ, у которых инфекция SARS-CoV-2 протекала бессимптомно или в легкой форме. Все пациенты перенесли COVID-19 от 3 и более месяцев до начала лечения НМРЛ. Количественную оценку содержания эстрадиола (E2), тестостерона (Т), прогестерона (P4) и кортизола (К) определяли методом РИА в 10 % гомогенатах образцов опухоли и линии резекции.

Результаты. В основной группе у женщин в линии резекции выявили повышение E2 в 1,7 раза, кортизола – в 1,5 раза, P4 – в 4,1 раза на фоне снижения в 1,3 раза Т, а у мужчин повышенный в среднем в 1,8 раза уровень Т и P4 ($p < 0,05$). В образцах опухоли у женщин и мужчин основной группы установлено увеличение уровня E2 в среднем в 1,7 раза и повышение кортизола в 1,8 раза ($p < 0,05$) только у женщин.

Заключение. Тяжелое течение COVID-19 способствовало изменению гормонального фона как непораженной ткани легкого, особенно выраженное у женщин, так и самой опухоли. Вероятней всего нам стоит ожидать не только рост заболеваемости раком легкого, особенно у женского пола, но и изменение его течения, ответа на противоопухолевую терапию и, возможно, увеличение осложнений и неблагоприятных исходов.

Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого, COVID-19, эстрадиол, тестостерон, прогестерон, кортизол

Для цитирования: Кит О. И., Франциянц Е. М., Харагезов Д. А., Бандовкина В. А., Шихлярова А. И., Черярина Н. Д., Погорелова Ю. А., Лазутин Ю. Н., Милакин А. Г., Лейман И. А., Статешный О. Н., Айрапетова Т. Г., Горошинская И. А. Уровень половых стероидов в ткани легкого больных немелкоклеточным раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(2): 10–20. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-1>, EDN: UQAAEN

Для корреспонденции: Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Советом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии». Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 21.11.2022; одобрена после рецензирования 12.04.2023; принята к публикации 23.05.2023.

© Кит О. И., Франциянц Е. М., Харагезов Д. А., Бандовкина В. А., Шихлярова А. И., Черярина Н. Д., Погорелова Ю. А., Лазутин Ю. Н., Милакин А. Г., Лейман И. А., Статешный О. Н., Айрапетова Т. Г., Горошинская И. А., 2023

LEVELS OF SEX STEROIDS IN LUNG TISSUES OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER COVID-19 OF DIFFERENT SEVERITY

O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, D. A. Haragezov, V. A. Bandovkina✉, A. I. Shikhlyarova, N. D. Cheryarina, Yu. A. Pogorelova, Yu. N. Lazutin, A. G. Milakin, I. A. Lejman, O. N. Stateshnyy, T. G. Ayrapetova, I. A. Goroshinskaya

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ valerryana@yandex.ru

Abstract

The purpose of the study. To analyze levels of sex hormones and cortisol in lung tissues of patients with lung cancer with previous COVID-19 of different severity.

Materials and methods. The material for the study included samples of lung tissues obtained after open biopsy at radical surgery from 60 patients with morphologically verified stage I–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) (cT₁₋₃N_xM₀). The mean age of patients was 59.11 ± 2.9 years. All patients had negative results of SARS-CoV-2 nasopharyngeal swab PCR testing at hospitalization. Based on the anamnestic data collected using a special questionnaire, the main and control groups were formed depending on COVID-19 severity. The main group included 30 NSCLC patients (15 men and 15 women) after severe or moderate COVID-19 who had required hospitalization; the control group included 30 patients with NSCLC after asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection. All patients underwent COVID-19 infection for 3 months or more before the start of NSCLC treatment. Quantitative assessment of estradiol (E2), testosterone (T), progesterone (P4) and cortisol (C) was performed by RIA in 10 % homogenates of the tumor and resection line tissues.

Results. Resection line tissues in women of the main group showed an increase of E2 by 1.7 times, C by 1.6 times, P4 by 4.1 times, and a decrease of T by 1.3 times; in men, levels of T and P4 were increased on average by 1.8 times ($p < 0.05$). Tumor samples in men and women of the main group demonstrated increased E2 by 1.7 times, and C by 1.8 times in women only ($p < 0.05$).

Conclusions. Severe COVID-19 changed the hormonal profile of unaffected lung tissues, especially in women, and the tumor itself. Most likely, we should expect the increase in the incidence of lung cancer, especially in females, and also changes in its course, response to antitumor therapy and, possibly, higher rates of complications and adverse outcomes.

Keywords:

non-small cell lung cancer, COVID-19, estradiol, testosterone, progesterone, cortisol

For citation: Kit O. I., Frantsiyants E. M., Haragezov D. A., Bandovkina V. A., Shikhlyarova A. I., Cheryarina N. D., Pogorelova Yu. A., Lazutin Yu. N., Milakin A. G., Lejman I. A., Stateshnyy O. N., Ayrapetova T. G., Goroshinskaya I. A. Levels of sex steroids in lung tissues of patients with non-small cell lung cancer after COVID-19 of different severity. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2023; 10(2): 10–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-1>, EDN: UQAAEN

For correspondence: Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Ethics Council of the NMRC of Oncology. Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 21.11.2022; approved after reviewing 12.04.2023; accepted for publication 23.05.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак легких представляет собой ведущую причину смерти от рака в мире. Выявлены половые различия в показателях заболеваемости и смертности от различных видов рака легкого, но биологические и эндокринные механизмы, лежащие в основе этих различий, еще не определены. В то время как аденокарцинома легкого чаще встречается у женщин, чем у мужчин, плоскоклеточный рак демонстрируют противоположную картину или не имеет половых различий [1]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что как биологические (половые), так и социальные (гендерные) факторы могут влиять на уровень заболеваемости раком легких. Хотя заболеваемость карциномой легкого как у мужчин, так и у женщин в возрасте до 40 лет относительно низка, в большинстве групп населения она увеличивается с возрастом [2].

Рак легкого обладает различными гистологическими подтипами опухолей и специфическими генетическими мутациями, которые могут определять эффективность противоопухолевого лечения, а также риск побочных явлений, а, возможно, и течение вирусных инфекций [3, 4].

Симптомы и смертность от COVID-19 во многом связаны с его разрушительным воздействием на легкие. Пандемия COVID-19 потенциально имеет определенную гендерную специфичность с точки зрения уровня инфицирования и смертности. Таким образом, растет интерес к роли половых гормонов в биологии легких, механизмах инфекции и иммунологических реакциях. Исторически наиболее хорошо изученной из этих трех факторов была роль гормонов в иммунологических реакциях. Однако в ответ на пандемию COVID-19 увеличилось количество публикаций, в которых исследуется, как мужские и женские половые гормоны контролируют различные аспекты биологии и функции легких, а также их потенциальная роль в регуляции генов/белков внутри легких необходимая для реализации вирусной инфекции [5]. Выявленные гендерные различия в тяжести протекания COVID-19 предполагают возможность того, что половые гормоны и связанные с ними рецепторы играют роль в том, как организм реагирует на вирус SARS-CoV-2 (который вызывает COVID-19) [6]. Некоторые исследователи не находят половых различий в уровнях инфицирования SARS-CoV-2 [7]. Другие свидетельствуют о том, что тяжесть и заболеваемость COVID-19 значительно выше у мужчин [8]. Есть информация о половых различиях в реакции на вирусные инфекции, в частности, облысение по мужскому типу (андрогенная алопеция), связанное с повышенной активностью андрогенов, коррелировало с повышенным риском заражения

COVID-19, что указывает на причастность половых гормонов [9]. Потенциальная роль гормонов в механизмах развития заболевания была также показана в анализе с использованием приложения для отслеживания симптомов COVID-19, которое показало, что случаи инфицирования и госпитализации были значительно ниже у женщин в возрасте 18–45 лет, принимающих оральные контрацептивы, по сравнению с женщинами того же возраста, не использовавшими оральные контрацептивы [10]. Конечно, существуют социальные гендерные особенности, связанные с полом, которые могут повлиять на инфицирование и смертность от COVID-19, например, мужчины чаще курят, что увеличивает экспрессию рецепторов ангиотензин-превращающего фермента [11]. В целом, по-видимому, существует гендерная и гормональная предвзятость в тяжести инфекций COVID-19.

Исследования показали, что на протяжении эмбрионального развития и полового созревания на структуру и функциональную активность легких могут влиять лиганды рецепторов андрогенов и глюкокортикоидных рецепторов, а также рецепторов эстрогенов. Появляется все больше свидетельств гендерных различий с точки зрения тяжести COVID и потенциальной роли гормонов и их ядерных рецепторов-мишеней в опосредованной инфекции COVID-19. В частности, было показано, что инфицирование клеток легких вирусом SARS-CoV-2 (который вызывает COVID-19), а также родственными вирусами облегчается белками клетки-хозяина, регулируемые стероидными гормонами, особенно андрогенами [12].

В последние годы возрос интерес к изучению того, могут ли половые гормоны, такие как эстрогены, андрогены и прогестерон, способствовать канцерогенезу легких [12, 13]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что эстрогены играют значительную роль в развитии рака легкого, а также в неблагоприятном прогнозе у пациенток с этим заболеванием [14]. В то время как роль половых гормонов в других типах рака, поражающих женщин или мужчин, была определена и описана, мало что известно о влиянии половых гормонов на рак легких. Одним из выявленных на сегодняшний день потенциальных механизмов является синергизм между эстрогеном и некоторыми соединениями табака, а также мутации онкогенов, вызывающие экспрессию метаболитических ферментов, что приводит к усиленному образованию активных форм кислорода и аддуктов ДНК и последующему канцерогенезу легких [1]. Хотя исследования, изучающие половые гормоны и их рецепторы в легких, достаточно ограничены, легкие являются гормоночувствительным органом, имеющим рецепторы для эстрогенов – ER α и ER β , а также рецептор прогестерона – PR, а также ряд ферментов,

участвующих в метаболизме стероидных гормонов. В развивающемся легком мышцы обнаруживаются андрогены тестостерон и дигидротестостерон (ДГТ), основной циркулирующий эстроген эстрадиол (Е2) и предшественник андрогена/эстрогена, андростендион. ДГТ был обнаружен только в мужских легких, в то время как тестостерон и андростендион были выше у мужчин, чем у женщин, а Е2 выше у женщин по сравнению с мужчинами [11, 12].

На сегодняшний день механизмы, с помощью которых репродуктивные гормоны могут способствовать развитию, прогрессированию и/или тяжести рака легкого, особенно протекающего на фоне COVID-19, полностью не выяснены.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня половых гормонов и кортизола в ткани легкого больных раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили образцы легочной ткани, полученные в результате открытой биопсии при выполнении радикальных операций у больных морфологически верифицированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–IIIА стадии (сT1–3NХM0): ткани опухоли и ткани вне зоны опухолевого роста. Проведение исследования одобрено советом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии» г. Ростова-на-Дону Минздрава РФ. Участники исследования дали письменное информированное согласие на медицинское вмешательство, операцию, обработку персональных данных и забор биологического материала в соответствии с Хельсинкской декларацией.

В исследование включено 60 пациентов мужского и женского пола. До операции все больные прошли стандартное рентгенологическое обследование для исключения метастатического заболевания: компьютерную томографию (КТ) грудной клетки и брюшной полости, а также КТ или МРТ головного мозга. Некоторым больным по их просьбе выполнена 1-Ф-ФДГ ПЭТ-КТ, но это исследование было не обязательным. По клиническим показаниям выполнялась остеосцинтиграфия. Клиническая стадия НМРЛ устанавливалась с использованием TNM классификации рака легкого Union for International Cancer Control / American Joint Committee on Cancer classification system, версия 8.

Включенными в исследование считались пациенты в возрасте 18 лет и старше с морфологически верифицированным НМРЛ, перенесшие инфекцию SARS-CoV-2, которым планировалось радикальное хирургическое вмешательство в объеме лобэктомии, билобэктомии или пневмонэктомии с медиастиналь-

ной лимфодиссекцией. По шкале ECOG исходный статус больных был 0–2 балла, объем форсированного выдоха за 1 с более 1,5 л или более 70 % от должного и нормальные показатели стандартных лабораторных тестов, включая общий анализ крови, биохимический анализ сыворотки, коагулограмму, свидетельствующие об отсутствии функциональных расстройств органов и систем. В исследование не включались больные после неoadъювантной химиотерапии, с синхронным контралатеральным раком легкого, со злокачественными новообразованиями других локализаций, сахарным диабетом и с недавними менее 6 мес. тяжелыми сердечными, легочными или воспалительными заболеваниями, кроме COVID-19.

При госпитализации все пациенты имели отрицательный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 из носоглотки. Основываясь на анамнестических данных, собранных с помощью специальной анкеты, в зависимости от тяжести клинического течения COVID-19 были сформированы основная и контрольная группы. В основную группу вошли 30 больных НМРЛ (15 мужчин и 15 женщин), перенесших COVID-19 в тяжелой и средней тяжести форме, потребовавшей госпитализации, контрольную группу аналогично составили 30 пациентов с НМРЛ, у которых инфекция SARS-CoV-2 протекала бессимптомно или в легкой форме. Все пациенты перенесли COVID-19 от 3 и более месяцев до начала лечения НМРЛ. Средний возраст больных составил $59,11 \pm 2,9$ года, достоверных различий сравниваемых групп по антропометрическим и клиническим показателям не установлено.

Количественную оценку содержания эстрадиола, тестостерона, прогестерона и кортизола определяли методом РИА (Immunotech, Чехия).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 10. Нормальность оценивали с помощью методов Колмогорова-Смирнова, различия между группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни в зависимости от нормальности распределения. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как показатель статистической значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У больных контрольной группы в линии резекции обнаружены половые различия в содержании эстрадиола, тестостерона и кортизола, причем уровень Е2 оказался выше у мужчин – в контрольной группе в 2 раза, а содержание тестостерона и кортизола выше у женщин – в контрольной группе в 2,6 раза и в 1,3 раза соответственно ($p < 0,05$). У больных основной группы уровень прогестерона у женщин был выше, чем у мужчин в 2,3 раза, кортизола в 2 раза, Е2, на-

против, ниже в 1,4 раза ($p < 0,05$), концентрация тестостерона не имела значимых отличий (таблица).

Сравнительный анализ показателей стероидных гормонов в линии резекции у больных НМРЛ в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19 показал, что у женщин основной группы, по сравнению с контрольной, уровень эстрадиола был выше в 1,7 раза, Р4 – в 4,1 раза, кортизола – в 1,5 раза, а тестостерона – ниже в 1,3 раза ($p < 0,05$).

У мужчин основной группы, по сравнению с контрольной уровень тестостерона и прогестерона оказался выше в среднем в 1,8 раза ($p < 0,05$), содержание E2 и кортизола не имело значимых отличий.

У пациентов контрольной группы в образцах опухоли отмечены половые особенности содержания E2, Р4 и кортизола, уровень данных гормонов был выше у мужчин в 1,3 раза, в 1,7 раза и в 1,5 раза соответственно ($p < 0,05$). У больных основной группы напротив, в образцах опухоли у женщин оказалась выше в 1,4 раза концентрация тестостерона,

но ниже в 1,6 раза уровень прогестерона ($p < 0,05$), тогда как содержание E2 и кортизола не имело половых особенностей.

Следует отметить, что в основной группе в опухоли уровень E2 отличался от показателей в группе контроля – у мужчин был выше в 1,6 раза, у женщин в 1,8 раза ($p < 0,05$). Кроме того, у женщин основной группы в опухоли был выше уровень прогестерона в 1,3 раза и кортизола в 1,8 раза ($p < 0,05$), остальные стероиды в образцах опухоли не имели различий в зависимости от тяжести COVID-19.

В образцах опухоли, по сравнению с линией резекции у мужчин контрольной и основной групп оказалось выше содержание E2 в 1,4 раза и в 2 раза соответственно, Р4 в 3 раза и в 2 раза, но ниже уровень Т в 1,9 раза и в 3,7 раза ($p < 0,05$). Показатели кортизола не имели значимых различий только в основной группе, в контрольной оказались ниже в опухоли в 1,4 раза, по сравнению с образцами линии резекции.

Таблица. Содержание стероидных гормонов в опухоли и линии резекции у больных НМРЛ в зависимости от тяжести течения COVID-19
Table. Steroid hormone levels in tumor and resection line tissue samples taken from NSCLC patients, depending on the COVID-19 flow severity

Группы / Groups	Пол/ Sex	Эстрадиол, Пм/Г Тк / Estradiol pm/g t	Тестостерон, Пм/Г Тк / Testosterone pm/g t	Прогестерон, Пм/Г Тк / Progesterone, pm/g t	Кортизол, Нм/Г Тк / Cortisol nm/g t
Линия резекции / Resection line					
Контрольная / Control	Мужчины / Males	60,75 ± 3,19	770,7 ± 36,10	436,0 ± 16,96	59,33 ± 3,04
	Женщины / Females	30,25 ± 1,31 ²	1977,4 ± 55,45 ²	440,47 ± 19,19	77,97 ± 2,40 ²
Основная / Main	Мужчины / Males	70,14 ± 2,91	1366,37 ± 25,1 ¹	787,73 ± 27,1 ¹	58,32 ± 1,99
	Женщины / Females	51,41 ± 1,91 ^{1,2}	1559,9 ± 39,53 ¹	1799,0 ± 23,25 ^{1,2}	115,26 ± 5,76 ^{1,2}
Опухоль / Tumor					
Контрольная / Control	Мужчины / Males	87,73 ± 2,75 ³	401,30 ± 21,59 ³	1318,0 ± 60,4 ³	41,31 ± 2,37 ³
	Женщины / Females	65,10 ± 2,37 ^{2,3}	420,13 ± 25,94 ³	777,3 ± 30,57 ^{2,3}	26,83 ± 1,70 ^{2,3}
Основная / Main	Мужчины / Males	140,67 ± 3,26 ^{1,3}	365,80 ± 10,05 ³	1558,9 ± 47,84 ³	48,23 ± 1,79
	Женщины / Females	117,54 ± 4,81 ^{1,3}	520,13 ± 19,63 ^{2,3}	1002,97 ± 44,59 ^{1,2,3}	47,43 ± 2,06 ^{1,3}

Примечание: статистически значимо по отношению: ¹ – к соответствующему показателю в контрольной группе; ² – к показателю у мужчин в соответствующей группе; ³ – к соответствующему показателю в ткани линии резекции; г тк – грамм ткани ($p < 0,05$).

Note: considered statistically significant in relation to: ¹ – to the corresponding value in control group; ² – to the value in males of the corresponding group; ³ – to the values in the resection line of the corresponding group; g t – gram of tissue ($p < 0,05$).

В образцах опухоли, по сравнению с линией резекции у женщин контрольной и основной группы также, как и у мужчин оказалось выше содержание E2 в среднем в 2,3 раза, но ниже Т в 4,7 раза и в 3 раза соответственно, и ниже кортизол в 2,9 раза и в 2,4 раза соответственно. Что касается P4, то в опухоли у женщин контрольной группы его значения были выше в 1,8 раза, чем в линии резекции, тогда как в основной группе напротив – ниже в 1,8 раза ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимодействие эндокринных факторов, связанных с полом, обеспечивает механизм, который хотя бы частично объясняет более тяжелую форму COVID-19 у мужчин по сравнению с женщинами. Различные концентрации эстрогена, прогестерона и андрогена у женщин и мужчин, вероятно, будут влиять на исходы COVID-19. Это важно по двум основным причинам: во-первых, потому что COVID-19 может изменять, пусть даже временно, функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, снижая секрецию гонадных гормонов, а также потому, что гонадные гормоны поддаются терапевтическому вмешательству [15].

В настоящее время известно, что половая специфичность в физиологии дыхания выражается двумя путями: гормональным балансом, половые стероиды локально синтезируются легкими, и анатомическими особенностями, при этом женщины характеризуются меньшими объемами на всех уровнях дыхательной системы [12, 16]. Также, половые гормоны оказывают влияние на иммунитет и восприимчивость к инфекционным заболеваниям [17], в частности исходы от инфекции гриппа, респираторного вируса, способного индуцировать фенотип цитокинового шторма, улучшаются при повышении уровня эстрогенов [18]. Баланс андрогенов и эстрогенов может модулировать взаимодействие вирус-хозяин и иммунный ответ, поскольку эстроген усиливает противовирусную защиту и иммунную активность, в то время как андроген проявляет иммунодепрессивное действие [19]. Во время эпидемии SARS-CoV2 инфицированные мужчины умирали в два раза чаще, чем женщины [7, 20]. Женщины в пременопаузе, у которых обычно наблюдается более высокая концентрация эстрогенов, чем у мужчин, имеют более низкий риск тяжелой коронавирусной инфекции [21].

Рак легкого также имеет половую специфичность и является первым по частоте встречаемости у мужчин. Кроме того, карцинома легкого считается ведущей причиной смертности от рака, как у мужчин, так и у женщин во всем мире [1]. На наш взгляд ткань вне зоны опухолевого роста (условно интактная) представляет особый интерес, так как с одной стороны она была подвержена воспалительному процессу, вызван-

ному коронавирусной инфекцией различной степени тяжести, а с другой стороны, эта ткань является частью легкого, в котором развивается злокачественная опухоль. Наше исследование показало, что тяжело перенесенный COVID-19 повлиял на гормональный фон непораженного опухолью легкого у больных НМРЛ, изменения имели половую специфику и были более выражены у женщин. Так, у женщин основной группы в непораженном опухолевом процессе линии резекции мы выявили гиперэстрогению, гиперкортизолемию, повышенное содержание прогестерона на фоне снижения тестостерона; а у мужчин повышенный уровень тестостерона и прогестерона. Общим моментом у мужчин и женщин основной группы оказалась более высокая концентрация прогестерона в линии резекции, но в зависимости от пола изменялись эстрадиол и тестостерон. То есть тяжелое течение COVID-19 способствовало накоплению эстрадиола в ткани легкого у женщин и тестостерона у мужчин с НМРЛ.

Имеется ряд исследований, которые указывают на то, что эстрогены, особенно 17β-эстрадиол, способствуют созреванию нескольких типов тканей, включая легкие. У женщин репродуктивного возраста риск развития НМРЛ ассоциирован с повышенным уровнем эстрогенов, а тяжесть протекания заболевания связывают с эстроген-активируемыми клеточными сигнальными путями, такими как ERs/GPERs/EGFRs/ERRs. Кроме того, общие связи между метаболизмом эстрогенов и употреблением табака усугубляют канцерогенное действие последнего в легких. Компоненты сигаретного дыма активируют цитохром P450 1B1 (CYP1B1), фермент, участвующий в метаболизме эстрогенов, наряду с синтезом соответствующих производных катехоламинов. Промежуточные продукты и продукты, образующиеся при этом, накапливаются в виде активных форм кислорода (АФК), одновременно преобладавая в виде аддукта ДНК, который коллективно искажает генетический материал [12].

Наши знания о влиянии тестостерона на контроль дыхания ограничены, что затрудняет определение его роли в патофизиологии рака легкого [22]. Однако имеются данные о том, что, ингибируя ароматизацию тестостерона в эстрогены, никотин повышает уровень тестостерона в легочной ткани [12]. Zhao Y. с соавторами обнаружили, что низкие концентрации тестостерона и оцененная активность ароматазы были обратно связаны с риском рака легких у никогда не курящих женщин в постменопаузе. А у женщин была предложена аналогичная обратная связь вероятности развития рака легких с содержанием эстрадиола [23]. Другая исследовательская группа обнаружила, что андрогены способствуют поляризации макрофагов M2, что усиливает рост опухоли и подавляет противоопухолевый иммунный ответ [24]. Совсем

недавно сообщалось, что рост опухоли НМРЛ частично запускался miR-224-5p, которая ингибирует рецепторы андрогенов и регулирует эпителиально-мезенхимальный переход [25].

Общим, не зависящим от пола изменением, оказалось повышение уровня прогестерона в линии резекции у больных основной группы. Несмотря на то, что регуляторные эффекты прогестерона на легочную ткань изучены мало, предполагают, что данный стероид регулирует сократительную способность гладких мышц бронхов, оказывает наиболее сильное сосудорасширяющее действие на легочные артерии. Рецепторы прогестерона экспрессируются в фиброзных участках в случае обычной интерстициальной пневмонии [16]. Некоторые данные указывают на активную роль прогестерона в канцерогенезе легких [26]. Исследования показали, что рецепторы прогестерона обычно присутствуют в неопухолевых тканях легких по сравнению с раковой тканью и локализируются, в основном, как в ядре, так и во внеядерных областях легкого. В других исследованиях было высказано предположение, что увеличение продукции VEGF и пролиферации эндотелиальных клеток связано с комбинацией эстрогена и прогестерона при НМРЛ [27].

Интересным оказалось то, что на гормональный статус опухоли тяжело перенесенный COVID-19 повлиял меньше, чем на линию резекции, повысив уровень E2 в среднем в 1,7 раза как у мужчин, так и у женщин и повысив уровень кортизола в 1,8 раза только у женщин. Было установлено, что эстрогены могут вызывать рак легких через прямое или косвенное воздействие на пре/неопластические клетки и фибробласты легких соответственно [26]. Эстро-

гены могут действовать как прямые или косвенные канцерогены, либо изменяя пролиферацию клеток, либо регулируя факторы роста клеток. Оба рецептора эстрогенов экспрессируются в нормальной и раковой легочной ткани и регулируют развитие легких, воспаление и рак [28].

Некоторые исследователи показали, что именно активация кортизолом минералокортикоидного рецептора играет ключевую роль в патогенезе COVID-19 и его осложнений, в том числе и стимуляцию цитокинового шторма [29]. Мы предполагаем, что повышение уровня кортизола у женщин основной группы как в линии резекции, так и в опухоли является неблагоприятным фактором, способным усугублять течение злокачественного процесса. Имеются сведения о том, что повышение уровня кортизола способствует церебральному метастазированию при РМЖ [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, из данного исследования можно сделать вывод о том, что тяжело перенесенное заболевание COVID-19 оказывает влияние на гормональный фон ткани легкого у пациентов обоего пола, это особенно выражено у женщин. Учитывая тот факт, что пандемия COVID-19 уже внесла свои коррективы в частоту возникновения и тяжесть различных злокачественных опухолей, вероятней всего, нам стоит ожидать не только рост заболеваемости раком легкого, особенно у лиц женского пола, но и изменение его течения, ответа на противоопухолевую терапию и, возможно, увеличение осложнений и неблагоприятных исходов.

Список источников

1. Fuentes N, Silva Rodriguez M, Silveyra P. Role of sex hormones in lung cancer. *Exp Biol Med* (Maywood). 2021 Oct;246(19):2098–2110. <https://doi.org/10.1177/15353702211019697>
2. Fidler-Benaoudia MM, Torre LA, Bray F, Ferlay J, Jemal A. Lung cancer incidence in young women vs. young men: a systematic analysis in 40 countries. *Int J Cancer* 2020;147:811–819. <https://doi.org/10.1002/ijc.32809>
3. Kutilin DS, Airapetova TG, Anistratov PA, Pyltsin SP, Leiman IA, Karnaukhov NS, Kit OI. Copy number variation in tumor cells and extracellular DNA in patients with lung adenocarcinoma *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(6):771–778. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04620-y>
4. Харегезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., и др. Молекулярные мишени немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) вне «главной тройки». *Южно-Российский онкологический журнал*. 2021;2(4):38–47. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-5>
5. Leach DA, Brooke GN, Bevan CL. Roles of steroid receptors in the lung and COVID-19. *Essays Biochem*. 2021 Dec 17;65(6):1025–1038. <https://doi.org/10.1042/ebc20210005>
6. Kocher K, Delot-Vilain A, Spencer D, LoTempio J, Délot EC. Paucity and Disparity of Publicly Available Sex-Disaggregated Data for the COVID-19 Epidemic Hamper Evidence-Based Decision-Making. *Arch Sex Behav*. 2021 Feb;50(2):407–426. <https://doi.org/10.1007/s10508-020-01882-w>
7. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, Liu S, Yang JK. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020 Apr 29;8:152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>

8. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Aug;81(2):e16–e25. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>
9. Goren A, Cadegiani FA, Wambier CG, Vano-Galvan S, Tosti A, Shapiro J, et al. Androgenetic alopecia may be associated with weaker COVID-19 T-cell immune response: An insight into a potential COVID-19 vaccine booster. *Med Hypotheses.* 2021 Jan;146:110439. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110439>
10. Costeira R, Lee KA, Murray B, Christiansen C, Castillo-Fernandez J, Ni Lochlainn M, et al. Estrogen and COVID-19 symptoms: Associations in women from the COVID Symptom Study. *PLoS One.* 2021 Sep 10;16(9):e0257051. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257051>
11. Wolfe J, Safdar B, Madsen TE, Sethuraman KN, Becker B, Greenberg MR, McGregor AJ. Sex- or Gender-specific Differences in the Clinical Presentation, Outcome, and Treatment of SARS-CoV-2. *Clin Ther.* 2021 Mar;43(3):557–571.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.01.015>
12. Maitra R, Malik P, Mukherjee TK. Targeting Estrogens and Various Estrogen-Related Receptors against Non-Small Cell Lung Cancers: A Perspective. *Cancers (Basel).* 2021 Dec 24;14(1):80. <https://doi.org/10.3390/cancers14010080>
13. Hsu LH, Chu NM, Kao SH. Estrogen, estrogen receptor and lung cancer. *Int J Mol Sci* 2017;18:1713–1729. <https://doi.org/10.3390/ijms18081713>
14. Smida T, Bruno TC, Stabile LP. Influence of estrogen on the NSCLC microenvironment: a comprehensive picture and clinical implications. *Front Oncol* 2020;10:137. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00137>
15. Xu H, Wang Z, Feng C, Yu W, Chen Y, Zeng X, Liu C. Effects of SARS-CoV-2 infection on male sex-related hormones in recovering patients. *Andrology.* 2021 Jan;9(1):107–114. <https://doi.org/10.1111/andr.12942>
16. LoMauro A, Aliverti A. Sex and gender in respiratory physiology. *Eur Respir Rev.* 2021 Nov 8;30(162):210038. <https://doi.org/10.1183/16000617.0038-2021>
17. Harding AT, Heaton NS. The Impact of Estrogens and Their Receptors on Immunity and Inflammation during Infection. *Cancers (Basel).* 2022 Feb 12;14(4):909. <https://doi.org/10.3390/cancers14040909>
18. Vermillion MS, Ursin RL, Attreed SE, Klein SL. Estriol Reduces Pulmonary Immune Cell Recruitment and Inflammation to Protect Female Mice From Severe Influenza. *Endocrinology.* 2018 Sep 1;159(9):3306–3320. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00486>
19. Tramontana F, Battisti S, Napoli N, Strollo R. Immuno-Endocrinology of COVID-19: The Key Role of Sex Hormones. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Dec 2;12:726696. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.726696>
20. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jul;20(7):442–447. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>
21. Al-Raddadi RM, Shabouni OI, Alraddadi ZM, Alzalabani AH, Al-Asmari AM, Ibrahim A, et al. Burden of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in Saudi Arabia. *J Infect Public Health.* 2020 May;13(5):692–696. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.11.016>
22. Janes TA, Ambrozio-Marques D, Fournier S, Joseph V, Soliz J, Kinkead R. Testosterone Supplementation Induces Age-Dependent Augmentation of the Hypoxic Ventilatory Response in Male Rats With Contributions From the Carotid Bodies. *Front Physiol.* 2021 Dec 24;12:781662. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.781662> Erratum in: *Front Physiol.* 2022 Jul 08;13:964673
23. Zhao Y, Gao YT, Zhang X, Rockwood AL, Kushnir MM, Cai Q, et al. Endogenous sex hormones, aromatase activity and lung cancer risk in postmenopausal never-smoking women. *Int J Cancer.* 2022 Sep 1;151(5):699–707. <https://doi.org/10.1002/ijc.34005>
24. Becerra-Diaz M, Song M, Heller N. Androgen and Androgen Receptors as Regulators of Monocyte and Macrophage Biology in the Healthy and Diseased Lung. *Front Immunol.* 2020 Aug 7;11:1698. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01698>
25. Zhou J, Wang H, Sun Q, Liu X, Wu Z, Wang X, Fang W, Ma Z. miR-224-5p-enriched exosomes promote tumorigenesis by directly targeting androgen receptor in non-small cell lung cancer. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2021 Feb 3;23:1217–1228. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.01.028>
26. Siegfried JM, Stabile LP. Estrogenic steroid hormones in lung cancer. *Semin Oncol.* 2014 Feb;41(1):5–16. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.12.009>
27. Marquez-Garban DC, Mah V, Alavi M, Maresh EL, Chen HW, Bagryanova L, et al. Progesterone and estrogen receptor expression and activity in human non-small cell lung cancer. *Steroids.* 2011 Aug;76(9):910–920. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.04.015>
28. Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2019;116:135–170. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001>
29. Edwards C, Klekot O, Halugan L, Korchev Y. Follow Your Nose: A Key Clue to Understanding and Treating COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Nov 18;12:747744. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.747744> Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Dec 16;12:830164.
30. Herrera RA, Deshpande K, Martirosian V, Saatian B, Julian A, Eisenbarth R, et al. Cortisol promotes breast-to-brain metastasis through the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Cancer Rep (Hoboken).* 2022 Apr;5(4):e1351. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1351>

References

1. Fuentes N, Silva Rodriguez M, Silveyra P. Role of sex hormones in lung cancer. *Exp Biol Med* (Maywood). 2021 Oct;246(19):2098–2110. <https://doi.org/10.1177/15353702211019697>
2. Fidler-Benaoudia MM, Torre LA, Bray F, Ferlay J, Jemal A. Lung cancer incidence in young women vs. young men: a systematic analysis in 40 countries. *Int J Cancer* 2020;147:811–819. <https://doi.org/10.1002/ijc.32809>
3. Kutilin DS, Airapetova TG, Anistratov PA, Pyltsin SP, Leiman IA, Karnaukhov NS, Kit OI. Copy number variation in tumor cells and extracellular DNA in patients with lung adenocarcinoma *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(6):771–778. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04620-y>
4. Kharagezov DA, Lazutin YuN, Mirzoyan EA, Milakin AG, Stateshny ON, Leiman IA, et al. Molecular targets of non-small cell lung cancer outside the “top three”. *South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(4):38–47. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-5>
5. Leach DA, Brooke GN, Bevan CL. Roles of steroid receptors in the lung and COVID-19. *Essays Biochem*. 2021 Dec 17;65(6):1025–1038. <https://doi.org/10.1042/ebc20210005>
6. Kocher K, Delot-Vilain A, Spencer D, LoTempio J, Délot EC. Paucity and Disparity of Publicly Available Sex-Disaggregated Data for the COVID-19 Epidemic Hamper Evidence-Based Decision-Making. *Arch Sex Behav*. 2021 Feb;50(2):407–426. <https://doi.org/10.1007/s10508-020-01882-w>
7. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, Liu S, Yang JK. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020 Apr 29;8:152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>
8. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Aug;81(2):e16–e25. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>
9. Goren A, Cadejian FA, Wambier CG, Vano-Galvan S, Tosti A, Shapiro J, et al. Androgenetic alopecia may be associated with weaker COVID-19 T-cell immune response: An insight into a potential COVID-19 vaccine booster. *Med Hypotheses*. 2021 Jan;146:110439. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110439>
10. Costeira R, Lee KA, Murray B, Christiansen C, Castillo-Fernandez J, Ni Lochlainn M, et al. Estrogen and COVID-19 symptoms: Associations in women from the COVID Symptom Study. *PLoS One*. 2021 Sep 10;16(9):e0257051. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257051>
11. Wolfe J, Safdar B, Madsen TE, Sethuraman KN, Becker B, Greenberg MR, McGregor AJ. Sex- or Gender-specific Differences in the Clinical Presentation, Outcome, and Treatment of SARS-CoV-2. *Clin Ther*. 2021 Mar;43(3):557–571.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.01.015>
12. Maitra R, Malik P, Mukherjee TK. Targeting Estrogens and Various Estrogen-Related Receptors against Non-Small Cell Lung Cancers: A Perspective. *Cancers* (Basel). 2021 Dec 24;14(1):80. <https://doi.org/10.3390/cancers14010080>
13. Hsu LH, Chu NM, Kao SH. Estrogen, estrogen receptor and lung cancer. *Int J Mol Sci* 2017;18:1713–1729. <https://doi.org/10.3390/ijms18081713>
14. Smida T, Bruno TC, Stabile LP. Influence of estrogen on the NSCLC microenvironment: a comprehensive picture and clinical implications. *Front Oncol* 2020;10:137. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00137>
15. Xu H, Wang Z, Feng C, Yu W, Chen Y, Zeng X, Liu C. Effects of SARS-CoV-2 infection on male sex-related hormones in recovering patients. *Andrology*. 2021 Jan;9(1):107–114. <https://doi.org/10.1111/andr.12942>
16. LoMauro A, Aliverti A. Sex and gender in respiratory physiology. *Eur Respir Rev*. 2021 Nov 8;30(162):210038. <https://doi.org/10.1183/16000617.0038-2021>
17. Harding AT, Heaton NS. The Impact of Estrogens and Their Receptors on Immunity and Inflammation during Infection. *Cancers* (Basel). 2022 Feb 12;14(4):909. <https://doi.org/10.3390/cancers14040909>
18. Vermillion MS, Ursin RL, Attreed SE, Klein SL. Estriol Reduces Pulmonary Immune Cell Recruitment and Inflammation to Protect Female Mice From Severe Influenza. *Endocrinology*. 2018 Sep 1;159(9):3306–3320. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00486>
19. Tramontana F, Battisti S, Napoli N, Strollo R. Immuno-Endocrinology of COVID-19: The Key Role of Sex Hormones. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2021 Dec 2;12:726696. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.726696>
20. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jul;20(7):442–447. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>
21. Al-Raddadi RM, Shabouni OI, Alraddadi ZM, Alzalabani AH, Al-Asmari AM, Ibrahim A, et al. Burden of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in Saudi Arabia. *J Infect Public Health*. 2020 May;13(5):692–696. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.11.016>
22. Janes TA, Ambrozio-Marques D, Fournier S, Joseph V, Soliz J, Kinkead R. Testosterone Supplementation Induces Age-Dependent Augmentation of the Hypoxic Ventilatory Response in Male Rats With Contributions From the Carotid Bodies. *Front Physiol*. 2021 Dec 24;12:781662. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.781662> Erratum in: *Front Physiol*. 2022 Jul 08;13:964673

23. Zhao Y, Gao YT, Zhang X, Rockwood AL, Kushnir MM, Cai Q, et al. Endogenous sex hormones, aromatase activity and lung cancer risk in postmenopausal never-smoking women. *Int J Cancer*. 2022 Sep 1;151(5):699–707. <https://doi.org/10.1002/ijc.34005>
24. Becerra-Diaz M, Song M, Heller N. Androgen and Androgen Receptors as Regulators of Monocyte and Macrophage Biology in the Healthy and Diseased Lung. *Front Immunol*. 2020 Aug 7;11:1698. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01698>
25. Zhou J, Wang H, Sun Q, Liu X, Wu Z, Wang X, Fang W, Ma Z. miR-224-5p-enriched exosomes promote tumorigenesis by directly targeting androgen receptor in non-small cell lung cancer. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2021 Feb 3;23:1217–1228. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.01.028>
26. Siegfried JM, Stabile LP. Estrogenic steroid hormones in lung cancer. *Semin Oncol*. 2014 Feb;41(1):5–16. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.12.009>
27. Marquez-Garban DC, Mah V, Alavi M, Maresh EL, Chen HW, Bagryanova L, et al. Progesterone and estrogen receptor expression and activity in human non-small cell lung cancer. *Steroids*. 2011 Aug;76(9):910–920. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.04.015>
28. Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2019;116:135–170. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001>
29. Edwards C, Klekot O, Halugan L, Korchev Y. Follow Your Nose: A Key Clue to Understanding and Treating COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 18;12:747744. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.747744> Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 16;12:830164.
30. Herrera RA, Deshpande K, Martirosian V, Saatian B, Julian A, Eisenbarth R, et al. Cortisol promotes breast-to-brain metastasis through the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022 Apr;5(4):e1351. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1351>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, ResearcherID: U-2241-2017

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700

Харатегзов Дмитрий Акимович – к.м.н., заведующий отделением торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, Scopus Author ID: 56626499300

Бандовкина Валерия Ахтямовна ✉ – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus Author ID: 57312836900

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241

Лазутин Юрий Николаевич – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6655-7632>, SPIN: 5098-7887, AuthorID: 364457, Scopus Author ID: 57225155591

Милакин Антон Григорьевич – онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734, Scopus Author ID: 57192109933

Лейман Игорь Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2572-1624>, SPIN: 2551-0999, AuthorID: 735699

Статешный Олег Николаевич – онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4513-7548>, SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Айрапетова Тамара Георгиевна – к.м.н., хирург отделения торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
SPIN: 8121-4039, AuthorID: 794672

Горошинская Ирина Александровна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, ResearcherID: Y-2277-2018

Information about authors:

Oleg I. Kit – Academician of the RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor, General Director of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, ResearcherID: U-2241-2017

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700

Dmitriy A. Haragezov – Cand. Sci. (Medicine), Head of Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, Scopus Author ID: 56626499300

Valerija A. Bandovkina ✉ – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus Author ID: 57312836900

Natalia D. Cheryarina – Laboratory Assistant at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Yulia A. Pogorelova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241

Yuriy N. Lazutin – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6655-7632>, SPIN: 5098-7887, AuthorID: 364457, Scopus Author ID: 57225155591

Anton G. Milakin – oncologist, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734, Scopus Author ID: 57192109933

Igor A. Lejman – Cand. Sci. (Medicine), oncologist, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2572-1624>, SPIN: 2551-0999, AuthorID: 735699

Oleg N. Stateshnyy – oncologist, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4513-7548>, SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Tamara G. Ayrapetova – Cand. Sci. (Medicine), surgeon at the Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
SPIN: 8121-4039, AuthorID: 794672

Irina A. Goroshinskaya – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, ResearcherID: Y-2277-2018

Вклад авторов:

Kit O. I. – научное руководство исследованием, итоговый анализ научной работы; Францияц Е. М. – научное руководство, концепция исследования, анализ материала, написание исходного текста, итоговые выводы; Харагезов Д. А. – ведение больных, хирургические этапы лечения, критический анализ материала; Бандовкина В. А. – подготовка и редактирование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания; Шихлярова А. И. – редактирование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания; Черярина Н. Д. – статистический анализ полученных результатов, редактирование рукописи; Погорелова Ю. А. – проведение РИА исследований, анализ данных; Лазутин Ю. Н. – анализ клинических данных больных; Милакин А. Г. – ведение больных, обзор публикаций, техническое редактирование статьи; Лейман И. А. – ведение больных, критический анализ данных; Статешный О. Н. – ведение больных, критический анализ данных; Айрапетова Т. Г. – ведение больных, хирургические этапы лечения; Горошинская И. А. – редактирование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors:

Kit O. I. – scientific management of the research; final analysis of scientific work; Frantsiyants E. M. – scientific guidance; research concept; material analysis; manuscript writing; final conclusions. Haragezov D. A. – management of patients, surgical stages of treatment, critical analysis of the material; Bandovkina V. A. – preparation and editing of the manuscript, verification of critical intellectual content; Shikhlyarova A. I. – verification of critical intellectual content; Cheryarina N. D. – statistical analysis of the results obtained, editing of the manuscript; Pogorelova Yu. A. – RIA tests, data analysis; Lazutin Yu. N. – analysis of clinical data of patients; Milakin A. G. – management of patients, review of publications, technical editing of the article; Lejman I. A. – patient management, critical data analysis; Stateshnyy O. N. – patient management, critical data analysis; Ayrapetova T. G. – management of patients, performing the surgical stages of treatment; Goroshinskaya I. A. – manuscript editing, verification of critical intellectual content. All authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.



ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ НЕРВОСБЕРЕГАЮЩЕЙ РАДИКАЛЬНОЙ ГИСТЕРЭКТОМИИ В РЕГИОНАЛЬНОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ

Ю. А. Колотилов^{1✉}, Е. А. Круглов¹, А. Н. Казанцев², В. М. Унгурян¹

1. Костромской клинический онкологический диспансер, г. Кострома, Российская Федерация
2. Костромская областная клиническая больница им. Е. И. Королева, г. Кострома, Российская Федерация
✉ kolotilov1991@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить непосредственные и отдаленные результаты внедрения нервосберегающей радикальной гистерэктомии в практику центра, а именно частоту осложнений, продолжительность операции, кровопотерю, мочеполовые расстройства, и сопоставить полученные данные с данными мировой литературы, посвященной данному вопросу.

Пациенты и методы. В период с августа 2019 г. по октябрь 2022 г. в условиях областного клинического онкологического диспансера были пролечены 55 пациентов с диагнозом карцинома шейки матки, которым была проведена нервосберегающая радикальная гистерэктомия типа III/C1. Возрастная категория варьировала от 31 до 69 лет, средний возраст составлял 47,3 лет. Проанализированы следующие послеоперационные показатели: продолжительность операции, кровопотеря, количество остаточной мочи, длительность пребывания в стационаре после операции, осложнения, летальность, количество исследованных лимфатических узлов. Проведен анализ отдаленных онкологических результатов у пациентов с периодом наблюдения более 12 мес. (42–12 месяцев), оценены частота рецидивов, частота прогрессирования, летальность от прогрессирования.

Результаты. Полученные послеоперационные усредненные показатели, такие как: продолжительность операции, составили 286 мин; кровопотеря – 216,1 мл; объем остаточной мочи на 5-е сутки – 52,4 мл; длительность пребывания в стационаре после операции – 11,1 сут.; осложнения II степени по Clavien-Dindo – 3,6 %; осложнения III степени по Clavien-Dindo – 3,6 %; послеоперационная летальность отсутствовала; количество исследованных лимфатических узлов – 18,3. За период наблюдения частота рецидивов составила 0 %, безрецидивная выживаемость составила 91 %, прогрессирование и смертность от прогрессирования составили 7 % и 3,5 (4 и 2 пациента) соответственно. Произведена оценка эффективности внедрения методики путем сопоставления с данными, приведенными в мировой литературе по аналогичному вопросу. При этом было установлено, что длительность операции, кровопотеря, частота осложнений и мочеполовых расстройств, частота рецидива и прогрессирования не имела значительных отличий от данных, выявленных в международной литературе.

Заключение. Внедрение технологии нервосберегающей гистерэктомии матки тип III/C1, в хирургию рака шейки матки относительно безопасно и возможно в условиях регионального онкологического стационара.

Ключевые слова:

рак шейки матки, нервосбережение, гистерэктомия, экстирпация матки, оперативное лечение, выживаемость

Для цитирования: Колотилов Ю. А., Круглов Е. А., Казанцев А. Н., Унгурян В. М. Оценка эффективности внедрения нервосберегающей радикальной гистерэктомии в региональном онкологическом центре. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(2): 21–30. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-2>, EDN: TIQJSV

Для корреспонденции: Колотилов Юрий Александрович – врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 1,2 ОГБУЗ «Костромской клинический онкологический диспансер», г. Кострома, Российская Федерация
Адрес: 156005, Российская Федерация, г. Кострома, Нижняя Дебря, д. 19
E-mail: kolotilov1991@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6924-7018>

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Благодарности: директору «Лейпцигской школы тазовой хирургии», уважаемому профессору Michael Hockel за проведение уникального мастер-класса в рамках научно-практической конференции «Лечение рака шейки матки с позиции онкогенетической теории» 11 июля 2019 года в стенах Костромского клинического онкологического диспансера.

Статья поступила в редакцию 21.12.2022; одобрена после рецензирования 12.05.2023; принята к публикации 23.05.2023.

EVALUATION OF NERVE-SPARING RADICAL HYSTERECTOMY INTRODUCTION EFFICIENCY IN THE REGIONAL CANCER CENTER

Yu. A. Kolotilov^{1✉}, E. A. Kruglov¹, A. N. Kazantsev², V. M. Unguryan¹

1. Kostroma Clinical Oncological Dispensary, Kostroma, Russian Federation

2. E. I. Korolev Kostroma Regional Clinical Hospital, Kostroma, Russian Federation

✉ kolotilov1991@mail.ru

Abstract

The purpose of the study. To evaluate the immediate and long-term results of the introduction of nerve-sparing radical hysterectomy into the practice of the center, namely, the frequency of complications, duration of surgery, blood loss, genitourinary disorders and compare the data obtained with the data of the world literature on this issue.

Patients and methods. In the period from August 2019 to October 2022, 55 patients diagnosed with cervical carcinoma who underwent nerve-sparing radical hysterectomy type III/C1 were treated in the conditions of the regional clinical oncological dispensary. The age category ranged from 31 to 69 years, the average age was 47.3 years. The following postoperative indicators were analyzed: duration of surgery, blood loss, amount of residual urine, duration of hospital stay after surgery, complications, mortality, number of lymph nodes examined. The analysis of long-term oncological results in patients with a follow-up period of more than 12 months (42–12 months) was carried out, the frequency of relapses, the frequency of progression, and mortality from progression were estimated.

Results. The obtained postoperative averages, such as: the duration of the operation, amounted to 286 minutes; blood loss – 216.1 ml, the volume of residual urine on the 5th day 52.4 ml, the duration of hospital stay after surgery 11.1 days, complications of the II degree according to Clavien–Dindo – 3.6 %, complications of the III degree according to Clavien–Dindo – 3.6 %, there was no postoperative mortality, the number of lymph nodes examined was 18.3. During the follow-up period, the recurrence rate was 0 %, relapse-free survival was 91 %, progression and mortality from progression were 7 % and 3.5 (4 and 2 patients), respectively. The effectiveness of the implementation of the methodology was evaluated by comparing it with the data given in the world literature on a similar issue. At the same time, it was found that the duration of the operation, blood loss, the frequency of complications and genitourinary disorders, the frequency of relapse and progression did not differ significantly from the data of the international literature.

Conclusion. The introduction of the technology of nerve-sparing hysterectomy of the uterus type III/C1, in cervical cancer surgery is relatively safe and approachable in a regional oncology hospital.

Keywords:

cervical cancer, nerve-sparing, hysterectomy, uterine extirpation, surgical treatment, survival rate

For citation: Kolotilov Yu. A., Kruglov E. A., Kazantsev A. N., Unguryan V. M. Evaluation of nerve-sparing radical hysterectomy introduction efficiency in the regional cancer center. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2023; 10(2): 21-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-2>, EDN: TIQJSV

For correspondence: Yurii A. Kolotilov – MD, oncologist at the oncological Department of Surgical Methods of Treatment No. 1,2, Kostroma Clinical Oncological Dispensary, Kostroma, Russian Federation
Address: 19 Nizhnaya Debra, Kostroma, 156005, Russian Federation
E-mail: kolotilov1991@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6924-7018>

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Acknowledgement: to the director of the Leipzig School of Pelvic Surgery, distinguished Professor Michael Hockel for conducting a unique master class within the framework of the scientific and practical conference «Treatment of cervical cancer from the standpoint of oncogenetic theory» on July 11, 2019 at the Kostroma Clinical Oncology Dispensary.

The article was submitted 21.12.2022; approved after reviewing 12.05.2023; accepted for publication 23.05.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак шейки матки (РШМ) в мире занимает четвертое место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями среди женщин. В 2018 г. в мире РШМ заболели 570 000, умерли 311 000 женщин. Стандартизованный показатель заболеваемости в мире равен 13 на 100 000 населения. В то же время, заболеваемость варьирует в широких пределах: от 2 до 75 случаев на 100 000 населения. Более 2/3 всех случаев РШМ приходится на развивающиеся страны, из них 1/3 случаев регистрируется в Китае и Индии [1]. Заболеваемость РШМ снижается практически во всех странах мира, за исключением стран Восточной Европы, Таиланда и Уганды. Значительное снижение заболеваемости отмечается в странах Западной Европы и Северной Америки, в которых популяционный скрининг РШМ имеет длительную историю [2].

В Российской Федерации РШМ занимает 3-е место по распространенности среди онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы (после рака молочной железы и рака эндометрия) и 6-е – в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. В 2015 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 16 710 новых случаев РШМ и 6628 смертельных исходов, т.е. на долю этой патологии в структуре заболеваемости женщин со злокачественными опухолями пришлось 5,2 % [3]. С каждым годом заболеваемость и смертность от РШМ в Российской Федерации неуклонно растут. Так, в 2015 г. заболеваемость им составила 15,01 на 100 тыс. населения, а смертность – 5,39 на 100 тыс. населения. С 2005 по 2015 гг. абсолютное число заболевших в Российской Федерации возросло на 23,92 %, а среднегодовой темп прироста составил 2,11 %. Летальность в течение 1 года с момента установления диагноза РШМ составляет 17,2 % (из числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году) [3]. Кроме того, неуклонно растет показатель запущенности заболевания: удельный вес больных РШМ II–IV стадии составляет 60–75 % (I стадии – 33,1 %, II – 30,8 %, III – 25,2 % и IV – 10,9 %), что находится в прямой зависимости от возникновения рецидивов, причем 78,3 % из них выявляются в первые 2 года после начала лечения, чаще – у женщин 40–49 лет [3].

«Золотым стандартом» лечения инвазивного рака шейки матки в Ib и IIa1 стадии является радикальная тотальная гистерэктомия, так как она показывает лучшую безрецидивную выживаемость, меньшую частоту осложнений и неудовлетворительных функциональных результатов [4, 5]. Нервосберегающая тотальная гистерэктомия позволяет существенно снизить количество мочеполовых расстройств, что подтверждается при исследовании объема остаточной мочи в послеоперационном периоде [5].

Лапаротомия является стандартным хирургическим доступом при радикальной гистерэктомии и, согласно данным проспективного рандомизированного исследования, он характеризуется статистически более высокими показателями общей и безрецидивной выживаемости [4, 6, 7].

При выполнении радикальной нервосберегающей гистерэктомии необходимо хорошее представление о анатомии, топографии, кровоснабжении и иннервации органов малого таза. Сложность таких операций требует большего времени для освоения методики, чем не-нервосберегающая радикальная гистерэктомия, большее время до достижения «фазы плато» в рутинной практике.

Цель исследования – оценить непосредственные и отдаленные результаты внедрения нервосберегающей радикальной гистерэктомии в практику центра, а именно частоту осложнений, продолжительность операции, кровопотерю, мочеполовые расстройства и сопоставить полученные данные с данными мировой литературы, посвященной данному вопросу.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ пациентов с инвазивным раком шейки матки, оперированных на базе ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер» с августа 2019 г. по октябрь 2022 г.

В исследование было включено 55 пациентов. Общая характеристика исследуемой группы по возрасту и стадии заболевания представлена в таблице 1.

Во всех случаях проводилось интраоперационное предварительное гистологическое исследование замороженных срезов удаленных лимфоузлов, ни в одном случае метастатическое поражение лимфоузлов выявлено не было. У 6 пациентов с предоперационной клинической стадией Ib при окончательном гистологическом исследовании удаленного препарата было выявлено метастатическое поражение лимфоузлов, что соответствует патологоанатомической IIIb стадии.

Вмешательства выполнялись одной хирургической бригадой, врачи которой предварительно прошли необходимую стажировку.

Всем пациентам оперативное лечение выполнялось нижнесредним срединным лапаротомным доступом в объеме нервосберегающей радикальной гистерэктомии тип III (C1 по классификации Querleu-Morrow) [8] в варианте исполнения по М. Hockel [9], следующим образом: срединная лапаротомия с обходом пупка слева. У пациентов с ожирением и в случае параортальной лимфадиссекции иногда требовалось расширение доступа. Рассекалась брюшина для получения доступа в забрюшинное пространство. На

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы (n = 55)
Table 1. Study group's characteristics (n = 55)

Параметр / Parameter	Значение / Value	
Средний возраст (диапазон) (стандартное отклонение) / Average age (range) (standard deviation)	47,8 лет (31–69) (s.d. – 11,8)	
Средний ИМТ (диапазон) (стандартное отклонение) / Average BMI (range) (standard deviation)	29,1 (16,1–46,8) (s.d. – 8,2)	
Гистологический тип / Histological type	Плоскоклеточный / Squamous	46 (83,6 %)
	Аденосквамозный / Adenomasquamous	1 (1,8 %)
	Аденокарцинома / Adenocarcinoma	8 (14,5 %)
Патологоанатомическая стадия FIGO / FIGO pathological staging	Ia1	7 (12,7 %)
	Ia2	4 (7,3 %)
	Ib1	26 (47,3 %)
	Ib2	9 (16,4 %)
	IIa1	1 (1,8 %)
	IIa2	2 (3,6 %)
	IIIb	6 (10,9 %)
	А-ЛТ	26 (47,3 %)
Адьювантное лечение / Adjuvant therapy	А-ХТ	4 (7,3 %)
	Прогрессирование / Progression	4 (7,3 %)

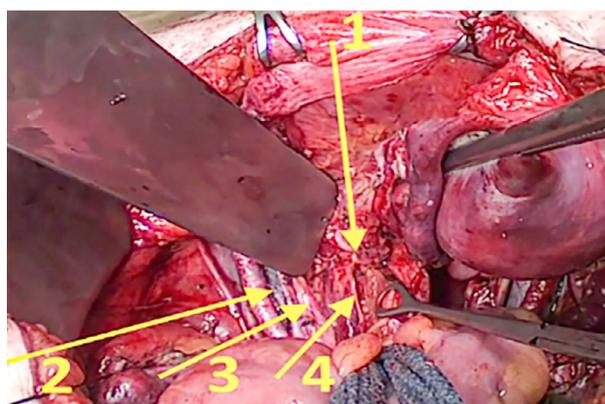


Рис. 1. Визуализация маточных ветвей левого нижнего гипогастрического сплетения перед их пересечением. 1 – ветви левого нижнего гипогастрического сплетения к матке; 2 – левые подвздошные артерии и вена; 3 – левый мочеточник; 4 – левый гипогастрический нерв.

Fig. 1. Visualization of the uterine branches of the left lower hypogastric plexus before their intersection. 1 – branches of the left lower hypogastric plexus to the uterus. 2 – left iliac arteries and vein. 3 – the left ureter. 4 – left hypogastric nerve.

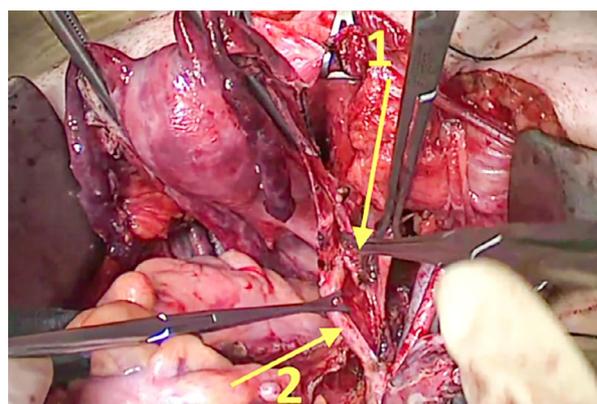


Рис. 2. Завершающий этап мобилизации мезометриальных тканей справа. 1 – сосудисто-жировой компонент мезометрия мобилизован от мочеточника и от мочевого пузыря, маточные артерия и вены пересечены (удерживается зажимом по Люэру); 2 – правый мочеточник.

Fig. 2. The final stage of mesometrial tissue mobilization on the right side. 1 – the vascular-adipose component of the mesometrium is mobilized from the ureter and from the bladder, the uterine artery and veins are crossed (held by a Luer clamp); 2 – the right ureter.

уровне переходной линии таза осуществляется доступ к воронко-тазовой связке и мочеточникам. Верхнее гипогастральное сплетение визуализировалось между брыжейкой сигмовидной кишки и бифуркацией аорты. Пресакральное пространство разрабатывалось до уровня второго крестцового позвонка; парависцеральные пространства разрабатываются до лобково-копчиковых и подвздошно-копчиковых мышц. При этом клетчатка параметрия и паравезикальная клетчатка со снабжающими сосудами отделяется от стенок таза. Осуществляется доступ к гипогастральному нерву и верхней части нижнего гипогастрального сплетения. Систематическая лимфодиссекция выполнялась вдоль наружных подвздошных сосудов и внутренних подвздошных сосудов, включая запирающую ямку. Острым путем отделялся мочевой пузырь от шейки матки и от проксимальной части влагалища – вскрывалась пузырно-маточная складка брюшины с мобилизацией мочевого пузыря, шейки матки и проксимальной части влагалища. Сосудистая часть мезометрия, включающего в себя маточную артерию и поверхностную маточную вену, лимфатические сосуды и лимфатические узлы – полностью отделялась от паравезикальной клетчатки со снабжающими сосудами мочевого пузыря; при этом визуализировался медиальный край дистального отдела мочеточника (нижней его трети). Сосудистая часть мезометрия перевязывалась на уровне основания маточной артерии. Глубокая маточная вена перевязывалась и пересекалась у своего основания. После рассечения прямокишечно-маточной складки брюшины и мобилизации задних «крыльев» брюшины мезометрия проводилось острое отделение проксимальной части влагалища от передней стенки мезоректума, а также от сухожильной части мезометрия (рис. 1).

После латеральной мобилизации нижнего гипогастрального сплетения, сухожильная часть мезометрия, представленная крестцово-маточными связками, пересекалась на уровне середины (по дорзовентральной оси) боковой стенки прямой кишки. Сосудистый мезомерий отделялся единым блоком латеромедиально и перекидывался через мочеточник к препарату (рис. 2).

Пузырно-влагалищные венозные сплетения и соединительные ткани, покрывающие мочеточник, пересекались и перевязывались с использованием желобоватого зонда. После этого дистальный отдел мочеточника мобилизовался латерально. Влагалище пережималось на уровне 2–3 см дистальнее каудального края опухоли, передняя стенка влагалища надсекалась. Далее выполнялась поперечная кольпотомия с предварительной коагуляцией стенки влагалища. Системная тазовая лимфодиссекция включала в себя удаление лимфоузлов вдоль общих подвздош-

ных и устьев ягодичных сосудов. Поясничная ветвь пояснично-крестцового ствола проксимальной части седалищного нерва и париетальные ветви внутренних подвздошных сосудов визуализировались до уровня запирающего нерва. Пресакральные лимфоузлы удалялись до уровня второго крестцового позвонка. Верхнее гипогастральное сплетение и гипогастральный нерв визуализировались, мобилизовались и сохранялись. Систематическая параортальная лимфодиссекция выполнялась в случае интраоперационного обнаружения метастазов в тазовых лимфоузлах по данным срочного гистологического исследования. Верхняя граница паракавадной, аортокавадной и параортальной лимфодиссекции выполнялась до уровня нижней брыжеечной артерии; при обнаружении метастазов в параортальных лимфоузлах граница поднималась до почечных вен. Лоскуты брюшины мочевого пузыря и прямой кишки ушивались для поддержки мобилизованной части мочеточника. После фиксации дренажа малого таза лапаротомная рана ушивалась. Двусторонняя тубовариоэктомия выполнялась в соответствии с действовавшими на тот момент клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России по лечению «Рака шейки матки» и рекомендациям, данным на основании исследований данного вопроса в случаях: 1) постменопаузального периода или при возрасте пациентки более 45 лет, 2) если имела место инвазия опухоли в тело матки или 3) при интраоперационном обнаружении метастазов в лимфоузлы [9–11]. В послеоперационном периоде мочевой катетер удалялся на 5-е сутки, далее проводилась оценка объема остаточной мочи 2 раза в сутки. Дренаж удалялся на следующие сутки после удаления мочевого катетера, при минимальном показателе объема лимфорееи 300 мл.

Был проведен анализ следующих показателей: характеристика опухолевого процесса (стадия опухоли в соответствии с классификацией TNM), время операции, объем интраоперационной кровопотери, общее количество удаленных лимфатических узлов, объем остаточной мочи, характер и частота осложнений, послеоперационный койко-день. Все данные о больных были внесены в программу Microsoft Excel 2013 и в универсальную интегрированную систему, предназначенную для статистического анализа – пакет программ SPSS v.13.0. При представлении средних значений указано среднееквадратичное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашем исследовании время оперативного вмешательства в среднем составило 286 мин. (от 160–375), средняя кровопотеря – 216,1 мл (100–1000 мл). Послеоперационный койко-день варьировал от 6 до

28 дней и в среднем составил 11,1 сут. Объем остаточной мочи на 5-е сутки был в диапазоне 0–250 мл, в среднем – 52,4 мл, количество пациенток с объемом остаточной мочи более 50 мл на 5-е послеоперационные сутки составило 7 (13 %), максимальное значение остаточной мочи достигало 250 мл. Количество исследованных лимфатических узлов составило 18,3 (от 11 до 30). В таблице 2 суммированы наши данные и сопоставлены с аналогичным опытом из других исследований, опубликованных ранее.

В послеоперационном периоде возник ряд осложнений, которые были купированы консервативным и оперативным путем. Осложнения II степени

по Clavien-Dindo (C–D) составили 3,6 % (2 пациента), осложнения III степени по C–D – 3,6 % (2 пациента). Осложнение, требовавшее хирургического вмешательства, было связано с некрозом мочеточника, пациентке было выполнено стентирование и резекция мочеточника. В таблице 3 отражены наши данные по осложнениям и сопоставлены с аналогичными данными из других исследований.

У 6 пациентов с предоперационной клинической стадией Ib, после окончательного гистологического исследования удаленного препарата было выявлено соответствие патологоанатомической IIIb стадии. Все они получали химиолучевую терапию СОД 46 Гр

Таблица 2. Результаты хирургического лечения
Table 2. Surgical treatment results

Параметр (средние значения) / Parameter (average values)	Наши данные / The data (n = 55)	Li L., et al. [12] (n = 111)	Muallem M.Z., et al. [13] (n = 42)	Gil-Moreno A., et al. [14] (n = 75)	Мухтарулина С.В. и др. / Mukhtarulina S.V., et al. [15]
Время операции, мин / Surgery duration, min.	286 (s.d. – 51,9)	205,3	280	239,64	215,0
Кровопотеря, мл / Blood loss, ml	216,1 (s.d. – 155,2)	439,6	97,7 (n = 22)	317,86	659,2
Послеоперационный койко- день / Postoperative bed-day	11,1 (s.d. – 4,1)	17,1	10,8	6	–
Объем остаточной мочи на 5-е п/о сутки, среднее, мл / The volume of residual urine on the 5th day, average, ml	52,4 (s.d. – 67,4)	–	–	–	–
Пациенток с объемом остаточной мочи более 50 мл на 5-е п/о сутки, % / The volume of residual urine on the 5th day, average, ml	13 (23,6 %)	–	–	–	–
Пациенток с объемом остаточной мочи более 50 мл на 14-е п/о сутки, % / Patients with a residual urine volume of more than 50 ml on the 14th day, %	–	20	–	–	–
Повторная катетеризация и тренировка мочевого пузыря, пациенток, % / Repeated catheterization and bladder training, patients, %	5 (9,1 %)	–	1 (2,3)	–	–
Среднее время регистрации объема остаточной мочи более 100 мл, сут / The average time of registration of the volume of residual urine is more than 100 ml, day	–	–	–	–	3,5
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря / Neurogenic dysfunction of the bladder	–	–	–	3 (4)	Нет
Количество удаленных л/узлов / Number of remote l/nodes	18,3 (s.d. – 5,1)	40,1	44,9	21,5	–

Таблица 3. Осложнения при нервосберегающей радикальной гистерэктомии тип III/C1
Table 3. Complications following type III/C1 radical nerve-sparing hysterectomy

Осложнения / Complications	Наши данные / The data, n = 55 (%)	Muallem M.Z., et al. [13] (n = 42) (%)	Gil-Moreno A., et al. [14] (n = 75)
ОПП (C-D II) / АКI (C-D II)	1 (1,8)		
Пузырно-влагалищный свищ (C-D II) / Vesicovaginal fistula (C-D II)	1 (1,8)		
Послеоперационный парез (C-D II) / Postoperative paresis (C-D II)	3 (5,5)	1 (2,38)	
Атония мочевого пузыря (C-D IIIA) / Bladder Atony (C-D IIIA)	1 (1,8)		
Инфекции МВП (C-D II) / UTI infections (C-D II)	1 (1,8)	3 (7,14)	2 (3)
Эвентрация (IIIA) / Eventration (IIIA)		1 (2,38)	2 (3)
Посткоагуляционный некроз мочеточника (C-D IIIB) / Postcoagulation necrosis of the ureter (C-D IIIB)	1 (1,8)	2 (4,761)	

Таблица 4. Отдаленные результаты при нервосберегающей радикальной гистерэктомии тип III/C1
Table 4. Long-term results following type III/C1 radical nerve-sparing hysterectomy

	Наши данные / The data, (%) (n = 55)	Muallem M.Z., et al. [13] (n = 42)	Gil-Moreno A., et al. [14] (n = 75)
Рецидив / Relapse	0	0	5 (6,6)
Прогрессирование / Progression	4 (7,2)	4 (9,5)	5 (6,6)

Таблица 5. Характеристика лечения пациенток с прогрессированием
Table 5. Features of therapy in patients with progression

№ пациента в исследовании / No. of patient in study	7	14	27	34
Гистологический тип / Histological type	Плоскоклеточная карцинома G1 / Squamous cell carci- noma G1	Плоскоклеточная карцинома G2 / Squa- mous cell carcinoma G2	Плоскоклеточная карцинома G3 / Squamous cell carci- noma G3	Плоскоклеточная карцинома G2 / Squa- mous cell carcinoma G2
Патолого-анатомическая стадия FIGO / FIGO patho- logical stage	1b1	3b	1b2	1b2
Адъювантное лечение / Adjuvant therapy	Нет / Not applied	Химиолучевая терапия СОД 46 Гр + Цисплатин / Chemoradiational therapy SFD 46 Gy + Cisplatin		
Характер прогресси- рования / Progression features	Паховые лимфоузлы / Inguinal lymph nodes	Парааортальные лимфоузлы + карциноматоз / Para-aortic lymph nodes + carcinoma- tosis	Парааортальные лимфоузлы / Para-aortic lymph nodes	
Лечение при прогресси- ровании / Treatment with progression	Карбоплатин + Паклитаксел / Carboplatin + Paclitaxel			
Исход / Outcome	Стабилизация / Stabilization	Летальный / Lethal	Летальный / Lethal	Прогрессирование / Progression

с цисплатином. У одной из них за период наблюдения развилось прогрессирование. Всего было зафиксировано 4 случая прогрессирования. Эти данные отражены в таблицах 4 и 5.

При анализе отдаленных результатов, который охватывает период наблюдения (42–12 мес.), не было выявлено рецидивов заболевания, что может косвенно свидетельствовать как о качественном отборе пациентов по параметру локального распространения опухоли, так и о соответствующем референтному выполнении радикальной гистерэктомии типа С1. В то же время частота прогрессирования составила 7 % и находится в диапазоне этого показателя у других исследователей, что отражено в таблице 4 [13, 14]. Смертность от прогрессирования составила 3,6 % (2 пациента) – с патологоанатомической стадией FIGO Ib2 и IIIb. Характеристика лечения пациенток с прогрессированием представлена отдельно в таблице 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных нами результатов в контексте данных, опубликованных другими авторами [12–15], обращает на себя внимание наибольшее среднее время длительности вмешательства, что мы связываем с тем, что наша оперативная бригада не достигла фазы плато кривой обучения. В то же время среди трех исследований, в которых сообщалось об интраоперационной кровопотере [12–15], в нашем исследовании кровопотеря была относительно небольшой. При оценке количества удаленных лимфоузлов мы заключаем, что среднее значение в нашем исследовании (18,3 ($n = 55$)) – недостаточное, однако это не привело к ухудшению онкологических результатов в виде рецидива опухоли за период наблюдения, и эта тенденция, на наш взгляд, имеет большее отношение к методике патологоанатомического исследования, чем к методике оперативного вмешательства. После получения этих данных в нашем учреждении были внесены изменения в методику исследования. Что касается сравнительной оценки нарушений нормального мочеиспускания вследствие операции, то проведение формального сравнения затруднено небольшим количеством имеющихся публикаций по данному вопросу и различиями в методике оценки нарушений, поскольку, по-видимому, не существует

единого стандарта оценки выраженности [12–15]. С учетом этого, оценку выраженности симптомов нарушения мочеиспускания можно косвенно провести по данным среднего послеоперационного койко-дня, так как обычно все значительные нарушения, если они транзиторны (а подавляющая часть их в практике радикальной гистерэктомии транзиторная), разрешаются до выписки из круглосуточного стационара. И при сравнении с данными приведенных публикаций средний послеоперационный койко-день, полученный нами, приемлем для данного типа операций. В последующем накоплении данных при проведении радикальной гистерэктомии мы документируем расстройства мочеиспускания по параметрам, приведенным в таблице 2, с целью дальнейшего анализа. Профиль градаций осложнений по системе Clavien-Dindo и их частота в контексте сравнения приемлемы. Из доступных нам публикаций, посвященных внедрению нервосберегающей гистерэктомии, только в двух сообщениях даны об отдаленных результатах [13, 14]. При сравнении с опубликованными данными в нашей группе пациентов имеются обнадеживающие результаты, однако надо учитывать короткий срок наблюдения и небольшое количество больных в сериях. На показатель прогрессирования так же оказал влияние тот факт, что по результатам окончательного гистологического исследования было выявлено соответствие патологоанатомической IIIb стадии у 6 пациенток, что ухудшает прогноз в исследуемой группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных данных показал, что выполнение хирургического вмешательства у больных с РШМ с сохранением основных элементов тазового вегетативного сплетения позволяет существенно снизить количество послеоперационных мочеполовых расстройств, что подтверждается показателями контроля объема остаточной мочи, наличия позыва на мочеиспускание, адекватным объемом самостоятельного мочеиспускания в послеоперационном периоде. Безопасное и эффективное применение нервосберегающей радикальной гистерэктомии может быть успешно внедрено в условиях областного онкологического диспансера.

Список источников

1. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191–e203. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30482-6)
2. Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M, Franceschi S, Bray F. Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors. *Eur J Cancer*. 2013;49(15):3262–3273. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.04.024>

3. Солопова А., Идрисова Л., Суренков А., Москвичева В. Эпидемиология рака шейки матки в аспекте медицинской реабилитации онкогинекологических больных. *Врач*. 2018;2:26–30. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-02-06>
4. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Phase III randomized trial of laparoscopic or robotic radical hysterectomy vs. abdominal radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer: LACC Trial. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1895–1904. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1806395>
5. Roh JW, Lee DO, Suh DH, Lim MC, Seo SS, Chung J, et al. Efficacy and oncologic safety of nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(2):90–99. <https://doi.org/10.3802/jgo.2015.26.2.90>
6. Dai D, Huang H, Feng Y, Wan T, Liu Z, Tong C, Liu J. Minimally invasive surgery vs laparotomy for early-stage cervical cancer: A propensity score-matched cohort study. *Cancer Med*. 2020;9(24):9236–9245. <https://doi.org/10.1002/cam4.3527>
7. Chen X, Zhao N, Ye P, Chen J, Nan X, Zhao H, et al. Comparison of laparoscopic and open radical hysterectomy in cervical cancer patients with tumor size ≤ 2 cm. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(5):564–571. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000994>
8. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):297–303. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70074-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70074-3)
9. Manjunath AP, Girija S. Embryologically based resection of cervical cancers: a new concept of surgical radicality. *J Obstet Gynaecol India*. 2012 Feb;62(1):5–14. <https://doi.org/10.1007/s13224-012-0162-8>
10. Chen J, Wang R, Zhang B, Lin X, Wei J, Jia Y, et al. Safety of ovarian preservation in women with stage I and II cervical adenocarcinoma: a retrospective study and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(4):460.e1-460.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.023>
11. Hu T, Wu L, Xing H, Yang R, Li X, Huang K, et al. Development of criteria for ovarian preservation in cervical cancer patients treated with radical surgery with or without neoadjuvant chemotherapy: a multicenter retrospective study and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(3):881–890. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2632-8>
12. Li L, Ma S, Tan X, Zhong S, Wu M. Surgical, Urinary, and Survival Outcomes of Nerve-sparing Versus Traditional Radical Hysterectomy: A Retrospective Cohort Study in China. *Am J Clin Oncol*. 2019;42(10):783–788. <https://doi.org/10.1097/coc.0000000000000593>
13. Muallem MZ, Armbrust R, Neymeyer J, Miranda A, Muallem J. Nerve Sparing Radical Hysterectomy: Short-Term Oncologic, Surgical, and Functional Outcomes. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):483. <https://doi.org/10.3390/cancers12020483>
14. Gil-Moreno A, Carbonell-Socias M, Salicrú S, Bradbury M, García Á, Vergés R, et al. Nerve-sparing versus non-nerve-sparing radical hysterectomy: surgical and long-term oncological outcomes. *Oncotarget*. 2019;10(44):4598–4608. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27078>
15. Мухтарулина С. В., Анпилогов С. В., Новикова Е. Г. Нервосберегающая гистерэктомия при раке шейки матки IB1-IIA1 стадии с использованием водоструйного диссектора: техника и интра-/послеоперационные результаты. *Исследования и практика в медицине*. 2018;5(2):121.

References

1. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191–e203. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30482-6)
2. Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M, Franceschi S, Bray F. Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors. *Eur J Cancer*. 2013;49(15):3262–3273. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.04.024>
3. Solopova A, Idrisova L, Surenkov A, Moskviceva V. The epidemiology of cervical cancer in the aspect of medical rehabilitation of gynecological cancer patients. *Vrach (The Doctor)*. 2018;2:26–30. (In Russ). <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-02-06>
4. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Phase III randomized trial of laparoscopic or robotic radical hysterectomy vs. abdominal radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer: LACC Trial. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1895–1904. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1806395>
5. Roh JW, Lee DO, Suh DH, Lim MC, Seo SS, Chung J, et al. Efficacy and oncologic safety of nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(2):90–99. <https://doi.org/10.3802/jgo.2015.26.2.90>
6. Dai D, Huang H, Feng Y, Wan T, Liu Z, Tong C, Liu J. Minimally invasive surgery vs laparotomy for early stage cervical cancer: A propensity score-matched cohort study. *Cancer Med*. 2020;9(24):9236–9245. <https://doi.org/10.1002/cam4.3527>
7. Chen X, Zhao N, Ye P, Chen J, Nan X, Zhao H, et al. Comparison of laparoscopic and open radical hysterectomy in cervical cancer patients with tumor size ≤ 2 cm. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(5):564–571. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000994>
8. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):297–303. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70074-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70074-3)
9. Manjunath AP, Girija S. Embryologically based resection of cervical cancers: a new concept of surgical radicality. *J Obstet Gynaecol India*. 2012 Feb;62(1):5–14. <https://doi.org/10.1007/s13224-012-0162-8>

10. Chen J, Wang R, Zhang B, Lin X, Wei J, Jia Y, et al. Safety of ovarian preservation in women with stage I and II cervical adenocarcinoma: a retrospective study and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(4):460.e1–460.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.023>
11. Hu T, Wu L, Xing H, Yang R, Li X, Huang K, et al. Development of criteria for ovarian preservation in cervical cancer patients treated with radical surgery with or without neoadjuvant chemotherapy: a multicenter retrospective study and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(3):881–890. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2632-8>
12. Li L, Ma S, Tan X, Zhong S, Wu M. Surgical, Urinary, and Survival Outcomes of Nerve-sparing Versus Traditional Radical Hysterectomy: A Retrospective Cohort Study in China. *Am J Clin Oncol.* 2019;42(10):783–788. <https://doi.org/10.1097/coc.0000000000000593>
13. Muallem MZ, Armbrust R, Neymeyer J, Miranda A, Muallem J. Nerve Sparing Radical Hysterectomy: Short-Term Oncologic, Surgical, and Functional Outcomes. *Cancers (Basel).* 2020;12(2):483. <https://doi.org/10.3390/cancers12020483>
14. Gil-Moreno A, Carbonell-Socias M, Salicrú S, Bradbury M, García Á, Vergés R, et al. Nerve-sparing versus non-nerve-sparing radical hysterectomy: surgical and long-term oncological outcomes. *Oncotarget.* 2019;10(44):4598–4608. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27078>
15. Mukhtarulina SV, Anpilogov SV, Novikova EG. Hydro-jet nerve-sparing hysterectomy in stage IB1-IIA1 cervical cancer: technique and intra-/postoperative outcomes. *Research and Practical Medicine Journal.* 2018;5(S2):121.

Информация об авторах:

Колотилев Юрий Александрович [✉] – врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 1,2 ОГБУЗ «Костромской клинический онкологический диспансер», г. Кострома, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6924-7018>

Круглов Егор Александрович – заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения №1 ОГБУЗ «Костромской клинический онкологический диспансер», г. Кострома, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6709-1395>, SPIN: 1357-3009, AuthorID: 834074, Scopus Author ID: 57498329000

Казанцев Антон Николаевич – заведующий отделением сосудистой хирургии ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница им. Е. И. Королева», г. Кострома, Российская Федерация; главный внештатный сердечно-сосудистый хирург Костромской области
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1115-609X>, SPIN: 8396-1845, AuthorID: 879665, Scopus Author ID: 57196122083

Унгурян Владимир Михайлович – к.м.н., главный врач ОГБУЗ «Костромской клинический онкологический диспансер», г. Кострома, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2094-0596>, SPIN: 7319-5814, AuthorID: 847582, Scopus Author ID: 57204110958

Information about authors:

Yurii A. Kolotilov [✉] – MD, Oncologist of the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment No. 1, 2, Kostroma Clinical Oncological Dispensary, Kostroma, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6924-7018>

Egor A. Kruglov – Head of the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment No. 1, Kostroma Clinical Oncological Dispensary, Kostroma, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6709-1395>, SPIN: 1357-3009, AuthorID: 834074, Scopus Author ID: 57498329000

Anton N. Kazantsev – Head of the Department of Vascular Surgery at the E. I. Korolev Kostroma Regional Clinical Hospital, Kostroma, Russian Federation; Chief Freelance Cardiovascular Surgeon of the Kostroma Region
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1115-609X>, SPIN: 8396-1845, AuthorID: 879665, Scopus Author ID: 57196122083

Vladimir M. Unguryan – Cand. Sci. (Medicine), Chief Physician of the Kostroma Clinical Oncological Dispensary, Kostroma, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2094-0596>, SPIN: 7319-5814, AuthorID: 847582, Scopus Author ID: 57204110958

Вклад авторов:

Колотилев Ю. А. – идея, сбор материала, обработка материала, концепция исследования, написание статьи, развитие методологии;
Круглов Е. А. – концепция исследования, обработка материала, развитие методологии, участие в разработке учебных программ и их реализации;
Казанцев А. Н. – доработка текста, анализ данных;
Унгурян В. М. – научное руководство, итоговые выводы.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors:

Kolotilov Yu. A. – idea, material collection, material processing, research concept, article writing, methodology development;
Kruglov E. A. – research concept, material processing, methodology development, participation in the development of training programs and their implementation;
Kazantsev A. N. – text revision, data analysis;
Unguryan V. M. – scientific guidance, final conclusions.
All authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.



КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ

А. В. Троянов[✉], В. А. Бирюков, И. Н. Заборский, В. С. Чайков, И. О. Дементьев,
Е. О. Щукина, О. Б. Карякин

Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

✉ alex_troy@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценка безопасности и непосредственной эффективности неоадъювантной гормонотерапии при раке предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования без отдаленных метастазов.

Пациенты и методы. Проведено комбинированное гормонотерапевтическое лечение 33 пациентов с раком предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования без отдаленных метастазов. У 9 пациентов были обнаружены метастазы в регионарные лимфатические узлы по данным обследования (МРТ, СКТ), у 24 пациентов метастазов не выявлено. Всем пациентам в качестве I этапа лечения проведена комбинированная химиогормональная терапия в объеме 4 курсов доцетаксела в/в капельно в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед. в комбинации с андрогендепривационной терапией агонистами или антагонистами ЛГРГ до выполнения радикальной лучевой терапии (сочетанной или дистанционной). Всем пациентам проведена неоадъювантная гормонотерапия: 16 пациентам – с применением антагонистов ЛГРГ (Дегареликс), 17 – с применением агонистов ЛГРГ (Гозерелин/Лейпрорелин/Трипторелин). Проведена оценка токсичности представленного режима лечения и непосредственной эффективности – влияния на уровень простатспецифического антигена (ПСА), объем предстательной железы, качество мочеиспускания.

Результаты. Отмечен выраженный ответ по уровню ПСА (с 79,67 нг/мл до 1,45 нг/мл), у всех пациентов удалось добиться значимого снижения уровня ПСА, не ответивших на лечение пациентов не отмечено. Удалось добиться уменьшения объема железы в среднем в 2 раза (с 44 см³ до 25 см³), что благоприятно влияло в дальнейшем на возможность проведения радикального курса лучевой терапии. У всех пациентов с задержкой мочеиспускания удалось достичь восстановления самостоятельного мочеиспускания.

Заключение. Неоадъювантная гормонотерапия продемонстрировала высокую эффективность в отношении снижения уровня ПСА, объема предстательной железы, улучшения функциональных показателей мочеиспускания, что позволило в дальнейшем провести пациентам радикальный курс сочетанной лучевой терапии. Токсичность оказалась приемлемой, нежелательные явления в большинстве случаев не превышали II степени и не явились причиной прекращения лечения, при этом уровень качества жизни пациентов оставался достаточно высоким.

Ключевые слова:

рак предстательной железы, высокий риск прогрессирования, локализованный, местно-распространенный, комбинированное, гормонотерапевтическое лечение, неоадъювантная терапия

Для цитирования: Троянов А. В., Бирюков В. А., Заборский И. Н., Чайков В. С., Дементьев И. О., Щукина Е. О., Карякин О. Б. Комбинированное лечение больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования: результаты неоадъювантной терапии. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(2): 31-39. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-3>, EDN: OORZC

Для корреспонденции: Троянов Алексей Владимирович – врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

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

E-mail: alex_troy@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-5365>, SPIN: 4504-1800, AuthorID: 905540, Scopus Author ID: 57193874423, ResearcherID: A-6447-2017

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Этическим комитетом по клиническим испытаниям при МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания №347 от 19.12.2018 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 04.07.2022; одобрена после рецензирования 10.05.2023; принята к публикации 23.05.2023.

COMBINED TREATMENT OF HIGH AND VERY HIGH RISK PROSTATE CANCER: RESULTS OF NEOADJUVANT TREATMENT

A. V. Troyanov[✉], V. A. Biryukov, I. N. Zaborsky, V. S. Chaykov, I. O. Dementev, E. O. Shchukina, O. B. Karyakin

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

✉ alex_troy@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Assessment of safety and short-term effectiveness of high and very high-risk prostate cancer neoadjuvant chemo-hormonal treatment without distant metastases.

Patients and methods. Combined hormone chemo-radiation treatment of 33 patients with prostate cancer of high and very high risk of progression without distant metastases was performed. Metastases to regional lymph nodes were found in 9 patients according to the examination data (MRI, MSCT), no metastases were detected in 24 patients. All patients underwent combined chemohormonal therapy in the amount of 4 courses of docetaxel intravenously at a dose of 75 mg/m² every 3 weeks as the first stage of treatment. In combination with androgen deprivation therapy with agonists or antagonists of GnRH before performing radical radiation therapy (combined or remote). All patients underwent neoadjuvant hormone therapy: 16 patients – with the use of GnRH antagonists (Degarelix), 17 – with the use of GnRH agonists (Goserelin/Leuprorelin/Triptorelin). The toxicity of the presented treatment regimen and its immediate effectiveness – the effect on the level of prostate-specific antigen (PSA), prostate volume, and the quality of urination – were evaluated.

Results. Treatment regimen was highly effective concerning PSA decrease (from initial median level 79,67 ng/ml to 1,45 ng/ml after neoadjuvant treatment), all subjects responded well, no non-responders observed. Median prostate volume decreased from 44 cm³ to 25 cm³ after treatment, which guaranteed availability and safety of further radical radiation treatment. Urinary function was restored in all subject with initial urinary retention.

Conclusion. Neoadjuvant chemo-hormonal treatment was highly effective in PSA level, prostate volume decrease and functional results improvement which secured further radical radiation treatment in one of its types. Toxicity was acceptable, adverse events did not exceed grade II in most cases and did not lead to treatment discontinuation in any cases, while quality of life remained high enough.

Keywords:

prostate cancer, high risk progression, localized, locally advanced, combined, chemo-hormonal treatment, neoadjuvant therapy

For citation: Troyanov A. V., Biryukov V. A., Zaborsky I. N., Chaykov V. S., Dementev I. O., Shchukina E. O., Karyakin O. B. Combined treatment of high and very high risk prostate cancer: results of neoadjuvant treatment. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2023; 10(2): 31-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-3>, EDN: 000RZC

For correspondence: Alexey V. Troyanov – MD, oncologist at the Department of Radiation and surgical treatment of urological diseases with the prostate cancer brachytherapy group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

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

E-mail: alex_troy@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-5365>, SPIN: 4504-1800, AuthorID: 905540, Scopus Author ID: 57193874423, ResearcherID: A-6447-2017

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Ethical Committee for Clinical Trials at A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation (extract from the protocol of the meeting No. 347 dated 12/19/2018). Informed consent was received from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 10.03.2022; approved after reviewing 10.05.2023; accepted for publication 23.05.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 3-е место в структуре контингента онкологических больных в России (оба пола) и составляет 6,8 % от общего числа, численность контингента – 183,4 на 100 тыс. населения (в 2010 г. – 76,1). В структуре онкологической заболеваемости (оба пола) РПЖ занимает 5-е место (6,9 %), среди мужского населения – 2-е место (14,9 %), уступая лишь опухолям трахеи и бронхов.

За 12 лет – с 2008 г. по 2020 г. – количество впервые выявленных больных РПЖ значительно увеличилось и составило 38 223 в 2020 г. (в 2008 г. – 22 129, в 2018 г. – 42 518, в 2019 г. – 45 763). Средний возраст больных остается неизменным – 69,5 лет в 2020 г. (в 2010 г. – 70,2). Абсолютное число пациентов на учете с диагнозом РПЖ составило 269 148 в 2020 г.

В структуре смертности мужского населения от онкологических заболеваний РПЖ также занимает лидирующие позиции – 3-е место в 2020 г. (8,6 %), в возрасте более 70 лет – 2-е место (12,3 %), уступая лишь смертности от опухолей трахеи, бронхов и легкого (29,6 %). Летальность на 1-м году с момента установки диагноза составляет 6,8 % [1, 2].

Статистические показатели заболеваемости и смертности обуславливают высокую актуальность проблемы лечения РПЖ, особенно в случае выявления заболевания в стадии местного распространения или при высоком риске прогрессирования, определенном по общепринятым критериям Национальной комплексной онкологической сети США (NCCN) и Европейской ассоциации урологов (EAU).

По критериям NCCN высокому риску прогрессирования соответствуют пациенты с показателями простатспецифического антигена (ПСА) более 20 нг/мл или стадии T3a или суммы Глисона 8–10 по данным гистологического исследования. Выделяется также группа очень высокого риска прогрессирования – при наличии одного из следующих факторов: стадия T3b–T4 или наличие 2 или 3 факторов соответствия высокому риску или преобладающий показатель Глисона 5 или наличие более 4 биоптатов с с. Глисона 8–10 [3].

В соответствии с критериями EAU к группе высокого риска прогрессирования относят пациентов со значениями ПСА более 20 нг/мл, при стадии \geq T2c или с. Глисона более 7 (градация Международного общества урологической патологии (ISUP) 4/5). Отдельно рассматривается группа пациентов с местнораспространенным РПЖ (МРРПЖ) (сT3–4 или cN+ при любых значениях ПСА и с. Глисона) [4].

Согласно рекомендациям EAU [3], для лечения больных локализованным РПЖ высокого риска применимы радикальная простатэктомия (РПЭ) или лучевая терапия в одном из ее видов как часть мультимодального подхода, при этом в случае проведении

лучевой терапии рекомендована комбинация с продолжительной гормональной терапией (ГТ) (2–3 года) (уровень доказательности А).

При МРРПЖ ситуация становится более сложной, так как рандомизированные исследования проводились только с использованием дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [5]. Сравнительные результаты эффективности хирургического лечения (РПЭ) с последующей лучевой терапией и лучевой терапией, проводимой сразу же в начале лечения, пока не получены, но в настоящий момент проводится проспективное рандомизированное исследование SPCG-15, сравнивающее РПЭ (с или без адъювантной или спасительной лучевой терапией) и ДЛТ с андрогенной депривацией у пациентов с МРРПЖ [6].

Химиотерапия доцетакселом не является стандартной опцией лечения пациентов без наличия отдаленных метастазов, однако рекомендации NCCN предусматривают такую возможность [3], что основано на данных нескольких исследований, в том числе исследования GETUG-12, в котором 413 пациентов рандомизированы в группы получения гозерелина 10,8 мг каждые 3 мес. в течение 3 лет + 4 циклов химиотерапии доцетакселом и эстрамустином (ветвь 1) или только гозерелина (ветвь 2). Локальная терапия проводилась через 3 мес. в виде ДЛТ у 358 пациентов (87 %). После медианы наблюдения 8,8 лет 8-летняя безрецидивная выживаемость составила 62 % в группе комбинированного лечения и 50 % в группе только андрогенной депривации (HR 0,71, 95 % CI, 0,54–0,94, $p = 0,017$) [7].

Другое исследование III фазы – RTOG0521, в котором адъювантная терапия доцетакселом и преднизолоном в сочетании с лучевой терапией сравнивалось с комбинацией лучевой терапии и гормональной терапии. Пациенты высокого риска были рандомизированы в ветви 24 мес. гормонотерапии + 8 нед. ДЛТ с или без добавления доцетаксела через 4 нед. после завершения ДЛТ. При медиане наблюдения 5,7 лет 4-летняя общая выживаемость составила 89 % в группе без получения доцетаксела и 93 % в группе тримодального лечения с применением химиотерапии ($p = 0,04$) при наличии умеренной токсичности терапии [8].

Также остается неясным, когда лучше всего применять лекарственную терапию с использованием доцетаксела – в неoadъювантном или адъювантном режиме. Неoadъювантное лечение на данный момент не является стандартом вследствие недостаточности данных о результатах исследований III фазы [3]. В исследованиях I–II фазы неoadъювантная терапия с применением гормонохимиотерапии перед РПЭ приводила к уменьшению объема опухоли на 46 %

и местной стадии у 48 % пациентов [9, 10], но полного патологического ответа не было отмечено ни в одном исследовании [10–13]. Однако, именно уменьшение объема опухоли и предстательной железы в целом, а также улучшение функциональных параметров мочеиспускания вследствие этого, играет важнейшую роль перед проведением лучевой терапии, так как позволяет уменьшить поля облучения предстательной железы и провести лучевую терапию в тех случаях, когда изначально лучевая терапия была противопоказана.

Цель исследования – оценка безопасности и непосредственной эффективности неoadъювантной гормонотерапии при РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования без отдаленных метастазов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 33 пациента, которым в качестве I этапа лечения проведена комбинированная химиогормональная терапия в объеме 4 курсов доцетаксела внутривенно капельно в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед. в комбинации с андрогендепривационной терапией агонистами или антагонистами ЛГРГ до выполнения радикальной лучевой терапии (сочетанной или дистанционной).

Критерии включения в исследование:

- мужчины в возрасте ≥ 18 , но < 80 лет;
- впервые диагностированный гормоночувствительный рак предстательной железы высокого или очень высокого риска прогрессирования (cT2c-4N+ и/или уровень простатспецифического антигена (ПСА) ≥ 20 нг/мл и/или сумма баллов по шкале Глисона 7 или 8–10);
- гистологически подтвержденный диагноз аденокарциномы;
- отсутствие в анамнезе специфического противоопухолевого лечения;
- общее состояние по шкале ECOG-0–2;
- гематологические показатели: гемоглобин > 90 г/л; число тромбоцитов $> 100\,000$ в 1 мкл;
- клиренс креатинина > 60 мл/мин (по формуле Кокрофта);
- биохимические показатели функции печени не более 2,5-кратного превышения нормы.

Критерии исключения:

- наличие висцеральных метастазов;
- наличие костных метастазов;
- предшествующая специфическая противоопухолевая терапия;
- активный вирусный гепатит, острое или хроническое заболевание печени;
- выраженная сопутствующая патология;
- периферическая нейропатия > 2 -й степени.

В исследование включены пациенты в возрасте от 43 до 75 лет на момент начала лечения. Средний возраст составил $61,94 \pm 7,15$ лет. Локальная стадия опухолевого процесса составила: у одного пациента (3 % от общего числа) – T2b, у четырех пациентов (12,1 %) – T2c, у 8 пациентов (24,24 %) – T3a, у 18 (54,54 %) – T3b, у 2 (6 %) – T4. У 9 пациентов были обнаружены метастазы в регионарные лимфатические узлы по данным обследования (МРТ, СКТ), у 24 пациентов метастазов не выявлено. В соответствии с критериями NCCN, 12 пациентов (36,36 %) относились к высокому риску прогрессирования, 21 (63,63 %) – к очень высокому риску.

По результатам биопсии гистологическая градация составила: у 3 пациентов (9,1 %) – сумма Глисона 6 баллов (3 + 3), у 6 (18,1 %) – 7 баллов (3 + 4), у 4 (12,1 %) – 7 баллов (4 + 3), у 12 (36,4 %) – 8 баллов (4 + 4), у 6 (18,1 %) – 9 баллов (4 + 5), у 2 (6 %) – 10 баллов (5 + 5).

В соответствии с классификацией ISUP 3 пациента относились к 1-й группе, 6 – к 2-й группе, 4 – к 3-й группе, 12 – к 4-й группе, 8 – к 5-й группе.

У 5 пациентов болезнь носила локализованный в предстательной железе характер (T2), у 28 – местнораспространенный (T3a-T4 или N1).

Всем пациентам проведена неoadъювантная гормонотерапия: 16 пациентам – с применением антагонистов ЛГРГ (дегареликс), 17 – с применением агонистов ЛГРГ (гозерелин/лейпрорелин/трипторелин). Одному пациенту проведено 2 цикла химиотерапии, от дальнейшего проведения химиотерапии он отказался; 27 пациентам – 4 цикла химиотерапии в соответствии с планом, четырем пациентам – 6 циклов химиотерапии (продлена по месту жительства).

Исходный уровень ПСА до начала лечения составил в среднем $79,67 \pm 74,2$ (1,8–300,7) нг/мл. Медиана объема предстательной железы до лечения – 44 см³ (19–96 см³).

Три пациента имели хроническую задержку мочеиспускания на момент начала лечения, пациентам была выполнена эпицистостомия для отведения мочи.

Все пациенты, включенные в исследование, перед проведением лекарственного лечения и в дальнейшем лучевой терапии проходили обследование, которое включало в себя сбор анамнеза, физикальный осмотр, исследование лабораторных показателей (клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование свертывающей системы крови, уровень ПСА), электрокардиографию, эхокардиографию, эзофагогастродуоденоскопию.

Все больные были обследованы на разных этапах лечения: перед началом лечения и после проведения неoadъювантного лекарственного лечения. С целью оценки отдаленного метастазирования РПЖ были выполнены: рентгенография или компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, магнитно-

резонансная томография органов малого таза, КТ или УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, скintiграфия костей скелета. В качестве обследования для оценки динамики на фоне лечения пациентам выполнялось МРТ органов малого таза и УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Анализ крови с исследованием уровня ПСА выполнялся перед началом лечения, во время химиотерапии (перед каждым курсом) и после ее завершения. Для оценки токсичности (гематологической, гастроинтестинальной) проводились общеклинические и биохимический анализы крови перед каждым курсом лечения и после завершения неoadъювантной терапии. При оценке токсичности используемой схемы неoadъювантной терапии использовалась шкала CTC-NCIC (Clinical Trial Centre National Cancer Institute Canada).

В 2017 г. нами выполнен и опубликован обзор литературы с целью выявления перспективных методов лечения локализованного рака предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования и МРРПЖ [14]. В результате дальнейших исследований нами разработан и запатентован способ комплексного гормонохимиолучевого лечения данной когорты пациентов [15].

По разработанной методике проводится неoadъювантная гормонохимиотерапия по схеме: доцетаксел в дозе 75 мг/м² внутривенно 1 раз в 21 день, всего запланировано 4 введения, и гормональный препарат – агонисты или антагонист ЛГРГ. После окончания неoadъювантной гормонохимиотерапии проводится

сочетанная лучевая терапия: 22–23 сеанса по 2 Гр до СОД 44–46 Гр – дистанционная лучевая терапия на область предстательной железы с возможным облучением зон регионарного лимфооттока при наличии признаков поражения лимфатических узлов и через 2–3 недели – высокомогущностная внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия) Ir192 – РОД 15 Гр; далее продолжается гормональная терапия до общей длительности 24 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комбинированная неoadъювантная химиогормональная терапия проведена 33 пациентам. Всего проведено 134 курса лекарственного лечения препаратом доцетаксел в стандартной дозе 75 мг/м² в 1-й день 21-дневного цикла в комбинации с агонистами или антагонистами ЛГРГ. Отмечена удовлетворительная переносимость использованного режима лекарственной неoadъювантной терапии.

Нежелательные явления в большинстве случаев не превышали I–II степени и ни в одном случае не явились причиной прекращения лечения. Перенос сроков очередного курса потребовался у 2 (6,1 %) пациентов в связи с печеночной токсичностью 3-й степени и выявленной пневмонией на фоне нейтропении соответственно. У 11 (33,3 %) пациентов явлений токсичности не отмечено. Основными проявлениями нежелательных реакций явились: гематологические проявления у 12 (36,36 %) и гастроинтестинальные нарушения у 4 (12 %) пациентов, однако они не пре-

Таблица. Нежелательные реакции при проведении неoadъювантной гормонохимиотерапии
Table. Undesirable reactions during neoadjuvant hormone therapy

Виды токсичности / Toxicity type	Степень / Grade	
	I–II ст. / gr. I–II	III–IV ст. / gr. III–IV
Гематологическая / Hematological		
Анемия / Anemia	9	3
Лейкопения / Leukopenia	3	0
Нейтропения / Neutropenia	5	3
Тромбоцитопения / Thrombocytopenia	5	3
	1	0
Гастроинтестинальная / Gastrointestinal	4	0
Стоматит / Stomatitis	2	0
Диарея / Diarrhea	4	0
Печеночная / Hepatic	6	1
Повышение АЛТ, АСТ / Increase in AST, ALT levels	6	1
Неврологическая / Neurological	6	0
Полинейропатия / Polyneuropathy	6	0
Инфекционная / Infectious	1	0
Пневмония / Pneumonia	1	0

вышали I–II степени в 81,2 % случаев. Гематологическая токсичность III степени наблюдалась у 3 (9,1 %) пациентов (нейтро- и лейкопения). Гастроинтестинальная токсичность III степени зафиксирована у 1 (3 %) пациента и была представлена повышением печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ)) после 1-го курса химиотерапии, купирована при помощи гепатопротекторов и в дальнейшем не повторялась.

Данные о подробной классификации и степени выраженности нежелательных явлений представлены в таблице. Наиболее часто фиксировалась лейкопения, в том числе значимых степеней. При развитии первого эпизода нейтропении III–IV степеней, требовавшего лечебного применения колониестимулирующих факторов (Г-КСФ), в последующем препараты данной группы назначались с профилактической целью при каждом цикле лечения. Такое профилактическое применение КСФ с 3-го дня лечебного цикла потребовалось 8 пациентам (24,24 %). Фебрильной нейтропении не отмечено ни у одного пациента. У 6 пациентов (18,1 %) развились явления полинейропатии, не превышавшие II степени. Побочные эффекты, связанные с применением гормональной терапии агонистами или антагонистами ЛГРГ отмечены у 26 (78,8 %) пациентов. Наиболее часто встречались приливы – у 22 (66,6 %) пациентов, у 4 (12,2 %) мужчин отмечена повышенная потливость. Сердечно-сосудистые изменения отмечены у 5 пациентов (15,1 %), проявлявшиеся в нестабильности уровня артериального давления, который удалось купировать медикаментозно. После коррекции антигипертензивной терапии у всех пациентов удалось добиться нормализации АД.

Удовлетворительная переносимость и достаточно высокий уровень качества жизни позволили провести всем пациентам полный запланированный объем лекарственного лечения, отмены препаратов или

снижения дозировок не потребовалось за исключением единственного случая, когда пациент отказался от продолжения лечения после проведения двух циклов химиотерапии.

Медиана уровня ПСА после проведенной неoadъювантной терапии составила 1,45 нг/мл (0,01–6,88 нг/мл). Таким образом, отмечен выраженный ответ по уровню ПСА, у всех пациентов удалось добиться значимого снижения уровня ПСА, не ответивших на лечение пациентов не отмечено вовсе.

Медиана объема предстательной железы после неoadъювантной терапии составила 25 см³ (14–68 см³) – таким образом, за время проведенного лечения удалось добиться уменьшения объема железы в 2 раза, что благоприятно влияло в дальнейшем на возможность проведения радикального курса лучевой терапии.

У всех пациентов с задержкой мочеиспускания до начала лечения удалось достичь восстановления самостоятельного мочеиспускания с удалением цистостомических дренажей, после чего пациентам выполнена урофлоуметрия, продемонстрировавшая удовлетворительные параметры мочеиспускания, что позволило провести радикальное лучевое лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неoadъювантная гормонохимиотерапия в нашем исследовании продемонстрировала высокую эффективность в отношении снижения уровня ПСА, объема предстательной железы, улучшения функциональных показателей мочеиспускания, что позволило в дальнейшем провести пациентам радикальный курс сочетанной лучевой терапии. Токсичность оказалась приемлемой, нежелательные явления в большинстве случаев не превышали II степени и не явились причиной прекращения лечения, при этом уровень качества жизни пациентов оставался достаточно высоким.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021, 252 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>. Дата обращения: 10.05.2023.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021, 239 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/10/pomoshh-2020-el-versiya.pdf>. Дата обращения: 10.05.2023.
3. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer version 4.2022. Доступно по: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Дата обращения: 10.05.2023.
4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. Доступно по: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>. Дата обращения: 10.05.2023.

5. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, Assikis V, Petros JA. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer*. 2006;106(12):2603–2609. <https://doi.org/10.1002/cncr.21926>
6. Stranne J, Brasso K, Brennhovd B, Johansson E, Jäderling F, Kouri M, et al. SPCG-15: a prospective randomized study comparing primary radical prostatectomy and primary radiotherapy plus androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer. *Scand J Urol*. 2018 Oct-Dec;52(5-6):313–320. <https://doi.org/10.1080/21681805.2018.1520295>
7. Dumont C, Baciarello G, Bosset PO, Lavaud P, Colomba E, Massard C, et al. Long-term Castration-related Outcomes in Patients With High-risk Localized Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel and Estramustine in the UNICANCER GETUG-12 Trial. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Dec;18(6):444–451. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2020.03.017>
8. Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, Gomella LG, Amin MB, Purdy J, et al. Effect of Chemotherapy With Docetaxel With Androgen Suppression and Radiotherapy for Localized High-Risk Prostate Cancer: The Randomized Phase III NRG Oncology RTOG 0521 Trial. *J Clin Oncol*. 2019 May 10;37(14):1159–1168. <https://doi.org/10.1200/jco.18.02158>. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2021 Jun 10;39(17):1949.
9. Thalgott M, Horn T, Heck MM, Maurer T, Eiber M, Retz M, et al. Long-term results of a phase II study with neoadjuvant docetaxel chemotherapy and complete androgen blockade in locally advanced and high-risk prostate cancer. *J Hematol Oncol*. 2014 Mar 5;7:20. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-7-20>
10. Dreicer R, Magi-Galluzzi C, Zhou M, Rothaermel J, Reuther A, Ulchaker J, et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology*. 2004 Jun;63(6):1138–1142. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.01.040>
11. Magi-Galluzzi C, Zhou M, Reuther AM, Dreicer R, Klein EA. Neoadjuvant docetaxel treatment for locally advanced prostate cancer: a clinicopathologic study. *Cancer*. 2007 Sep 15;110(6):1248–1254. <https://doi.org/10.1002/cncr.22897>
12. Vuky J, Porter C, Isacson C, Vaughan M, Kozlowski P, Picozzi V, Corman J. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel and gefitinib followed by radical prostatectomy in patients with high-risk, locally advanced prostate cancer. *Cancer*. 2009 Feb 15;115(4):784–791. <https://doi.org/10.1002/cncr.24092>
13. Zhao B, Yerram NK, Gao T, Dreicer R, Klein EA. Long-term survival of patients with locally advanced prostate cancer managed with neoadjuvant docetaxel and radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2015 Apr;33(4):164.e19–23. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.01.001>
14. Каприн А. Д., Троянов А. В., Иванов С. А., Карякин О.Б. Комплексное гормоно-химио-лучевое лечение больных нематастическим раком предстательной железы группы высокого и очень высокого риска прогрессирования. *Онкоурология*. 2017;13(1):101–111. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-1-101-111>
15. Троянов А. В., Карякин О. Б., Бирюков В. А., Гуменецкая Ю. В. Способ комплексного гормонохимиолучевого лечения локализованного или местно-распространенного рака предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования. Патент на изобретение RU 2716942 C2, 17.03.2020. Заявка № 2019127438 от 30.08.2019. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42588867>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021, 252 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>. Accessed: 10.05.2023.
2. The state of oncological care for the Russian population in 2020. Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021, 239 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/10/pomoshh-2020-el.-versiya.pdf>. Accessed: 10.05.2023.
3. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer version 4.2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Accessed: 10.05.2023.
4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>. Accessed: 10.05.2023.
5. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, Assikis V, Petros JA. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer*. 2006;106(12):2603–2609. <https://doi.org/10.1002/cncr.21926>
6. Stranne J, Brasso K, Brennhovd B, Johansson E, Jäderling F, Kouri M, et al. SPCG-15: a prospective randomized study comparing primary radical prostatectomy and primary radiotherapy plus androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer. *Scand J Urol*. 2018 Oct-Dec;52(5-6):313–320. <https://doi.org/10.1080/21681805.2018.1520295>
7. Dumont C, Baciarello G, Bosset PO, Lavaud P, Colomba E, Massard C, et al. Long-term Castration-related Outcomes in Patients With High-risk Localized Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel and Estramustine in the UNICANCER GETUG-12 Trial. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Dec;18(6):444–451. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2020.03.017>

8. Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, Gomella LG, Amin MB, Purdy J, et al. Effect of Chemotherapy With Docetaxel With Androgen Suppression and Radiotherapy for Localized High-Risk Prostate Cancer: The Randomized Phase III NRG Oncology RTOG 0521 Trial. *J Clin Oncol*. 2019 May 10;37(14):1159–1168. <https://doi.org/10.1200/jco.18.02158>. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2021 Jun 10;39(17):1949.
9. Thalgott M, Horn T, Heck MM, Maurer T, Eiber M, Retz M, et al. Long-term results of a phase II study with neoadjuvant docetaxel chemotherapy and complete androgen blockade in locally advanced and high-risk prostate cancer. *J Hematol Oncol*. 2014 Mar 5;7:20. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-7-20>
10. Dreicer R, Magi-Galluzzi C, Zhou M, Rothaermel J, Reuther A, Ulchaker J, et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology*. 2004 Jun;63(6):1138–1142. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.01.040>
11. Magi-Galluzzi C, Zhou M, Reuther AM, Dreicer R, Klein EA. Neoadjuvant docetaxel treatment for locally advanced prostate cancer: a clinicopathologic study. *Cancer*. 2007 Sep 15;110(6):1248–1254. <https://doi.org/10.1002/cncr.22897>
12. Vuky J, Porter C, Isacson C, Vaughan M, Kozlowski P, Picozzi V, Corman J. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel and gefitinib followed by radical prostatectomy in patients with high-risk, locally advanced prostate cancer. *Cancer*. 2009 Feb 15;115(4):784–791. <https://doi.org/10.1002/cncr.24092>
13. Zhao B, Yerram NK, Gao T, Dreicer R, Klein EA. Long-term survival of patients with locally advanced prostate cancer managed with neoadjuvant docetaxel and radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2015 Apr;33(4):164.e19–23. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.01.001>
14. Kaprin AD, Troyanov AV, Ivanov SA, Karyakin OV. Combined chemohormonalradiation treatment of high and very-high-risk non-metastatic prostate cancer. *Cancer Urology*. 2017;13(1):101–111. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-1-101-111>
15. Troyanov AV, Karyakin OB, Biryukov VA, Gumenetskaya YV. Method for complex hormone-chemoradiation treatment of localized or locally advanced prostate cancer of high and very high risk of progressing. Patent for invention RU 2716942 C2, 17.03.2020. Application № 2019127438 - 30.08.2019. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42588867>

Информация об авторах:

Троянов Алексей Владимирович ✉ – врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-5365>, SPIN: 4504-1800, AuthorID: 905540, Scopus Author ID: 57193874423, ResearcherID: A-6447-2017

Бирюков Виталий Александрович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3385-3603>, SPIN: 3167-0076, AuthorID: 746560, Scopus Author ID: 56699659300

Заборский Иван Николаевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>, SPIN: 2445-5967, AuthorID: 904809, Scopus Author ID: 57208279369

Чайков Владимир Сергеевич – научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8711-4937>, SPIN: 2612-7198, AuthorID: 777828, Scopus Author ID: 57209848725

Дементьев Иван Олегович – младший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2780-9822>, SPIN: 3611-1085, AuthorID: 1120221

Щукина Елизавета Олеговна – врач-онколог, аспирант отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5431-8696>, SPIN: 1663-1952, AuthorID: 1166889, Scopus Author ID: 57224006812

Карякин Олег Борисович – д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>, SPIN: 1486-9379, AuthorID: 339511, Scopus Author ID: 6506147764

Information about authors:

Alexey V. Troyanov ✉ – MD, oncologist of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Prostate Cancer Brachytherapy Group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-5365>, SPIN: 4504-1800, AuthorID: 905540, Scopus Author ID: 57193874423, ResearcherID: A-6447-2017

Vitaliy A. Biryukov – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Prostate Cancer Brachytherapy Group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3385-3603>, SPIN: 3167-0076, AuthorID: 746560, Scopus Author ID: 56699659300

Ivan N. Zaborsky – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Prostate Cancer Brachytherapy Group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>, SPIN: 2445-5967, AuthorID: 904809, Scopus Author ID: 57208279369

Vladimir S. Chaykov – Researcher at the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Prostate Cancer Brachytherapy Group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8711-4937>, SPIN: 2612-7198, AuthorID: 777828, Scopus Author ID: 57209848725

Ivan O. Dementev – Junior Researcher at the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Prostate Cancer Brachytherapy Group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2780-9822>, SPIN: 3611-1085, AuthorID: 1120221

Elizaveta O. Shchukina – MD, oncologist, PhD student of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Prostate Cancer Brachytherapy Group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5431-8696>, SPIN: 1663-1952, AuthorID: 1166889, Scopus Author ID: 57224006812

Oleg B. Karyakin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Prostate Cancer Brachytherapy Group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>, SPIN: 1486-9379, AuthorID: 339511, Scopus Author ID: 6506147764

Вклад авторов:

Троянов А. В. – написание рукописи, разработка дизайна исследования;

Бирюков В. А. – разработка дизайна исследования;

Заборский И. Н. – обзор литературы;

Чайков В. С. – обзор литературы;

Дементьев И. О. – систематизация данных, обзор литературы;

Шукина Е. О. – обзор литературы;

Карякин О. Б. – научное редактирование.

Contribution of the authors:

Troyanov A. V. – writing the manuscript, study design;

Biryukov V. A. – study design;

Zaborsky I. N. – literature analysis;

Chaykov V. S. – literature analysis;

Dementev I. O. – data management, literature analysis;

Shchukina E. O. – literature analysis;

Karyakin O. B. – scientific editing.



МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТАЗОВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. В. Асташов, Н. Г. Кульченко✉

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация
✉ kle-kni@mail.ru

Резюме

Цель. Выявление структурно-функциональных изменений в тазовых лимфатических узлах при экспериментальном метастатическом раке предстательной железы.

Материалы и методы. В исследование было включено 30 мышей-самцов в возрасте 3 мес. Все животные ($n = 30$) были разделены на 2 группы. В первую группу (основная, $n = 20$) были включены мыши, которым была создана модель метастатического рака предстательной железы путем перевивки опухоли Эрлиха в паренхиму предстательной железы. Эти животные были дополнительно разделены на две равные подгруппы: 1а ($n = 10$) – мыши были выведены из эксперимента на 7-е сутки; 1б ($n = 10$) – мыши были выведены из эксперимента на 18-е сутки. Во вторую группу ($n = 10$) были включены мыши, с которыми манипуляции не производились, они составили контрольную группу. После окончания эксперимента с помощью световой микроскопии проводился морфологический анализ предстательной железы и регионарных (тазовых) лимфатических узлов у мышей обеих групп. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При сравнении в контрольной группой у мышей группы 1а и 1б паренхима предстательной железы была практически полностью замещена атипичными клетками, что демонстрирует наличие неопластических процессов в предстательной железе. У мышей группы 1а количество тазовых лимфоузлов было в 1,9 раз больше, а у животных 1б группы этот показатель был выше в 2,7 раз по сравнению с второй группой ($p < 0,01$). У животных первой группы доля тучных клеток в тазовых лимфатических узлах увеличилась на 121 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). При этом мы выявили прямую зависимость тучных клеток с количеством опухолевых клеток и иммунобластов в мозговых синусах, что свидетельствует об участии тканевых базофилов в метастазировании опухоли. Так же мы зафиксировали достоверное увеличение площади мозговых синусов регионарных лимфатических узлов у животных групп 1а на 12,4 % ($p < 0,05$) и 1б на 20,2 % ($p < 0,01$) на фоне увеличения количества тучных клеток в этой зоне по сравнению с контрольной группой, что указывает на возможное участие тучных клеток в лимфангиогенезе.

Заключение. Тучные клетки потенциально могут играть определенную роль в развитии злокачественных новообразований предстательной железы. Количество тучных клеток увеличивается в тазовых лимфоузлах у животных с созданной моделью метастатического рака предстательной железы. Полученная прямая зависимость увеличения количества тучных клеток и рост числа опухолевых клеток с иммунобластами позволяет предположить, участие тканевых базофилов в распространении метастазов. Можно считать, что инфильтрация тучными клетками лимфатических узлов может коррелировать с плохим прогнозом развития рака предстательной железы, так как эти гранулоциты способствуют метастазированию опухоли.

Ключевые слова:

тучные клетки, рак предстательной железы, тазовые лимфатические узлы, метастазы в регионарные лимфоузлы, ангиогенез

Для цитирования: Асташов В. В., Кульченко Н. Г. Морфометрические показатели тазовых лимфатических узлов при экспериментальном метастатическом раке предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(2): 40-49. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-4>, EDN: TDFHIL

Для корреспонденции: Кульченко Нина Геннадьевна – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, доцент кафедры анатомии человека Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник Научно-образовательного ресурсного центра инновационных технологий иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
E-mail: kle-kni@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Соблюдение этических стандартов: при работе с животными соблюдались этические принципы, установленные Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986). Основные правила содержания и ухода за экспериментальными животными соответствовали нормативам, определенным в приказе Минздрава России №199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 02.03.2023; одобрена после рецензирования 22.05.2023; принята к публикации 23.05.2023.

MORPHOMETRIC PARAMETERS OF PELVIC LYMPH NODES IN EXPERIMENTAL METASTATIC PROSTATE CANCER

V. V. Astashov, N. G. Kulchenko✉

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

✉ kle-kni@mail.ru

Abstract

The study purpose. Identification of structural and functional changes in pelvic lymph nodes in experimental metastatic prostate cancer.

Materials and methods. The study included 30 male mice aged 3 months. All animals ($n = 30$) were divided into 2 groups. The first group (the main one, $n = 20$) included mice that had a model of metastatic prostate cancer created by transplanting an Ehrlich tumor into the prostate parenchyma. These animals were further divided into two equal subgroups: 1a ($n = 10$) – mice were withdrawn from the experiment on day 7; 1b ($n = 10$) – mice were withdrawn from the experiment on day 18. The second group ($n = 10$) included mice that were not manipulated, they made up the control group. After the end of the experiment, morphological analysis of the prostate gland and regional (pelvic) lymph nodes in mice of both groups was performed using light microscopy. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 8.0 software package. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. When compared to the control group the mice of groups 1a and 1b, the prostate parenchyma was almost completely replaced by atypical cells, which demonstrates the presence of neoplastic processes in the prostate gland. In group 1a mice, the number of pelvic lymph nodes was 1.9 times as large, and in group 1b animals, this indicator was 2.7 times higher compared to the second group ($p < 0.01$). In animals of the first group, the proportion of mast cells in the pelvic lymph nodes increased by 121 % compared to the control group ($p < 0.01$). At the same time, we revealed a direct relationship of mast cells with the number of tumor cells and immunoblasts in the medullar sinuses, which indicates the participation of tissue basophils in tumor metastasis. We also recorded a significant increase in the area of the medullar sinuses of regional lymph nodes in animals of groups 1a by 12.4 % ($p < 0.05$) and 1b by 20.2 % ($p < 0.01$) against the background of an increase in the number of mast cells in this zone compared to the control group, which indicates the possible participation of mast cells in lymphangiogenesis.

Conclusion. Mast cells can potentially play a role in the development of malignant neoplasms of the prostate gland. The number of mast cells increases in pelvic lymph nodes in animals with a created model of metastatic prostate cancer. The obtained direct dependence of the increase in the number of mast cells and the increase in the number of tumor cells with immunoblasts suggests the participation of tissue basophils in the spread of metastases. It can be assumed that infiltration of lymph nodes by mast cells may correlate with a poor prognosis of prostate cancer, since these granulocytes contribute to tumor metastasis.

Keywords:

mast cells, prostate cancer, pelvic lymph nodes, metastases to regional lymph nodes, angiogenesis

For citation: Astashov V. V., Kulchenko N. G. Morphometric parameters of pelvic lymph nodes in experimental metastatic prostate cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(2): 40-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-4>, EDN: TDFHIL

For correspondence: Nina G. Kulchenko – Cand. Sci. (Medicine), Urologist, Ultrasound Diagnostics Doctor, Associate Professor at the Department of Human Anatomy, Medical Faculty, RUDN University, Moscow, Russian Federation; Senior Researcher of the Scientific and Educational Resource Center for Innovative Technologies of Immunophenotyping, Digital Spatial Profiling and Ultrastructural Analysis, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
Address: 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation
E-mail: kle-kni@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Compliance with ethical standards: The ethical principles established by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes were met in this study when working with the animals (Strasbourg, 1986). The basic rules for the maintenance and care of experimental animals corresponded to the standards defined in the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 199n dated 01.04.2016 «On approval of the rules of adequate laboratory practice».

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 02.03.2023; approved after reviewing 22.05.2023; accepted for publication 23.05.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием (ЗНО) у лиц мужского пола. Показатели заболеваемости РПЖ демонстрируют тенденцию к ежегодному росту [1]. Так, заболеваемость РПЖ в России в 2020 г. составила 56,2 человека на 100 000 населения, а среднегодовой темп прироста – 4,4 % [2]. Таким образом, РПЖ занимает второе место в структуре ЗНО среди мужчин. Старение населения, изменение образа жизни и структуры питания будет способствовать дальнейшему росту количества заболевших РПЖ и, к 2050 г. уровень заболеваемости РПЖ увеличится в 2,5 раза [3].

Этиология РПЖ сложна и разнообразна. Риск возникновения, данного заболевания может быть связан с возрастом, факторами окружающей среды, наследственностью, уровнем половых гормонов и т.д. В последние годы появились исследования, которые демонстрируют, что хроническое воспаление предстательной железы может быть также фактором возникновения и прогрессирования РПЖ [4]. Известно, что клетки врожденного и приобретенного иммунитета (макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы, Т-лимфоциты) являются стромальными компонентами воспалительного инфильтрата, гиперактивность которых может способствовать канцерогенезу [5].

Ангиогенез, образование новых кровеносных сосудов, является важным процессом для обеспечения растущих злокачественных тканей необходимыми питательными веществами и кислородом. Лимфангиогенез, образование новых лимфатических сосудов, играет важную роль в развитии метастазов. Тучные клетки и макрофаги могут быть важным источником проангиогенных факторов при ЗНО. В зарубежных исследованиях было показано, что тучные клетки продуцируют факторы роста кровеносных (VEGF-A, VEGF-B и FGF-2) [6] и лимфатических (VEGF-C и -D) [7] сосудов. Также известно, что тучные клетки также продуцируют протеолитические ферменты, такие как матриксные металлопротеиназы-2 и -9 и триптазу, которые способствуют инвазии опухолевых клеток в окружающую соединительную ткань [8, 9]. Однако, участие тучных клеток в патогенезе РПЖ до конца не изучено.

Цель исследования: выявление структурно-функциональных изменений в тазовых лимфатических узлах при экспериментальном метастатическом раке предстательной железы

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены трехмесячные мыши-самцы СВА. Все животные ($n = 30$) были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 20$) были вклю-

чены мыши, которым была создана модель развития злокачественного процесса в предстательной железе – основная группа наблюдения. В зависимости от сроков выведения животных из наблюдения мыши этой группы были разделены на две подгруппы: 1а ($n = 10$) – мыши были выведены из эксперимента на 7-е сутки, 1б ($n = 10$) – мыши были выведены из эксперимента на 18-е сутки. Во 2-ю группу ($n = 10$) были включены мыши, с которыми манипуляции не производились – контрольная группа.

Мы создавали модель метастатического РПЖ путем перевивки асцитной опухоли Эрлиха в паренхиму предстательной железы. Манипуляции с мышами проводились под наркозом. После перевивки опухоли большая часть животных находилась под наблюдением 18 дней. После окончания эксперимента (животных выводили из эксперимента путем декапитации) проводился морфологический анализ предстательной железы и регионарных лимфатических узлов (тазовых) у мышей обеих групп. Извлеченный материал мы фиксировали в растворе по Теллесницкому. После стандартной гистологической проводки гистологические срезы окрашивали гематоксилином и азур II-эозином. Световая микроскопия проводилась на световых микроскопах (Leica (Германия)), МБС-10.

В изучении гистологических срезов тазовых лимфатических узлов оценивались следующие структуры: краевой и мозговой синусы, лимфоидные узелки, корковое и мозговое вещество. Так же мы рассчиты-

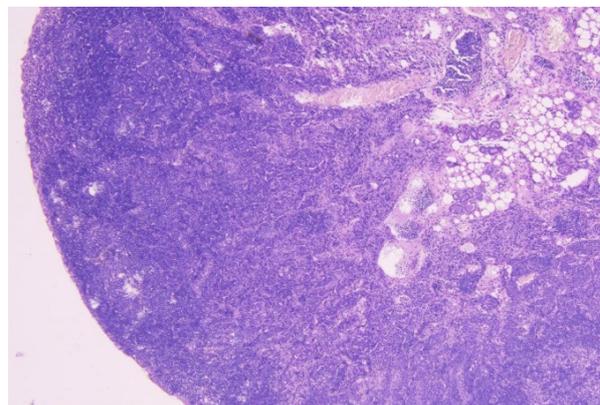


Рис. 1. Лимфатический узел животного группы 1б. Окраска гематоксилин и эозин, ув. х 40. Изменение соотношения размеров коркового и мозгового вещества, увеличение лейкоцитарной инфильтрации мозговых тяжей, инфильтрация иммунобластами герминативного центра вторичных лимфоидных узелков.

Fig. 1. Lymph node of animal group 1b. Hematoxylin and Eosin staining was applied, with magnification x 40. A change in the ratio of the size of the cortex and medulla, an increase in leukocyte infiltration of medullar cords, infiltration by immunoblasts of the germinal center of secondary lymphoid nodules.

вали относительную площадь коркового и мозгового вещества, подсчитывали абсолютное количество иммунобластов, тучных клеток и лимфоцитов в лимфатических узлах.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0. Сравнение количественных данных в группах проводили с использованием t-критерия Стьюдента и Манна-Уитни. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего, за уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У мышей группы 1а и 1б паренхима предстательной железы была практически полностью замещена атипичными, опухолевыми клетками, что демонстрирует наличие неопластических процессов в предстательной железе. У мышей 1б группы в оставшихся скудных участках стромы наблюдалась интенсивная лейкоцитарная инфильтрация. У мышей второй груп-

пы мы не выявили существенных изменений в морфологии простаты и признаков ЗНО при сравнении с животными 1-й группы.

У мышей контрольной группы количество тазовых лимфоузлов составило $3,2 \pm 1,4$ и этот показатель значительно отличался в группах 1а и 1б: $6,1 \pm 2,2$ и $8,9 \pm 2,8$ соответственно ($p < 0,01$). Площадь лимфатического узла у животных подгруппы 1а составила в среднем $118,7 \pm 12,5$ мкм², в подгруппе 1б – $122,9 \pm 14,1$ мкм², а у животных второй группы – $114,2 \pm 9,4$ мкм² ($p > 0,05$). У животных основной группы в тазовых лимфатических узлах мы выявили качественные изменения в корковом веществе в виде уменьшения вторичных лимфоидных узелков и инфильтрации опухолевыми клетками светлого центра данных структур (рис. 1). Так же мы зафиксировали отсутствие выраженной границы между кортикальной и паракортикальными зонами. Количественное соотношение основных морфологических структур лимфатических узлов всех групп наблюдения представлено на рисунке 2. Так, площадь коркового вещества существенно не отличалась в первой и второй

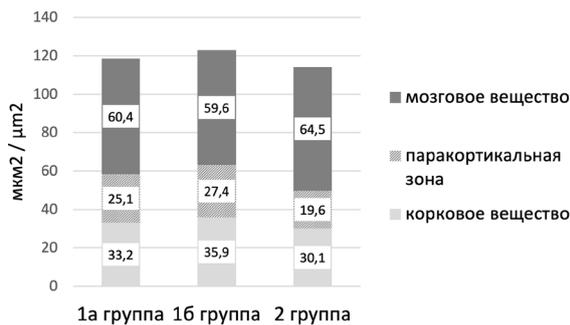


Рис. 2. Площадь основных морфологических структур лимфатических узлов у наблюдаемых групп животных.

Fig. 2. The area of the main morphological structures of lymph nodes in the observed groups of animals.

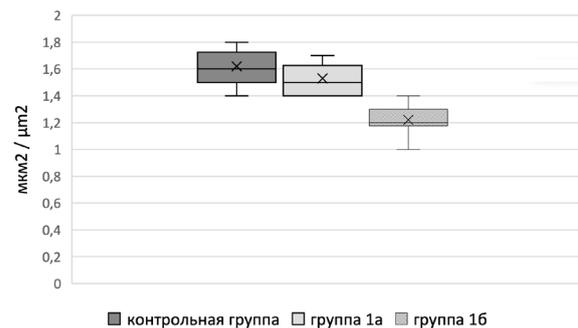


Рис. 3. Площадь герминативного центра вторичных лимфоидных узелков.

Fig. 3. The area of the germinal center of secondary lymphoid nodules.

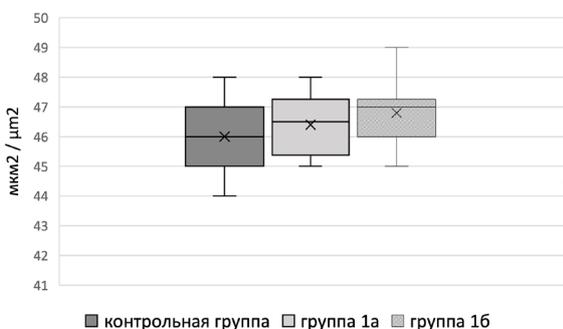


Рис. 4. Площадь мозговых тяжей тазовых лимфатических узлов.

Fig. 4. The area of the medullar cords of the pelvic lymph nodes.

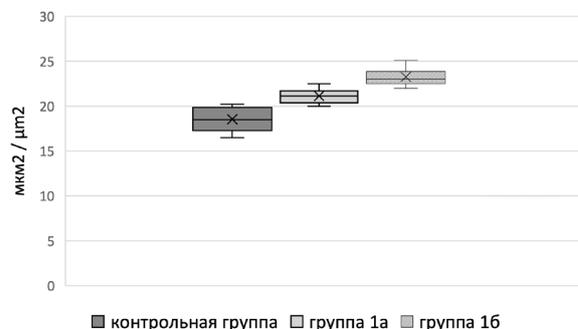


Рис. 5. Площадь мозговых синусов тазовых лимфатических узлов.

Fig. 5. The area of the medullar sinuses of the pelvic lymph nodes.

группах ($p > 0,05$). Однако, мы зафиксировали значительное уменьшение площади паракортикальной зоны в группе 1б по сравнению с контрольной на $7,8 \pm 1,1$ мкм².

Площадь герминативного центра вторичных лимфоидных узлов (рис. 3) значительно не отличалась между подгруппой 1а и группой 2: $1,5 \pm 0,1$ и $1,6 \pm 0,2$ мкм² соответственно ($p > 0,05$). Однако данный

показатель существенно отличался в подгруппе 1б, в которой площадь герминативного центра вторичных лимфоидных узлов была меньше на $0,3 \pm 0,4$ мкм² и на $0,4 \pm 0,2$ мкм² по сравнению с мышами подгруппы 1а и группы 2 соответственно ($p < 0,05$).

Площадь мозговых тяжей тазовых лимфатических узлов (рис. 4) значительно не отличалась между подгруппами 1а, 1б и группой 2 ($p > 0,05$).

Таблица. Результаты оценки количества клеток в основных структурно-функциональных зонах тазовых лимфоузлов животных первой и второй групп
Table. The results of the assessment of the number of cells in the main structural and functional zones of pelvic lymph nodes of the first and second group animals

Группы животных / Animal groups	Структурно- функциональные зоны тазовых лимфоузлов / Structural and functional zones of pelvic lymph nodes	Состав клеток в тазовых лимфатических узлах / The content of cells in the pelvic lymph nodes				
		Тучные клетки, абс. / в 1 мкм ² / Mast cells, abs. / μm^2	Иммунобласты, абс. / в 1 мкм ² / Immune blasts, abs. / μm^2	Лимфоциты, абс. / в 1 мкм ² / Lymphocytes, abs. / μm^2	Опухолевые клетки абс. / в 1 мкм ² / Tumor cells, abs. / μm^2	
Основная группа / Main group	1а подгруппа / Subgroup 1a	Герминативный центр вторичных лимфоидных узлов / Germinative center of secondary lymphoid nodules	Отсутствуют / Absent	$10,4 \pm 0,48^*$	$52,7 \pm 0,61$	$69,1 \pm 14,8$
		Мозговые тяжи / Medullar cords	Отсутствуют / Absent	$6,34 \pm 0,37^*$	$24,1 \pm 0,79$	$41,5 \pm 9,7$
		Мозговые синусы / Medullar sinuses	$0,39 \pm 0,17^*$	$1,86 \pm 0,14$	$33,6 \pm 1,4^*$	$38,2 \pm 10,5$
	1б подгруппа / Subgroup 1b	Герминативный центр вторичных лимфоидных узлов / Germinative center of secondary lymphoid nodules	Отсутствуют / Absent	$11,6 \pm 0,54^{**}$	$56,6 \pm 1,19$	$84,2 \pm 16,9^{***}$
		Мозговые тяжи / Medullar cords	Отсутствуют / Absent	$8,81 \pm 0,42^{**}$. ***	$27,6 \pm 1,05^*$	$54,7 \pm 11,8^{***}$
		Мозговые синусы / Medullar sinuses	$0,42 \pm 0,2^{**}$, ***	$2,93 \pm 0,23^{**}$. ***	$38,06 \pm 1,1^{**}$	$47,2 \pm 15,4^{***}$
Контрольная Группа / Control group	Герминативный центр вторичных лимфоидных узлов / Germinative center of secondary lymphoid nodules	Отсутствуют / Absent	$1,8 \pm 0,36$	$64,5 \pm 0,75$	Отсутствуют / Absent	
	Мозговые тяжи / Medullar cords	Отсутствуют / Absent	$0,8 \pm 0,2$	$21,0 \pm 0,72$	Отсутствуют / Absent	
	Мозговые синусы / Medullar sinuses	$0,19 \pm 0,12$	Отсутствуют	$23,0 \pm 0,8$	Отсутствуют / Absent	

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении подгруппы 1а с контрольной группой животных; ** $p < 0,05$ при сравнении подгруппы 1б с контрольной группой животных; *** $p < 0,05$ при сравнении подгруппы 1б с подгруппой 1а.

Note: * $p < 0.05$ when comparing subgroup 1a with the control group of animals; ** $p < 0.05$ when comparing subgroup 1b with the control group of animals; *** $p < 0.05$ when comparing subgroup 1b with subgroup 1a.

Площадь мозговых синусов тазовых лимфатических узлов (рис. 5) напротив значительно отличалась между группами наблюдения и была больше в подгруппе 1а на $2,6 \pm 0,7$ мкм², в подгруппе 1б на $4,7 \pm 0,6$ мкм² по сравнению с интактными мышами ($p < 0,05$).

Клеточный состав коркового и мозгового вещества лимфоузлов отличался между группами (табл. 1). Количество иммунобластов в герминативных центрах вторичных лимфоидных узелков коркового вещества в первой группе было больше почти в шесть раз по сравнению со второй ($p < 0,05$), что свидетельствует об их метастатическом поражении. Количество лимфоцитов в этой зоне лимфатических узлов значительно не отличалось между группами ($p > 0,05$). Однако, в подгруппе 1а количество иммуноцитов было меньше, чем в подгруппе 1б, что можно расценивать как иммунорезистентность у животных. Наибольшее количество лимфоцитов в мозговых тяжах лимфатических узлов мы наблюдали у животных подгруппы 1б – $27,6 \pm 1,05$ в 1 мкм². Этот показатель значительно отличался при сравнении с контрольной группой и был выше на 24 % ($p < 0,05$).

У интактных мышей тучные клетки присутствовали в небольшом количестве в мозговых синусах (таблица). Однако, их количество в этой области повышается почти в два раза у животных подгруппы 1а ($p < 0,05$) и в 2,2 раза в подгруппе 2б ($p < 0,01$). Учитывая, что у мышей основной группы площадь мозговых синусов тазовых лимфатических узлов была значительно выше, то можно утверждать, что тучные клетки могут способствовать лимфангиогенезу. Так же мы зафиксировали прямую зависимость тучных клеток с количеством опухолевых клеток и иммунобластов, что свидетельствует об участии тканевых базофилов в канцерогенезе предстательной железы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возникновение и прогрессирование ЗНО представляют собой многоступенчатый процесс, характеризующийся накоплением различного количества генетических и эпигенетических факторов [10]. Обычно иммунная система организма распознает и устраняет постоянно образующиеся мутантные клетки. Однако нарушения в иммунной системе способствуют развитию опухоли и проникновению иммунорезистентных раковых клеток в сосудистое русло [11]. Поэтому клеточный состав микроокружения (лимфоциты, фибробласты, макрофаги, тучные клетки), кровеносные и лимфатические сосуды и интерстициальный внеклеточный матрикс играют центральную роль в поддержании тканевого гомеостаза и являются барьером для опухолевых клеток [12].

В последнее время стали уделять внимание участию тучных клеток в развитии ЗНО. Тучные клетки

образуют гетерогенную популяцию иммунных клеток [13]. Тучные клетки человека происходят из CD34+, CD117+ плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток, которые образуются в костном мозге [14]. Предшественники тучных клеток попадают в кровотоки и впоследствии завершают свое созревание в соединительной ткани [15]. Тучные клетки зачастую являются клеточными компонентами воспалительного субстрата [16], который может модулировать возникновение и развитие опухоли. Широко известно, что тучные клетки участвуют в аллергических реакциях. Однако, появились сведения, что эти клетки являются основным источником проонкогенных (например, ангиогенных и лимфангиогенных) факторов и противоопухолевых молекул (например, TNF- α и IL-9) [14].

Анализ публикаций зарубежных авторов показал, что тучные клетки участвуют в развитии рака молочной [17] и щитовидной [18] желез, колоректального рака [19]. Тучные клетки и вырабатываемыми ими цитокины могут играть важную роль в опосредованном воспалением онкогенезе посредством регуляции провоспалительных цитокинов и индуцируемых воспалительных ферментов. Исследование Tanaka T. и соавт. показало, что у мышей, лишенных тучных клеток, колоректальный рак развивался реже по сравнению с животными, у которых были признаки колита [19].

Данные Ma Z. F. и соавт. демонстрируют, что тучные клетки могут способствовать пролиферации клеток паренхимы предстательной железы, возникновению эпителиально-мезенхимального перехода, что может способствовать развитию, инвазии и метастазированию РПЖ [20]. Исследование Pereira V. A. и соавт. показало, что триптаза-активные тучные клетки являются доминирующей субпопуляцией клеток при РПЖ, которые больше всего присутствуют на периферии опухоли и в тканях, окружающих ЗНО [21]. Следовательно присутствие тучных клеток способствует ремоделированию ткани и изменению микроокружения опухоли предстательной железы. Шведские ученые продемонстрировали, что увеличение количества тучных клеток на границе с ЗНО связано с ростом опухоли и повышенной ее инвазивности [22]. A. Hempel Sullivan H. и соавт. считают, что увеличение количества тучных клеток может служить биомаркером агрессивности рака и/или рецидива после радикальной простатэктомии [23].

Тучные клетки также являются мощными продуцентами фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), которые могут способствовать ангиогенезу, и матриксной металлопротеиназы 9, которые могут модулировать внеклеточный матрикс и, возможно, способствовать инвазии опухоли [8]. Pittoni P. и соавт. продемонстрировали, что фармакологическое ингибирование кромолином, или генетическое уда-

ление тучных клеток ингибирует рак предстательной железы у мышей [24]. Наше исследование показало, что на момент окончания эксперимента у мышей, которым была создана модель метастатического рака предстательной железы, доля тучных клеток в тазовых лимфатических узлах увеличилась на 121 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). При этом мы выявили прямую зависимость тучных клеток с количеством опухолевых клеток, иммунобластов в мозговых синусах лимфоузлов, что свидетельствует об участии тканевых базофилов в метастазировании опухоли и возможном появлении метастазов в отдаленных лимфатических узлах в дальнейшем.

Итальянские исследователи обнаружили высокую корреляцию между тучными клетками и плотностью сосудов микроциркуляторного русла [25]. Авторы считают, что тучные клетки напрямую влияют на микроокружение опухоли, способствуют ангиогенезу и распространению опухолевых клеток в последующем [25]. Наше исследование показало значительное увеличение площади мозговых синусов тазовых лимфатических узлов у животных подгрупп 1а и 1б на 12,4 % ($p < 0,05$) и 20,2 % ($p < 0,01$) на фоне увеличения количества тучных клеток в этой зоне по

сравнению с контрольной группой, что указывает на возможное участие тучных клеток в лимфангиогенезе. Недостатком данного исследования является малый срок наблюдения за основной группой животных.

Таким образом, появляется все больше экспериментальных и клинических данных, указывающих на то, что тучные клетки и/или их медиаторы являются причиной ЗНО предстательной железы и метастазирования опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование показало значительное увеличение площади мозговых синусов тазовых лимфатических узлов у животных основной группы (с созданной моделью метастатического рака предстательной железы) в среднем на 16,3 %, что напрямую связано с количеством опухолевых клеток, иммунобластов и увеличением числа тучных клеток. Следовательно, тучные клетки оказывают влияние на распространение метастазов в регионарные лимфатические узлы и лимфангиогенез. Можно предположить, что повышенная инфильтрация лимфатических узлов тучными клетками может быть связана с плохим прогнозом развития РПЖ.

Список источников

1. Крашенинников А. А., Нюшко К. М., Воробьев Н. В., Мальцагова Х. Р., Алексеев Б. Я., Волченко Н. Н., и др. Аденоплоскоклеточный рак предстательной железы: случай из практики. Южно-Российский онкологический журнал. 2020;1(1):60–68. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-5>
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадовой А. О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021, 252 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>
3. Gourdin T. Recent progress in treating advanced prostate cancer. *Curr Opin Oncol*. 2020 May;32(3):210–215. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000624>
4. Doat S, Marous M, Rebillard X, Trétarre B, Lamy PJ, Soares P, et al. Prostatitis, other genitourinary infections and prostate cancer risk: Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs? Results from the EPICAP study. *Int J Cancer*. 2018 Oct 1;143(7):1644–1651. <https://doi.org/10.1002/ijc.31565>
5. Paolino G, Corsetti P, Moliterni E, Corsetti S, Didona D, Albanesi M, et al. Mast cells and cancer. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019 Dec;154(6):650–668. <https://doi.org/10.23736/s0392-0488.17.05818-7>
6. Sammarco G, Varricchi G, Ferraro V, Ammendola M, De Fazio M, Altomare DF, et al. Mast Cells, Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Human Gastric Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 29;20(9):2106. <https://doi.org/10.3390/ijms20092106>
7. Cristinziano L, Poto R, Criscuolo G, Ferrara AL, Galdiero MR, Modestino L, et al. IL-33 and Superantigenic Activation of Human Lung Mast Cells Induce the Release of Angiogenic and Lymphangiogenic Factors. *Cells*. 2021 Jan 12;10(1):145. <https://doi.org/10.3390/cells10010145>
8. Aller MA, Arias A, Arias JI, Arias J. Carcinogenesis: the cancer cell-mast cell connection. *Inflamm Res*. 2019 Feb;68(2):103–116. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1201-4>
9. Atiakshin DA, Shishkina VV, Gerasimova OA, Meshkova VY, Samodurova NY, Samoilenko TV, et al. Combined histochemical approach in assessing tryptase expression in the mast cell population. *Acta Histochem*. 2021 May;123(4):151711. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2021.151711>
10. Dawson MA, Kouzarides T, Huntly BJ. Targeting epigenetic readers in cancer. *N Engl J Med*. 2012 Aug 16;367(7):647–657. <https://doi.org/10.1056/nejmra1112635>

11. Tuong ZK, Loudon KW, Berry B, Richoz N, Jones J, Tan X, et al. Resolving the immune landscape of human prostate at a single-cell level in health and cancer. *Cell Rep.* 2021 Dec 21;37(12):110132. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110132>
12. Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nat Med.* 2011 Mar;17(3):320–329. <https://doi.org/10.1038/nm.2328>
13. Атякшин Д. А., Костин А. А., Троценко И. Д., Шишкина В. В., Тиманн М., Бухвалов И. Б. Карбоксипептидаза А3 в структуре протеазного фенотипа тучных клеток: цитофизиологические аспекты. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2022;26(1):9–33. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2022-26-1-9-33>
14. Varricchi G, Granata F, Loffredo S, Genovese A, Marone G. Angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jul;73(1):144–153. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.041>
15. Atiakshin D, Buchwalow I, Tiemann M. Mast cells and collagen fibrillogenesis. *Histochem Cell Biol.* 2020 Jul;154(1):21–40. <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01875-9>
16. Атякшин Д. А., Ключкова С. В., Шишкина В. В., Никитюк Д. Б., Алексеева Н. Т., Костин А. А. Биогенез и секреторные пути химазы тучных клеток: структурно-функциональные аспекты. *Гены и клетки.* 2021;16(3):33–43. <https://doi.org/10.23868/202110004>
17. Floroni E, Ceaușu AR, Cosoroabă RM, Niculescu Talpoș IC, Popovici RA, et al. Mast cell density in the primary tumor predicts lymph node metastases in patients with breast cancer. *Rom J Morphol Embryol.* 2022 Jan-Mar;63(1):129–135. <https://doi.org/10.47162/rjme.63.1.13>
18. Ferrari SM, Fallahi P, Galdiero MR, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, et al. Immune and Inflammatory Cells in Thyroid Cancer Microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 7;20(18):4413. <https://doi.org/10.3390/ijms20184413>
19. Tanaka T, Ishikawa H. Mast cells and inflammation-associated colorectal carcinogenesis. *Semin Immunopathol.* 2013 Mar;35(2):245–254. <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0343-7>
20. Ma Z, Yue L, Xu Z, Zeng S, Ma Y, Li Z, et al. The effect of mast cells on the biological characteristics of prostate cancer cells. *Cent Eur J Immunol.* 2018;43(1):1-8. <https://doi.org/10.5114/cej.2018.74867>
21. Pereira BA, Lister NL, Hashimoto K, Teng L, Flandes-Iparraguirre M, Eder A, et al.; Melbourne Urological Research Alliance (MURAL). Tissue engineered human prostate microtissues reveal key role of mast cell-derived tryptase in potentiating cancer-associated fibroblast (CAF)-induced morphometric transition in vitro. *Biomaterials.* 2019 Mar;197:72–85. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.12.030>
22. Johansson A, Rudolfsson S, Hammarsten P, Halin S, Pietras K, Jones J, et al. Mast cells are novel independent prognostic markers in prostate cancer and represent a target for therapy. *Am J Pathol.* 2010 Aug;177(2):1031–1041. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100070>
23. Hempel Sullivan H, Heaphy CM, Kulac I, Cuka N, Lu J, Barber JR, et al. High Extratumoral Mast Cell Counts Are Associated with a Higher Risk of Adverse Prostate Cancer Outcomes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020 Mar;29(3):668–675. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-19-0962>
24. Pittoni P, Tripodo C, Piconese S, Mauri G, Parenza M, Rigoni A, et al. Mast cell targeting hampers prostate adenocarcinoma development but promotes the occurrence of highly malignant neuroendocrine cancers. *Cancer Res.* 2011 Sep 15;71(18):5987–5997. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-11-1637>
25. Ammendola M, Patruno R, Sacco R, Marech I, Sammarco G, Zuccalà V, Luposella M, Zizzo N, Gadaleta C, Porcelli M, Gadaleta CD, Ribatti D, Ranieri G. Mast cells positive to tryptase and tumour-associated macrophages correlate with angiogenesis in locally advanced colorectal cancer patients undergone to surgery. *Expert Opin Ther Targets.* 2016;20(5):533–540. <https://doi.org/10.1517/14728222.2016.1158811>

References

1. Krasheninnikov AA, Nyushko KM, Vorobev NV, Maltzagova HR, Alekseev BY, Volchenko NN, et al. Adenosquamous cell cancer of the prostate: a clinical case. *South Russian Journal of Cancer.* 2020;1(1):60–68. (In Russ). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-5>
2. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021, 252 p. (In Russ). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>
3. Gourdin T. Recent progress in treating advanced prostate cancer. *Curr Opin Oncol.* 2020 May;32(3):210–215. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000624>
4. Doat S, Marous M, Rebillard X, Trétarre B, Lamy PJ, Soares P, et al. Prostatitis, other genitourinary infections and prostate cancer risk: Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs? Results from the EPICAP study. *Int J Cancer.* 2018 Oct 1;143(7):1644–1651. <https://doi.org/10.1002/ijc.31565>

5. Paolino G, Corsetti P, Moliterni E, Corsetti S, Didona D, Albanesi M, et al. Mast cells and cancer. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019 Dec;154(6):650–668. <https://doi.org/10.23736/s0392-0488.17.05818-7>
6. Sammarco G, Varricchi G, Ferraro V, Ammendola M, De Fazio M, Altomare DF, et al. Mast Cells, Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Human Gastric Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 29;20(9):2106. <https://doi.org/10.3390/ijms20092106>
7. Cristinziano L, Poto R, Criscuolo G, Ferrara AL, Galdiero MR, Modestino L, et al. IL-33 and Superantigenic Activation of Human Lung Mast Cells Induce the Release of Angiogenic and Lymphangiogenic Factors. *Cells*. 2021 Jan 12;10(1):145. <https://doi.org/10.3390/cells10010145>
8. Aller MA, Arias A, Arias JI, Arias J. Carcinogenesis: the cancer cell-mast cell connection. *Inflamm Res*. 2019 Feb;68(2):103–116. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1201-4>
9. Atiakshin DA, Shishkina VV, Gerasimova OA, Meshkova VY, Samodurova NY, Samoilenko TV, et al. Combined histochemical approach in assessing tryptase expression in the mast cell population. *Acta Histochem*. 2021 May;123(4):151711. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2021.151711>
10. Dawson MA, Kouzarides T, Huntly BJ. Targeting epigenetic readers in cancer. *N Engl J Med*. 2012 Aug 16;367(7):647–657. <https://doi.org/10.1056/nejmra1112635>
11. Tuong ZK, Loudon KW, Berry B, Richoz N, Jones J, Tan X, et al. Resolving the immune landscape of human prostate at a single-cell level in health and cancer. *Cell Rep*. 2021 Dec 21;37(12):110132. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110132>
12. Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nat Med*. 2011 Mar;17(3):320–329. <https://doi.org/10.1038/nm.2328>
13. Атякшин Д. А., Костин А. А., Троценко И. Д., Шишкина В. В., Тиманн М., Бухвалов И. Б. Карбоксипептидаза А3 в структуре протеазного фенотипа тучных клеток: цитофизиологические аспекты. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2022;26(1):9–33. (In Russ). <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2022-26-1-9-33>
14. Varricchi G, Granata F, Loffredo S, Genovese A, Marone G. Angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jul;73(1):144–153. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.041>
15. Atiakshin D, Buchwalow I, Tiemann M. Mast cells and collagen fibrillogenesis. *Histochem Cell Biol*. 2020 Jul;154(1):21–40. <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01875-9>
16. Atiakshin DA, Klochkova SV, Shishkina VV, Nikityuk DB, Alekseeva NT, Kostin AA. Biogenesis and secretory pathways of mast cell chymase: structural and functional aspects. *Genes and Cells*. 2021;16(3):33–43. (In Russ). <https://doi.org/10.23868/202110004>
17. Floroni E, Ceaușu AR, Cosoroabă RM, Niculescu Talpoș IC, Popovici RA, et al. Mast cell density in the primary tumor predicts lymph node metastases in patients with breast cancer. *Rom J Morphol Embryol*. 2022 Jan-Mar;63(1):129–135. <https://doi.org/10.47162/rjme.63.1.13>
18. Ferrari SM, Fallahi P, Galdiero MR, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, et al. Immune and Inflammatory Cells in Thyroid Cancer Microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 7;20(18):4413. <https://doi.org/10.3390/ijms20184413>
19. Tanaka T, Ishikawa H. Mast cells and inflammation-associated colorectal carcinogenesis. *Semin Immunopathol*. 2013 Mar;35(2):245–254. <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0343-7>
20. Ma Z, Yue L, Xu Z, Zeng S, Ma Y, Li Z, et al. The effect of mast cells on the biological characteristics of prostate cancer cells. *Cent Eur J Immunol*. 2018;43(1):1–8. <https://doi.org/10.5114/ceji.2018.74867>
21. Pereira BA, Lister NL, Hashimoto K, Teng L, Flandes-Iparraguirre M, Eder A, et al.; Melbourne Urological Research Alliance (MURAL). Tissue engineered human prostate microtissues reveal key role of mast cell-derived tryptase in potentiating cancer-associated fibroblast (CAF)-induced morphometric transition in vitro. *Biomaterials*. 2019 Mar;197:72–85. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.12.030>
22. Johansson A, Rudolfsson S, Hammarsten P, Halin S, Pietras K, Jones J, et al. Mast cells are novel independent prognostic markers in prostate cancer and represent a target for therapy. *Am J Pathol*. 2010 Aug;177(2):1031–1041. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100070>
23. Hempel Sullivan H, Heaphy CM, Kulac I, Cuka N, Lu J, Barber JR, et al. High Extratumoral Mast Cell Counts Are Associated with a Higher Risk of Adverse Prostate Cancer Outcomes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020 Mar;29(3):668–675. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-19-0962>
24. Pittoni P, Tripodo C, Piconese S, Mauri G, Parenza M, Rigoni A, et al. Mast cell targeting hampers prostate adenocarcinoma development but promotes the occurrence of highly malignant neuroendocrine cancers. *Cancer Res*. 2011 Sep 15;71(18):5987–5997. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-11-1637>
25. Ammendola M, Patrino R, Sacco R, Marech I, Sammarco G, Zuccalà V, Luposella M, Zizzo N, Gadaleta C, Porcelli M, Gadaleta CD, Ribatti D, Ranieri G. Mast cells positive to tryptase and tumour-associated macrophages correlate with angiogenesis in locally advanced colorectal cancer patients undergone to surgery. *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20(5):533–540. <https://doi.org/10.1517/14728222.2016.1158811>

Информация об авторах:

Асташов Вадим Васильевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры анатомии человека ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2846-1944>, SPIN: 2568-3442, AuthorID: 81021

Кульченко Нина Геннадьевна ✉ – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, доцент кафедры анатомии человека Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник Научно-образовательного ресурсного центра инновационных технологий иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Information about authors:

Vadim V. Astashov – Dr. Sc. (Medicine), Professor, Professor of the Department of Human Anatomy, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2846-1944>, SPIN: 2568-3442, AuthorID: 81021

Nina G. Kulchenko ✉ – Cand. Sci. (Medicine), Urologist, Ultrasound Diagnostics Doctor, Associate Professor at the Department of Human Anatomy, Medical Faculty, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation; Senior Researcher of the Scientific and Educational Resource Center for Innovative Technologies of Immunophenotyping, Digital Spatial Profiling and Ultrastructural Analysis, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Вклад авторов:

Асташов В. В. – концепция и дизайн исследования, анализ данных, научное редактирование;

Кульченко Н. Г. – анализ данных, написание текста, оформление библиографии.

Contribution of the authors:

Astashov V. V. – research concept and design, data analysis, scientific editing;

Kulchenko N. G. – data analysis, text writing, bibliography design.



ВОЗМОЖНОСТИ РАДИОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫХ ТОМОГРАММ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНЫХ ВНЕМОЗГОВЫХ ОПУХОЛЕЙ

Е. Н. Суровцев^{1,2✉}, А. В. Капишников¹, А. В. Колсанов¹



1. Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Российская Федерация

2. Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем – Тольятти, г. Тольятти, Российская Федерация

✉ evgeniisurovcev@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Сравнить возможности магнитно-резонансной томографии (МРТ) в дифференциальной диагностике трех типов первичных внеозговых опухолей (ПВО) (доброкачественных и злокачественных менингиом, неврино) на основе стандартной семиотики и радиомических признаков.

Пациенты и методы. Ретроспективное исследование включало 66 пациентов с первичными внеозговыми опухолями, которые были разделены на две группы: обучающую (39 пациентов) и валидационную (27 пациентов). МРТ была выполнена всем пациентам до хирургического лечения. Для сравнения возможностей дифференциальной диагностики на основе признаков семиотики и радиомических параметров использовался единый метод статистического моделирования – дискриминантный анализ.

Результаты. Признаки МРТ-семиотики опухолей не позволяли провести достоверную дифференциацию между доброкачественными и злокачественными менингиомами. Ряд радиомических параметров достоверно различались для всех типов опухолей (неврино, доброкачественных и злокачественных менингиом). Моделирование на основе дискриминантного анализа продемонстрировало, что радиомические признаки могут быть использованы для дифференциальной диагностики ПВО. Площадь под ROC-кривой модели радиомики составила 0,86, что превосходит результат модели на основе признаков семиотики (AUC 0,78).

Заключение. Высокая диагностическая эффективность классификации ПВО радиомической моделью свидетельствуют о целесообразности продолжения исследований дифференциальной диагностики ПВО с использованием гистограммных и текстовых параметров МРТ-изображений.

Ключевые слова:

первичные внеозговые опухоли, магнитно-резонансная томография, менингиомы, радиомика, текстурный анализ

Для цитирования: Суровцев Е. Н., Капишников А. В., Колсанов А. В. Возможности радиомического анализа магнитно-резонансных томограмм в дифференциальной диагностике первичных внеозговых опухолей. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(2): 50-61. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-5>, EDN: ZIVOSK

Для корреспонденции: Суровцев Евгений Николаевич – главный врач ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем – Тольятти», г. Тольятти, Российская Федерация; ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Российская Федерация
Адрес: 445009, г. Тольятти, Российская Федерация. ул. Октябрьская, 68
E-mail: evgeniisurovcev@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8236-833X>, SPIN: 5252-5661, AuthorID: 1032101, Scopus Author ID: 57224906215

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (выписка из протокола заседания №203 от 13.11.2019). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 30.01.2023; одобрена после рецензирования 20.02.2023; принята к публикации 23.05.2023.

© Суровцев Е. Н., Капишников А. В., Колсанов А. В., 2023

COMPARATIVE EVALUATION OF THE POSSIBILITIES OF RADIOMIC ANALYSIS OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF PRIMARY EXTRA-AXIAL INTRACRANIAL TUMORS

E. N. Surovcev^{1,2✉}, A. V. Kapishnikov¹, A. V. Kolsanov¹

1. Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

2. Treatment and Diagnostic Center of the International Institute of Biological Systems – Tolyatti, Tolyatti, Russian Federation

✉ evgeniisurovcev@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Comparing magnetic resonance imaging (MRI) abilities in differential diagnostic of three types of primary extra-axial brain tumors (benign and malignant meningiomas, and neuromas) based on standard semiotics and radiomic features.

Patients and methods. Retrospective research included 66 patients with primary extra-axial tumors who were divided into two groups: the instructional (39 patients) and the valid (27 patients). MRI was used towards all patients before surgery. The one method of statistical modeling – discriminant analysis – was used to compare the abilities of differential diagnostic based on semiotic features and radiomic parameters.

Results. The features of tumor semiotics MRI didn't allow to differentiate effectively benign and malignant meningiomas. Several parameters were certainly varied for all those tumor types (neuromas, benign and malignant meningiomas). The modelling based on the discriminant analysis demonstrated that radiomic features can be used for primary extra-axial tumors differential diagnostic. The area of the radiomic model ROC-curve took 0.86 which exceeds the result of the model based on semiotic features (AUC 0.78).

Conclusion. The best results of the tumors classification by radiomic model demonstrate expediency to continue research the primary extra-axial tumors differential diagnostic with support of histogram and textural parameters of MRI imaging.

Keywords:

primary extra-axial intracranial tumors, magnetic resonance imaging, meningiomas, radiomics, texture analysis

For citation: Surovcev E. N., Kapishnikov A. V., Kolsanov A. V. Comparative evaluation of the possibilities of radiomic analysis of magnetic resonance imaging in the differential diagnostics of primary extra-axial intracranial tumors. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(2): 50-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-5>, EDN: ZIVOSK

For correspondence: Evgeniy N. Surovcev – Chief Physician, Medical and Diagnostic Center of the Togliatti International Institute of Biological Systems, Togliatti, Russian Federation; Assistant at the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation
Address: 68 Oktyabrskaya str., Tolyatti, 445009, Russian Federation
E-mail: evgeniisurovcev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8236-833X>, SPIN: 5252-5661, AuthorID: 1032101, Scopus Author ID: 57224906215

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Bioethics Committee of the Samara State Medical University (extract from the protocol of the meeting No. 203 dated 11/23/2019). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 30.01.2023; approved after reviewing 20.02.2023; accepted for publication 23.05.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Радиомика определила новые возможности неинвазивной предоперационной диагностики опухолей. Использование радиомических (текстурных и гистограммных) параметров, описывающих особенности опухоли, может повысить точность дифференциальной диагностики [1]. В нейроонкологии радиомика вносит значительный вклад в улучшение диагностики и лечения пациентов с опухолями головного мозга.

В то же время большинство исследований возможностей радиомики в нейроонкологии посвящено глиальным опухолям, которые составляют 12,5 % от всех опухолей центральной нервной системы, распространенность же первичных вне мозговых опухолей (ПВО) оценивается более чем в 40 % [2], однако это направление использования радиомических признаков изучено заметно меньше.

Первичные вне мозговые опухоли (ПВО) – гетерогенная группа, включающая как доброкачественные, так и злокачественные образования черепных не-

рвов и мозговых оболочек. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является оптимальным методом их визуализации [3]. Возможности дифференциальной диагностики ПВО на основании визуального анализа МРТ-картины детально изучены, однако надежное разграничение этих новообразований на основе МР-семиотики нередко затруднено [4, 5]. Визуальная оценка данных МРТ, по сведениям литературных источников, обладает высокой чувствительностью для доброкачественных опухолей, при этом чувствительность для определения злокачественных вариантов ПВО существенно ниже [6, 7].

Анализ литературных данных показывает, что увеличение диагностического потенциала МРТ при ПВО требует расширения сферы применения радиомики при различных типах новообразований этой группы, применения автоматической сегментации, стандартизирующую обработку МРТ, извлечения радиомических признаков из полного спектра взвешенностей МРТ-изображений, а также обязательной верификации диагностических моделей с помощью независимой валидационной выборки [8, 9].

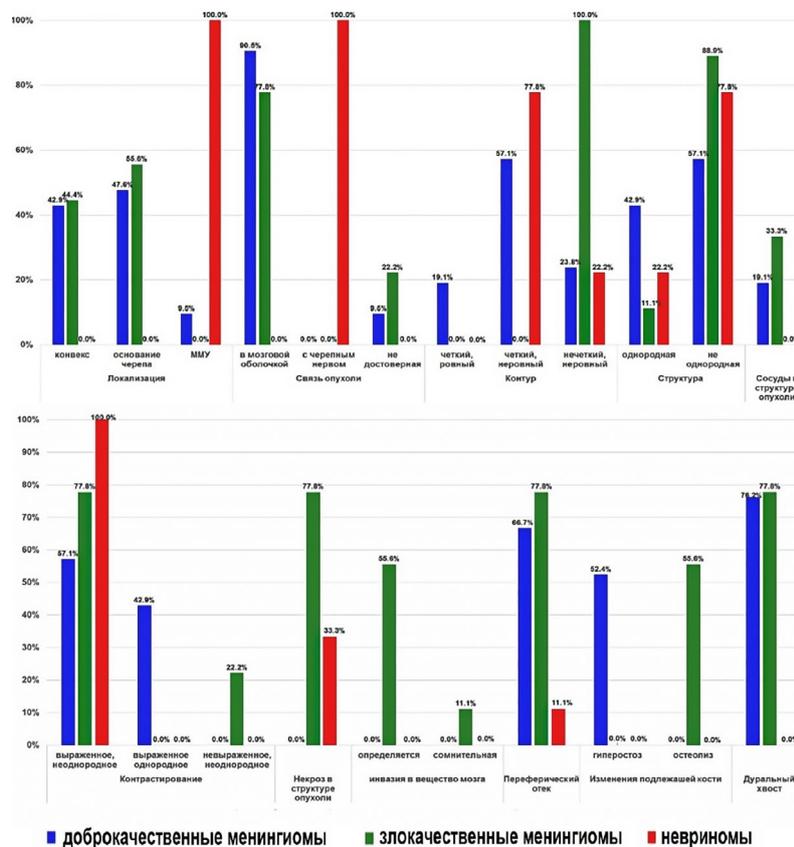


Рис. 1. Распределение качественных (визуальных) признаков МРТ-семиотики ПВО у пациентов обучающей группы: а – локализация, связь с окружающими тканями, контуры, структура, сосуды опухоли; б – контрастирование, некроз, инвазия, изменения подлежащей кости, дуральный хвост.

Fig. 1. Distribution of qualitative (visual) signs of MRI-semiotics of extra-axial tumors of the training group: a – localization, connection, margin, structure, tumor's vessels; b – contrasting, necrosis, invasion, changes in the underlying bone, dural tail.

Цель исследования: сравнительная оценка возможностей МРТ в дифференциальной диагностике трех типов ПВО (доброкачественных и злокачественных менингиом, невриноом) на основе стандартной семиотики и радиомических признаков.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование включало 66 пациентов с ПВО, которые были разделены методом рандомизации на две группы: обучающую и валидационную. Валидационная проверка математической модели на независимом наборе данных необходима для проверки ее работоспособности [10].

Обучающую группу составили 39 пациентов (шесть мужчин и 33 женщины) в возрасте от 33 до 62 лет (медиана возраста – 58 лет). Валидационная группа состояла из 27 пациентов (трое мужчин и 24 женщины) в возрасте от 29 до 79 лет (медиана возраста – 59 лет). Референтным тестом являлось гистологическое исследование операционного материала. В обучающей группе доброкачественные Grade 1 менингиомы (*Мд*) были диагностированы у 21 пациента, злокачественные Grade 2, 3 менингиомы (*Мз*) – в девяти случаях, прочие девять образований составили невриномы (*Н*). Структура выявленных опухолей в валидационной группе следующая: *Мд* – 15 пациентов, *Мз* – 6 пациентов, *Н* – 6 пациентов.

МРТ с применением внутривенного контрастирования (0,1 ммоль/кг) на томографе с индукцией магнитного поля 1,5Т была выполнена всем пациентам до хирургического лечения. Протокол сканирования включал T2-взвешенные изображения (ВИ), T1-ВИ, FLAIR и DWI (с последующим построением ADC-карт). После контрастирования проводилось сканирование

с использованием 3D-последовательности с получением T1-ВИ (T1 CE).

Исследование состояло в оценке возможностей двух подходов к дифференциальной диагностике: на основе признаков МРТ-семиотики опухолей и использования радиомических (гистограммных и текстурных) признаков.

Оценка МРТ-семиотики опухолей и заключение о предполагаемом типе ПВО осуществлялись независимо тремя рентгенологами (опыт работы более 10 лет). В случаях разногласий итоговое заключение принималось на основе консенсуса специалистов. Оценивались как качественные, так и количественные признаки семиотики. Качественными признаками являлись: локализация, форма, контур, структура, наличие петрификации, сосудов, кровоизлияний, кист и некроза в структуре опухоли и перитуморальных кист, характер контрастирования, признаки инвазии в вещество мозга и перифокального отека, наличие симптома «дурального хвоста» и изменений подлежащей кости. Среди количественных признаков МРТ-семиотики специалистами оценивались: площадь и объем опухоли, интенсивность МР-сигнала для каждого типа взвешенности.

Автоматическая сегментация опухолей на МР-томограммах проводилась с использованием сверточной нейронной сети [11]. Выделение радиомических признаков T2-ВИ, T1-ВИ, FLAIR, ADC и T1 CE изображений осуществлялось с применением программы MaZda версия 4.6 [12]. Вычислялись 9 гистограммных и 270 текстурных признаков. Для цифрового анализа предварительно выполнялась нормализация яркости изображений в диапазоне $[\mu-3\sigma, \mu+3\sigma]$, где μ – среднее значение уровня серого, а σ – стандартное отклонение.

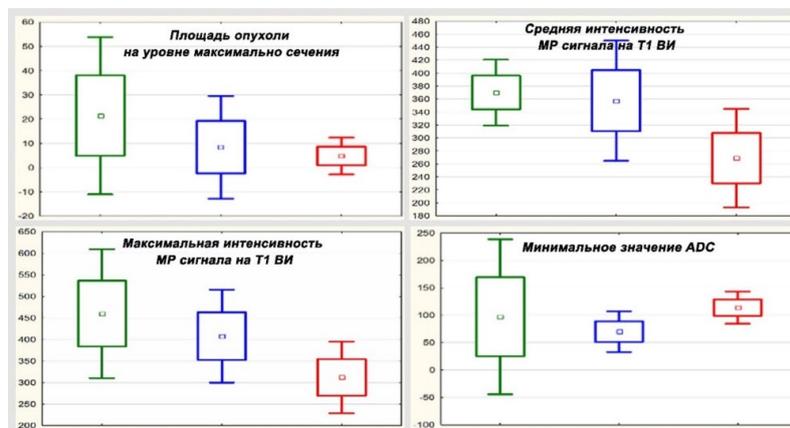


Рис. 2. Количественные характеристики МРТ-семиотики ПВО в обучающей группе.

Зеленая диаграмма – *Мз*, синяя – *Мд*, красная – *Н*. Точки – среднее значение; прямоугольники – диапазон $\pm 1,0$ SD; сотрезки – диапазон $\pm 1,96$ SD.

Fig. 2. Quantitative characteristics of MRI-semiotics of extra-axial tumors of the training group. Green diagram – malignant meningiomas, blue – benign meningiomas, red – neuromas. Points – average value; rectangles – range ± 1.0 SD; cutoffs – range ± 1.96 SD.

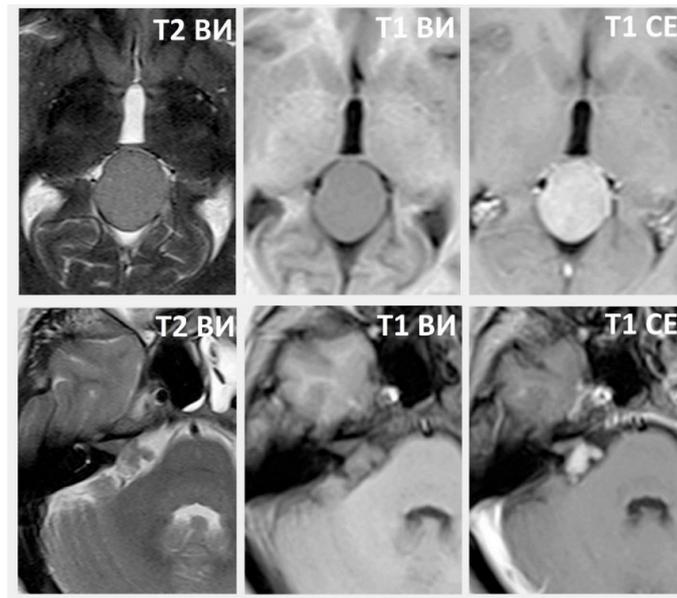


Рис. 3. Примеры ошибочной классификации рентгенологами опухолей на основе МРТ-семиотики. Злокачественная менингиома (верхний ряд) имеет признаки, типичные для доброкачественных опухолей: однородная структура, отсутствие периферического отека, однородное контрастирование. Невринома (нижний ряд) отличается наличием нетипичных признаков: однородная структура, равномерное повышение МР-сигнала после контрастирования, асимметричное относительно внутреннего слухового прохода положение, широкое прилегание к твердой мозговой оболочке.

Fig. 3. Examples of tumors classification errors by radiologists. Malignant meningioma (upper) has features typical of benign tumors: homogeneous structure, absence of peripheral edema, homogeneous contrast enhancement. Neurinoma (lower) has atypical features: a homogeneous structure, homogeneous contrast enhancement, an asymmetric position relative to the internal auditory canal, a wide adherence to the dura mater.

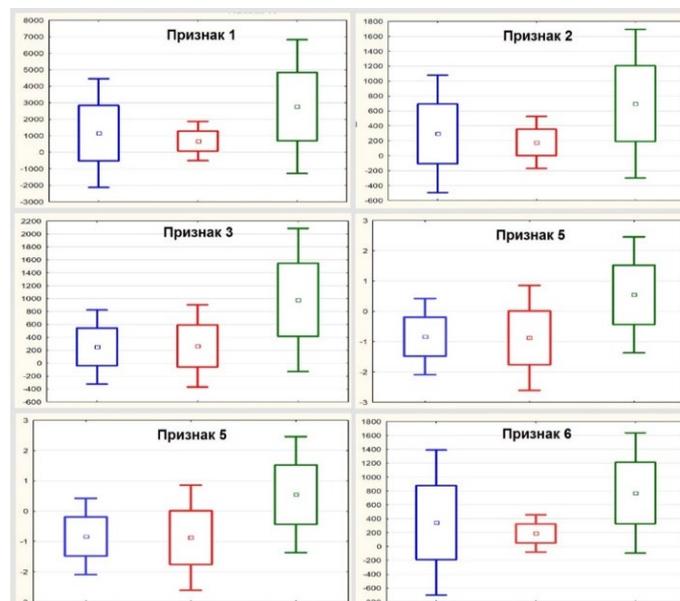


Рис. 4. Распределение значений радиомических (гистограммных и текстурных) признаков МРТ изображений.

Синяя диаграмма – Мд, красная – Н, зеленая – Мз.

Неоднородность уровня серого Т2-ВИ (признак 1); неоднородность длин серий Т2-ВИ (признак 2); неоднородности длин серий Т1-ВИ (признак 3); энергия вейвлета Т1-ВИ (признак 4); асимметрия гистограммы Т1 CE (признак 5); неоднородность длин серий Т1 CE (признак 6). Точки – среднее значение; прямоугольники $\pm 1,0$ SD, отрезки $\pm 1,96$ SD.

Fig. 4. Distribution of values of radiomic (histogram and texture) features of MRI images.

Green diagram – malignant meningiomas, blue – benign meningiomas, red – neuromas.

Grey level nonuniformity T2-WI (feature 1); run length nonuniformity T2-WI (feature 2); run length nonuniformity T1-WI (feature 3); wavelet energy T1-WI (feature 4); histogram's skewness T1 CE (feature 5); run length nonuniformity T1 CE (feature 6). Points – average value; rectangles – range ± 1.0 SD; cutoffs – range ± 1.96 SD.

Для оценки совокупного вклада множественных признаков в разделение опухолей использовался дискриминантный анализ. Данные обучающей группы были использованы для построения двух статистических моделей: на основе признаков МРТ семиотики и на основе радиомических (гистограммных, текстурных) параметров. Применение в обоих случаях единого метода статистического моделирования обусловлено необходимостью объективного сравнения диагностической эффективности двух групп признаков [10]. Предварительный отбор параметров осуществлялся с помощью вариационного анализа (тесты Краскела–Уоллиса и Пирсена). Валидационная проверка полученных моделей классификации проведена на основе расчета характеристик тестов – чувствительности (Sn), специфичности (Sp) и ROC-анализа с определением площади под характеристической кривой (AUC).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ распределения качественных (визуальных) особенностей МРТ-семиотики ПВО в обучающей группе продемонстрировал наличие ряда признаков, достоверно ($p < 0,05$) отличающих определенный тип опухоли (рис. 1). Визуальная оценка МР-изображений в большинстве случаев позволяет различить менингиомы и невриномы, но дифференцировать доброкачественные и злокачественные менингиомы на ее основании невозможно. Важными дифференциально-диагностическими признаками злокачественных менингиом являются инвазия в вещество головного мозга и остеолит подлежащей кости, которые встречались примерно в половине (55,6 %) наших наблюдений. Среди прочих типичных проявлений злокачественности менингиом можно отметить нечеткость их контуров, неоднородность структуры и не-

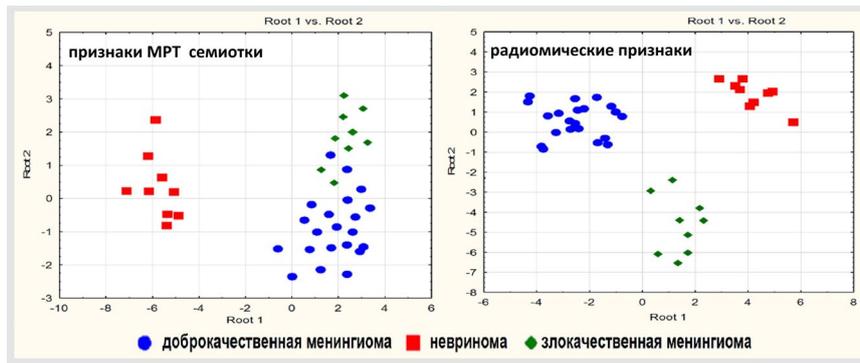


Рис. 5. Дифференцировка типов ПВО в пространстве признаков дискриминантных моделей (диаграммы рассеивания канонических значений в обучающей группе).

Fig. 5. Differentiation of types of extra-axial tumors in the space of features of discriminant models (scatterplots of canonical values in the training group).

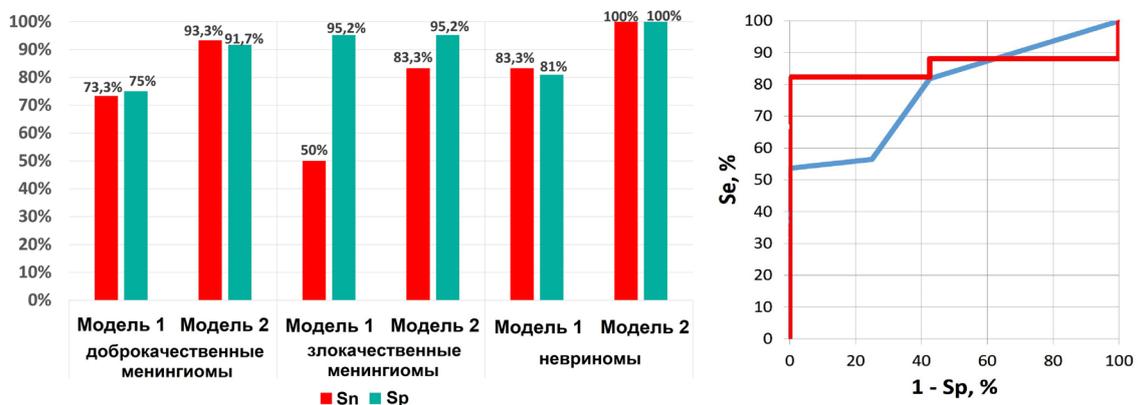


Рис. 6. Операционные характеристики и ROC-кривые классификации опухолей пациентов валидационной группы на основе признаков МРТ-семиотики (Модель 1 – голубая кривая) и радиомических признаков (Модель 2 – красная кривая).

Fig. 6. The bar charts of the operational characteristics and ROC curves of the classification of the extra-axial tumors of the valid group by the models based on semiotic features (Model 1 – blue curve), and on histograms, textural parameters (Model 2 – red curve).

Таблица. Коэффициенты и переменные функции классификации дискриминантной модели на основе радиомических признаков для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных менингиом, невриноом
Table. Classification function's coefficients and variables of the of the discriminant model's based on radiomic features for the differential diagnosis of benign and malignant meningiomas, neurinomas

Переменные / Values			Коэффициенты / Coefficient			
ВИ / WI	Название / Name	Обозначение в программе MaZda / Designation in the MaZda program	Обозначение / Designation	Тип опухоли / Tumor type	Обозначение / Designation	Значение / Value
-	Константа / Contrast	-	-	M ∂	A	-153641
				Mз	A	-146129
				H	A	166594
T2	Сумма квадратов / Summary of squares	S(1,0) SumOfSqs	P ₁	M ∂		-61786
				Mз	k ₁	-146129
				H		-166594
				M ∂		8518
				Mз	k ₂	8310
				H		8946
	Сумма квадратов / Summary of squares	S(5, -5) SumOfSqs	P ₂	M ∂		4144
				Mз	k ₃	4036
				H		4332
				M ∂		460974
				Mз	k ₄	449728
				H		480528
Сумма средних / Average summary	S(0,5) SumAverg	P ₅	M ∂		-5187	
			Mз	k ₅	-5085	
			H		-5444	
			M ∂		-5	
			Mз	k ₆	-4	
			H		-5	
Энергия вейвлета / The energy of the wavelet	WavEn LH_s-3	P ₇	M ∂		26	
			Mз	k ₇	26	
			H		27	
			M ∂		5647	
			Mз	k ₈	5304	
			H		5623	
T1	Обратный разностный момент / Inverse difference moment	S(2,-2) DifEntrp	P ₈	M ∂		-11028
				Mз	k ₉	-10480
				H		-11018
				M ∂		-23
				Mз	k ₁₀	-22
				H		-24

Таблица. Коэффициенты и переменные функции классификации дискриминантной модели на основе радиомических признаков для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных менингиом, невриноом (окончание)
Table. Classification function's coefficients and variables of the of the discriminant model's based on radiomic features for the differential diagnosis of benign and malignant meningiomas, neurinomas (ending)

Переменные / Values			Коэффициенты / Coefficient			
ВИ / WI	Название / Name	Обозначение в программе MaZda / Designation in the MaZda program	Обозначение / Designation	Тип опухоли / Tumor type	Обозначение / Designation	Значение / Value
FLAIR	Энергия вейвлета / The energy of the wavelet	WavEn LH_s-2	P_{11}	<i>Mд</i>	k_{11}	8
				<i>Mз</i>		8
				<i>H</i>		9
ADC	Сумма дисперсии / The amount of variance	S(0,3) SumVarnс	P_{12}	<i>Mд</i>	k_{12}	2052
				<i>Mз</i>		2004
				<i>H</i>		2004
ADC	Неоднородность длин серий / Heterogeneity of series lengths	Horzl RLNonUni	P_{13}	<i>Mд</i>	k_{13}	1
				<i>Mз</i>		1
				<i>H</i>		0
T1 CE	Дисперсия гистограммы / Histogram variance	Variance	P_{14}	<i>Mд</i>	k_{14}	8
				<i>Mз</i>		7
				<i>H</i>		8
T1 CE	Асимметрия гистограммы / Histogram skewness	Skewness	P_{15}	<i>Mд</i>	k_{15}	6117
				<i>Mз</i>		5976
				<i>H</i>		6373

однородное контрастирование. Однако последние признаки не были строго специфичны и наблюдались как при доброкачественных менингиомах, так и при невриномах.

Среди количественных параметров МР-семиотики не было выявлено параметра, позволяющего достоверно дифференцировать одновременно все три типа изученных нами ПВО (рис. 2). В то же время некоторые из них достоверно ($p < 0,05$) отличались при парном сравнении: у доброкачественных и злокачественных опухолей, а также у невриноом и менингиом. Злокачественные менингиомы имеют больший размер по сравнению с *Mд* невриномами. Для менингиом (как доброкачественных, так и злокачественных) была характерна более высокая интенсивность МР-сигнала на Т1-ВИ и более низкие значения коэффициента диффузии по сравнению с невриномами. Яркие характеристики изображений не позволяли дифференцировать *Mд* и *Mз*.

Трудность дифференциальной диагностики ПВО на основании признаков стандартной МРТ-семиотики доказывает, что при независимой оценке 16

(24,2 %) опухолей были неверно классифицированы экспертами. В большинстве из них (в 12 из 16 случаев, 75 %) *Mд* были отнесены к *Mз*, в остальных случаях возникли ошибки при дифференциации невриноом и менингиом. Пример ошибочной дифференциальной диагностики представлен на рисунке 3.

Анализ радиомических признаков МР-изображений выявил шесть параметров, достоверно ($p < 0,05$) отличающих прогностически неблагоприятные злокачественные менингиомы от доброкачественных опухолей – менингиом Grade 1 и невриноом (рис. 4).

В разделение между *Mд* и *H* вносили вклад следующие радиомические параметры: пять признаков матрицы взаимодействий и энергия вейвлета для Т2-ВИ, два признака матрицы взаимодействий и энергия вейвлета для Т1-ВИ, энергия вейвлета FLAIR-изображений, сумма дисперсий и неоднородность длин серий карт измеряемого коэффициента диффузии и дисперсия гистограммы Т1 CE.

Для интегральной оценки дифференциально-диагностических возможностей МР-визуализации был применен многомерный дискриминантный анализ.

Совокупность признаков семиотики, а также текстурные и гистограммные параметры, достоверно отличавшиеся для различных опухолей, были использованы для построения дискриминантных моделей: Модель 1 – на основе признаков МРТ-семиотики, Модель 2 – на основе радиомических признаков.

В Модель 1 вошли: средняя интенсивность МР сигнала на T1-ВИ, минимальное значение измеряемого коэффициента диффузии, объем опухоли, наличие зон некроза и гиперостоза/остеолиза подлежащей кости. В Модель 2 – 15 радиомических признаков.

Диаграммы рассеивания канонических значений наглядно показывают возможности дискриминантных моделей в дифференцировке опухолей (рис. 5). Отмечается пересечение пространств признаков *Md* и *Mz* при использовании модели на признаках семиотики и полное разделение опухолей в радиомической модели, что свидетельствует о лучшей дискриминации образований радиомической моделью. Это подтверждается и тем, что общая λ Уилкса Модели 1 составила 0,027, что существенно выше значения общей лямбды Уилкса Модели 2 (0,018). Меньшему значению общей λ Уилкса соответствует лучшее

разделение групп дискриминантной моделью [13].

Валидационная проверка дискриминантных моделей, проведенная путем сравнения операционных характеристик и площади под ROC-кривыми (рис. 6), показала лучшую классификацию опухолей моделью на основе радиомических признаков, особенно для злокачественных менингиом.

Модель на основе признаков гистограммы и текстуры верно классифицировала 83,3 % *Mz* валидационной группы, что значительно превосходит возможности модели на основе признаков семиотики, которая верно классифицировала лишь 50 % таких опухолей. Специфичность обеих моделей для дифференциальной диагностики злокачественных менингиом была одинаковой. Чувствительность и специфичность радиомной модели так же были выше (на 16,7–20 %) для классификации доброкачественных опухолей (менингиом и неврином).

Площадь под ROC-кривой для радиомной модели составила 0,86, что существенно превосходило результат модели на основе признаков семиотики, ее AUC составила 0,78.

Для применения радиомической модели исполь-

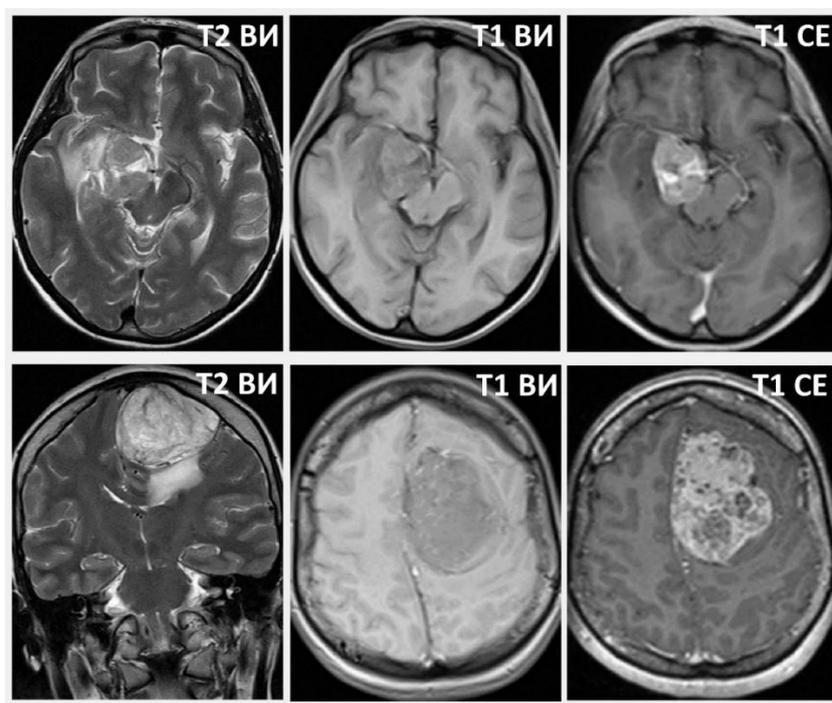


Рис. 7. Клинические примеры ошибочной классификации опухолей из валидационной группы моделью на основе признаков МРТ-семиотики, которые были правильно дифференцированы моделью на основе радиомических признаков.

Первое образование (верхний ряд) по данным гистологического исследования является доброкачественной менингиомой, второе (нижний ряд) – злокачественной менингиомой. Обе опухоли характеризуются схожей визуальной МРТ-семиотикой: неоднородностью структуры, неравномерным контрастированием, наличием отека по периферии.

Fig. 7. Examples of tumors classification errors by the model based on MRI semiotic features, which were correctly differentiated by the model based on radiomic features (the tumors from the valid group). The first tumor (upper) is histologically verified benign meningioma, the second (lower) is malignant meningioma. Tumors have similar visual MRI semiotics feature: heterogeneity structural and enhancement, peripheral edema.

зуется дискриминантная функция классификации, которая имеет следующий вид:

$$f = A + \sum_{n=1}^{15} P_i \times k_i,$$

где A – константа, k_i – коэффициент (представлены в таблице) и P_i – значение текстурного, гистограммного параметра. Новообразование будет принадлежать к тому классу опухолей (Мд, Мз или Н), для которого дискриминантная функция (f) примет наибольшее значение.

Клинические примеры менингиом валидационной группы, которые были неверно классифицированы моделью на основе признаков МРТ-семиотики и правильно дифференцированы радиомной моделью, представлены на рисунке 7.

ОБСУЖДЕНИЕ

Концепция радиомики находит все большее распространение в качестве перспективной методологии, позволяющей улучшить диагностику, качество прогноза и лечения опухолей [10]. Обобщение результатов работ, посвященных радиомическому анализу МРТ при ПВО, проведенное в литературных обзорах [8, 9], позволяет выделить ряд особенностей, сдерживающих практическое применение полученных результатов: ряд исследований ограничивается лишь установлением факта взаимосвязи между текстурными параметрами МРТ и типом опухоли без построения классификационной модели и оценки их диагностической эффективности; более чем в половине работ дифференциально-диагностическая модель не подвергалась проверке на валидационной выборке пациентов; функциональность всех представленных в литературе моделей классификации лимитирована способностью различать только какие-либо два вида ПВО. Необходимо отметить, что для выбора оптимального варианта лечения важно установить не только злокачественность опухоли, но и дифференцировать доброкачественные варианты ПВО [4, 14].

Особенностью нашего исследования является сравнительный анализ возможностей признаков МР-семиотики (визуальных, количественных) и радиомических (гистограммных и текстурных) параметров МРТ-изображений в дифференциальной диагностике трех наиболее распространенных типов ПВО (менингиомы различной степени злокачественности и невриномы) с проверкой моделей классификации на валидационной выборке и оценкой диагностической эффективности. Сравнение выполнялось с использованием единого метода статистического моделирования – дискриминантного анализа.

Возможности разработанной в нашем исследовании модели классификации опухолей на основе их

радиомических признаков значительно превосходили модель классификации опухолей на основе изучения МРТ-семиотики. Комплекс текстурных параметров обеспечил полное разделение всех видов опухолей обучающей группы в пространстве признаков. Тогда как для модели на основе МРТ-семиотики было характерно наложение областей доброкачественных и злокачественными менингиом.

Проведенная нами валидационная проверка на независимой выборке подтвердила преимущества модели классификации на основе текстурных признаков перед моделью, основанной на МРТ-семиотике опухолей.

Ранее было выполнено одно исследование с подобным дизайном [15], однако оно основывалось на анализе одной МР-последовательности (Т1 СЕ) и касалось только дифференцировки доброкачественных и злокачественных менингиом. В нем Coroller T. P. et al. установили практически идентичные возможности радиомических признаков и признаков семиотики (AUC моделей составили 0,78 и 0,76). Отличие от полученных нами результатов обусловлено, вероятнее всего, тем, что в нашей работе использован более широкий спектр взвешенностей МРТ.

Согласно полученным нами результатам при одинаковых значениях специфичности (95,2 %) чувствительность модели на основе признаков МРТ-семиотики для определения злокачественных менингиом составила всего 50 %, в то время как данный показатель модели на основе текстурных параметров достигал 83,3 %. Доброкачественные опухоли (менингиомы и невриномы) так же лучше классифицировались моделью на основе текстурных признаков, превосходя по чувствительности и специфичности модель на основе семиотики на 16,7–20 %. Площадь под ROC-кривой радиомной классификации ПВО (0,86) существенно превосходила данный показатель модели на основе признаков МРТ-семиотики, равный 0,78.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показывают, что анализ данных МРТ на основе предложенного комплекса радиомических признаков обеспечивает лучший уровень дифференциальной диагностики наиболее распространенных видов ПВО (доброкачественных и злокачественных менингиом и неврином) по сравнению с визуальной оценкой. Высокая диагностическая информативность разработанной модели, полученной с помощью доступного и распространенного программного обеспечения, свидетельствует о перспективности и целесообразности дальнейшей разработки концепции радиомики для внедрения в компьютерные системы поддержки принятия диагностических решений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Lohmann P, Galldiks N, Kocher M, Heinzel A, Filss CP, Stegmayr C, et al. Radiomics in neuro-oncology: Basics, workflow, and applications. *Methods*. 2021 Apr;188:112–121. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.06.003>
2. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol*. 2019 Nov 1;21(Suppl 5):v1–v100. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150>
3. Осборн А.Г., Зальцман К.Л., Завери М.Д. Лучевая диагностика. Головной мозг. Пер. с англ. Д.И. Волобуева. 3-е изд. М.: Изво Панфилова; 2018, 1216 с.
4. Saigal G, Pisani L, Allakhverdieva E, Aristizabal J, Lehmkuhl D, Contreras F, et al. Utility of Microhemorrhage as a Diagnostic Tool in Distinguishing Vestibular Schwannomas from other Cerebellopontine Angle (CPA) Tumors. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Sep;73(3):321–326. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02372-8>
5. Fountain DM, Young AMH, Santarius T. Malignant meningiomas. *Handb Clin Neurol*. 2020;170:245–250. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-822198-3.00044-6>
6. Kabashi S, Ugurel MS, Dedushi K, Mucaj S. The Role of Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Diagnostics of Acoustic Schwannoma. *Acta Inform Med*. 2020 Dec;28(4):287–291. 10.5455/aim.2020.28.287-291. <https://doi.org/10.5455/aim.2020.28.287-291>
7. Yan PF, Yan L, Zhang Z, Salim A, Wang L, Hu TT, Zhao HY. Accuracy of conventional MRI for preoperative diagnosis of intracranial tumors: A retrospective cohort study of 762 cases. *Int J Surg*. 2016 Dec;36(Pt A):109–117. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.10.023>
8. Uggla L, Spadarella G, Pinto L, Cuocolo R, Brunetti A. Meningioma Radiomics: At the Nexus of Imaging, Pathology and Biomolecular Characterization. *Cancers (Basel)*. 2022 May 25;14(11):2605. <https://doi.org/10.3390/cancers14112605>
9. Компьютерная программа для расчета гистограммных и текстурных параметров изображений MaZda ver.4.6. Режим доступа: http://www.eletel.p.lodz.pl/programy/mazda/index.php?action=mazda_46
10. Капишников А. В., Суровцев Е. Н., Удалов Ю. Д. Магнитно-резонансная томография первичных внемозговых опухолей: проблемы диагностики и перспективы радиомики. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2022;67(4):49–56. <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2022-67-4-49-56>
11. Pfaehler E, Zhovannik I, Wei L, Boellaard R, Dekker A, Monshouwer R, et al. A systematic review and quality of reporting checklist for repeatability and reproducibility of radiomic features. *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2021 Nov 9;20:69–75. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2021.10.007>
12. Coroller TP, Bi WL, Huynh E, Abedalthagafi M, Aizer AA, Greenwald NF, et al. Radiographic prediction of meningioma grade by semantic and radiomic features. *PLoS One*. 2017 Nov 16;12(11):e0187908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187908>
13. Agafonova YD, Gaidel AV, Surovtsev EN, Kapishnikov AV. Meningioma Detection in MR Images Using Convolutional Neural Network and Computer Vision Methods. *Journal of Biomedical Photonics & Engineering [Internet]*. 2020 Sep 30;030301. <https://doi.org/10.18287/jbpe20.06.030301>
14. Халафян А.А. *Statistica 6: статистический анализ данных. Учебное пособие*. М.: Бином-Пресс; 2008, 512 с.
15. Fatima N, Maxwell AK, La Dine A, Barnard ZR, Mehta GU, Wilkinson EP, et al. Predictors of hearing functional outcome following surgery for cerebellopontine angle meningioma. *J Neurooncol*. 2022 Mar;157(1):165–176. <https://doi.org/10.1007/s11060-022-03958-0>

References

1. Lohmann P, Galldiks N, Kocher M, Heinzel A, Filss CP, Stegmayr C, et al. Radiomics in neuro-oncology: Basics, workflow, and applications. *Methods*. 2021 Apr;188:112–121. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.06.003>
2. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol*. 2019 Nov 1;21(Suppl 5):v1–v100. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150>
3. Osborn AG, Zalzman KL, Zaveri MD. *Radiology. Brain*. Moscow: Panfilova Publishing House; 2018, 1216 p. (In Russ.).
4. Saigal G, Pisani L, Allakhverdieva E, Aristizabal J, Lehmkuhl D, Contreras F, et al. Utility of Microhemorrhage as a Diagnostic Tool in Distinguishing Vestibular Schwannomas from other Cerebellopontine Angle (CPA) Tumors. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Sep;73(3):321–326. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02372-8>
5. Fountain DM, Young AMH, Santarius T. Malignant meningiomas. *Handb Clin Neurol*. 2020;170:245–250. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-822198-3.00044-6>
6. Kabashi S, Ugurel MS, Dedushi K, Mucaj S. The Role of Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Diagnostics of Acoustic Schwannoma. *Acta Inform Med*. 2020 Dec;28(4):287–291. 10.5455/aim.2020.28.287-291. <https://doi.org/10.5455/aim.2020.28.287-291>
7. Yan PF, Yan L, Zhang Z, Salim A, Wang L, Hu TT, Zhao HY. Accuracy of conventional MRI for preoperative diagnosis of intracranial tumors: A retrospective cohort study of 762 cases. *Int J Surg*. 2016 Dec;36(Pt A):109–117. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.10.023>

8. Ugga L, Spadarella G, Pinto L, Cuocolo R, Brunetti A. Meningioma Radiomics: At the Nexus of Imaging, Pathology and Biomolecular Characterization. *Cancers (Basel)*. 2022 May 25;14(11):2605. <https://doi.org/10.3390/cancers14112605>
9. MaZda is a computer program for calculation of texture parameters.
Available at: http://www.eletel.p.lodz.pl/programy/mazda/index.php?action=mazda_46
10. Kapishnikov AV, Surovcev EN, Udalov YuD. Magnetic resonance imaging of primary extra-axial intracranial tumors: diagnostic problems and prospects of radiomics. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2022;67(4):49–56. (In Russ.).
<https://doi.org/10.33266/1024-6177-2022-67-4-49-56>
11. Pfaehler E, Zhovannik I, Wei L, Boellaard R, Dekker A, Monshouwer R, et al. A systematic review and quality of reporting checklist for repeatability and reproducibility of radiomic features. *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2021 Nov 9;20:69–75.
<https://doi.org/10.1016/j.phro.2021.10.007>
12. Coroller TP, Bi WL, Huynh E, Abedalthagafi M, Aizer AA, Greenwald NF, et al. Radiographic prediction of meningioma grade by semantic and radiomic features. *PLoS One*. 2017 Nov 16;12(11):e0187908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187908>
13. Agafonova YD, Gaidel AV, Surovtsev EN, Kapishnikov AV. Meningioma Detection in MR Images Using Convolutional Neural Network and Computer Vision Methods. *Journal of Biomedical Photonics & Engineering [Internet]*. 2020 Sep 30;030301.
<https://doi.org/10.18287/jbpe20.06.030301>
14. Khalafyan AA. *Statistica 6. Statistical analysis of data*. 3rd ed. Moscow: “Binom-Press” Publ., 2007, 512 p. (In Russ.).
15. Fatima N, Maxwell AK, La Dine A, Barnard ZR, Mehta GU, Wilkinson EP, et al. Predictors of hearing functional outcome following surgery for cerebellopontine angle meningioma. *J Neurooncol*. 2022 Mar;157(1):165–176. <https://doi.org/10.1007/s11060-022-03958-0>

Информация об авторах:

Суровцев Евгений Николаевич ✉ – главный врач ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем – Тольятти», г. Тольятти, Российская Федерация; ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8236-833X>, SPIN: 5252-5661, AuthorID: 1032101, Scopus Author ID: 57224906215

Капишников Александр Викторович – д.м.н., заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6858-372X>, SPIN: 6213-7455, AuthorID: 337215, Scopus Author ID: 6507900025

Колсанов Александр Владимирович – д.м.н., профессор РАН, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом медицинских информационных технологий ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4144-7090>, SPIN: 2028-6609, AuthorID: 681123, ResearcherID: B-6050-2018

Information about authors:

Evgeniy N. Surovcev ✉ – Chief Physician, Medical and Diagnostic Center of the Togliatti International Institute of Biological Systems, Togliatti, Russian Federation; Assistant at the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8236-833X>, SPIN: 5252-5661, AuthorID: 1032101, Scopus Author ID: 57224906215

Aleksandr V. Kapishnikov – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6858-372X>, SPIN: 6213-7455, AuthorID: 337215, Scopus Author ID: 6507900025

Alexander V. Kolsanov – Dr. Sci. (Med.), Professor of the RAS, Head of the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy with the course in medical information technologies, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4144-7090>, SPIN: 2028-6609, AuthorID: 681123, ResearcherID: B-6050-2018

Вклад авторов:

Суровцев Е. Н. – концепция исследования, написание исходного текста, итоговые выводы;
Капишников А. В. – научное руководство, развитие методологии, доработка текста, итоговые выводы;
Колсанов А. В. – научное руководство, доработка текста.

Contribution of the authors:

Surovcev E. N. – the concept of the study, writing of the source text, final conclusions;
Kapishnikov A. V. – scientific guidance, development of methodology, revision of the text, final conclusions;
Kolsanov A. V. – scientific guidance, revision of the text.



РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ОКАЗАНИЯ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ХРОНИЧЕСКИМ БАЛАНОПОСТИТОМ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Р. С. Францев^{1,2✉}, А. П. Францева¹

1. Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ставрополь, Российская Федерация

2. Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Ставрополь, Российская Федерация

✉ francuz26@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Провести ретроспективный анализ результатов оказания урологической помощи пациентам с хроническим баланопоститом на фоне нарушения углеводного обмена.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения фимоза вследствие хронического баланопостита у 95 пациентов. Все пациенты были поделены на две группы. В 1-ю группу были включены мужчины, у которых были выявлены признаки нарушения углеводного обмена ($n = 41$; 43,1 %). 2-ю группу составили пациенты, у которых не было никаких метаболических нарушений ($n = 54$; 56,9 %). Средний возраст 41 мужчин первой группы составил $48,2 \pm 17,5$ лет, второй группы из 54 мужчин – $44,6 \pm 15,3$ года ($p > 0,05$). Всем пациентам по показаниям проводилась местная терапия антисептиками и антимикробными препаратами. При наличии частых рецидивов баланопостита, стойкого болевого синдрома, наличии фимоза по показаниям было выполнено обрезание крайней плоти (циркумцизия). У всех пациентов были оценены время операции, объем кровопотери во время циркумцизии, длительность заживления раны. Клинический случай мы считали завершенным после полной регенерации раны.

Результаты. Консервативная терапия баланопостита у пациентов без нарушения углеводного обмена была эффективна у 85,1 %, а у мужчин с сахарным диабетом 2 типа (СД2) лишь у 9,7 %. Следовательно гипергликемия снижает эффективность консервативной терапии этого заболевания в восемь раз. У пациентов с СД2 циркумцизию выполнили в 4,6 раза чаще по сравнению с контрольной группой. Корреляция признака гипергликемии и необходимости хирургического лечения баланопостита составила 0,66. Продолжительность циркумцизии в 1-й группе была больше на $7,3 \pm 3,6$ мин. по сравнению со второй группой ($p < 0,05$). Заживление раны у пациентов с СД2 наблюдалось почти в два раза дольше ($p < 0,05$). Таким образом при СД 2 баланопостит труднее поддается лечению. Если баланопостит имеет рецидивирующее течение, то обрезание может рассматриваться как окончательный вариант лечения.

Заключение. Баланопостит у пациентов с нарушением углеводного обмена часто имеет хроническую форму. У пациентов с СД2 консервативная терапия воспаления крайней плоти полового члена эффективна в одном из десяти случаев. У взрослых мужчин баланопостит чаще встречался в среднем и пожилом возрасте. Среди пациентов этого возраста у 11 (26,8 %) человек была впервые выявленная гипергликемия. Следовательно мужчины вышеуказанного возраста могут входить в группу риска и нуждаются в более внимательном осмотре наружных половых органов и контроле уровня гликемии.

Ключевые слова:

хронический баланопостит, циркумцизия, сахарный диабет, гипергликемия, нарушение углеводного обмена, воспаление, фимоз у взрослых, клинический эффект, время операции

Для цитирования: Францев Р. С., Францева А. П. Ретроспективный анализ оказания урологической помощи пациентам с хроническим баланопоститом на фоне нарушения углеводного обмена. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(2): 62-69. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-6>, EDN: VBMBYU

Для корреспонденции: Францев Роман Сергеевич – к.м.н., врач-уролог, доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь, Российская Федерация; врач-уролог ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Ставрополь, Российская Федерация

Адрес: 355017, Российская Федерация, г. Ставрополь, ул. Тухачевского, д. 17

E-mail: francuz26@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8893-7938>, SPIN: 9050-5976, AuthorID: 844410

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь (протокол №101 от 30.06.2021). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 18.03.2023; одобрена после рецензирования 17.05.2023; принята к публикации 23.05.2023.

© Францев Р. С., Францева А. П., 2023

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE PROVISION OF UROLOGICAL CARE TO PATIENTS WITH CHRONIC BALANOPOSTHITIS AGAINST THE BACKGROUND OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

R. S. Frantsev^{1,2✉}, A. P. Frantseva¹

1. Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Stavropol, Russian Federation

2. City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Stavropol, Russian Federation

✉ francuz26@mail.ru

Abstract

The study purpose. To conduct a retrospective analysis of the results of providing urological care to patients with chronic balanoposthitis on the background of carbohydrate metabolism disorders.

Patients and methods. A retrospective analysis of the results of treatment of phimosis due to chronic balanoposthitis in 95 patients was carried out. All patients were divided into two groups. The 1st group included men who showed signs of impaired carbohydrate metabolism ($n = 41$; 43.1 %). The 2nd group consisted of patients who had no metabolic disorders ($n = 54$; 56.9 %). The average age of 41 men of the first group was 48.2 ± 17.5 years, the second group of 54 men – 44.6 ± 15.3 years ($p > 0.05$). According to the indications, all patients underwent local therapy with antiseptics and antimicrobial drugs. In the presence of frequent relapses of balanoposthitis, persistent pain syndrome, the presence of phimosis according to the indications, circumcision of the foreskin was performed. In all patients, the time of surgery, the volume of blood loss during circumcision, and the duration of wound healing were evaluated. We considered the clinical case completed after complete regeneration of the wound.

Results. Conservative therapy of balanoposthitis in patients without impaired carbohydrate metabolism was effective in 85.1 %, and in men with type 2 diabetes mellitus (DM2) only in 9.7 %. Consequently, hyperglycemia reduces the effectiveness of conservative therapy of this disease by eight times. In patients with DM2, circumcision was performed 4.6 times more often than in the control group. The correlation of signs of hyperglycemia and the need for surgical treatment of balanoposthitis was 0.66. The duration of circumcision in group 1 was longer by 7.3 ± 3.6 min. compared with the second group ($p < 0.05$). Wound healing in patients with DM2 was observed almost twice as long ($p < 0.05$). Thus, with DM2, balanoposthitis is more difficult to treat. If balanoposthitis has a recurrent course, then circumcision can be considered as the final treatment option.

Conclusion. Balanoposthitis in patients with impaired carbohydrate metabolism often has a chronic form. In patients with DM2, conservative therapy of inflammation of the foreskin of the penis is effective in one out of ten cases. In adult men, balanoposthitis was more common in middle and old age. Among patients of this age, 11 (26.8 %) people had hyperglycemia for the first time. Consequently, men of the above age may be at risk and need more careful examination of the external genitalia and control of the level of glycemia.

Keywords:

chronic balanoposthitis, circumcision, diabetes mellitus, hyperglycemia, carbohydrate metabolism disorder, inflammation, phimosis in adults, clinical effect, surgery time

For citation: Frantsev R. S., Frantseva A. P. Retrospective analysis of the provision of urological care to patients with chronic balanoposthitis against the background of carbohydrate metabolism disorders. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(2): 62-69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-6>, EDN: VBMBYU

For correspondence: Roman S. Frantsev – Cand. Sci. (Medicine), urologist, Associate Professor at the Department of Urology of the Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Stavropol, Russian Federation; urologist, City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Stavropol, Russian Federation
Address: 17 Tukhachevsky str., Stavropol, 355017, Russian Federation
E-mail: francuz26@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8893-7938>, SPIN: 9050-5976, AuthorID: 844410

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the local Ethics Committee of Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Stavropol (Protocol No. 101 of 30.06.2021). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 18.03.2022; approved after reviewing 17.05.2023; accepted for publication 23.05.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Баланопостит – это воспалительное заболевание кожи головки полового члена и крайней плоти. Заболевание может возникать у мужчин в любом возрасте. Распространенность этого заболевания составляет от 3 % до 11 % [1]. Баланопостит чаще встречается у мужчин с первичным фимозом, а также может провоцировать развитие вторичного фимоза [2].

В этиологии баланопостита важную роль играют анатомические особенности строения препуциального мешка, в котором скапливается смегма, и создаются благоприятные условия для размножения микробов [3]. Так же распространенной причиной баланопостита является неудовлетворительная гигиена наружных половых органов, что способствует формированию неспецифического баланопостита. К другим причинам этого заболевания относят: воспалительные заболевания кожи, инфекции, травмы и рак. Кандидозная инфекция распространена, наиболее часто встречается при баланопоститах [4]. Другие инфекционные причины включают аэробные бактерии, такие как золотистый стафилококк и стрептококк группы А, анаэробные бактерии и вирусы, такие как вирус папилломы человека. Другими причинами заболевания могут быть контактный дерматит, реактивный артрит и склерозирующий лишай [5]. Сахарный диабет 2 типа (СД 2) является фактором риска развития баланопостита [6], так как глюкозурия усиливает рост болезнетворных бактерий и грибов рода *Candida* [7, 8].

В большинстве случаев баланопостит начинается с того, что моча, пот или смегма попадают в препуциальное пространство, что, в свою очередь является благоприятной средой для бактерий и грибов. Баланопостит также часто может провоцироваться аллергенами, вызывая неспецифическое воспаление, проявляющееся эритемой и зудом [9].

Симптомы баланопостита включают зуд, боль, болезненность или эритематозные изменения крайней плоти и головки полового члена.

Важно оценить продолжительность симптомов, гигиенические привычки, степень воспаления. Большинство пациентов, у которых баланопостит не вызван специфическим возбудителем (сифилис, красный плоский лишай, склерозирующий лишай, вирус папилломы человека и т.д.), реагируют на изменение гигиены и эмпирическую терапию антисептическими средствами в течение одной-двух недель. Однако примерно у каждого десятого из этих пациентов симптомы рецидивируют, что соответствует хроническому баланопоститу [5].

У пациентов, у которых наблюдается часто рецидивирующий баланопостит, не поддающийся лечению,

примерно через четыре недели появляются признаки фимоза – невозможности обнажения головки полового члена, определяющего показания к круговому иссечению крайней плоти – обрезанию [2].

Существуют противоречивые данные о том, предотвращает ли циркумцизия развитие воспаления головки полового члена у пациентов с наличием крайней плоти. Однако данные мета-анализа показали, что воспалительные заболевания головки полового члена в 3,1 раза чаще встречаются у пациентов с наличием крайней плоти [10].

Цель исследования: провести ретроспективный анализ результатов оказания урологической помощи пациентам с хроническим баланопоститом на фоне нарушения углеводного обмена.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективном исследовании был проведен анализ результатов лечения мужчин ($n = 95$), которым было выполнено хирургическое лечение по поводу фимоза вследствие хронического баланопостита в ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Ставрополя. В исследование включали пациентов в возрасте 18–75 лет. В исследование не включали пациентов с тяжелой соматической патологией, с заболеваниями, передаваемыми половым путем, с подозрением на наличие злокачественных новообразований.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена. В первую группу вошли пациенты с нарушением углеводного обмена (СД2), во второй группе были мужчины без метаболических нарушений.

Всем пациентам проводили осмотр наружных половых органов, оценку состояния верхних и нижних мочевыводящих путей [11]. У всех пациентов оценивался уровень гликемии. Пациенты, у которых уровень глюкозы в венозной крови натощак был выше 6,1 ммоль/л, а концентрация гликированного гемоглобина (HbA1c) выше 6,1 %, были осмотрены эндокринологом. Все мужчины с нарушением углеводного обмена на протяжении всего периода наблюдения получали гипогликемическую терапию.

Всем пациентам по показаниям проводилась местная терапия антисептиками и антимикробными препаратами. При наличии частых рецидивов баланопостита, стойкого болевого синдрома, наличия фимоза по показаниям была выполнена операция – обрезание крайней плоти (циркумцизия). Хирургическое лечение проводилось под местной анестезией в условиях операционной, с соблюдением установленных санитарных правил и норм. В послеоперационном периоде все пациентам выполнялись асептические перевязки.

У всех пациентов мы оценивали время операции, объем кровопотери во время циркумцизии, длительность заживления раны. Клинический случай мы считали завершенным после полной регенерации раны.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Statistica 8.0. Оценку достоверности различий между количественными показателями выполняли с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гипергликемия была выявлена у 41 (43,1 %) пациента, и эти люди составили первую группу наблюдения. Во второй группе было 54 (56,9 %) мужчины. Средний возраст мужчин в первой группе был $48,2 \pm 17,5$ лет, во второй группе – $44,6 \pm 15,3$ года ($p > 0,05$). Распределение пациентов по возрасту в обеих группах наблюдения представлено на рисунке 1. Большая часть пациентов как в первой группе, так и во второй находилась в возрасте от 45 до 59 лет: 23 (56,0 %) и 24 (44,4 %) соответственно ($p < 0,05$).

Средний уровень глюкозы венозной крови натощак у пациентов первой группы был $11,6 \pm 2,8$ ммоль/л против $4,6 \pm 0,8$ ммоль/л в контрольной группе ($p < 0,01$). Среди пациентов первой группы впервые выявленная гипергликемия была зафиксирована у 11 (26,8 %) человек.

Большая часть пациентов первой группы обратилась за медицинской помощью по поводу баланопостита впервые (16 человек, 39,0 %). За последний год трижды обращалось к урологу с жалобами на боль, гиперемию крайней плоти и наличие гнойного отделяемого из препуциального мешка 14 (34,1 %) мужчин, остальные (26,9 %) пациентов первой группы обращались за медицинской помощью в течение года два раза. Среди пациентов второй группы большая часть мужчин обратилась за лечением к урологу по поводу воспаления крайней плоти полового члена впервые – 43 (79,6 %), остальные (20,4 %) обратились повторно.

Первоначально все пациенты первой и второй групп получали консервативную терапию с целью купирования воспаления крайней плоти и головки полового члена. Пациенты первой группы на протяжении всего периода наблюдения по показаниям получали гипогликемическую терапию препаратами класса глифлозины (Дапаглифлозин 10 мг/сут.) или бигуанид (Метформин 3000 мг/сут.), на фоне которых была достигнута компенсация (снижение гипергликемии до показателей $8,4 \pm 1,5$ ммоль/л). Положительную реакцию на медикаментозную терапию в виде снижения отека и гиперемии, уменьшения количества гнойного отделяемого мы зафиксировали у 4 (9,7 %)

пациентов первой группы и у 46 (85,1 %) мужчин из контрольной группы ($p < 0,001$). У остальных мужчин сохранялись признаки воспаления крайней плоти с рубцовыми изменениями в коже, наблюдались болезненные ощущения в половом члене как в покое, так и при эрекции, поэтому была выполнена циркумцизия (таблица). Анализ результатов таблицы показал,



Рис. 1. Распределение пациентов первой и второй групп по возрасту.

Fig. 1. Distribution of the first and second group patients by age.

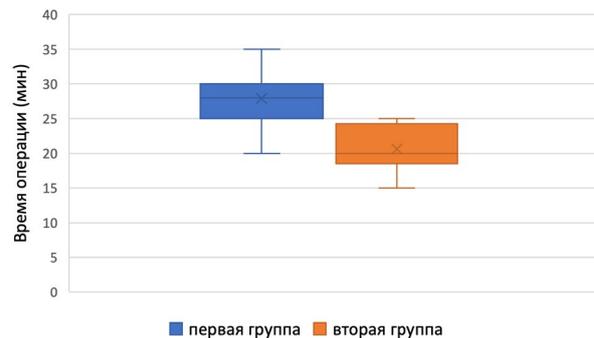


Рис. 2. Сравнение длительности операции у пациентов первой и второй групп.

Fig. 2. Comparison of the duration of surgery in patients of the first and second groups.

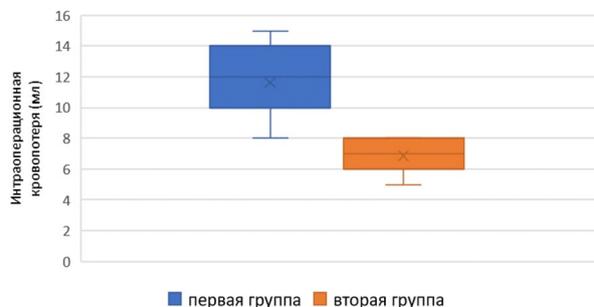


Рис. 3. Интраоперационная кровопотеря во время циркумцизии в первой и второй группах.

Fig. 3. Intraoperative blood loss during circumcission in the first and second groups.

что у взрослых мужчин циркумцизия по медицинским показаниям чаще выполнялась в среднем и пожилом возрасте. Среди пациентов с гипергликемией циркумцизия выполнялась в 4,6 раза чаще. Корреляция признаков гипергликемии и необходимости хирургического лечения баланопостита в объеме выполнения циркумцизии была средней ($r = 0,66$).

Сравнение групп пациентов по признаку затраченного времени на циркумцизию представлено на рисунке 2. Так, продолжительность циркумцизии в первой группе пациентов составила $27,9 \pm 3,1$ мин, во второй группе – $20,6 \pm 4,2$ мин ($p < 0,05$). Кровопотеря во время операции у мужчин с гипергликемией была $11,6 \pm 2,5$ мл, во второй группе – $6,8 \pm 1,2$ мл ($p < 0,05$) (рис. 3).

Заживление раны у пациентов без метаболических нарушений была значительно быстрее по сравнению с мужчинами с СД2: $6,4 \pm 1,9$ против $12,8 \pm 2,2$ дней соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении репаративных процессов у людей с нарушением углеводного обмена. У пациентов первой группы мы зафиксировали достоверное снижение гипергликемии до показателей $7,9 \pm 1,7$ ммоль/л ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сахарный диабет является серьезной глобальной проблемой здравоохранения, затрагивающей миллионы людей во всем мире. Особенно велика распространённость СД2 в странах с низким и средним уровнем дохода [12]. По оценкам специалистов в настоящее время 537 миллионов взрослых живут с диабетом во всем мире, и прогнозируется рост до 693 миллионов или более к 2045 г. [13]. Сахарный диабет многолик проявлениями осложнений, которые затрагивают почти все системы организма. Люди с СД2 более чувствительны к инфекционным агентам. Например, пациенты с диабетом имеют более высокий риск развития инфекций мочевыводящих

путей из-за высокого уровня глюкозы в крови [14]. Также люди с СД2 более восприимчивы к кожным инфекциям. Баланит встречается у 12 % пациентов с впервые диагностированным СД2 [15]. Существует несколько причин, приводящих к баланопоститу при СД2: микротравмы кожных покровов на фоне гипергликемии и быстрое инфицирование микротрещин *Candida albicans* [16], ангиопатии, нейропатии и т.д.

При сахарном диабете происходит нарушение пенильной микроциркуляции, поражаются нервные окончания полового члена [17]. Системные микроциркуляторные нарушения наряду с сосудистыми заболеваниями, такими как атеросклероз и артериальная гипертензия, которые часто встречаются у пациентов с сахарным диабетом, усугубляют нарушения микроциркуляции и снижают артериальный приток к половому члену [18], что приводит к расстройству обмена веществ, микроангиопатии, повышению восприимчивости к инфекции, а это в свою очередь ведет к нарушению процесса заживления раны при нарушении углеводного обмена.

Также нельзя забывать, что гиперлипидемия и ожирение постоянно сопровождают пациентов, страдающих СД 2 типа. Резистентность к инсулину, которая часто встречается при ожирении, может привести к повышению уровня инсулина и глюкозы в крови, что может способствовать воспалению [19]. Одной из ключевых причин воспаления при ожирении является накопление жировой ткани или жировых клеток в организме. Жировая ткань вырабатывает различные гормоны и сигнальные молекулы, включая адипокины и цитокины, которые могут вызывать иммунный ответ и способствовать воспалению [20]. Риск развития баланита у пациентов с диабетом был в 2,85 раза выше, чем у пациентов без диабета (95 % ДИ 2,84–4,00). Также риск воспаления крайней плоти полового члена прямо пропорционально увеличивался в зависимости от изменений среднего уровня HbA1c [6].

Таблица. Распределение пациентов обеих групп, которым была выполнена циркумцизия
Table. Distribution of both groups patients, who underwent circumcision

Возраст / Age	Группы пациентов / Patient groups				p
	Первая группа / First group, n = 37		Вторая группа / Second group, n = 8		
	Абс.	%	Абс.	%	
Молодой возраст / Young age (18–44)	1	2,7%	0	0	–
Средний возраст / Middle age (45–59)	21	56,7%	3	37,5%	< 0,05
Пожилой возраст / Elderly (60–74)	15	40,6%	5	62,5%	< 0,05

Наше исследование показало, что консервативная терапия баланопостита у пациентов без нарушения углеводного обмена была эффективна у 2/3 когорты второй группы, а у мужчин с СД2 – лишь у 9,7 %. Большая часть мужчин с гипергликемией (60,9 %) обращались несколько раз за год к урологу с жалобами на воспаление крайней плоти, в то время как во второй группе таких пациентов было 20,4 %. Следовательно, гипергликемия усугубляет клиническое течение баланопостита и снижает эффективность консервативной терапии этого заболевания в восемь раз. Более того, у мужчин с СД2 циркумцизия выполнялась в 4,6 раза чаще по сравнению с людьми без метаболических нарушений. Так же мы зафиксировали влияние гипергликемии на длительность операции и выздоровления пациентов, что было связано с более выраженными воспалительными явлениями крайней плоти. Циркумцизия при баланопостите у пациентов с СД2 приводит к купированию воспаления и может оказать положительное влияние на гипергликемию за счет улучшения чувствительности к инсулину и поглощения глюкозы клетками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Баланопостит у пациентов с нарушением углеводного обмена часто имеет хроническую форму. Признаки воспаления крайней плоти у пациентов с нарушением углеводного обмена встречается в три раза чаще. У пациентов с СД2 консервативная терапия воспаления крайней плоти полового члена не эффективна в 90,3 %. Поэтому после купирования острой воспалительной реакции мужчинам с фимозом вследствие баланопостита и СД2 показано хирургическое лечение – циркумцизия. Данное исследование показало, что циркумцизия выполнялась почти в пять раз чаще у мужчин с нарушением углеводного обмена по сравнению с пациентами с нормальным уровнем глюкозы в крови.

У взрослых мужчин баланопостит чаще встречался в среднем и пожилом возрасте. Среди пациентов этого возраста у 11 (26,8 %) человек была впервые выявленная гипергликемия. Следовательно мужчины вышеуказанного возраста могут входить в группу риска и нуждаются в более внимательном осмотре наружных половых органов и контроле уровня гликемии.

Список источников

1. Borelli S, Lautenschlager S. Differenzialdiagnose und Management der Balanitis [Differential diagnosis and management of balanitis]. *Hautarzt*. 2015 Jan;66(1):6–11. German. <https://doi.org/10.1007/s00105-014-3554-0>
2. Morris BJ, Wamai RG, Henebeng EB, Tobian AA, Klausner JD, Banerjee J, Hankins CA. Estimation of country-specific and global prevalence of male circumcision. *Popul Health Metr*. 2016 Mar 1;14:4. <https://doi.org/10.1186/s12963-016-0073-5>. Erratum in: *Popul Health Metr*. 2016;14:11
3. Смерницкий А. М., Красняк С. С., Шадеркина В. А., Воеводина А. К. Баланопостит в клинической практике: оценка эффективности комплекса Баланекс. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2022;15(2)140–146. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-140-146>
4. Nemirovsky DR, Singh R, Jalalian A, Malik RD. Urologic dermatology: a comprehensive foray into the noninfectious etiologies of balanitis. *Int J Dermatol*. 2022 Dec;61(12):1467–1478. <https://doi.org/10.1111/ijd.15985>
5. Edwards SK, Bunker CB, Ziller F, van der Meijden WI. 2013 European guideline for the management of balanoposthitis. *Int J STD AIDS*. 2014 Aug;25(9):615–626. <https://doi.org/10.1177/0956462414533099>
6. Hirji I, Andersson SW, Guo Z, Hammar N, Gomez-Caminero A. Incidence of genital infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database. *J Diabetes Complications*. 2012 Nov-Dec;26(6):501–505. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.06.012>
7. Fünfstück R, Nicolle LE, Hanefeld M, Naber KG. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. *Clin Nephrol*. 2012 Jan;77(1):40–48. <https://doi.org/10.5414/cn107216>
8. Петров В. И., Винаров А. З., Векильян М. А., Кульченко Н. Г. Изменение структуры возбудителей калькулезного пиелонефрита, осложненного сахарным диабетом 2 типа, в урологическом стационаре Волгограда. *Урология*. 2016;4:58–62.
9. Слесаревская М. Н., Кузьмин И. В., Краева Л. А. Кандидозный баланопостит у больных сахарным диабетом: симптоматика, клиническое течение и лечение. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2022;15(1):170–176. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-170-176>
10. Morris BJ, Waskett JH, Banerjee J, Wamai RG, Tobian AA, Gray RH, et al. A ‘snip’ in time: what is the best age to circumcise? *BMC Pediatr*. 2012 Feb 28;12:20. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-20>
11. Громов А. И., Буйлов В. М. Лучевая диагностика и терапия в урологии: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
12. Моргунов Л. Ю. Терапия сахарного диабета 2 типа у пожилых пациентов: риски и перспективы. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2017;4(4):110–124. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-4-12>

13. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep.* 2020 Sep 8;10(1):14790. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71908-9>
14. Кульченко Н. Г., Векильян М. А. Данные об изменениях антибактериальной чувствительности микрофлоры кантибиотикам у пациентов с хроническим калькулезным пиелонефритом на фоне сахарного диабета 2 типа. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, врач и здоровье.* 2016;3(23):85–90.
15. Drivsholm T, de Fine Olivarius N, Nielsen AB, Siersma V. Symptoms, signs and complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients, and their relationship to glycaemia, blood pressure and weight. *Diabetologia.* 2005 Feb;48(2):210–214. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1625-y>
16. Kalra S, Chawla A. Diabetes and balanoposthitis. *J Pak Med Assoc.* 2016 Aug;66(8):1039–1041.
17. Каприн А. Д., Костин А. А., Кульченко Н. Г., Круглов Д. П., Мангутов Ф. Ш., Мацей А. И. Диагностика васкулогенной эректильной дисфункции. Что нового? *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, врач и здоровье.* 2016;4(24):73–78.
18. Каприн А. Д., Костин А. А., Кульченко Н. Г., Фомин Д. К., Попов С. В., Круглов Д. П., Мангутов Ф. Ш. Диагностические возможности фаллосцинтиграфии при васкулогенной эректильной дисфункции. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2017;1(1):68–72.
19. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021 Mar 1;320(3):C375–C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>
20. Zhang YX, Ou MY, Yang ZH, Sun Y, Li QF, Zhou SB. Adipose tissue aging is regulated by an altered immune system. *Front Immunol.* 2023 Feb 17;14:1125395. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1125395>

References

1. Borelli S, Lautenschlager S. Differenzialdiagnose und Management der Balanitis [Differential diagnosis and management of balanitis]. *Hautarzt.* 2015 Jan;66(1):6–11. German. <https://doi.org/10.1007/s00105-014-3554-0>
2. Morris BJ, Wamai RG, Henebeng EB, Tobian AA, Klausner JD, Banerjee J, Hankins CA. Estimation of country-specific and global prevalence of male circumcision. *Popul Health Metr.* 2016 Mar 1;14:4. <https://doi.org/10.1186/s12963-016-0073-5>. Erratum in: *Popul Health Metr.* 2016;14:11
3. Smernitsky AM, Krasnyak SS, Shaderkina VA, Voevodina AK. Balanoposthitis in clinical practice: evaluation of the effectiveness of the Balanex complex. *Experimental and Clinical Urology.* 2022;15(2):140–146. (In Russ.). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-140-146>
4. Nemirovsky DR, Singh R, Jalalian A, Malik RD. Urologic dermatology: a comprehensive foray into the noninfectious etiologies of balanitis. *Int J Dermatol.* 2022 Dec;61(12):1467–1478. <https://doi.org/10.1111/ijd.15985>
5. Edwards SK, Bunker CB, Ziller F, van der Meijden WI. 2013 European guideline for the management of balanoposthitis. *Int J STD AIDS.* 2014 Aug;25(9):615–626. <https://doi.org/10.1177/0956462414533099>
6. Hirji I, Andersson SW, Guo Z, Hammar N, Gomez-Caminero A. Incidence of genital infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database. *J Diabetes Complications.* 2012 Nov-Dec;26(6):501–505. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.06.012>
7. Fünfstück R, Nicolle LE, Hanefeld M, Naber KG. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. *Clin Nephrol.* 2012 Jan;77(1):40–48. <https://doi.org/10.5414/cn107216>
8. Petrov VI, Vinarov AZ, Vekilyan MA, Kulchenko NG. Changes in the structure of pathogens of calculous pyelonephritis complicated with diabetes mellitus type ii, in the hospital urology of the city of Volgograd. *Urologiia.* 2016;4:58–62. (In Russ.).
9. Slesarevskaya MN, Kuzmin IV, Kraeva LA. Candidal balanoposthitis in type 2 diabetic patients: symptoms, clinical event and treatment. *Experimental and Clinical Urology.* 2022;15(1):170–176. (In Russ.). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-170-176>
10. Morris BJ, Waskett JH, Banerjee J, Wamai RG, Tobian AA, Gray RH, et al. A ‘snip’ in time: what is the best age to circumcise? *BMC Pediatr.* 2012 Feb 28;12:20. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-20>
11. Gromov AI, Buylov VM. Radiation diagnostics and therapy in urology. Moscow: “GEOTAR-Media” Publ.; 2011. (In Russ.)
12. Morgunov LYu. Therapy of type 2 diabetes mellitus in elderly patients: risks and prospects. *Research’n Practical Medicine Journal.* 2017;4(4):110–124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-4-12>
13. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep.* 2020 Sep 8;10(1):14790. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71908-9>
14. Kulchenko NG, Vekilian MA. Data of change of microflora antibacterial sensitivity to antibiotics in patients with chronic calculous pyelonephritis and diabetes mellitus of type 2. *Bulletin of the Medical Institute “REAVIZ” (Rehabilitation, Doctor and Health).* 2016;3(23):85–90. (In Russ.).

15. Drivsholm T, de Fine Olivarius N, Nielsen AB, Siersma V. Symptoms, signs and complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients, and their relationship to glycaemia, blood pressure and weight. *Diabetologia*. 2005 Feb;48(2):210–214. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1625-y>
16. Kalra S, Chawla A. Diabetes and balanoposthitis. *J Pak Med Assoc*. 2016 Aug;66(8):1039–1041.
17. Kaprin AD, Kostin AA, Kulchenko NG, Kruglov DP, Mangutov FSh, Matsey AI. Diagnosis of vasculogenic erectile dysfunction. What's new? *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2016;4(24):73–78. (In Russ.).
18. Kaprin AD, Kostin AA, Kul'chenko NG, Fomin DK, Popov SV, Kruglov DP., Mangutov F.Sh.. Diagnostic capabilities of penile scintigraphy in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Experimental and Clinical Urology*. 2017;(1):68–72. (In Russ.).
19. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021 Mar 1;320(3):C375–C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>
20. Zhang YX, Ou MY, Yang ZH, Sun Y, Li QF, Zhou SB. Adipose tissue aging is regulated by an altered immune system. *Front Immunol*. 2023 Feb 17;14:1125395. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1125395>

Информация об авторах:

Францев Роман Сергеевич ✉ – к.м.н., врач-уролог, доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь, Российская Федерация; врач-уролог ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Ставрополь, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8893-7938>, SPIN: 9050-5976, AuthorID: 844410

Францева Анастасия Петровна – к.м.н., врач-эндокринолог, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6689-8672>, SPIN: 2763-2196, AuthorID: 788119

Information about authors:

Roman S. Frantsev ✉ – Cand. Sci. (Medicine), urologist, Associate Professor at the Department of Urology of the Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Stavropol, Russian Federation; urologist City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Stavropol, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8893-7938>, SPIN: 9050-5976, AuthorID: 844410

Anastasia P. Frantseva – Cand. Sci. (Medicine), endocrinologist, Associate Professor at the Department of Endocrinology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6689-8672>, SPIN: 2763-2196, AuthorID: 788119

Вклад авторов:

Францев Р. С. – дизайн исследования, научное редактирование, оформление библиографии;
Францева А. П. – концепция исследования, анализ данных, написание текста.

Contribution of the authors:

Frantsev R. S. – research design, scientific editing, bibliography design.
Frantseva A. P. – concept design, analysis of data, text writing.



ЗАЖИВЛЕНИЕ ИНФИЦИРОВАННОЙ КОЖНОЙ РАНЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ *TRIGONELLA FOENUMGRAECUM* НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СТЕРОИДНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Л. А. Балыкова¹, В. И. Инчина¹, Т. В. Тарасова^{1✉}, Г. И. Мяндина², Д. А. Хайдар²,
Э. А. Коровякова², Л. М. Мосина¹, И. В. Саушев¹, Р. С. Тарасов¹, Г. А. Байбурина³,
Д. Э. Байбурина³, И. Е. Трубицына⁴

1. Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва, г. Саранск, Российская Федерация
2. Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация
3. Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Российская Федерация
4. Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы, г. Москва, Российская Федерация

✉ 9023060@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить интенсивность заживления инфицированной кожной раны у крыс при использовании *Trigonella foenum-graecum* (Пажитник) на фоне экспериментальной стероидной гипергликемии.

Материалы и методы. Включенные в исследование крысы ($n = 20$) были разделены на две равные группы. Сначала всем животным была создана модель стероидной гипергликемии. Затем этим же животным ($n = 20$) была создана модель инфицированной раны кожи. Крысам первой группы (основная) выполнялось лечение раневой поверхности мазью, содержащей *Trigonella foenum-graecum*. Также крысам первой группы постоянно в воду добавляли экстракт *Trigonella foenum-graecum*. Крысам второй группы (контрольной) на рану наносили интактную мазь – вазелин. Через 5 дней у всех животных оценивали активность регенерации раны, показатели глюкозы в крови, гемограмму.

Результаты. Это исследование показало несколько положительных сторон использования *Trigonella foenum-graecum* в лечении инфицированных ран кожи у животных со стероидной гипергликемией. Было зафиксировано снижение уровня глюкозы почти до исходных значений у крыс основной группы на фоне перорального приема *Trigonella foenum-graecum*. К концу наблюдения уровень гликемии был почти в два раза меньше у животных первой группы по сравнению со второй ($p < 0,05$). У животных первой группы количество лейкоцитов было выше по сравнению со второй группой, но эта разница была не достоверной. Однако, было зафиксировано существенное увеличение количества гранулоцитов более чем в два раза ($p < 0,05$), что свидетельствует об иммуномодулирующем свойстве *Trigonella foenum-graecum*, что отразилось на активности регенерации инфицированной раны в положительную сторону у крыс первой группы.

Заключение. В результате этого исследования получены многообещающие перспективы использования препарата растительного происхождения *Trigonella foenum-graecum* в коррекции гипергликемии и лечения инфицированных ран. Применение Пажитника местно в виде экстракта уменьшило воспаление и улучшило заживление ран у крыс, страдающих стероидной гипергликемией.

Ключевые слова:

сахарный диабет 2 типа, эксперимент, регенерация, стероидная гипергликемия, диабетическая стопа, инфицированная рана кожи, *Trigonella foenum-graecum* (Пажитник)

Для цитирования: Балыкова Л. А., Инчина В. И., Тарасова Т. В., Мяндина Г. И., Хайдар Д. А., Коровякова Э. А., Мосина Л. М., Саушев И. В., Тарасов Р. С., Байбурина Г. А., Байбурина Д. Э., Трубицына И. Е. Заживление инфицированной кожной раны при использовании *Trigonella foenum-graecum* на фоне экспериментальной стероидной гипергликемии. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(2): 70-79. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-7>, EDN: UCMZRS

Для корреспонденции: Тарасова Татьяна Викторовна – д.б.н., профессор кафедры нормальной физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Российская Федерация
Адрес: 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68
E-mail: 9023060@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9745-9739>, SPIN: 1726-3994, AuthorID: 96588, Scopus Author ID: 7005246518

Соблюдение этических стандартов: при выполнении данного исследования все манипуляции с животными проводили в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 11.03.2023; одобрена после рецензирования 03.05.2023; принята к публикации 23.05.2023.

© Балыкова Л. А., Инчина В. И., Тарасова Т. В., Мяндина Г. И., Хайдар Д. А., Коровякова Э. А., Мосина Л. М., Саушев И. В., Тарасов Р. С., Байбурина Г. А., Байбурина Д. Э., Трубицына И. Е., 2023

HEALING OF A SKIN WOUND WHEN USING *TRIGONELLA FOENUM-GRAECUM* AGAINST THE BACKGROUND OF EXPERIMENTAL STEROID HYPERGLYCEMIA

L. A. Balykova¹, V. I. Inchina¹, T. V. Tarasova^{1✉}, G. I. Myandina², D. A. Khaydar², E. A. Korovyakova², L. M. Mosina¹, I. V. Saushev¹, R. S. Tarasov¹, G. A. Bayburina³, D. E. Bayburina³, I. E. Trubitsyna⁴

1. Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation

2. Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

3. Bashkir State Medical University of the Ministry of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation

4. Loginov Moscow Clinical Scientific Center Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation

✉ 9023060@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the intensity of healing of an infected skin wound in rats using *Trigonella foenum-graecum* (Fenugreek) against the background of experimental steroid hyperglycemia.

Materials and methods. The rats included in the study ($n = 20$) were divided into two equal groups. First, a model of steroid hyperglycemia was created for all animals. Then the same animals ($n = 20$) were used to create models of infected skin wound. The rats of the first group (the main one) were treated with wound surface ointment containing *Trigonella foenum-graecum*. Also, *Trigonella foenum-graecum* extract was constantly added to the water for the rats of the first group. Intact vaseline ointment was applied to the wound of the second group (control) rats. After 5 days, we evaluated the wound regeneration activity, blood glucose levels, and blood panel in all animals.

Results. This study showed several positive aspects of the use of *Trigonella foenum-graecum* in terms of treatment of infected skin wounds in animals with steroid hyperglycemia. The decrease in glucose levels almost to baseline values in the rats of the main group against the background of oral administration of *Trigonella foenum-graecum* was recorded. By the end of the observation, the level of glycemia was almost two times less in animals of the first group compared to the second ($p < 0.05$). In animals of the first group, the number of leukocytes was higher compared to the second group, but this difference was not significant. However, we recorded a significant increase in the number of granulocytes by more than two times ($p < 0.05$), which indicates the immunomodulatory property of *Trigonella foenum-graecum*, which affected the regeneration activity of the infected wound in a positive way in rats of the first group.

Conclusion. As a result of this study, promising prospects have been obtained for the use of the plant-derived drug *Trigonella foenum-graecum* in the correction of hyperglycemia and the treatment of infected wounds. Application of fenugreek topically in the form of an extract reduced inflammation and improved wound healing in rats suffering from steroid hyperglycemia.

Keywords:

type 2 diabetes mellitus, experiment, regeneration, steroid hyperglycemia, diabetic foot, infected skin wound, *Trigonella foenum-graecum* (Fenugreek)

For citation: Balykova L. A., Inchina V. I., Tarasova T. V., Myandina G. I., Khaydar D. A., Korovyakova E. A., Mosina L. M., Saushev I. V., Tarasov R. S., Bayburina G. A., Bayburina D. E., Trubitsyna I. E. Healing of a skin wound when using *Trigonella foenum-graecum* against the background of experimental steroid hyperglycemia. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(2): 70-79. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-7>, EDN: UCMZRS

For correspondence: Tatyana V. Tarasova – Dr. Sci. (Biology), Professor at the Normal Physiology and Pathophysiology Department, Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation

Address: 68 Bolshevistskaya str., Saransk 430005, Republic of Mordovia, Russian Federation

E-mail: 9023060@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9745-9739>, SPIN: 1726-3994, AuthorID: 96588, Scopus Author ID: 7005246518

Compliance with ethical standards: all manipulations with animals while performing this study were carried out in accordance with the Guidelines for the Maintenance and Use of Laboratory Animals.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 11.03.2023; approved after reviewing 03.05.2023; accepted for publication 23.05.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) в настоящее время достигла рекордных показателей (поражает более 400 миллионов человек во всем мире) [1]. В России количество пациентов, страдающих СД2 составляет 4,49 млн. [2]. Более того, ожидается, что заболеваемость диабетом будет продолжать расти в дальнейшем. Согласно статистическому прогнозу, только в США к 2050 г. заболеваемость диабетом увеличится почти в два раза [3]. Такая тревожная тенденция демонстрирует, что есть необходимость внедрения новых стратегий коррекции СД2 с целью профилактики и лечения его осложнений. Известно, что у пациентов с СД2 часто развиваются осложнения разного характера. Известно, что риск летальных исходов у пациентов этой группы в два раза выше из-за развития ангиопатии и ишемической болезни сердца [4]. Диабетическая язва стопы является одним из распространенных осложнений СД2. Данная проблема встречается от 4 до 10 % среди пациентов с гипергликемией [5]. Наличие диабетической язвы стопы значительно снижает качество жизни пациента причиняя ему боль, эстетические страдания, вплоть до установления инвалидности.

В настоящее время в коррекции гипергликемии, нейро- и ангиопатических осложнений СД2 наблюдается приверженность как лекарствам химического происхождения, так и к растительным препаратам [6]. Так, например, лечебные свойства *Trigonella foenum-graecum* (Пажитник) были известны в Центральной Азии еще с 4000 г. до н.э. [7].

Trigonella foenum-graecum принадлежит к семейству *Fabaceae* и представляет собой однолетнее травянистое растение, которое еще известно под названием птичий след, греческое сено, халба [8]. Его происхождение – Индия и Северная Африка; однако в настоящее время он широко культивируется в Северной Африке, Европе, Южной Азии, Аргентине и Австралии. Известно, что *Trigonella foenum-graecum* используется в качестве лекарственного растения еще с древних времен. О пользе и лечебных свойствах этого растения сообщается в одном из старейших медицинских документов – папирусе Эберса [7]. Экстракт пажитника при местном применении снижает раздражение кожи при экземе [9]. Также известно, что пажитник улучшает лимфоток, что способствует детоксикации путем удаления токсинов через лимфатическую систему [10].

Обширные доклинические и клинические исследования выявили различные фармацевтические свойства *Trigonella foenum-graecum*: противодиабетическое, антигиперлипидемическое, противовоспалительное, антиоксидантное, противогрибковое,

антибактериальное [9]. Фармакологическое действие пажитника связано с разнообразным набором фитоконструктивных компонентов. Фитохимический анализ подтвердил наличие стероидов, алкалоидов, сапонинов, полифенолов, флавоноидов в стеблях и семенах *Trigonella foenum-graecum* [11]. Sharma V. и соавт. указывают на антимикробную активность пажитника против *E. coli* и *Staphylococcus* за счет наличия различных алкалоидов, флавоноидов и сапонинов [12].

Цель исследования: оценить интенсивность заживления инфицированной кожной раны у крыс при использовании *Trigonella foenum-graecum* (Пажитник) на фоне экспериментальной стероидной гипергликемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены нелинейные белые крысы ($n = 20$) массой 223 ± 16 г. Содержание крыс и манипуляции с ними мы проводили в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных.

Сначала всем животным была создана модель стероидной гипергликемии путем введения $4\% - 0,2$ мл раствора дексаметазона на протяжении четырех дней. Далее, в области спины выполняли разрез кожи длиной 2 см и глубиной 0,5 см. Так как из ран диабетической стопы чаще всего выделяются грамположительные кокки [13], то для инфицирования кожной раны экспериментальных животных на раневую поверхность наносился экссудат (0,2 мл), содержащий *Streptococcus epidermidis*. Материал был взят у пациента, страдающего стрептодермией.

Через три дня мы зафиксировали признаки инфицирования раны: наличие отека и гиперемии кожи, обильное гнойное отделяемое. Далее, все крысы, включенные в исследование, были разделены на две группы (табл. 1).

После того, как у животных сформировалась инфицированная рана кожи, мы наблюдали за ними на протяжении 5 дней, при этом ежедневно у каждой крысы обеих групп осматривалась рана, оценивалась степень регенерации. Так же производилась оценка состава форменных элементов крови, которую получали из хвостовой вены и стабилизировали 10 % раствором цитрата натрия в соотношении 1:9.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Statistica 8.0. Оценку достоверности различий между количественными показателями выполняли с помощью критерия Манна–Уитни. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – среднее квадратичное отклонение). Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Изменения в ране были оценены полуколичественным методом (в баллах), где

0 баллов – отсутствие признака, 1 балл – минимально выраженный признак, 2 балла – слабо выраженный признак, 3 балла – средняя степень выраженности признака, 4 балла – умеренная выраженность признака, 5 баллов – выраженная степень проявления признака.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На этапе формирования стероидной гипергликемии было зафиксировано стойкое повышение уровня глюкозы у обеих групп животных (табл. 2). Так, показатели глюкозы периферической крови крыс и первой и второй групп наблюдения к четвертому дню эксперимента увеличились почти в шесть раз ($p < 0,05$), однако достоверной разницы между первой и второй группами по этому признаку на этом этапе исследования зафиксировано не было ($p > 0,05$). После того, как животные стали получать *Trigonella foenum-graecum* пероральным путем по-

казатели глюкозы у них стойко снижались и достигли $6,3 \pm 0,5$ ммоль/л. У животных контрольной группы уровень глюкозы крови в эти же сроки наблюдения был $10,4 \pm 2,8$ ммоль/л, и этот показатель был почти в два раза выше, по сравнению с первой группой ($p = 0,001$), что свидетельствует о гипогликемических свойствах *Trigonella foenum-graecum*.

В таблице 3 представлено сравнение полуколичественных показателей регенерации инфицированной раны кожи между первой и второй группой крыс. Так, на момент окончания эксперимента гиперемия ран у крыс первой группы была меньше в 2,8 раза ($p < 0,05$). Отек окружающих рану тканей в группе крыс, получающих лечение *Trigonella foenum-graecum*, был меньше в 2,6 раза по сравнению с контрольной группой животных ($p < 0,05$). Активность регенерации раны была больше у животных первой группы по сравнению с контрольной группой почти в три раза ($p < 0,05$).

Таблица 1. Распределение экспериментальных животных на группы

Table 1. Distribution of the experimental animals into study groups

Группы животных / Animal groups	Количество животных / Number of animals	Критерии распределения животных на группы / Criteria for the distribution of animals into groups
1-я группа (основная) / 1 st groups (main)	10	<ul style="list-style-type: none"> • На поверхность раны наносили вазелин, содержащий экстракт <i>Trigonella foenum-graecum</i> (содержание веществ 1:2) / Vaseline containing <i>Trigonella foenum-graecum</i> extract (substance content 1:2) was applied to the wound surface • Животные вместе с питьевой водой (перорально) получали водный экстракт <i>Trigonella foenum-graecum</i> (10 % – 5,0 мл) / The animals along with drinking water (orally) received an aqueous extract of <i>Trigonella foenum-graecum</i> (10 % – 5.0 ml)
2-я группа (контрольная) / 2 nd groups (control)	10	<ul style="list-style-type: none"> • На поверхность инфицированной раны наносили вазелин / Vaseline was applied to the surface of the infected wound • Животные получали обычную питьевую воду / The animals received normal drinking water.

Таблица 2. Показатели уровня глюкозы (ммоль/л) у первой и второй групп крыс в динамике

Table 2. Glucose level indicators (mmol/l) in the first and second groups of rats in dynamics

Группы животных / Animal groups	Дни наблюдения / Days of observation									
	До начала исследования / Previous to the study	Инъекция дексаметазона / Dexamethasone injection				Лечение инфицированной раны кожи / Infected wound treatment				
		1-й день / 1 st day	2-й день / 2 nd day	3-й день / 3 rd day	4-й день / 4 th day	1-й день / 1 st day	2-й день / 2 nd day	3-й день / 3 rd day	4-й день / 4 th day	5-й день / 5 th day
1-я группа / 1 st groups	$5,2 \pm 0,1$	$7,5 \pm 0,3$	$16,8 \pm 1,3$	$27,9 \pm 2,6$	$30,4 \pm 3,1$	$26,4 \pm 2,2$	$18,2 \pm 1,7$	$12,4 \pm 1,4$	$9,2 \pm 0,8$	$6,3 \pm 0,5$
2-я группа / 2 nd group	$5,1 \pm 0,1$	$7,3 \pm 0,2$	$17,2 \pm 1,3$	$28,1 \pm 2,7$	$30,2 \pm 3,4$	$29,2 \pm 2,8$	$23,6 \pm 2,2$	$19,3 \pm 1,8$	$15,4 \pm 2,1$	$10,4 \pm 2,8$
<i>p</i>	0,08	0,08	0,06	0,06	0,08	0,04	0,02	0,01	0,01	0,001

У крыс первой группы были заметные отличия состава крови по сравнению с животными контрольной группы (табл. 4). Так, количество эритроцитов и уровень гемоглобина у крыс первой группы были выше почти в два раза ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о более лучшей оксигенации тканей у этих животных. Мы не заметили существенной разницы между наблюдаемыми группами животных по показателю количество лейкоцитов. Однако, количество гранулоцитов у крыс первой группы было выше в 2,3 раза ($p = 0,01$).

Таким образом, использование водных экстрактов и мазей, содержащих *Trigonella foenum-graecum* заметно ускоряет заживление инфицированной кожной раны у крыс с гипергликемией за счет активизации гранулярных иммуноцитов. Также нормализация уровня глюкозы на фоне перорального использования пажитника обеспечивает благоприятный фон течения репаративных процессов.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с сахарным диабетом частота образования ран кожи значительно выше. Как правило

раны образуются на месте незначительных потер-тостей, мозолей, расчесов. Из-за снижения микроциркуляции в большинстве случаев раны на фоне гипергликемии становятся инфицированными [14]. Как правило это поверхностные раны, которые не нуждаются в хирургическом лечении. Однако, угнетение иммунитета стероидами приводит к снижению образования грануляций, и замедлению регенерации раны. Поэтому в лечении ран на фоне гипергликемии необходимы не только регулярные антисептические перевязки, но и стимуляция иммунитета, коррекция уровня глюкозы, улучшение микроциркуляции.

Важным аспектом лечения инфицированных ран у пациентов с сахарным диабетом является применение перевязочных материалов. Повязки обеспечивают внешнюю защиту и барьер от загрязнений, способствуя абсорбции экссудата вокруг изъязвленного участка. Также вещества, наносимые на раневую поверхность, могут оказывать местное противовоспалительное действие. На сегодняшний день известны различные типы повязок: альгинатные, гидроколлоидные, гидрогелиевые и т.д. [15]. Несмотря на опре-

Таблица 3. Показатели регенерации инфицированной кожной раны (в баллах) у наблюдаемых крыс на 5-й день лечения
Table 3. Regeneration marks of an infected skin wound (in points) in the observed rats on the 5th day of treatment

Группы животных / Animal groups	Показатели регенерации инфицированной раны кожи / Regeneration marks of an infected skin wound			
	Гиперемия / Hyperemia	Отек / Edema	Боль при пальпации / Pain in palpation	Активность регенерации / Regeneration activity
1-я группа / 1 st group	1,7 ± 0,4	1,8 ± 0,6	2,1 ± 0,7	3,2 ± 0,4
2-я группа / 2 nd group	4,8 ± 0,2	4,7 ± 0,1	4,3 ± 0,2	1,1 ± 0,2
<i>p</i>	0,03	0,03	0,02	0,001

Таблица 4. Показатели крови у крыс обеих групп на 5-й день лечения
Table 4. Blood panel indicators in rats of both groups on the 5th day of treatment

Группы / Groups	1-я группа / 1 st groups	2-я группа / 2 nd group	<i>p</i>
Показатели животных крови / animal blood indicators			
Эритроциты, *10 ¹² /л / Erythrocytes, *10 ¹² /l	6,44 ± 2,19	3,06 ± 0,59	0,01
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	116,75 ± 26,17	50,6 ± 7,8	0,02
Тромбоциты, *10 ⁹ /л / Platelets, *10 ⁹ /l	840 ± 101,59	474,6 ± 11,21	0,02
Лейкоциты, *10 ⁹ /л / Leukocytes, *10 ⁹ /l	2,8 ± 0,11	2,42 ± 0,26	0,06
Гранулоциты, абс. /Granulocytes, abs.	0,83 ± 0,05	0,36 ± 0,13	0,01
Лимфоциты, абс. / Lymphocytes, abs.	0,7 ± 0,08	1,85 ± 0,31	0,04
Моноциты, абс. / Monocytes, abs.	0,2 ± 0,01	0,14 ± 0,05	0,03

деленные успехи в лечении ран при сахарном диабете, до сих пор идет спор о преимуществе «влажных» повязок, или «сухих» [16].

При диабетических язвах стопы с присоединенной инфекцией традиционно используют антимикробные препараты, которые оказывают системное воздействие. Было показано, что таргетная схема антибактериальной терапии на основе результатов культурального исследования раны эффективна, однако продолжительность лечения колеблется от двух недель до двух месяцев в зависимости от тяжести основной инфекции [17]. При этом пациент не застрахован от аллергических реакций на препараты и дисбиотические явления.

Лечение препаратами химического происхождения основано на принципе использования наиболее специфического агента для воздействия на одну биомолекулу или пути передачи биохимического сигнала. Поэтому в настоящее время ведется поиск веществ, которые безопасны и одновременно действуют синергетически на несколько патогенетических компонентов [18]. Этому соответствуют препараты растительного происхождения [19, 20].

В последние несколько десятилетий растущая популярность лечения травами побудила специалистов в вопросе по уходу за ранами обратиться к обычным растительным средствам в надежде найти эффективный, безопасный и менее дорогостоящий продукт для заживления хронической раневой поверхности.

Так, Asif M. и соавт. в экспериментальном исследовании показали значительное уменьшение развития отека тканей вокруг раны у животных, получавших *Trigonella foenum-graecum* ($p < 0,05$) [21]. Авторы отметили низкую лейкоцитарную инфильтрацию тканей у животных, получавших *Trigonella foenum-graecum*. Также терапия этим препаратом растительного происхождения значительно снижала уровень TNF- α в сыворотке, в то же время уровни антиоксидантных ферментов (каталаза и супероксиддисмутаза) повышались ($p < 0,05$). Данные, полученные в ходе вышеупомянутого исследования, позволяют сделать вывод о том, что препараты растительного происхождения, в частности, *Trigonella foenum-graecum*, обладает антиоксидантным, противовоспалительным действием [21].

Mohammadi A. и соавт. оценили влияние экстракта *Trigonella foenum-graecum* на чувствительность к инсулину у крыс с гипергликемией [22]. В группе животных, у которых использовался экстракт *Trigonella foenum-graecum* уровень инсулина был $49,02 \pm 6,93$ пмоль/л по сравнению с контрольной группой инсулин 137 ± 34 пмоль/л, триглицериды – $110,3 \pm 16,7$ мг/дл против 217 ± 18 мг/дл контрольной группы ($p < 0,05$) [22].

Добавление фитопрепаратов к основным продуктам питания дает преимущество, заключающееся в том, что они приносят пользу при небольшом изменении пищевых привычек. Измельченный в порошок *Trigonella foenum-graecum* можно добавлять в муку и выпекать хлеб. Хлеб с пажитником был предложен в качестве продукта для питания и коррекции гипергликемии при сахарном диабете. Было показано, что порошок пажитника, добавленный в хлебобулочные изделия, заметно снижает гликемический индекс ответ у людей, страдающих ожирением, а также у пациентов СД2 [23].

Наше исследование показало несколько положительных сторон использования *Trigonella foenum-graecum* в лечении инфицированных ран кожи у животных со стероидной гипергликемией. Мы зафиксировали снижение уровня глюкозы почти до исходных значений у крыс основной группы на фоне перорального приема *Trigonella foenum-graecum*. К концу наблюдения уровень гликемии был почти в два раза меньше у животных первой группы по сравнению со второй ($p < 0,05$). У животных первой группы количество лейкоцитов было выше по сравнению со второй группой, но эта разница была несущественной. Однако, мы зафиксировали достоверное увеличение количества гранулоцитов более чем в два раза ($p < 0,05$), что свидетельствует об иммуномодулирующем свойстве *Trigonella foenum-graecum*, и что в свою очередь отразилось на активности регенерации инфицированной раны в положительную сторону у крыс первой группы. Мы не выявили заметного увеличения лейкоцитов у крыс первой группы, возможно, это было связано с коротким периодом наблюдения за животными. Таким образом, *Trigonella foenum-graecum* может использоваться для лечения сахарного диабета и его осложнений, так и для профилактики гипергликемии, так как способствует мобилизации защитной функции организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной целью лечения осложнений сахарного диабета, в частности, инфицированных ран кожи, является создание благоприятных условий для коррекции гипергликемии и заживления раневой поверхности. Лечение инфицированных ран требует комплексного подхода, который направлен как на устранение основных причин заболевания, так и на возможные осложнения. Таким пациентам требуется сочетание регулярного мониторинга уровня глюкозы в крови с контролем целостности кожных покровов, препятствие инфицированию и заживление ран. В результате этого исследования мы получили многообещающие перспективы использования препарата растительного

происхождения *Trigonella foenum-graecum* в коррекции гипергликемии и лечения инфицированных ран. Противовоспалительный эффект мази на основе *Trigonella foenum-graecum* обеспечивает быстрое купирование воспаления и активизирует регенераторные процессы.

Лечение кожной раны на фоне гипергликемии требует мультидисциплинарного подхода с участием команды медицинских работников, включая хирургов, эндокринологов, инфекционистов и врачей общей практики.

Список источников

1. Javeed N, Matveyenko AV. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiology* (Bethesda). 2018 Mar 1;33(2):138–150. <https://doi.org/10.1152/physiol.00003.2018>
2. Балахонова Е. А. Профилактика поздних осложнений сахарного диабета: нейропатия и синдром диабетической стопы. *Актуальные исследования*. 2022;44(123):33–35.
3. Rachdaoui N. Insulin: The Friend and the Foe in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 5;21(5):1770. <https://doi.org/10.3390/ijms21051770>
4. Rao AS, Hegde S, Pacioretty LM, DeBenedetto J, Babish JG. Nigella sativa and Trigonella foenum-graecum Supplemented Chapatis Safely Improve HbA1c, Body Weight, Waist Circumference, Blood Lipids, and Fatty Liver in Overweight and Diabetic Subjects: A Twelve-Week Safety and Efficacy Study. *J Med Food*. 2020 Sep;23(9):905–919. <https://doi.org/10.1089/jmf.2020.0075>
5. Pourkazemi A, Ghanbari A, Khojamli M, Balo H, Hemmati H, Jafaryparvar Z, Motamed B. Diabetic foot care: knowledge and practice. *BMC Endocr Disord*. 2020 Mar 20;20(1):40. <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0512-y>
6. Inchina V, Mutwakel H, Tarasova T, Ziaul Haq. Regeneration effect of an aqueous extract of Cymbopogon Proximus on infected wounds in a rodent model in steroid hyperglycemia. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(2):35–37. <https://doi.org/10.35630/2199-885x/2020/10/2.10>
7. Dharajjiya D, Jasani H, Khatrani T, Kapuria M, Pachchigar K, Patel P. Evaluation of Antibacteria and Antifungal Activity of Fenugreek (*Trigonella foenum-graceum*) Extracts. *Int J Pharm Sci*. 2016;8:212–217.
8. Bahmani M, Shirzad H, Mirhosseini M, Mesripour A, Rafieian-Kopaei M. A Review on Ethnobotanical and Therapeutic Uses of Fenugreek (*Trigonella foenum-graceum* L). *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2016 Jan;21(1):53–62. <https://doi.org/10.1177/2156587215583405>
9. Yadav UC, Baquer NZ. Pharmacological effects of *Trigonella foenum-graecum* L. in health and disease. *Pharm Biol*. 2014 Feb;52(2):243–254. <https://doi.org/10.3109/13880209.2013.826247>
10. Wani S.A., Kumar P. Fenugreek: A review on its nutraceutical properties and utilization in various food products. *J. Saudi Soc. Agric. Sci*. 2018;17:97–106. <https://doi.org/10.1016/j.jssas.2016.01.007>
11. Nagulapalli Venkata KC, Swaroop A, Bagchi D, Bishayee A. A small plant with big benefits: Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* Linn.) for disease prevention and health promotion. *Mol Nutr Food Res*. 2017 Jun;61(6). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600950>
12. Sharma V, Singh P, Rani A. Antimicrobial Activity of *Trigonella foenum-graceum* L. (Fenugreek). *Eur J Exp Biol*. 2017;7. <https://doi.org/10.21767/2248-9215.100004>
13. Mahboubi M, Taghizadeh M, Khamechian T, Tamtaji OR, Mokhtari R, Talaei SA. The Wound Healing Effects of Herbal Cream Containing *Oliveria Decumbens* and *Pelargonium Graveolens* Essential Oils in Diabetic Foot Ulcer Model. *World J Plast Surg*. 2018 Jan;7(1):45–50.
14. Reardon R, Simring D, Kim B, Mortensen J, Williams D, Leslie A. The diabetic foot ulcer. *Aust J Gen Pract*. 2020 May;49(5):250–255. <https://doi.org/10.31128/ajgp-11-19-5161>
15. Güiza-Argüello VR, Solarte-David VA, Pinzón-Mora AV, Ávila-Quiroga JE, Becerra-Bayona SM. Current Advances in the Development of Hydrogel-Based Wound Dressings for Diabetic Foot Ulcer Treatment. *Polymers* (Basel). 2022 Jul 6;14(14):2764. <https://doi.org/10.3390/polym14142764>
16. Shi C, Wang C, Liu H, Li Q, Li R, Zhang Y, et al. Selection of Appropriate Wound Dressing for Various Wounds. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020 Mar 19;8:182. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00182>
17. Ghotaslou R, Memar MY, Alizadeh N. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. *J Wound Care*. 2018 Jul 2;27(7):434–441. <https://doi.org/10.12968/jowc.2018.27.7.434>
18. Кульченко Н. Г. Оптимизация подходов консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы ингибиторами 5-альфаредуктазы. Клинико-морфологическое исследование. *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. 2012;1:101–106.
19. Каприн А. Д., Костин А. А., Кульченко Н. Г. Оптимизация медикаментозной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Вопросы урологии и андрологии*. 2013;2(1):5–9.

20. Кульченко Н. Г., Яценко Е. В. Фитотерапия при воспалительных заболеваниях предстательной железы. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2019;6(3):87–97. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-3-8>
21. Asif M, Yousaf HM, Saleem M, Saadullah M, Chohan TA, Shamas MU, et al. *Trigonella foenum-graecum* Seeds Oil Attenuated Inflammation and Angiogenesis in vivo through Down-Regulation of TNF- α . *Anticancer Agents Med Chem*. 2021;21(11):1460–1471. <https://doi.org/10.2174/1871520620666201005100132>
22. Mohammadi A, Gholamhosseinian A, Fallah H. *Trigonella foenum-graecum* water extract improves insulin sensitivity and stimulates PPAR and γ gene expression in high fructose-fed insulin-resistant rats. *Adv Biomed Res*. 2016 Mar 16;5:54. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.178799>
23. Robert SD, Ismail AA, Wan Rosli WI. *Trigonella foenum-graecum* seeds lowers postprandial blood glucose in overweight and obese individuals. *J Nutr Metab*. 2014;2014:964873. <https://doi.org/10.1155/2014/964873>

References

1. Javeed N, Matveyenko AV. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiology (Bethesda)*. 2018 Mar 1;33(2):138–150. <https://doi.org/10.1152/physiol.00003.2018>
2. Balakhonova EA. Revention of late complications of diabetes mellitus: neuropathy and diabetic foot syndrome. *Aktualnye issledovaniya*. 2022;44(123):33–35. (In Russ.).
3. Rachdaoui N. Insulin: The Friend and the Foe in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 5;21(5):1770. <https://doi.org/10.3390/ijms21051770>
4. Rao AS, Hegde S, Pacioretty LM, DeBenedetto J, Babish JG. *Nigella sativa* and *Trigonella foenum-graecum* Supplemented Chapatis Safely Improve HbA1c, Body Weight, Waist Circumference, Blood Lipids, and Fatty Liver in Overweight and Diabetic Subjects: A Twelve-Week Safety and Efficacy Study. *J Med Food*. 2020 Sep;23(9):905–919. <https://doi.org/10.1089/jmf.2020.0075>
5. Pourkazemi A, Ghanbari A, Khojamli M, Balo H, Hemmati H, Jafaryparvar Z, Motamed B. Diabetic foot care: knowledge and practice. *BMC Endocr Disord*. 2020 Mar 20;20(1):40. <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0512-y>
6. Inchina V, Mutwakel H, Tarasova T, Ziaul Haq. Regeneration effect of an aqueous extract of *Cymbopogon Proximus* on infected wounds in a rodent model in steroid hyperglycemia. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(2):35–37. <https://doi.org/10.35630/2199-885x/2020/10/2.10>
7. Dharajiya D, Jasani H, Khatrani T, Kapuria M, Pachchigar K, Patel P. Evaluation of Antibacteria and Antifungal Activity of Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) Extracts. *Int J Pharm Sci*. 2016;8:212–217.
8. Bahmani M, Shirzad H, Mirhosseini M, Mesripour A, Rafieian-Kopaei M. A Review on Ethnobotanical and Therapeutic Uses of Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L). *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2016 Jan;21(1):53–62. <https://doi.org/10.1177/2156587215583405>
9. Yadav UC, Baquer NZ. Pharmacological effects of *Trigonella foenum-graecum* L. in health and disease. *Pharm Biol*. 2014 Feb;52(2):243–254. <https://doi.org/10.3109/13880209.2013.826247>
10. Wani S.A., Kumar P. Fenugreek: A review on its nutraceutical properties and utilization in various food products. *J. Saudi Soc. Agric. Sci*. 2018;17:97–106. <https://doi.org/10.1016/j.jssas.2016.01.007>
11. Nagulapalli Venkata KC, Swaroop A, Bagchi D, Bishayee A. A small plant with big benefits: Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* Linn.) for disease prevention and health promotion. *Mol Nutr Food Res*. 2017 Jun;61(6). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600950>
12. Sharma V, Singh P, Rani A. Antimicrobial Activity of *Trigonella foenum-graecum* L. (Fenugreek). *Eur J Exp Biol*. 2017;7. <https://doi.org/10.21767/2248-9215.100004>
13. Mahboubi M, Taghizadeh M, Khamechian T, Tamtaji OR, Mokhtari R, Talaei SA. The Wound Healing Effects of Herbal Cream Containing *Oliveria Decumbens* and *Pelargonium Graveolens* Essential Oils in Diabetic Foot Ulcer Model. *World J Plast Surg*. 2018 Jan;7(1):45–50.
14. Reardon R, Simring D, Kim B, Mortensen J, Williams D, Leslie A. The diabetic foot ulcer. *Aust J Gen Pract*. 2020 May;49(5):250–255. <https://doi.org/10.31128/ajgp-11-19-5161>
15. Güiza-Argüello VR, Solarte-David VA, Pinzón-Mora AV, Ávila-Quiroga JE, Becerra-Bayona SM. Current Advances in the Development of Hydrogel-Based Wound Dressings for Diabetic Foot Ulcer Treatment. *Polymers (Basel)*. 2022 Jul 6;14(14):2764. <https://doi.org/10.3390/polym14142764>
16. Shi C, Wang C, Liu H, Li Q, Li R, Zhang Y, et al. Selection of Appropriate Wound Dressing for Various Wounds. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020 Mar 19;8:182. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00182>
17. Ghotaslou R, Memar MY, Alizadeh N. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. *J Wound Care*. 2018 Jul 2;27(7):434–441. <https://doi.org/10.12968/jowc.2018.27.7.434>
18. Kulchenko NG. Optimizing the conservative therapy of benign prostatic hyperplasia by inhibitors of 5- α -reductase. Clinical and morphological study. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2012;1:101–106. (In Russ.).

19. Kaprin AD, Kostin AA, Kulchenko NG. Optimization of drug therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urology and Andrology*. 2013;2(1):5–9. (In Russ.).
20. Kulchenko NG, Yatsenko EV. Phytotherapy for inflammatory diseases of the prostate. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2019;6(3):87–97. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-3-8>
21. Asif M, Yousaf HM, Saleem M, Saadullah M, Chohan TA, Shamas MU, et al. Trigonella foenum-graecum Seeds Oil Attenuated Inflammation and Angiogenesis in vivo through Down-Regulation of TNF- α . *Anticancer Agents Med Chem*. 2021;21(11):1460–1471. <https://doi.org/10.2174/1871520620666201005100132>
22. Mohammadi A, Gholamhosseinian A, Fallah H. Trigonella foenum-graecum water extract improves insulin sensitivity and stimulates PPAR and γ gene expression in high fructose-fed insulin-resistant rats. *Adv Biomed Res*. 2016 Mar 16;5:54. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.178799>
23. Robert SD, Ismail AA, Wan Rosli WI. Trigonella foenum-graecum seeds lowers postprandial blood glucose in overweight and obese individuals. *J Nutr Metab*. 2014;2014:964873. <https://doi.org/10.1155/2014/964873>

Информация об авторах:

Балыкова Лариса Александровна – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>, SPIN: 2024-5807, AuthorID: 141643, Scopus Author ID: 6602093133

Инчина Вера Ивановна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2218-1554>, SPIN: 8616-6518, AuthorID: 331979, Scopus Author ID: 6603260213

Тарасова Татьяна Викторовна ✉ – д.б.н., профессор кафедры нормальной физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9745-9739>, SPIN: 1726-3994, AuthorID: 96588, Scopus Author ID: 7005246518

Мяндина Галина Ивановна – д.б.н., профессор кафедры биологии и общей генетики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7613-326X>, SPIN: 2635-2234, AuthorID: 90610, Scopus Author ID: 6505984492

Хайдар Далила Али – ассистент кафедры общей стоматологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5490-1037>, SPIN: 3830-9356, AuthorID: 1056773

Корвякова Элина Аркадьевна – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3149-8089>, SPIN: 5031-8133, AuthorID: 351781, Scopus Author ID: 57201327585

Мосина Лариса Михайловна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6831-3116>, SPIN: 2390-1111, AuthorID: 687543, Scopus Author ID: 26534703900

Саушев Игорь Викторович – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсами валеологии, безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6077-193X>, SPIN: 1200-4091, AuthorID: 430327, Scopus Author ID: 6507348954

Тарасов Роман Сергеевич – доцент ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5598-5033>, SPIN: 3358-5958, AuthorID: 618170

Байбурина Гульнара Анузовна – д.м.н., доцент ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4741-6295>, SPIN: 4021-5801, AuthorID: 266985, Scopus Author ID: 57222630441

Байбурина Дина Эльгизовна – студентка ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация

Трубицына Ирина Евгеньевна – д.м.н., заведующая лабораторией доклинических исследований ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логанова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1688-9866>, SPIN: 2201-0486, AuthorID: 454543, Scopus Author ID: 6701679185

Information about authors:

Larisa A. Balykova – Corresponding member of RAS, Dr.Sci.(Med.), Professor, Director, Medical Institute, Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>, SPIN: 2024-5807, AuthorID: 141643, Scopus Author ID: 6602093133

Vera I. Inchina – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with the Course in Pharmaceutical Technology, Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2218-1554>, SPIN: 8616-6518, AuthorID: 331979, Scopus Author ID: 6603260213

Tatyana V. Tarasova ✉ – Dr. Sci. (Biology), Professor at the Normal Physiology and Pathophysiology Department, Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9745-9739>, SPIN: 1726-3994, AuthorID: 96588, Scopus Author ID: 7005246518

Galina I. Myandina – Dr. Sci. (Biology), Professor at the Department of Biology and General Genetics of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7613-326X>, SPIN: 2635-2234, AuthorID: 90610, Scopus Author ID: 6505984492

Dalila Khaydar – assistant of the Department of General Dentistry, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5490-1037>, SPIN: 3830-9356, AuthorID: 1056773

Elina A. Korovyakova – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3149-8089>, SPIN: 5031-8133, AuthorID: 351781, Scopus Author ID: 57201327585

Larisa M. Mosina – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6831-3116>, SPIN: 2390-1111, AuthorID: 687543, Scopus Author ID: 26534703900

Igor V. Saushev – Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with courses in Valeology, Life Safety and Disaster Medicine, Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6077-193X>, SPIN: 1200-4091, AuthorID: 430327, Scopus Author ID: 6507348954

Roman S. Tarasov – Associate Professor, Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5598-5033>, SPIN: 3358-5958, AuthorID: 618170

Gulnar A. Bayburina – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Bashkir State Medical University of the Ministry of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4741-6295>, SPIN: 4021-5801, AuthorID: 266985, Scopus Author ID: 57222630441

Dina E. Bayburina – student, Bashkir State Medical University of the Ministry of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation

Irina E. Trubitsyna – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Preclinical Research Laboratory, Loginov Moscow Clinical Scientific Center Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1688-9866>, SPIN: 2201-0486, AuthorID: 454543, Scopus Author ID: 6701679185

Вклад авторов:

Балыкова Л. А., Инчина В. И. – концепция и дизайн исследования;
Тарасова Т. В., Хайдар Д. А., Мосина Л. М. – написание текста;
Коровякова Э. А., Саушев И. В., Мяндина Г. И. – научное редактирование;
Байбурина Г. А., Тарасов Р. С. – сбор, анализ данных;
Байбурина Д. Э., Трубицына И. Е. – оформление библиографии.

Contribution of the authors:

Balykova L. A., Inchina V. I. – research concept and design;
Tarasova T. V., Khaydar D. A., Mosina L. M. – text writing;
Korovyakova E. A., Saushev I. V., Myandina G. I. – scientific editing;
Bayburina G. A., Tarasov R. S. – data collection and analysis;
Bayburina D. E., Trubitsyna I. E. – bibliography design.



ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА И ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА

М. В. Седова^{1✉}, М. А. Батов¹, В. С. Третьяк², А. А. Коломейцева¹, В. М. Хомяков¹,
Н. Н. Волченко¹, А. А. Феденко¹, А. Д. Каприн^{1,3,4}

1. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
 2. Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация
 3. Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
 4. Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация
- ✉ mariya@sedova58.ru

Резюме

Рак желудка (РЖ) является пятым по распространенности злокачественным новообразованием в мире среди всех злокачественных опухолей. На настоящий момент «золотым» стандартом лечения больных неметастатическим раком желудка и пищеводно-желудочного перехода является хирургическое лечение, которое дополняется периоперационной химиотерапией по схеме FLOT, включающей четыре курса терапии до операции и четыре – после. Однако по статистике менее половины пациентов завершают все адъювантные курсы химиотерапии FLOT ввиду высокой токсичности режима и снижения функционального статуса пациентов в послеоперационном периоде. В связи с этим проводятся исследования по изучению переносимости тотальной неoadъювантной химиотерапии, когда все курсы проходят на дооперационном этапе с целью проведения всех этапов лечения в полном объеме. В международных исследованиях приведены результаты применения таргетных (рамудирумаб, трастузумаб, пертузумаб), иммунных препаратов (пембролизумаб, ниволумаб, ипилимумаб), S-1 в комбинации с химиотерапией в рамках комбинированного лечения РЖ и пищеводно-желудочного перехода. Появление новых терапевтических агентов, исследованных ранее при метастатическом РЖ, могут изменить подходы к терапии локализованного и местнораспространенного РЖ. В обзоре приведены особенности режимов периоперационной терапии у пациентов с резектабельным РЖ и пищеводно-желудочного перехода значимые для уменьшения частоты местных и отдаленных рецидивов и улучшения дальнейшего прогноза.

Ключевые слова:

рак желудка, периоперационная химиотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия

Для цитирования: Седова М. В., Батов М. А., Третьяк В. С., Коломейцева А. А., Хомяков В. М., Волченко Н. Н., Феденко А. А., Каприн А. Д. Эволюция лекарственной терапии у пациентов с резектабельным раком желудка и пищеводно-желудочного перехода. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(2): 80–93. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-8>, EDN: REHFEX

Для корреспонденции: Седова Мария Васильевна – врач-онколог дневного стационара лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: mariya@sedova58.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5999-3164>, SPIN: 7863-4915, AuthorID: 1009788, Scopus Author ID: 57222529320

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 27.03.2023; одобрена после рецензирования 24.04.2023; принята к публикации 23.05.2023.

© Седова М. В., Батов М. А., Третьяк В. С., Коломейцева А. А., Хомяков В. М., Волченко Н. Н., Феденко А. А., Каприн А. Д., 2023

EVOLUTION OF DRUG THERAPY IN PATIENTS WITH RESECTABLE GASTRIC AND ESOPHAGEAL-GASTRIC JUNCTION CANCER

M. V. Sedova^{1✉}, M. A. Batov¹, V. S. Tretyak², A. A. Kolomeytseva¹, V. M. Khomyakov¹, N. N. Volchenko¹,
A. A. Fedenko¹, A. D. Kaprin^{1,3,4}

1. P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

2. First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

3. National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

4. Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

✉ mariya@sedova58.ru

Abstract

Gastric cancer (GC) is the fifth most common malignant neoplasm in the world among all malignant tumors. Currently, the “gold” standard of treatment for patients with non-metastatic cancer of the stomach and esophageal-gastric junction is surgical treatment, which is complemented by perioperative chemotherapy according to the FLOT scheme, which includes four courses of therapy before surgery and four after. However, according to statistics, less than half of patients complete all adjuvant courses of FLOT chemotherapy due to the high toxicity of the regimen and a decrease in the functional status of patients in the postoperative period. In this regard, studies are being conducted to study the tolerability of total neoadjuvant chemotherapy, when all courses are held at the preoperative stage in order to carry out all stages of treatment in full. International studies have shown the results of the use of targeted (ramucirumab, trastuzumab, pertuzumab), immune drugs (pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab), S-1 in combination with chemotherapy as part of the combined treatment of gastric and esophageal-gastric junction cancer. The emergence of new therapeutic agents previously studied in metastatic GC may change approaches to the treatment of localized and locally advanced GC.

The review presents the features of perioperative therapy regimens in patients with resectable gastric and esophageal-gastric junction cancer in order to reduce the frequency of local and long-term relapses and improve further prognosis.

Keywords:

gastric cancer, perioperative chemotherapy, immunotherapy, target therapy

For citation: Sedova M. V., Batov M. A., Tretyak V. S., Kolomeytseva A. A., Khomyakov V. M., Volchenko N. N., Fedenko A. A., Kaprin A. D. Evolution of drug therapy in patients with resectable gastric and esophageal-gastric junction cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(2): 80-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-8>, EDN: REHFEX

For correspondence: Mariya V. Sedova – MD, oncologist at the day hospital for the drug therapy of tumors, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkin passage, Moscow 125284, Russian Federation
E-mail: mariya@sedova58.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5999-3164>, SPIN: 7863-4915, AuthorID: 1009788, Scopus Author ID: 57222529320

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 27.03.2023; approved after reviewing 24.04.2023; accepted for publication 23.05.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак желудка (РЖ) является социально значимым заболеванием, занимая 5-е место по заболеваемости и 4-е место по смертности среди всех злокачественных опухолей в мире [1, 2]. Согласно отчету GLOBOCAN (ВОЗ) за 2020 год выявлено свыше 1 миллиона новых случаев РЖ, при этом частота встречаемости РЖ у мужчин в два раза выше, чем у женщин. За данный период РЖ стал причиной смерти порядка 770 000 человек, причем до 75 % всех случаев приходится на регионы Азии, где только в Китае за 2020 год зарегистрировано 580 000 летальных исходов вследствие РЖ [3, 4]. В Российской Федерации ежегодно выявляют более 32 тыс. случаев РЖ (2021 год), в структуре смертности от злокачественных опухолей РЖ занимает 2-е место, уступая лишь раку легкого [5]. Заболеваемость и смертность от РЖ коррелируют с увеличением возраста. РЖ относительно редко встречается у лиц моложе 45 лет, исключая наследственные синдромы, однако последние эпидемиологические исследования зафиксировали рост заболеваемости среди пациентов мужского пола моложе 50 лет, с локализацией опухоли в некардиальных отделах желудка и ассоциированных с инфицированием *H. pylori* [6].

Наличие установленных факторов риска РЖ (инфицирование *H. pylori* [7], вирусом Эпштейна-Барра [8], нитрозосодержащие продукты [9], высокое потребление соли и консервированных продуктов [10], наличие в анамнезе лучевой терапии на область брюшной полости [11] и т.д.), а также возможности эндоскопической диагностики стали основой для создания мер по профилактике и ранней диагностике РЖ. В странах с высокой заболеваемостью, таких как Япония и Южная Корея, разработанные программы скрининга, основанные на проведении регулярной гастроскопии, привели к существенному снижению смертности от РЖ [12]. Напротив, в странах со средним и низким уровнем заболеваемости РЖ попытки внедрения массового эндоскопического обследования не показали свою эффективность [13].

Ограниченные возможности скрининга, высокая распространенность факторов риска среди населения и преимущественно бессимптомное течение ранних стадий приводит к неутешительным результатам первичной диагностики РЖ [14, 15]. У 62 % пациентов с впервые выявленным РЖ процесс является местнораспространенным или метастатическим, в связи с чем относительная 5-летняя выживаемость при РЖ не превышает 35 % [16].

Хирургическое вмешательство у пациентов с локализованным или местнораспространенным РЖ остается единственным радикальным методом лече-

ния [6]. Учитывая высокую частоту рецидивов после гастрэктомии, рекомендуются комплексные стратегии лечения, которые могут включать периоперационную неоадьювантную и/или адьювантную химиотерапию (НАХТ/АХТ) или химиолучевую терапию (ХЛТ) [17]. При этом консенсус в отношении выбора периоперационного режима химиотерапии у больных местнораспространенным РЖ не достигнут.

За последние десятилетия было исследовано несколько режимов периоперационной терапии в рамках мультимодального подхода с целью уменьшения частоты местных и отдаленных рецидивов и улучшения показателей выживаемости пациентов после гастрэктомии по поводу РЖ. Однако оптимальная стратегия периоперационного лечения резектабельного РЖ на текущий момент является предметом дискуссий.

Лечебный патоморфоз после неоадьювантной лекарственной терапии РЖ

Глобальной целью НАХТ при РЖ является уменьшение опухолевой массы и повышение частоты достижений полных резекций опухоли (R0) [6]. Отдельным критерием эффективности НАХТ принято рассматривать степень патоморфологической регрессии в качестве суррогатной конечной точки, коррелирующей с безрецидивной и, в некоторых случаях, общей выживаемостью (ОВ) [13]. В данном контексте гистологическая оценка операционного материала после проведенного предоперационного лечения является актуальной в клинической практике для прогнозирования исхода и определения адьювантной тактики лечения.

Основным методом оценки лечебного патоморфоза при злокачественных опухолях в Российской Федерации является шкала Г. А. Лавниковой, разработанная в 1976 г. [18]. Согласно данной классификации выделяют 4 степени: I – опухолевая ткань сохранилась, имеются только дистрофические изменения в опухолевых клетках; II – присутствуют очаги некроза и фиброза, но большая часть опухоли сохранена (более 50 %); III – некроз, фиброз, сохранено менее 50 % опухоли в виде отдельных очагов; IV (полный лечебный патоморфоз) – опухолевых клеток не обнаружено. Также существует несколько других систем оценки гистологического ответа опухоли на проводимое лечение. Остается спорным вопрос, какая классификация обладает наибольшим прогностическим потенциалом, в частности при РЖ.

Сотрудники китайской академии медицинских наук провели ретроспективное исследование по сравнению пяти систем оценки регрессии опухоли (TRG) РЖ, включая систему Mandard-TRG, систему Японской ассоциации рака желудка JGCA-TRG, систему Колледжа американских патологов CAP-TRG, систему China-TRG

и систему Becker-TRG [19]. Всего было включено 192 пациента с аденокарциномой желудка и пищеводно-желудочного перехода, которым была проведена НАХТ. Морфологический материал каждого пациента был оценен по пяти шкалам. Степень лечебного патоморфоза по всем пяти системам TRG достоверно коррелировала с дифференцировкой опухоли, послеоперационными категориями T и N, стадией заболевания по AJCC, наличием лимфоваскулярной или перинеуральной инвазии, а также размером опухоли. По сравнению с другими системами TRG, отсутствие патоморфоза или низкая его степень как по системе оценки Mandard-TRG, так и по JGCA-TRG связано с более высоким риском смерти и прогрессирования заболевания. Медиана ОВ пациентов с почти полным ответом (near pCR) в системе Mandard – TRG2 составила 84,4 месяца, в то время как медиана ОВ у пациентов с частичным патоморфологическим ответом по системе JGCA-TRG составила 57,8 мес. Таким образом, разделение почти полного ответа и частичного ответа для оценки в системе Mandard-TRG могли бы быть более обоснованными для прогнозирования отдаленных результатов.

Развитие периоперационной химиотерапии местнораспространенного РЖ

Публикация результатов первого рандомизированного исследования по периоперационной химиотерапии РЖ (MAGIC) с применением комбинации эпирубина, цисплатина и фторурацила (ECF) привела к смене стандартов лечения. Согласно полученным результатам 5-летней ОВ пациентов, получивших 6 периоперационных курсов по схеме ECF (3 курса НАХТ и 3 курса АХТ), была статистически значимо выше по сравнению с пациентами, которым было проведено только хирургическое лечение (36 % против 23 %, $p = 0,009$) [20]. Следует отметить, что только у 40 % пациентов выполнена оптимальная лимфодиссекция D2, и только 42 % пациентов смогли завершить все 6 запланированных циклов химиотерапии. Частота послеоперационных осложнений была одинаковой в группе периоперационной химиотерапии и хирургической группе (46 % и 45 % соответственно), равно как и количество смертей в течение первого месяца после операции. Исследование MAGIC и схожее французское исследование FNCLCC/FFCD укрепили позиции периоперационной химиотерапии в качестве приемлемой стратегии лечения и доказали улучшение отдаленных результатов при радикальном лечении РЖ [21].

Использование НАХТ имеет несколько потенциальных преимуществ, включая раннее воздействие на микрометастазы, более высокую интенсивность суммарной дозы химиотерапии, получаемой до потенциального появления осложнений после хирурги-

ческого вмешательства, вероятность полного патоморфологического ответа, а также возможность оценить биологический ответ опухоли на конкретную схему химиотерапии, что может повлиять на выбор послеоперационного режима. Тем не менее, для режима ECF частота полного патоморфологического ответа была неудовлетворительной: 0 % в исследовании MAGIC и 3 % во французском исследовании FNCLCC/FFCD. Кроме того, пациенты в обоих исследованиях получали одни и те же схемы послеоперационной химиотерапии, несмотря на отсутствие патоморфологического ответа в большинстве случаев. В настоящее время нет данных, указывающих на то, что при отсутствии признаков лечебного патоморфоза выбор другого послеоперационного режима будет более эффективен.

Для пациентов со сниженным функциональным статусом и высоким риском осложнений на фоне проведения трехкомпонентной химиотерапии в качестве альтернативного режима может быть использована двухкомпонентная схема, включающая капецитабин и оксалиплатин (CAPOX). Данный режим был изучен сотрудниками Медицинского колледжа Университета Ёнсе (Корея) в исследовании III фазы CLASSIC, в котором сравнивали 8 курсов АХТ по схеме CAPOX после гастрэктомии D2 с только хирургическим вмешательством у пациентов с резектабельным РЖ. Пятилетняя ОВ составила 78 % в группе CAPOX и 69 % в группе только хирургического вмешательства ($p = 0,0029$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 68 % в группе CAPOX и 53 % в группе только хирургического лечения ($p < 0,0001$). После 5 лет наблюдения было продемонстрировано снижение риска смерти на 34 % в группе CAPOX по сравнению с группой только хирургического лечения (отношение рисков (ОР) = 0,66, 95 % доверительный интервал (ДИ) = 0,51–0,85, $p = 0,0015$). Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе химиотерапии были тошнота (66 %), нейтропения (60 %) и снижение аппетита (59 %) [22].

В поиске наилучшего варианта периоперационной терапии было проведено крупное исследование FLOT4, в котором трехкомпонентный антрациклин-содержащий режим исследования MAGIC (ECF/ECX – эпирубин, цисплатин и фторурацил/капецитабин) сравнили с режимом FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, лейковорин, фторурацил), 4 курса FLOT – до операции и 4 курса – после. ОВ была выше в группе FLOT по сравнению с группой ECF/ECX (ОР 0,77; 95 %, ДИ от 0,63 до 0,94); медиана ОВ составила 50 мес. по сравнению с 35 мес.). Количество пациентов с серьезными нежелательными явлениями (в том числе возникшими во время пребывания в стационаре перед хирургическим вмешательством) было одинаковым в обеих группах (96 (27 %) в группе ECF/ECX против

97 (27 %) в группе FLOT), как и количество смертей от токсичности (два случая (<1 %) в обеих группах). Госпитализация по поводу выраженной токсичности потребовалась 94 пациентам (26 %) в группе ECF/ECX и 89 пациентам (25 %) в группе FLOT. В наиболее релевантных категориях полного (pCR) и субтотального патоморфологического ответа по классификации Becker FLOT превосходил ECF с pCR 12,8 % против 5,1 % и субтотальным ответом – 16,7 % против 10,1 % соответственно со статистической значимостью для суммы полного и субтотального ответов (FLOT – 29,5 % по сравнению с ECF – 15,2 %, $p = 0,036$) [23]. Таким образом, периоперационный режим FLOT стал «золотым» стандартом для периоперационной терапии локализованного и местнораспространенного резектабельного РЖ.

Роль таргетных препаратов в периоперационном лечении РЖ

С целью усиления эффекта периоперационной терапии проводились попытки добавления таргетных препаратов к стандартной химиотерапии. В исследовании RAMSES с использованием ингибитора VEGFR2 – рамцирумаба, пациенты с резектабельным Her2-негативным РЖ (\geq cT2 или cN+) были рандомизированы на две группы: в контрольной группе 4 пред- и 4 послеоперационных цикла FLOT, в экспериментальной – добавление к данному режиму рамцирумаба 8 мг/кг, с последующими 16 циклами рамцирумаба в монорежиме (FLOT-RAM). В контрольной группе (FLOT) R0-резекция была достигнута у 82 % пациентов и у 96 % пациентов с FLOT-RAM ($p = 0,0093$). Частота выраженных патоморфологических ответов была одинаковой в обеих группах и составила 29 % для FLOT и 26 % для FLOT-RAM. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) была численно, но статистически незначимо выше у пациентов с FLOT-RAM (32 мес. против 21 мес., $p = 0,218$), в то время как мОВ была одинаковой в обеих группах (FLOT 45 мес., FLOT-RAM 46 мес., $p = 0,803$) [24]. Стоит отметить, что хотя исходные характеристики были схожи между группами (мужчины – 73 %, средний возраст 60 лет, cT3/T4–83 %, cN(+) – 78 %, пищеводно-желудочный переход – 54 %, перстневидноклеточный подтип – 40 %), при этом группа FLOT-RAM включала большее количество пациентов с более неблагоприятными характеристиками: T4 (9 % против 4 %), опухолями Зиверт тип I (18 % против 13 %), функциональным статусом ECOG 1 (34 % против 20 %) и сопутствующими заболеваниями (87 % против 79 %) [25].

Гиперэкспрессия Her2/neu наблюдается в 9–23 % случаев РЖ [26]. В попытке улучшить результаты стандартной периоперационной химиотерапии в подгруппе пациентов с Her2-положительным раком желудка

и пищеводно-желудочного перехода было проведено однорукавное исследование Her-FLOT [27]. Пациентам проводили лечение по стандартной схеме FLOT (т.е. 4 цикла до операции и 4 цикла после операции) в сочетании с трастузумабом, моноклональным антителом против Her2, которое одобрено для лечения пациентов с метастатическим РЖ. Лечение трастузумабом предусматривалось суммарно в течение 12 мес. Так как исследование было однорукавным, сравнение результатов проводилось с данными исследования FLOT4. Частота pCR при морфологическом исследовании послеоперационного материала в исследовании HER-FLOT была выше и составила 21,4 % (95 % ДИ = 12–34 %) по сравнению с 16 % (95 % ДИ = 10–23 %) в исследовании FLOT4. При оценке отдаленных результатов при добавлении трастузумаба к стандартной химиотерапии 3-летняя выживаемость составила 82 % по сравнению с группой только химиотерапии (57 %). Что касается результатов хирургического этапа лечения, частота несостоятельности анастомоза в исследовании Her-FLOT была выше (14,3 %), чем в исследовании FLOT4 (8,7 % для FLOT и 11,4 % для ECF/ECX). Стоит отметить, что в исследовании FLOT4 было больше пациентов с локализацией в пищеводно-желудочном переходе.

Для усиления эффекта таргетной терапии в качестве двойной блокады рецептора Her2/neu может быть использован трастузумаб и пертузумаб, как при лечении HER2-положительного рака молочной железы. Данная комбинация изучалась в исследовании II фазы PETRARCA. В исследование был включен 81 пациент с дальнейшим распределением на группы с добавлением трастузумаба и пертузумаба к химиотерапии по схеме FLOT ($N = 40$) или только FLOT ($N = 41$). FLOT применяли в течение четырех предоперационных и четырех послеоперационных 2-недельных циклов в стандартных дозах. Трастузумаб вводили каждые 3 недели в течение трех предоперационных и трех послеоперационных курсов, за которыми последовали девять курсов двойной блокады без химиотерапии. Первичной конечной точкой была частота pCR. У 14 (35 %, 95 % ДИ = 20–50 %) из 40 пациентов был достигнут pCR в группе трастузумаб/пертузумаб плюс FLOT по сравнению с 5 (12 %, 95 % ДИ = 2–22 %) из 41 в контрольной группе ($p = 0,019$). Статус N0 был зарегистрирован у 27 (68 %) против 16 (39 %) пациентов. Резекция R0 была достигнута у 93 % против 90 % пациентов. ОВ через 24 мес. составила 84 % в экспериментальной группе против 77 % в контрольной группе. Медиана БРВ не была достигнута по сравнению с 26 месяцами в контрольной группе (ОР = 0,58, 95 % ДИ = 0,28–1,19, $p = 0,130$), 2-летняя БРВ составила 70 % против 54 % [28]. Однако набор в исследование PETRARCA был досрочно прекра-

щен, как и переход к 3-й фазе исследования в связи с негативными результатами исследования JACOB по использованию комбинации трастузумаба и пертузумаба с химиотерапией у пациентов с метастатическим РЖ и пищеводно-желудочного перехода.

Применение иммунотерапии в комбинации с периоперационной химиотерапией

В лечении больных нерезектабельным РЖ и пищеводно-желудочного перехода пембролизумаб в комбинации с химиотерапией продемонстрировал многообещающие результаты, однако данная опция не зарегистрирована для периоперационного режима. В многоцентровом двойном слепом исследовании III фазы KEYNOTE-585 пациенты были распределены 1:1 в группы для получения пембролизумаба в дозе 200 мг или плацебо (каждые 3 недели в сочетании с 3 курсами химиотерапии (цисплатин плюс 5-фторурацил/капецитабин или FLOT). После хирургического лечения пациенты получали адъювантную терапию, начиная с 4–10 недели после операции в течение 14 курсов (3 курса комбинированной терапии, затем 11 введений пембролизумаба или плацебо в монорежиме). Патоморфологический ответ оценивался в соответствии с критериями Mandard [29]. Вторичными конечными точками стали безопасность, переносимость и бессобытийная выживаемость (BCV). Исследовательские конечные точки включали оценку эффективности в соответствии с экспрессией PD-L1 в рамках запланированного подгруппового анализа. В настоящий момент результаты данного исследования авторами не представлены [30]. Однако профессор Gulam Manji из университета Колумбии представил результаты другого небольшого исследования (NCT02918162) с похожим дизайном на ежегодной конференции Американской ассоциации по изучению рака (AACR) в 2022 г. В неоадъювантном режиме пациенты получали 3 цикла химиотерапии (дуплет из капецитабина и оксалиплатина с возможным добавлением эпирубина) плюс пембролизумаб, а затем 1 цикл пембролизумаба. После хирургического лечения пациенты получили 3 цикла химиотерапии плюс пембролизумаб в качестве адъювантной терапии, а затем 14 циклов пембролизумаба в качестве поддерживающей терапии. Из 34 пациентов 7 (20,6 %; 95 % ДИ, 10,1–100 %) достигли pCR, соответствующей первичной конечной точке исследования. Кроме того, у 6 пациентов (17,6 %) был TRG-2 по шкале Mandard, у 8 (23,5 %) – TRG-3, у 7 (20,6 %) не был зарегистрирован патоморфологический ответ или он был минимальным. Такие данные превзошли целевой уровень pCR в 15 %, и, таким образом, исследование достигло своей основной конечной точки. При медиане наблюдения 21,4 мес. медиана ВБП не была

достигнута. Двухлетняя ВБП составила 60 % (95 % ДИ, 43–84 %). По результатам еще одного исследования (NCT03488667), в котором пациенты получали 4 курса mFOLFOX плюс 3 введения пембролизумаба до операции и 4 курса mFOLFOX плюс 13 введений пембролизумаба – после, 5 из 26 пациентов достигли pCR (19 %, TRS = 0). У всех, кроме 2 пациентов (24/26, 92 %), был зарегистрирован ответ на лечение с TRS ≤ 2 (степень патоморфологического ответа). Данные по ОВ в настоящий момент не представлены [31].

Другой анти-PD-1 агент, изученный в комбинации с химиотерапией в первой линии лечения РЖ и пищеводно-желудочного перехода – ниволумаб [32]. В настоящий момент идет набор в международное открытое рандомизированное исследование II фазы VESTIGE для оценки эффективности адъювантной терапии ниволумабом и ипилимумабом по сравнению со стандартной послеоперационной химиотерапией у пациентов с высоким риском рецидива (ypN+ и/или R1) после хирургического лечения [33]. Пациенты (N = 240) будут рандомизированы в соотношении 1:1 для получения послеоперационной АХТ (такой же режим, как и до операции) или ниволумаба 3 мг/кг внутривенно каждые 2 недели плюс ипилимумаб 1 мг/кг внутривенно каждые 6 недель в течение 1 года. Предполагается, что пациенты в группе иммунотерапии будут иметь лучшие показатели БРВ, чем пациенты, продолжающие стандартную послеоперационную химиотерапию.

Также периоперационная химиотерапия остается спорной для аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода с дефицитом белков репарации ДНК (dMMR)/высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H). Так в исследовании II фазы NEONIPIGA изучается возможность полного отказа от химиотерапии в периоперационном режиме в пользу комбинации анти-PD-1 и анти-CTLA-4 препаратов (ниволумаб и ипилимумаб) [34]. В неоадъювантном режиме пациенты получают ниволумаб 240 мг один раз каждые две недели (6 введений) и ипилимумаб 1 мг/кг один раз каждые шесть недель (2 введения) с последующим хирургическим лечением и адъювантной терапией ниволумабом 480 мг один раз каждые четыре недели (9 введений). Первичной конечной точкой была частота pCR. При медиане наблюдения 14,9 мес. (95 % ДИ от 10,6 до 17,6) 32 пациента получили неоадъювантную иммунотерапию (27 пациентов завершили все циклы). Нежелательные явления 3/4 степени, связанные с неоадъювантной терапией, наблюдались у 6 пациентов (19 %). Хирургическое лечение проведено 29 пациентам; 3 не подвергались хирургическому вмешательству и имели полный эндоскопический ответ с биопсией без опухолевого роста и отсутствием данных за наличие опухоли по компьютерной томографии (двое

отказались от операции, и у одного были отдаленные метастазы при включении). У всех 29 пациентов выполнена резекция R0, а у 17 (58,6 %; 95 % ДИ от 41,8 до 74,1 %) зарегистрирован pCR (pT0N0).

Изучение эффективности S-1 (Тегафур + Гимерацил + Отерацил) для периоперационного режима

S-1 (TS-1) представляет собой пероральный химиотерапевтический препарат, активно изучаемый при лечении РЖ и пищеводно-желудочного перехода в странах Азии. Данный агент состоит из тегафура (пролекарство фторурацила, 5-ФУ), гимерацила (предотвращающего опосредованную дигидропиримидиндегидрогеназой деградацию 5-ФУ) и отерацила (снижающего токсическое действие 5-ФУ).

S1 был исследован в качестве монотерапии в адъювантном режиме [35], а также S-1 содержащий дуплет с оксалиплатином (SOX) [36]. Наиболее крупное многоцентровое исследование RESOLVE было проведено в Китае с участием 1094 пациентов. Исследователи выделили три группы: 8 курсов АХТ по схеме SOX, 8 АХТ – капецитабин плюс оксалиплатин (CapOx) и вариант применения SOX в периоперационном режиме (3 курса до и 5 курсов после операции). Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 51,1 % (95 % ДИ 45,5–56,3) в группе адъювантной терапии CAPOX, 56,5 % (51,0–61,7) в группе адъювантной терапии SOX и 59,4 % (53,8–64,6) в периоперационной группе SOX [37]. Наиболее частыми побочными эффектами 3–4 степени была нейтропения (32 (12 %) из 258 пациентов в группе адъювантной терапии CAPOX, 21 (8 %) из 249 пациентов в группе адъювантной SOX и 30 (10 %) из 310 пациентов в группе периоперационной SOX). О серьезных нежелательных явлениях сообщалось у 7 (3 %) из 258 пациентов в группе адъювантной терапии CAPOX, 2 из которых были связаны с лечением; 8 (3 %) из 249 пациентов в группе адъювантной терапии SOX, 2 из которых были связаны с лечением; и 7 (2 %) из 310 пациентов в периоперационной группе SOX, 4 из которых были связаны с лечением.

Одним из вариантов усиления режима SOX стало добавление доцетаксела с формированием схемы DOS (S-1, оксалиплатин, доцетаксел). Комбинации дуплета SOX и триплета DOS были сравнены в исследовании Второго военно-медицинского университета (Шанхай) в качестве НАХТ местно-распространенного РЖ [38]. Различия по частоте объективных ответов (ЧОО) на НАХТ не были статистически значимыми между двумя группами до применения метода псевдорандомизации, но стоит отметить, что в общей когорте пациентов схема DOS продемонстрировала тренд в сторону улучшения ЧОО ($p = 0,051$).

После проведения псевдорандомизации режим DOS превосходил SOX в отношении ЧОО ($p = 0,005$).

Полный ответ был достигнут у 7 (7,8 %) и 2 (2,2 %) пациентов в группах DOS и SOX соответственно. ЧОО и контроль заболевания составили 80,0 % и 96,7 % в группе DOS против 60,0 % и 84,4 % в группе SOX, соответственно ($p = 0,003$ для ЧОО и $p = 0,005$ для контроля над заболеванием). При анализе после псевдорандомизации группа медиана ОВ для пациентов, получивших DOS и SOX составила 62 мес. и 41 мес. соответственно. Трехлетняя ОВ в группе DOS и группе SOX составила 63,1 % и 55,1 % соответственно ($p = 0,288$); 5-летняя ОВ составила 51,6 % и 25,8 % соответственно ($p < 0,001$).

Тотальная неоадьювантная химиотерапия

Периоперационная лекарственная терапия в настоящий момент остается «золотым стандартом» лечения пациентов с местнораспространенным РЖ и пищеводно-желудочного перехода, однако значимой проблемой остается высокая частота непереносимости послеоперационных курсов. По данным многоцентровых исследований весь объем АХТ переносит менее половины пациентов. В НИИ онкологии Томского НИМЦ было проведено исследование эффективности тотальной неоадьювантной химиотерапии по схеме FLOT (8 курсов до операции с динамическим наблюдением после хирургического этапа). Было включено 25 пациентов с резектабельным РЖ. По данным исследователей все пациенты получили запланированные курсы предоперационной химиотерапии в полном объеме, редукции цитостатиков, их отмены или перерывов в лечении не было [39]. При оценке объективного ответа частичная регрессия опухоли выявлена у 20 (80 %) больных, в 5 (20 %) случаях – стабилизация процесса, полной регрессии и прогрессирования на фоне лечения зарегистрировано не было. По данным морфологического исследования операционного материала по шкале Mandard у большинства больных был выявлен лечебный патоморфоз TRG2–11 (44 %), TRG3–10 (40 %), TRG4–3 (12 %) и TRG5–1 (4 %).

В пилотное одорукавное исследование J. Y. Wo et al. были включены 25 пациентов, которым планировалось провести 8 курсов FOLFIRINOX в неоадьювантном режиме с последующей ХЛТ с паклитакселом и карбоплатином и дальнейшим хирургическим лечением [40]. По предварительным результатам из 20 участников, прошедших все три этапа лечения, у 8 был зарегистрирован pCR. Дополнительно была проведена оценка уровня циркулирующей опухолевой ДНК (цодНК) в плазме крови. Неопределяемый уровень цодНК ассоциировался с более высокой частотой pCR, однако достоверно интерпретировать полученные результаты затруднительно в связи с небольшим числом включенных пациентов.

Также в Институте рака Сан-Паулу, Бразилия, было запущено исследование по изучению эффективности 8 курсов НАПХТ по схеме FOLFIRINOX с последующим хирургическим лечением (NCT03825861) без ХЛТ, однако результаты пока что не были представлены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РЖ и пищеводно-желудочного перехода остается распространенным социально значимым заболеванием с высоким уровнем смертности, несмотря на современные возможности ранней диагностики. Добавление к хирургическому лечению периоперационной химиотерапии показало свое абсолютное превосходство над исключительно хирургическим подходом у пациентов с резектабельным РЖ. Проведение полного объема периоперационного лечения при данной локализации с учетом переносимости различных схем остается важной проблемой, однако необходимы дальнейшие исследования по изучению

влияния дозоинтенсивности и количества проведенных курсов лекарственной терапии, а также степени лечебного патоморфоза на отдаленные результаты. Проблема выбора наиболее оптимальной шкалы для оценки степени патоморфоза после лекарственной терапии РЖ и пищеводно-желудочного перехода также требует дальнейшего изучения. В многочисленных современных исследованиях была показана эффективность применения различных схем химиотерапии при резектабельном РЖ и пищеводно-желудочного перехода. Наибольшей доказательной базой обладает режим FLOT, который в настоящее время признан оптимальной схемой периоперационной химиотерапии. Однако учитывая тенденцию и предварительные результаты применения помимо цитостатических препаратов новых иммунных и таргетных агентов, принципы терапии ожидаемо будут меняться в сторону комбинированных схем лечения в зависимости от гистологических и молекулярно-генетических особенностей опухоли.

Список источников

- Геворкян Ю. А., Дашков А. В., Солдаткина Н. В., Колесников В. Е., Тимошкина Н. Н., Кутилин Д. С., Бондаренко О. К. Молекулярные особенности злокачественных опухолей желудка. Южно-Российский онкологический журнал. 2023;4(1):65–78. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-7>
- Кит О. И., Франциянц Е. М., Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Бандовкина В. А., Погорелова Ю. А., и др. Активация разных систем факторов роста в ткани аденокарциномы и перстневидноклеточного рака желудка. Research'n Practical Medicine Journal. 2019;6(4):60–66. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-6>
- Tokunaga M, Sato Y, Nakagawa M, Aburatani T, Matsuyama T, Nakajima Y, Kinugasa Y. Perioperative chemotherapy for locally advanced gastric cancer in Japan: current and future perspectives. Surg Today. 2020 Jan;50(1):30–37. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01896-5>. Epub 2019 Oct 14. Erratum in: Surg Today. 2020 Apr;50(4):424.
- Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. The Lancet. 2020;396(10251):635–648. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31288-5)
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 252 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/ЗИС%202021%20эл.%20версия.pdf, Дата обращения: 24.04.2023.
- van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. Lancet. 2016;388(10060):2654–2664. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30354-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30354-3)
- Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2014;348(may20 1):g3174–g3174. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3174>
- Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis Shows That Prevalence of Epstein–Barr Virus-Positive Gastric Cancer Differs Based on Sex and Anatomic Location. Gastroenterology. 2009;137(3):824–833. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.05.001>
- Jakszyn P, Bingham S, Pera G, Agudo A, Luben R, Welch A, et al. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. Carcinogenesis. 2006 Jul;27(7):1497–501. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgl019>
- Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. Gastric Cancer. 2007;10(2):75–83. <https://doi.org/10.1007/s10120-007-0420-0>
- Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. Secondary Gastrointestinal Cancer in Childhood Cancer Survivors. Ann Intern Med. 2012 Jun 5;156(11):757–766, W-260. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-11-201206050-00002>

12. Jun JK, Choi KS, Lee HY, Suh M, Park B, Song SH, et al. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in Reducing Gastric Cancer Mortality. *Gastroenterology*. 2017 May;152(6):1319–1328.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.029>
13. Li Z, Shan F, Wang Y, Zhang Y, Zhang L, Li S, et al. Correlation of pathological complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in gastric or gastroesophageal junction cancer treated with radical surgery: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jan 25;13(1):e0189294. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189294>
14. Киблицкая А. А., Карасев Т. С., Гончарова А. С., Максимов А. Ю. Пути моделирования опухолевого роста у мышей в экспериментальных исследованиях рака желудка человека. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2021;2(4):26–37. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-4>
15. Потапов А. Л., Хороненко В. Э., Гамеева Е. В., Хайлова Ж. В., Дорожкин А. Д., Скоропад В. Ю. Дополнительное пероральное питание при раке желудка – обзор современной доказательной базы. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2021;8(1):53–61. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-5>
16. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program SEER*Stat Database, released April 2022, based on the November 2021 submission. Accessed March 5, 2023. <http://www.seer.cancer.gov>
17. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v38–v49. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>
18. Лавникова Г. А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. *Методические рекомендации*. 1976;1:1–13.
19. Zhu Y, Sun Y, Hu S, Jiang Y, Yue J, Xue X, et al. Comparison of five tumor regression grading systems for gastric adenocarcinoma after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study of 192 cases from National Cancer Center in China. *BMC Gastroenterol*. 2017 Mar 14;17(1):41. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0598-5>
20. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(1):11–20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa055531>
21. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1715–1721. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.33.0597>
22. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al.; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):315–321. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61873-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61873-4)
23. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 May 11;393(10184):1948–1957. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32557-1)
24. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Schmalenberg H, Strumberg D, Goekkurt E, Angermeier S, et al. 1424MO Perioperative FLOT plus ramucirumab versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma— Updated results and subgroup analyses of the randomized phase II/III trial RAMSES/FLOT7 of the German AIO and Italian GOIM. *Annals of Oncology*. 2020;31:S901. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1930>
25. Goetze TO, Hofheinz RD, Gaiser T, Schmalenberg H, Strumberg D, Goekkurt E, et al. Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES/FLOT7): Results of the phase II-portion—A multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):4501–4501. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4501
26. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*. 2008 Jun;52(7):797–805. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x>
27. Hofheinz RD, Hegewisch-Becker S, Kunzmann V, Thuss-Patience P, Fuchs M, Homann N, et al. Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel as perioperative treatment for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Gastric Cancer Study Group. *Int J Cancer*. 2021;149(6):1322–1331. <https://doi.org/10.1002/ijc.33696>
28. Hofheinz RD, Merx K, Haag GM, Springfield C, Ettrich T, Borchert K, et al. FLOT Versus FLOT/Trastuzumab/Pertuzumab Perioperative Therapy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Resectable Esophagogastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Trial of the AIO EGA Study Group. *J Clin Oncol*. 2022 Nov 10;40(32):3750–3761. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00380>
29. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, Roussel A, Jacob JH, Segol P, Samama G, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. *Clinicopathologic correlations*. *Cancer*. 1994 Jun 1;73(11):2680–2686.

30. Bang YJ, Van Cutsem E, Fuchs CS, Ohtsu A, Tabernero J, Ilson DH, et al. KEYNOTE-585: Phase III study of perioperative chemotherapy with or without pembrolizumab for gastric cancer. *Future Oncol.* 2019 Mar;15(9):943–952. <https://doi.org/10.2217/fo-2018-0581>
31. Sun W, Saeed A, Al-Rajabi RMT, et al. A phase II study of perioperative mFOLFOX chemotherapy plus pembrolizumab combination in patients with potentially resectable adenocarcinoma of the esophageal, gastroesophageal junction (GEJ), and stomach. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(4_suppl):329–329. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.4_suppl.329
32. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2021;398(10294):27–40. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00797-2)
33. Smyth E, Knödler M, Giraut A, Mauer M, Nilsson M, Van Grieken N, et al. VESTIGE: Adjuvant Immunotherapy in Patients With Resected Esophageal, Gastroesophageal Junction and Gastric Cancer Following Preoperative Chemotherapy With High Risk for Recurrence (N+ and/or R1): An Open Label Randomized Controlled Phase-2-Study. *Front Oncol.* 2020 Jan 30;9:1320. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.tps4156
34. André T, Tougeron D, Piessen G, de la Fouchardière C, Louvet C, Adenis A, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 10;41(2):255–265. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00686>
35. Yen CC, Shan YS, Chao YJ, Liao TK, Chen IS, Huang HY, et al. Surgery alone, adjuvant tegafur/gimeracil/octeracil (S-1), or platinum-based chemotherapies for resectable gastric cancer: real-world experience and a propensity score matching analysis. *BMC Cancer.* 2021 Jul 9;21(1):796. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08487-z>
36. Yu J, Gao Y, Chen L, Wu D, Shen Q, Zhao Z, et al. Effect of S-1 Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil, Leucovorin Plus Oxaliplatin as Perioperative Chemotherapy for Locally Advanced, Resectable Gastric Cancer. *JAMA Netw Open.* 2022;5(2):e220426. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0426>
37. Zhang X, Liang H, Li Z, Xue Y, Wang Y, Zhou Z, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1081–1092. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00297-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00297-7)
38. Zhang X, Huang H, Wei Z, Zhu Z, Yang D, Fu H, et al. Comparison of Docetaxel + Oxaliplatin + S-1 vs Oxaliplatin + S-1 as Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. *Cancer Manag Res.* 2020 Jul 30;12:6641–6653. <https://doi.org/10.2147/cmar.s258360>
39. Августиневич А. В., Афанасьев С. Г., Добродеев А. Ю., Волков М. Ю., Костромицкий Д. Н., Спирина Л. В., Черемисина О. В. Непосредственная эффективность и токсичность тотальной неоадьювантной химиотерапии резектабельного рака желудка. *Сибирский онкологический журнал.* 2022; 21(1): 11–19. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19>
40. Wo JY, Clark JW, Roeland E, Parikh AS, Corcoran R, Ryan DP, et al. A Pilot Study of Neoadjuvant FOLFIRINOX followed by Chemoradiation for Gastric and Gastroesophageal Cancer: Preliminary Results and Prognostic Implications of ctDNA. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics.* 2019;105(1):S85–S86. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.06.554>

References

1. Gevorkyan YuA, Dashkov AV, Soldatkina NV, Kolesnikov VE, Timoshkina NN, Krutilin DS, Bondarenko OK. Molecular features of malignant gastric tumors. *South Russian Journal of Cancer.* 2023;4(1):65–78. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-7>
2. Kit OI, Frantsiyants EM, Goroshinskaya IA, Surikova EI, Bandovkina VA, Pogorelova YuA, et al. Activation of different growth factor systems in tissues of adenocarcinoma and signet-ring cell carcinoma of the stomach. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2019;6(4):60–66. (In Russ). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-6>
3. Tokunaga M, Sato Y, Nakagawa M, Aburatani T, Matsuyama T, Nakajima Y, Kinugasa Y. Perioperative chemotherapy for locally advanced gastric cancer in Japan: current and future perspectives. *Surg Today.* 2020 Jan;50(1):30–37. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01896-5>. Epub 2019 Oct 14. Erratum in: *Surg Today.* 2020 Apr;50(4):424.
4. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *The Lancet.* 2020;396(10251):635–648. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31288-5)
5. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022, 252 p. (In Russ). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/ЗИС%202021%20эл.%20версия.pdf, Accessed: 24.04.2023.

6. van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet*. 2016;388(10060):2654–2664. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30354-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30354-3)
7. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014;348(may20 1):g3174–g3174. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3174>
8. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis Shows That Prevalence of Epstein–Barr Virus-Positive Gastric Cancer Differs Based on Sex and Anatomic Location. *Gastroenterology*. 2009;137(3):824–833. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.05.001>
9. Jakszyn P, Bingham S, Pera G, Agudo A, Luben R, Welch A, et al. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. *Carcinogenesis*. 2006 Jul;27(7):1497–501. <https://doi.org/10.1093/carcin/bg1019>
10. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer*. 2007;10(2):75–83. <https://doi.org/10.1007/s10120-007-0420-0>
11. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. Secondary Gastrointestinal Cancer in Childhood Cancer Survivors. *Ann Intern Med*. 2012 Jun 5;156(11):757–766, W-260. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-11-201206050-00002>
12. Jun JK, Choi KS, Lee HY, Suh M, Park B, Song SH, et al. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in Reducing Gastric Cancer Mortality. *Gastroenterology*. 2017 May;152(6):1319–1328.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.029>
13. Li Z, Shan F, Wang Y, Zhang Y, Zhang L, Li S, et al. Correlation of pathological complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in gastric or gastroesophageal junction cancer treated with radical surgery: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jan 25;13(1):e0189294. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189294>
14. Kiblitckaya AA, Karasev TS, Goncharova AS, Maksimov AYU. Methods for modeling tumor growth in mice in experimental studies of human gastric cancer. *South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(4):26–37. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-4>
15. Potapov AL, Khoronenko VE, Gameeva EV, Khailova ZV, Dorozhkin AD, Scoropad VYu. Oral nutritional supplements for gastric cancer – the review of current evidence.. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2021;8(1):53–61. (In Russ). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-5>
16. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program SEER*Stat Database, released April 2022, based on the November 2021 submission. Accessed March 5, 2023. <http://www.seer.cancer.gov>
17. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v38–v49. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>
18. Lavnikova G. A. Histological method of quantitative assessment of therapeutic tumor damage. *Methodological recommendations*. 1976;1:1–13. (In Russ).
19. Zhu Y, Sun Y, Hu S, Jiang Y, Yue J, Xue X, et al. Comparison of five tumor regression grading systems for gastric adenocarcinoma after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study of 192 cases from National Cancer Center in China. *BMC Gastroenterol*. 2017 Mar 14;17(1):41. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0598-5>
20. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(1):11–20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa055531>
21. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1715–1721. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.33.0597>
22. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al.; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):315–321. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61873-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61873-4)
23. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 May 11;393(10184):1948–1957. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32557-1)
24. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Schmalenberg H, Strumberg D, Goekkurt E, Angermeier S, et al. 1424MO Perioperative FLOT plus ramucirumab versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma– Updated results and subgroup analyses of the randomized phase II/III trial RAMSES/FLOT7 of the German AIO and Italian GOIM. *Annals of Oncology*. 2020;31:S901. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1930>
25. Goetze TO, Hofheinz RD, Gaiser T, Schmalenberg H, Strumberg D, Goekkurt E, et al. Perioperative ramucirumab in combination

- with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES/FLOT7): Results of the phase II-portion—A multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):4501–4501. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4501
26. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*. 2008 Jun;52(7):797–805. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x>
 27. Hofheinz RD, Hegewisch-Becker S, Kunzmann V, Thuss-Patience P, Fuchs M, Homann N, et al. Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel as perioperative treatment for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Gastric Cancer Study Group. *Int J Cancer*. 2021;149(6):1322–1331. <https://doi.org/10.1002/ijc.33696>
 28. Hofheinz RD, Merx K, Haag GM, Springfield C, Ettrich T, Borchert K, et al. FLOT Versus FLOT/Trastuzumab/Pertuzumab Perioperative Therapy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Resectable Esophagogastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Trial of the AIO EGA Study Group. *J Clin Oncol*. 2022 Nov 10;40(32):3750–3761. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00380>
 29. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, Roussel A, Jacob JH, Segol P, Samama G, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994 Jun 1;73(11):2680–2686.
 30. Bang YJ, Van Cutsem E, Fuchs CS, Ohtsu A, Taberero J, Ilson DH, et al. KEYNOTE-585: Phase III study of perioperative chemotherapy with or without pembrolizumab for gastric cancer. *Future Oncol*. 2019 Mar;15(9):943–952. <https://doi.org/10.2217/fo-2018-0581>
 31. Sun W, Saeed A, Al-Rajabi RMT, et al. A phase II study of perioperative mFOLFOX chemotherapy plus pembrolizumab combination in patients with potentially resectable adenocarcinoma of the esophageal, gastroesophageal junction (GEJ), and stomach. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(4_suppl):329–329. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.4_suppl.329
 32. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;398(10294):27–40. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00797-2)
 33. Smyth E, Knödler M, Giraut A, Mauer M, Nilsson M, Van Grieken N, et al. VESTIGE: Adjuvant Immunotherapy in Patients With Resected Esophageal, Gastroesophageal Junction and Gastric Cancer Following Preoperative Chemotherapy With High Risk for Recurrence (N+ and/or R1): An Open Label Randomized Controlled Phase-2-Study. *Front Oncol*. 2020 Jan 30;9:1320. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.tps4156
 34. André T, Tougeron D, Piessen G, de la Fouchardière C, Louvet C, Adenis A, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 10;41(2):255–265. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00686>
 35. Yen CC, Shan YS, Chao YJ, Liao TK, Chen IS, Huang HY, et al. Surgery alone, adjuvant tegafur/gimeracil/octeracil (S-1), or platinum-based chemotherapies for resectable gastric cancer: real-world experience and a propensity score matching analysis. *BMC Cancer*. 2021 Jul 9;21(1):796. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08487-z>
 36. Yu J, Gao Y, Chen L, Wu D, Shen Q, Zhao Z, et al. Effect of S-1 Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil, Leucovorin Plus Oxaliplatin as Perioperative Chemotherapy for Locally Advanced, Resectable Gastric Cancer. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2):e220426. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0426>
 37. Zhang X, Liang H, Li Z, Xue Y, Wang Y, Zhou Z, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1081–1092. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00297-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00297-7)
 38. Zhang X, Huang H, Wei Z, Zhu Z, Yang D, Fu H, et al. Comparison of Docetaxel + Oxaliplatin + S-1 vs Oxaliplatin + S-1 as Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. *Cancer Manag Res*. 2020 Jul 30;12:6641–6653. <https://doi.org/10.2147/cmar.s258360>
 39. Avgustinovich AV, Afanasyev SG, Dobrodeev AY, Volkov MYu, Kostromitsky DN, Spirina LV, Cheremisina OV. Short-term efficacy and toxicity of total neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2022; 21(1): 11–19. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19>
 40. Wo JY, Clark JW, Roeland E, Parikh AS, Corcoran R, Ryan DP, et al. A Pilot Study of Neoadjuvant FOLFIRINOX followed by Chemoradiation for Gastric and Gastroesophageal Cancer: Preliminary Results and Prognostic Implications of ctDNA. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2019;105(1):S85–S86. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.06.554>

Информация об авторах:

Седова Мария Васильевна ✉ – врач-онколог дневного стационара лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5999-3164>, SPIN: 7863-4915, AuthorID: 1009788, Scopus Author ID: 57222529320

Батов Максим Александрович – врач-ординатор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-4358>, SPIN: 5850-7711, AuthorID: 110836, Scopus Author ID: 57200415997

Третьяк Владислав Сергеевич – студент ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7646-0279>

Колomeйтцева Алина Андреевна – к.м.н., заведующая дневным стационаром лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-6762-9511>, SPIN: 1899-8316, AuthorID: 901712, Scopus Author ID: 57200539022

Хомьяков Владимир Михайлович – к.м.н., руководитель торакоабдоминального отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>, SPIN: 4081-7701, AuthorID: 657885, Scopus Author ID: 56740937000

Волченко Надежда Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая отделом онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>, AuthorID: 290657, Scopus Author ID: 7004119203

Феденко Александр Александрович – д.м.н., профессор, заведующий отделом лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>, SPIN: 9847-7668, AuthorID: 823233, Scopus Author ID: 35344725600

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, д.м.н., профессор, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Information about authors:

Mariya V. Sedova ✉ – MD, oncologist at the day hospital for the drug therapy of tumors, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5999-3164>, SPIN: 7863-4915, AuthorID: 1009788, Scopus Author ID: 57222529320

Maxim A. Batov – Physician resident, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-4358>, SPIN: 5850-7711, AuthorID: 110836, Scopus Author ID: 57200415997

Vladislav S. Tretyak – student, First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7646-0279>

Alina A. Kolomeytseva – Cand. Sci. (Medicine), Head of the day hospital for drug therapy of tumors P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6762-9511>, SPIN: 1899-8316, AuthorID: 901712, Scopus Author ID: 57200539022

Vladimir M. Khomyakov – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Thoracoabdominal Department of the Department of Thoracoabdominal Oncosurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>, SPIN: 4081-7701, AuthorID: 657885, Scopus Author ID: 56740937000

Nadezhda N. Volchenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncomorphology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>, AuthorID: 290657, Scopus Author ID: 7004119203

Alexander A. Fedenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Drug Treatment of Tumors, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>, SPIN: 9847-7668, AuthorID: 823233, Scopus Author ID: 35344725600

Andrey D. Kaprin – Academician of the RAS, Dr.Sci. (Medicine), Professor, Director of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; Head of the V. P. Kharchenko Oncology and Radiology Department, Medical Institute, RUDN University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Вклад авторов:

Седова М. В. – разработка концепции и дизайна, написание текста, сбор данных и обработка материала;

Батов М. А. – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных, доработка текста;

Третьяк В. С. – обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала;

Коломейцева А. А. – анализ научной работы, доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания;

Хомяков В. М. – доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания;

Волченко Н. Н. – доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания;

Феденко А. А. – научное руководство, анализ научной работы, доработка текста, итоговые выводы; критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания;

Каприн А. Д. – научное руководство, организационно-административная деятельность.

Contribution of the authors:

Sedova M. V. – concept and design development, text writing, data collection and material processing;

Batov M. A. – collection and processing of material, analysis and interpretation of data, revision of the text;

Tretyak V. S. – review of publications on the topic of the article, collection and processing of material;

Kolomeytseva A. A. – analysis of scientific work, revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content;

Khomyakov V. M. – revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content;

Volchenko N. N. – revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content;

Fedenko A. A. – scientific guidance, analysis of scientific work, revision of the text, final conclusions; critical revision of the article for important intellectual content;

Kaprin A. D. – scientific management, organizational and administrative activities.



РАК ПЕДЖЕТА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

О. О. Емельянова^{1✉}, А. Д. Зирияходжаев^{1,2,3}, Н. Н. Волченко¹, В. В. Ефанов¹

1. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
 2. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация
 3. Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
- ✉ yemelyanova-olya@list.ru

Резюме

План лечения при раке Педжета соска молочной железы (РПМЖ), как и при других гистологических формах, определяется по объему распространенности инвазивного опухолевого процесса, а также по отсутствию или наличию неблагоприятных факторов. Прогностические значимые факторы, такие как инвазивный компонент рака Педжета, статус регионарных лимфатических узлов, морфологические критерии, степень злокачественности, сверхэкспрессия эпидермального фактора роста Her2/neu, наличие мутаций генов BRCA 1/2 и CNEK2, а также возраст, влияют на прогноз болезни Педжета. По материалам различных источников, РПМЖ в 90–98 % сочетается с инвазивным или неинвазивным раком молочной железы. В большинстве своем поражение мультифокальное. РПМЖ характеризуется высокой вероятностью образования опухолевого узла. У половины пациентов выявляется пальпируемый опухолевый узел в молочной железе. РПМЖ имеет определенные особенности и специфичность в отношении методов лечения. Методом радикального хирургического лечения больных служит прежде всего проведение онкопластических резекций. Достаточный объем молочной железы значимый критерий возможности выполнения органосохраняющей операции. При РПМЖ выполнение органосохраняющего лечения является онкологически безопасным. При РПМЖ обязательным является удаление сосково-ареолярного комплекса. Улучшить статистику выживаемости возможно при проведении анализа биологических особенностей опухоли и выработке более точного подхода к лечению пациентов этой категории. Определение четких показаний для органосохраняющих операций является главной возможностью улучшения качества жизни пациентов и их дальнейшей реабилитации.

Ключевые слова:

рак молочной железы, редкие формы рака молочной железы, рак Педжета, органосохранное лечение, реабилитация больных

Для цитирования: Емельянова О. О., Зирияходжаев А. Д., Волченко Н. Н., Ефанов В. В. Рак Педжета молочной железы: современный взгляд на проблему. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(2): 94–103. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-9>, EDN: YACHEY

Для корреспонденции: Емельянова Ольга Олеговна – врач-онколог отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: yemelyanova-olya@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1276-4513>

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 10.11.2022; одобрена после рецензирования 05.04.2023; принята к публикации 23.05.2023.

© Емельянова О. О., Зирияходжаев А. Д., Волченко Н. Н., Ефанов В. В., 2023

PAGET'S DISEASE OF THE BREAST: A CONTEMPORARY PERSPECTIVE

O. O. Emelyanova^{1✉}, A. D. Zikiryakhodzhayev^{1,2,3}, N. N. Volchenko¹, V. V. Efanov¹

1. P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

2. Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

3. First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

✉ yemelyanova-olya@list.ru

Abstract

The treatment strategy for Paget's breast cancer (PBC), as for other morphological forms, is determined by the spread of the invasive tumor process, as well as the absence or presence of adverse factors. Significant prognostic factors, e.g. the invasive component of Paget's cancer, the involvement status of regional lymph nodes, morphological criteria, the grade of malignancy, overexpression of epidermal growth factor Her2/neu, the presence of BRCA 1/2 and CHEK2 gene mutations, as well as age, affect the prognosis of Paget's disease. According to various sources, PBC in 90–98 % is combined with invasive or non-invasive breast cancer. For the most part, the lesion is multifocal. There's high expectation for PBC to form tumor node. A palpable tumor node in the mammary gland is detected in half of the patients. PBC has certain features and specificity in relation to treatment methods. The method of radical surgical treatment of patients is primarily based on performing oncoplastic resections. Sufficient breast volume is a significant criterion for the possibility of performing an organ-preserving operation. The organ-preserving treatment is oncologically safe in case of PBC. The removal of the nipple-areolar complex is mandatory in case of PBC. It is possible to improve survival statistics by analyzing the biological characteristics of the tumor and developing a more accurate approach to the treatment of patients in this category. Determining clear indications for organ-preserving operations is the main opportunity to improve the quality of life of patients and their further rehabilitation.

Keywords:

breast cancer, rare forms of breast cancer, Paget's disease, organ-sparing treatment, patient rehabilitation

For citation: Emelyanova O. O., Zikiryakhodzhayev A. D., Volchenko N. N., Efanov V. V. Paget's disease of the breast: a contemporary perspective. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(2): 94-103. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-9>, EDN: YACHEY

For correspondence: Olga O. Yemelyanova – oncologist of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkin passage, Moscow 125284, Russian Federation
E-mail: yemelyanova-olya@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1276-4513>

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 10.11.2022; approved after reviewing 05.04.2023; accepted for publication 23.05.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак молочной железы (РМЖ) – злокачественная опухоль ткани молочной железы, которая занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения в мире [1–4]. Каждый год в мире выявляется более 1,2 млн. новых случаев заболевания РМЖ [5]. По данным американских специалистов, ежегодно РМЖ поражает 180 тыс. женщин, 46 тыс. из них умирают от этой болезни.

В России ежегодно регистрируется более 70 000 новых случаев РМЖ (в 2018 – 70 682 случая; в 2019 г. – 73 918 случаев) [6]. Согласно прогнозам, к 2022 г., заболеваемость РМЖ увеличится до 85 на 100 000 женщин [7].

Среди заболеваний РМЖ встречается редкая форма – рак Педжета соска молочной железы (МЖ) (РПМЖ). Опухолевый процесс происходит в устье выводных млечных протоков, характеризуется повреждением соска, крупных протоков, сопровождается формированием опухолевого узла в ткани молочной железы. РПМЖ встречается в 0,5–5 % случаев среди всех новообразований молочной железы и протекает, как правило, в виде поражения соска и ареолы. По статистике известно, что пациенты – женщины 24–90 лет, средний возраст – 50–60 лет [8, 9]. Но встречались случаи и у подростков [10]. Таким образом, по данным статистики, заболеваемость РПМЖ в России составляет более 1500 случаев ежегодно, а в мире – более 80 000 случаев [6–9].

Все большее число работ посвящается исследованию этой редко встречающейся форме РМЖ. В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2019 г.) данное заболевание относят к опухолям соска.

Первые упоминания о РПМЖ впервые приводят в середине XIX века в трудах S. Velreau, который в своей работе описал характерные для этой формы рака изменения соска молочной железы (экзематозные изменения, эритема и т.д.) [11]. Однако лишь J. Paget смог выделить взаимосвязь между карциномой молочной железы и этими изменениями, а описание клинических проявлений этой патологии и вероятного механизма ее развития позволило G. Erichsen обозначить данную патологию как болезнь (рак) Педжета соска МЖ [12].

Сегодня актуальность темы РПМЖ обусловлена спорами о способах лечения данного заболевания и целесообразности выполнения органосохраняющих операций.

Патогенез

Существует две теории образования РПМЖ: эпидермотропная и трансформационная. Эпидермотропная

теория развития данной формы рака полагается на тот факт, что клетки Педжета по происхождению считаются клетками протокового рака, мигрирующими вдоль базальных мембран протоков в эпидермис соска [13]. Подтверждением этого могут служить явления, такие как: присутствие внутрипротоковой или инвазивной карциномы у большого количества пациентов; общность иммунологических реакций, демонстрируемая клетками Педжета и инфильтративного протокового рака, определенная иммуногистохимически. С нахождением факта гиперэкспрессии эпидермального фактора роста Her2/neu в клетках Педжета возникла гипотеза о наличии хемотаксического фактора, который секретируется эпидермальными кератиноцитами, стимулируя клетки Педжета к распространенности по эпидермису [14]. Эпидермальный фактор роста Her2/neu гиперэкспрессируется в среднем 20 % случаев инвазивного РМЖ, в 50 % – протокового рака *in situ* и в 90–100 % случаев РПМЖ. Эпидермальный фактор роста Her2/neu стимулирует пролиферацию и, что более важно, увеличивает подвижность раковых клеток путем взаимодействия экспрессируемых в мембранах белков эпидермального фактора роста Her2/neu с факторами подвижности, секретируемыми, вероятнее всего, эпидермальными кератиноцитами. Это способствует хемотаксису и инвазии эпидермиса клетками Педжета, в итоге приводя к распространению клеток Педжета по эпидермису.

Далее клетки Педжета распространяются по млечным выводным протокам в ткань молочной железы. В настоящее время все больше исследователей придерживаются именно этой теории [15–17].

Другая теория – трансформационная. В ней предусматривается малигнизация или дегенерация уже существующих клеток, определяя клетки Педжета, как злокачественные кератиноциты, возникающие *in situ*. В соответствии с этой теорией, РПМЖ – независимый процесс, поражающий эпидермис соска и подлежащую ткань молочной железы. Подтверждение этой теории получено при электронной микроскопии, показавшей наличие микроворсинок и десмосомальных взаимосвязей между кератиноцитами и клетками Педжета. Помимо этого, были обнаружены аномальные клетки с чертами, характерными как для кератиноцитов, так и для клеток Педжета, что может свидетельствовать об их переходном или трансформационном состоянии. Похожие наблюдения патогенетически объясняют те случаи, когда узел в МЖ находится на значительном расстоянии от центральной (сосково-ареолярной) зоны [15–17].

Молекулярные механизмы рака Педжета

Характерная особенность клеток Педжета – свойства желистых клеток. В клетках Педжета и внутри-

протокового рака *in situ*, как правило, присутствует гиперэкспрессия эпидермального фактора роста Her2/neu [18]. Следовательно, клетки Педжета могут являться предшественниками железистых клеток эпителия соска или железистыми стволовыми клетками. По статистике Токер-клетки (Toker cells – железистые клетки эпителия соска) в 10 % случаев находят в эпидермисе здорового соска [8].

Согласно последним исследованиям, наличие гиперэкспрессии рецептора к Her2/neu наиболее часто встречается при раке Педжета, в то время как Her2/neu – негативные иммуногистохимические типы чаще встречаются при инвазивном РМЖ [19].

Нормальные эпидермальные кератиноциты производят и активируют херегулин- α . Этот фактор играет значительную роль в патогенезе РПМЖ. Клетки Педжета экспрессируют херегулин, который имеет родство с рецепторами HER-2/neu и корецепторам HER-3 и HER-4. Эти рецепторные комплексы оказывают прямое воздействие на клетки Педжета и связывают херегулин- α , что приводит к хемотаксису клеток внутрипротоковой аденокарциномы МЖ. Этот процесс, в свою очередь, вызывает распространение клеток сосковоареолярного комплекса (САК) [8, 14].

Гистология

Клетки Педжета при микроскопическом исследовании визуализируются как большие интраэпидермальные клетки, не образующие межклеточные мостики с соседними шиповатыми клетками, круглой или овальной формы, с просветленной цитоплазмой, увеличенным плеоморфным гиперхроматическим ядром и неярко окрашенными ядрышками. Клетки Педжета могут располагаться либо одиночно вдоль эпидермальных клеток базального слоя, либо с образованием небольших по размерам гнезд клеток, сходных с протоковыми или железистыми структурами. Их количество модифицируется от незначительного числа изолированных злокачественных клеток

до полного замещения эпидермального слоя.

Вокруг групп клеток Педжета претерпевают компрессионную атрофию эпидермальные клетки. Переживает изменения и дерма – она гиперемирована, инфильтрирована плазмócитами, в ней формируются новые капилляры, происходит серозная экссудация, что и приводит к развитию типичной клинической картины. В большинстве случаев (более 90 %) РПМЖ представлен раком *in situ*, либо инвазивным раком с образованием узла, который может обладать мультицентрическим ростом. Если же узлообразование отсутствовало, наиболее часто встречаются неинвазивные изменения (ductal carcinoma *in situ* – более 90 %), тогда как факт присутствия опухолевого узла почти всегда связан с инвазивным процессом. Встречаемость инфильтративной карциномы в удаленных препаратах составляет 19 %, тогда как при наличии опухолевого узла – 90 % [8, 12].

Образование РПМЖ схоже с формированием внутрипротокового рака. Далее происходит распространение на эпидермис соска по выводным протокам, что в отличие от других проявлений РПМЖ, не изменяет в худшую сторону прогноз. На дальнейшем этапе развития опухоли происходит следующее: инвазия в дерму и ограниченная инвазия ткани молочной железы, что не сказывается на течении заболевания. Образование опухолевого узла инвазивного рака в ткани молочной железы способствует утрате педжетоитности строения, увеличению регионарного метастазирования [20].

Клинические проявления

Первые симптомы, на которые жалуются пациенты: шелушение, увеличение или уменьшение чувствительности, зуд, жжение соска и ареолы (рисунок). Экзематозные поражения приподняты над здоровой кожей и имеют четкие границы. Самые негативные клинические проявления – это изъязвление и кровавые выделения из соска.



Рисунок. Клиническая картина рака Педжета молочной железы.

Figure. Clinical representation of Paget's breast cancer.

РПМЖ может протекать без клинических проявлений и бессимптомно. Диагностика в таких случаях основывается на данных гистологического исследования.

Выделяют три варианта изменений при РПМЖ:

- изменения исключительно в области соска и ареолы;
- изменения сосково-ареолярного комплекса при наличии имеющегося в молочной железе опухолевого узла;
- отсутствие изменений в области соска и ареолы при наличии опухолевого узла в молочной железе и обнаруженных клеток Педжета [21].

Согласно исследованию Н. Н. Волченко, выделено пять вариантов рака Педжета [22]. Первый вариант представлен поражением соска и крупных протоков. Второй вариант отличается от первого наличием инвазивного роста в дерму соска. В третьем варианте встречаются очаги инвазии из внутрипротокового компонента. При четвертом варианте начинается инвазия в сосок и протоки. В пятом варианте РПМЖ происходит узлообразование типичного инфильтративно-потокового рака. Отягощать течение заболевания может поражение соска при любой форме инвазивного РМЖ [8].

Такое разделение связано с диаметрально противоположной прогностической значимостью указанных типов РПМЖ. Вышеуказанные классификации удобны для практического применения, а также прогноза и подбора плана лечения.

Из различных источников литературы, известно, что в 90–98 % РПМЖ сочетается с инвазивным или неинвазивным раком МЖ [23]. Нередко встречаются случаи, когда поражение бывает мультифокальным – от 42 % до 63 %. [24, 25]. Пальпируемый узел в молочной железе встречается у половины больных.

При образовании узла в молочной железе возможно поражение лимфатических узлов. У пациентов с пальпируемым узлом нередко выявляется инвазивный протоковый рак, сопровождающийся поражением регионарных лимфатических узлов и худшей выживаемостью. РПМЖ может протекать без клинических проявлений и быть выявленным при плановом морфологическом исследовании [26].

Диагностика

Диагностика основывается на данных трех основных методов – клинического, радиологического и патоморфологического [8]. Клиническое исследование включает в себя визуальный осмотр, пальпацию молочных желез и регионарных лимфатических узлов. Радиологическое обследование включает в себя маммографию и ультразвуковое исследование молочных желез (и регионарных зон в зависимости от конкретной ситуации). При маммографии мож-

но обратить внимание на утолщение, уплощение и втяжение сосково-ареолярного комплекса (САК). Часто на снимках визуализируются микрокальцинаты в области САК и также в области ткани молочной железы. Может встречаться мультицентричный характер роста.

Ультразвуковое исследование является уточняющим и дополнительным методом исследования при диагностике РПМЖ. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) можно увидеть расширенные протоки, уплотнение и уплощение САК и микрокальцинаты и более точно выполнить core-биопсии САК и тонкоигольную биопсию лимфатических узлов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез с контрастным усилением должна быть основным методом диагностики при РПМЖ, так как маммография и УЗИ часто дают отрицательные результаты. Характерными признаками РПМЖ могут быть: высокий магнитно-резонансный сигнал в области САК, асимметричность, уплощение, втяжение и утолщение соска. МРТ с контрастным усилением позволит предоперационно уточнить стадию заболевания и дать больше информации для отбора пациентов к органосохраняющим операциям. Верификация диагноза осуществляется на основании гистологии трепан-биоптата и цитологии мазка-отпечатка выделений, с образований соска.

Лечебная тактика

Так как заболевание РПМЖ редкое, не существует единого стандарта лечения. А. П. Баженова и Г. Н. Хаханавили с 1945 по 1972 гг. работали с больными с РПМЖ, проходившими лечение в МНИОИ им. П. А. Герцена [27]. В их исследованиях приняло участие 108 пациентов с диагнозом РПМЖ. На основе их исследований сделан вывод, что при наличии инвазивного рака, а также поражении лимфатических узлов, наилучшим методом выбора являлось применение комбинированного и комплексного лечения. Но пациентам с поражением САК и протоков, при отсутствии пальпируемого опухолевого узла в МЖ и при пораженных лимфатических узлах, назначалась радикальная мастэктомия. На основе показателей общей и безрецидивной выживаемости, радикальная мастэктомия являлась наилучшим способом хирургического лечения.

С 1970 по 2015 гг. А. Э. Колобухов проанализировал случаи 135 пациенток, проходивших лечение в разных медицинских учреждениях Республики Беларусь [21]. В исследовании участвовали женщины 33–83 лет (средний возраст – 58 лет). На основе работы А. Э. Колобухова получены следующие данные: 95 % пациентов – после радикального хирургического лечения, 59 % – проведена лучевая терапия, 24 % –

химиотерапия. И только в 3 % случаев отмечался рецидив заболевания в области послеоперационного рубца. Показатели общей выживаемости: 5-летней – 84 %, 10-летней – 76 %. Прогностически значимым фактором стала стадия опухолевого процесса (III–IV), а также пожилой возраст пациенток (60 лет).

Важным прогностическим фактором является распространенность опухолевого процесса по регионарным лимфатическим узлам. Отдаленное метастазирование ухудшает прогноз заболевания. Биопсия сторожевого лимфатического узла обязательно должна быть выполнена при органосохраняющих операциях. Общая и безрецидивная выживаемость у больных, которым была выполнена мастэктомия и органосохраняющая операция, приблизительно равны.

Другие данные были получены в исследовании К. Dalberg в Швеции, где участвовало 212 пациенток с РПМЖ [28]. Мастэктомия была выполнена 169 женщинам, и у 8 % были выявлены локальные рецидивы в течении 10 лет. У 43 % пациенток с онкопластическими резекциями частота рецидива составила 16 %. Автор сделал вывод, что рецидив заболевания встречается у пациенток с инвазивным раком и карциномой *in situ*, а также при наличии опухолевого узла в молочной железе. Подводя итог исследования, можно сделать вывод, что выполнение органосохраняющих операций может быть проведено больным без пальпируемого опухолевого узла в молочной железе.

Другой исследователь S. M. Wong в США в 2015 г. выделил группу пациентов, которым не стоит назначать органосохраняющие операции [29]. Был проведен ретроспективный анализ данных за 2000–2011 гг. в результате которого из 2631 пациентки 56,7 % были с поражением соска и с инвазивной протоковой карциномой; 36,2 % – с поражением соска с протоковой карциномой *in situ*; 7 % – только с поражением соска. Органосохраняющие лечение с 2000 г. до 2011 г. возросло в 2 раза. Увеличилось число пациентов, которым выполнялось вмешательство на аксиллярных лимфатических узлах.

Подобные операции назначались возрастным пациенткам с размером опухоли менее 2 см, высокой или промежуточной степенью злокачественности. Но не учитывались данные иммуногистохимического исследования [17].

В рекомендациях Российского общества онкомаммологов 2021 г. при наличии клинко-инструментальных данных о поражении только САК, наличии большого или среднего размера молочной железы рекомендуется выполнение онкопластической резекции с биопсией сторожевого лимфатического узла. Мастэктомия может выполняться

как без реконструкции, так и с первичной реконструкцией. В случае с первичной реконструкцией мастэктомия выполняется в варианте кожносохраняющей мастэктомии (с удалением САК). Также показана биопсия сторожевого лимфатического узла. При выявлении инвазивного рака лечебные мероприятия планируются в соответствии со стадией, гистологическими и молекулярными характеристиками инвазивной опухоли [30, 31].

По результатам обзора литературы Е. Ю. Фетисовой [26] органосохраняющий метод лечения может применяться только у пациентов с РПМЖ без наличия пальпируемого опухолевого узла в молочной железе и выявленной карциномы *in situ*, с применением адьювантной дистанционной лучевой терапии.

Таким образом, на основании вышесказанного, можно построить алгоритм лечения РПМЖ. Лечебная тактика должна зависеть от гистологического типа и иммуногистохимического исследования. Основным методом лечения при *in situ* варианте РПМЖ считается хирургический [32]. При таких выявленных изменениях на маммограммах как утолщение, втяжение или уплотнение соска и ареолы, множественные микрокальцинаты в центре соска и по его периферии, следует выполнить МРТ с контрастным усилением. При обнаружении на МРТ признаков асимметрической формы, утолщения, уплощения или втяжения соска, а также наличие асимметричности и повышения магнитно-резонансного сигнала в этой области, лечебная тактика строится в зависимости от стадии заболевания и морфологического варианта опухоли. Приоритет в выборе тактики лечения при наличии таких МРТ-признаков направлен на органосохраняющее хирургическое лечение с адьювантной системной химиотерапией и дистанционной лучевой терапией. Если при МРТ с контрастным усилением не выявляются изменений соска и ткани молочной железы, но имеется гистологическое подтверждение рака Педжета, то общепризнанным считается органосохраняющее лечение с биопсией сторожевого лимфатического узла, дополненное адьювантной системной химиотерапией с дистанционной лучевой терапией (в зависимости от стадии заболевания и биологического подтипа инвазивного компонента).

Выполнение органосохраняющего лечения при РПМЖ является, прежде всего, методом радикального хирургического лечения больных. Возможность выполнения органосохраняющей операции определяется также размером молочной железы.

На прогноз заболевания РПМЖ могут влиять такие факторы как стадия опухолевого процесса, наличие поражения лимфатических узлов и степень

злокачественности [28], гиперэкспрессия эпидермального фактора роста Her2/neu [19], наличие мутаций генов BRCA 1/2 [33] и CHEK2 [34], а также возраст [21]. В частности, наиболее позитивный прогноз по общей 5-летней выживаемости и безрецидивной выживаемости после органосохраняющего хирургического лечения будет отмечаться у пациентов в возрасте до 60 лет с РПМЖ на I стадии с выявленной карциномой *in situ* без наличия пальпируемого опухолевого узла в молочной железе среднего и большого размера и без поражения лимфатических узлов в комплексе с обнаруженной гиперэкспрессией Her2/neu и отсутствием мутаций BRCA 1/2 и CHEK2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее успешным методом выступает органосохраняющее лечение РПМЖ, дополненное адъювантной системной терапией и дистанционной лучевой терапией (зависит от стадии заболевания и биологического подтипа инвазивного компонента). Это позволит улучшить качество жизни пациентов, но при этом не уступит мастэктомии по радикализму.

Применение современных методов молекулярной и инструментальной диагностики, делает возможным улучшить алгоритм лечения РПМЖ, что дает хорошие отдаленные результаты органосохраняющего лечения.

Список источников

1. Владимирова Л. Ю., Сторожакова А. Э., Снежко Т. А., Страхова Л. К., Абрамова Н. А., Кабанов С. Н., и др. Гормоноположительный HER2-негативный метастатический рак молочной железы: принятие решений в реальной клинической практике. Южно-Российский онкологический журнал. 2020;1(2):46–51. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-6>
2. Кит О. И., Попова Н. Н., Шихлярова А. И., Франциянц Е. М., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П., и др. Развитие посткастрационного синдрома и корригирующее действие ксенона в экспоненциальном дозовом режиме у пациенток молодого возраста с онкопатологией репродуктивных органов. Южно-Российский онкологический журнал. 2020;1(3):6–17. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-1>
3. Выхристюк Ю. В., Ройтберг Г. Е., Дорош Ж. В., Карасева Н. В., Акобова Р. А. Профилактика развития рака молочной железы. Южно-Российский онкологический журнал. 2021;2(1):50–56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-6>
4. Балыкова Л. А., Инчина В. И., Тарасова Т. В., Мосина Л. М., Гвоздикова Е. Н., Хайдар Д. А., и др. Эффективность липосомального доксорубина гидрохлорида в комбинации с циклофосфаном в лечении рака молочной железы в эксперименте. Research'n Practical Medicine Journal. 2021;8(4):23–32. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-2>
5. Рыков М. Ю., Максимов Д. А. Анализ частоты развития прогрессирования болезни рака молочной железы в зависимости от выполнения объема хирургического лечения после проведенной неoadъювантной лекарственной терапии. Research'n Practical Medicine Journal. 2023;10(1):50–56. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-4>
6. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020, 252 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf Дата обращения: 26.04.2023.
7. Нартокова А. С-Х., Койчугев А. Ф. Эпидемиологическое исследование распространенности рака молочной железы в Ставропольском крае. Международный научно-исследовательский журнал. 2021;2-3(104):43–50.
8. Никитина Е. А., Нечушкин М. И., Триголосов А. В., Вишневская Я. В. Рак Педжета молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2016;12(4):37–46. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-4-37-46>
9. Lohsiriwat V, Martella S, Rietjens M, Botteri E, Rotmensz N, Mastropasqua MG, et al. Paget's disease as a local recurrence after nipple-sparing mastectomy: clinical presentation, treatment, outcome, and risk factor analysis. Ann Surg Oncol. 2012;19(6):1850–1855. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2226-5>
10. Mrhalova M, Kodet R. Paget's disease of the nipple: a copy number of the genes ERBB2 and CCND1 versus expression of the proteins ERBB-2 and cyclin D1. Neoplasma. 2003;50(6):396–402.
11. Velpeau A. A treatise on the diseases of the breast and mammary region. London: Sydenham Society; 1856, 608 p.
12. Valdes EK, Feldman SM. Paget's disease of the breast. Breast J. 2006 Jan-Feb;12(1):83. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122x.2006.00192.x>
13. Muir R. Pathogenesis of Paget's disease of the nipple and associated lesions. Br J Surg. 1935;22:728–737.
14. Sek P, Zawrocki A, Biernat W, Piekarski JH. HER2 molecular subtype is a dominant subtype of mammary Paget's cells. An immunohistochemical study. Histopathology. 2010 Oct;57(4):564–571. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2010.03665.x> Erratum in: Histopathology. 2010 Dec;57(6):944.
15. Погодина Е. М., Высоцкая И. В., Сосновских И. А., Зикиряходжаев А. Д. Рак Педжета молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2006;1:65–70.

16. Никитина Е. А., Триголосов А. В., Нечушкин М. И., Уйманов В. А., Кравченко Д. А., Пароконная А. А., Хакуринова Н. Д. Рак Педжета молочной железы. Возможно ли органосохраняющее лечение. Онкогинекология. 2018;2(26):20–31. https://doi.org/10.52313/22278710_2018_2_20
17. Karakas C. Paget's disease of the breast. *J Carcinog*. 2011;10:31. <https://doi.org/10.4103/1477-3163.90676>
18. Круминь Ю. С., Хайленко В. А., Козлов Н. А., Черемис Г. Ю., Петровский А. В., Хайленко Д. В. и др. Клиническая значимость изменения уровня экспрессии маркеров суррогатных подтипов рака молочной железы в рецидивных и метастатических очагах (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2020;16(4):41–45. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-3-41-45>
19. Arafah M, Arain SA, Raddaoui EMS, Tulba A, Alkhawaja FH, Al Shedoukhy A. Molecular subtyping of mammary Paget's disease using immunohistochemistry. *Saudi Med J*. 2019 May;40(5):440–446. <https://doi.org/10.15537/smj.2019.5.23967>
20. Клинические рекомендации ассоциации онкологов России. Российское общество клинической онкологии. Рак молочной железы. М., 2018, 91 с.
21. Колобухов А. Э., Шепетько М. Н., Гуца П. В., Швайковская О. В. Рак Педжета молочной железы: результаты лечения. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2018;2:42–47.
22. Волченко Н. Н., Славнова В. Н., Gladunova Z. D. Цитологическая диагностика рака молочной железы. *Онкохирургия*. 2012;4(2):55–60.
23. Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, Park MH, Kim JW, Shin SS, et al. Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2011;31(7):1973–1987. <https://doi.org/10.1148/rg.317115070>
24. Geffroy D, Doutriaux-Dumoulin I, Labbe-Devilliers C, Meingan P, Houdebine S, Sagan C, et al. Maladie de Paget du mamelon et principaux diagnostics différentiels [Paget's disease of the nipple and differential diagnosis]. *J Radiol*. 2011 Oct;92(10):889–898. French. <https://doi.org/10.1016/j.jradio.2011.07.010>
25. Global health observatory: the data repository. Geneva: World Health Organization, 2018. Available at: <https://www.who.int/data/gho>
26. Фетисова Е. Ю., Закиряходжаев А. Е., Волченко Н. Н. Хирургические подходы к лечению больных раком Педжета. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015;2:35–39.
27. Баженова А. П., Хаханашвили Г. Н. Болезнь Педжета – рак молочной железы. М.: «Медицина»; 1975.
28. Dalberg K, Hellborg H, Wärnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Sep;111(2):313–319. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9783-5>
29. Wong SM, Freedman RA, Stamell E, Sagara Y, Brock JE, Desantis SD, Golshan M. Modern Trends in the Surgical Management of Paget's Disease. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(10):3308–3316. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4664-3>
30. Рекомендации Российского общества онкомаммологов «Золотой стандарт лечения» рака молочной железы. М.: ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»; 2021, 176 с.
31. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Zheng YF, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10016):341–348. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00774-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00774-6)
32. Каприн А. Д., Зикийраходжаев А. Д. Реконструктивно-пластическая хирургия молочной железы. М.: «Jaume Masia»; 2022, 452 с.
33. Konstantinova AM, Shelekhova KV, Imyanitov EN, Iyevleva A, Kacerovska D, Michal M, Kazakov DV. Study of Selected BRCA1, BRCA2, and PIK3CA Mutations in Benign and Malignant Lesions of Anogenital Mammary-Like Glands. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(5):358–362. <https://doi.org/10.1097/dad.0000000000000725>
34. Owusu-Brackett N, Menon PD, Nazarullah A, Jatoi I, Elmi M. Bilateral Paget's Disease of the Breast in a Patient with CHEK2 Mutation. *Eur J Breast Health*. 2020 Apr 1;16(2):152–154. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2020.5568>

References

1. Vladimirova LYu, Storozhakova AE, Snezhko TA, Strakhova LK, Abramova NA, Kabanov SN, et al. Hormone-positive HER2-negative metastatic breast cancer: decision making in real clinical practice. *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(2):46–51. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-6>
2. Kit OI, Popova NN, Shikhlyarova AI, Frantsiyants EM, Moiseenko TI, Menshenina AP, et al. Development of postcastration syndrome and corrective effect of xenon in exponential dose regimen in young patients with gynecological cancers. *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(3):6–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-1>
3. Vykhristyuk YuV, Roitberg GE, Dorosh JV, Karaseva NV, Akobova RA. Preventive measures against development of breast cancer. *South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(1):50–56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-6>
4. Balykova LA, Inchina VI, Tarasova TV, Mosina LM, Gvozdikova EN, Khaydar DA, et al. The effectiveness of liposomal doxorubicin hydrochloride in combination with cyclophosphan in the treatment of breast cancer in an experiment. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2021;8(4):23–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-2>

5. Rykov MYu, Maksimov DA. Analysis of the breast cancer progression frequency depending on the amount of surgical treatment performed after neoadjuvant drug therapy. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2023;10(1):50–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-4>
6. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020, 252 p. (In Russ.). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf Accessed: 26.04.2023
7. Nartokova AS, Koichuev AAF. Epidemiological study of the prevalence of breast cancer in Stavropol krai. *International Research Journal*. 2021;2-3(104):43–50. (In Russ.).
8. Nikitina EA, Nechushkin MI, Trigoloso AV, Vishnevskaya YV. Paget's disease of the breast (a review of literature). *Tumors of female reproductive system*. 2016;12(4):37–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-4-37-46>
9. Lohsiriwat V, Martella S, Rietjens M, Botteri E, Rotmensz N, Mastropasqua MG, et al. Paget's disease as a local recurrence after nipple-sparing mastectomy: clinical presentation, treatment, outcome, and risk factor analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(6):1850–1855. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2226-5>
10. Mrhalova M, Kodet R. Paget's disease of the nipple: a copy number of the genes ERBB2 and CCND1 versus expression of the proteins ERBB-2 and cyclin D1. *Neoplasma*. 2003;50(6):396–402.
11. Velpeau A. A treatise on the diseases of the breast and mammary region. London: Sydenham Society; 1856, 608 p.
12. Valdes EK, Feldman SM. Paget's disease of the breast. *Breast J*. 2006 Jan-Feb;12(1):83. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122x.2006.00192.x>
13. Muir R. Pathogenesis of Paget's disease of the nipple and associated lesions. *Br J Surg*. 1935;22:728–737.
14. Sek P, Zawrocki A, Biernat W, Piekarski JH. HER2 molecular subtype is a dominant subtype of mammary Paget's cells. An immunohistochemical study. *Histopathology*. 2010 Oct;57(4):564–571. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2010.03665.x> Erratum in: *Histopathology*. 2010 Dec;57(6):944.
15. Pogodina YeM, Vysotskaya IV, Sosnovskikh IA, Zikiryakhodzhaev AD. Paget's carcinoma of the breast. *Tumors of female reproductive system*. 2006;1:65–70. (In Russ.).
16. Nikitina EA, Trigoloso AV, Nechushkin MI, Uymanov VA, Kravchenko DA, Parokonnaya AA, Khakurinova ND. Paget's disease of the breast. Can breast-conserving surgery be performed? *Oncogynecology*. 2018;2(26):20–31. (In Russ.). https://doi.org/10.52313/22278710_2018_2_20
17. Karakas C. Paget's disease of the breast. *J Carcinog*. 2011;10:31. <https://doi.org/10.4103/1477-3163.90676>
18. Krumin YuS, Khaylenko VA, Kozlov NA, Cheremis GYu, Petrovskyy AV, Khaylenko DV, et al. Clinical significance of changes in the expression level of markers of surrogate breast cancer subtypes in recurrent and metastatic foci (literature review). *Tumors of female reproductive system*. 2020;16(4):41–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-3-41-45>
19. Arafah M, Arain SA, Raddaoui EMS, Tulba A, Alkhwaja FH, Al Shedoukhy A. Molecular subtyping of mammary Paget's disease using immunohistochemistry. *Saudi Med J*. 2019 May;40(5):440–446. <https://doi.org/10.15537/smj.2019.5.23967>
20. Association of Oncologists of Russia. The Russian community of clinical oncologists. *Breast cancer*. Moscow, 2018, 91 p. (In Russ.).
21. Kolobuhov AE, Shepetko MN, Hushcha PV, Shvaikouskaya VV. Paget's disease of the breast: treatment results. *International reviews: clinical practice and health*. 2018;2:42–47. (In Russ.).
22. Volchenko NN, Slavnova EN, Gladunova ZD. Cytological diagnosis for breast cancer. *Oncosurgery*. 2012;4(2):55–60. (In Russ.).
23. Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, Park MH, Kim JW, Shin SS, et al. Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2011;31(7):1973–1987. <https://doi.org/10.1148/rg.317115070>
24. Geffroy D, Doutriaux-Dumoulin I, Labbe-Devilliers C, Meingan P, Houdebine S, Sagan C, et al. Maladie de Paget du mamelon et principaux diagnostics différentiels [Paget's disease of the nipple and differential diagnosis]. *J Radiol*. 2011 Oct;92(10):889–898. French. <https://doi.org/10.1016/j.jradio.2011.07.010>
25. Global health observatory: the data repository. Geneva: World Health Organization, 2018. Available at: <http://www.who.int/gho/database/en>
26. Fetisova EYu, Zikiryakhodzhaev AD, Volchenko NN. Treatment for Paget's disease: surgical approaches. *Tumors of female reproductive system*. 2015;11(2):35–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2015-11-2-35-39>
27. Bazhenova AP, Khakhanashvili GN. Paget's patient – breast cancer. Moscow: «Meditsina» Publ.; 1975. (In Russ.)
28. Dalberg K, Hellborg H, Wärnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Sep;111(2):313–319. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9783-5>
29. Wong SM, Freedman RA, Stamell E, Sagara Y, Brock JE, Desantis SD, Golshan M. Modern Trends in the Surgical Management of Paget's Disease. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(10):3308–3316. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4664-3>
30. Recommendations of the Russian Society of Oncomammologists “Golden standard of treatment” of breast cancer. Moscow: LLC “Publishing house “ABV-Press”; 2021, 176 p. (In Russ.).

31. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Zheng YF, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10016):341–348. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00774-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00774-6)
32. Kaprin AD, Zikiryahodzhayev AD. Reconstructive plastic surgery of the mammary gland. Moscow: “Jaume Masia” Publ.; 2022, 452 с. (In Russ.).
33. Konstantinova AM, Shelekhova KV, Imyanitov EN, Iyevleva A, Kacerovska D, Michal M, Kazakov DV. Study of Selected BRCA1, BRCA2, and PIK3CA Mutations in Benign and Malignant Lesions of Anogenital Mammary-Like Glands. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(5):358–362. <https://doi.org/10.1097/dad.0000000000000725>
34. Owusu-Brackett N, Menon PD, Nazarullah A, Jatoi I, Elmi M. Bilateral Paget’s Disease of the Breast in a Patient with CHEK2 Mutation. *Eur J Breast Health*. 2020 Apr 1;16(2):152–154. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2020.5568>

Информация об авторах:

Емельянова Ольга Олеговна ✉ – врач-онколог отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1276-4513>

Зикийяходжаев Азиз Дильшодович – д.м.н., профессор, руководитель отделения – врач-онколог отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, SPIN: 8421-0364, AuthorID: 701248, ResearcherID: GZL-0524-2022, Scopus Author ID: 57220129122

Волченко Надежда Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая отделом онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>, AuthorID: 290657, Scopus Author ID: 7004119203

Ефанов Виктор Владимирович – врач-онколог отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6604-2698>, AuthorID: 248496, Scopus Author ID: 12769455300

Information about authors:

Olga O. Yemelyanova ✉ – oncologist of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1276-4513>

Aziz D. Zikiryahodzhayev – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Breast Cancer Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Oncology and Radiology, Peoples Friendship University of Russia (RUDN University); Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, SPIN: 8421-0364, AuthorID: 701248, ResearcherID: GZL-0524-2022, Scopus Author ID: 57220129122

Nadezhda N. Volchenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Oncomorphology Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>, AuthorID: 290657, Scopus Author ID: 7004119203

Viktor V. Efanov – oncologist of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6604-2698>, AuthorID: 248496, Scopus Author ID: 12769455300

Вклад авторов:

Емельянова О. О. – концепция исследования, написание исходного текста, доработка текста, итоговые выводы;
Зикийяходжаев А. Д. – научное руководство, концепция исследования, написание исходного текста, итоговые выводы;
Волченко Н. Н. – научное руководство, концепция исследования, написание исходного текста, итоговые выводы;
Ефанов В. В. – научное руководство, концепция исследования, написание исходного текста, итоговые выводы.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors:

Emelyanova O. O. – research concept; writing the draft; follow on revision of the text; final conclusions;
Zikiryahodzhayev A. D. – scientific management; research concept; writing the draft; final conclusions;
Volchenko N. N. – scientific management; research concept; writing the draft; final conclusions;
Efanov V. V. – scientific management; research concept; writing the draft; final conclusions;
The authors contributed equally to this article.



ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК В ХИРУРГИИ РАКА ПОЧКИ: ПАТОГЕНЕЗ, ТЕРАПИЯ РАННИХ И ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

С. В. Попов¹, Р. Г. Гусейнов^{1,2✉}, Е. В. Помешкин¹, К. В. Сивак¹, В. В. Перепелица¹,
К. А. Надеин¹, Н. С. Буненков^{1,3,4}, А. С. Улитина^{1,3}

1. Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург, Российская Федерация
2. Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
3. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
4. Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

✉ r.guseynov@spbu.ru

Резюме

Развитие острого почечного повреждения обусловлено рядом факторов как со стороны пациента (возраст, сопутствующая патология, объективный статус), так и онкологическим процессом (стадия заболевания, локализация, объем оперативного вмешательства, доступ и т.д.). Острое почечное повреждение у пациентов с раком почки после проведения оперативного лечения может сопровождаться развитием ранних (гипергидратация, нарушения электролитного баланса, гиперкалиемия, нарушения кислотно-основного состояния, уремическая интоксикация) и поздних (хроническая болезнь почек) осложнений. Частота развития указанных осложнений повышается с увеличением объема резекции почки, вследствие чего важными являются учет факторов риска, своевременная диагностика степени повреждения почек и проведение лечебных мероприятий, направленных на восстановление функции почек.

В настоящий момент изучают возможность использования различных молекул в качестве ранних маркеров повреждения почек, которые помогают не только оценить наличие повреждения почек, но и локализовать его. Например, альбумин, цистатин С сыворотки, альфа 1-микроглобулин, P2-микроглобулин – маркеры повреждения клубочка, NGAL, KIM-1; L-FABP, цистатин-С мочи, IL-18 – отражают повреждение проксимального канальца, GST, NGAL – дистального канальца, калибиндин D28 – характеризует повреждение собирательной трубки, остеопонтин, NHE-3 – связаны с повреждением петли Генле. Проведение мероприятий лечебно-профилактического характера (инфузионной терапии, противошоковой защиты, модуляции ферроптоза, заместительной почечной терапии), а также динамическое мониторирование основных биомаркеров почечного повреждения направлено на предупреждение персистенции патологического процесса с возможным исходом в хроническую болезнь почек, что особенно нежелательно у пациентов с раком единственной почки. Основными направлениями лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с острым повреждением почек следует считать: 1) максимально быстрое устранение или минимизацию действия опухолевой ткани; 2) контроль и коррекцию жизнеугрожающих осложнений дисфункции почек (гипергидратации, нарушений электролитного баланса (гиперкалиемии), кислотно-основного состояния, уремической интоксикации). Способы противошоковой защиты включают в себя ряд хирургических приемов, направленных 1) на минимизацию времени ишемии, 2) на снижение интенсивности энергозависимых метаболических процессов в почке, 3) на тренировку почечной паренхимы к гипоксическим условиям (прием ишемического прекодиционирования).

Продолжительность почечной ишемии представляет собой важный модифицируемый фактор, влияющий на раннюю и отдаленную почечную функцию у пациентов, подвергшихся хирургическому воздействию.

В статье проведен анализ современных научных данных, посвященных проблеме периоперационного острого почечного повреждения в хирургии рака почки.

Ключевые слова:

рак почки, хроническая болезнь почек, острое почечное повреждение, ферроптоз, гиперкалиемия, биомаркеры

Для цитирования: Попов С. В., Гусейнов Р. Г., Помешкин Е. В., Сивак К. В., Перепелица В. В., Надеин К. А., Буненков Н. С., Улитина А. С. Острое повреждение почек в хирургии рака почки – патогенез, терапия ранних и поздних осложнений. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(2): 104–117.
<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-10>, EDN: OOLQTS

Для корреспонденции: Гусейнов Руслан Гусейнович – заместитель главного врача по научной деятельности, к. м. н., врач-уролог, онколог, нефролог, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Российская Федерация; ассистент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация
Адрес: 194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46
E-mail: r.guseynov@spbu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9935-0243>, SPIN: 4222-4601, AuthorID: 1083364, Scopus Author ID: 57209859097, ResearcherID: ABC-6397-2021

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 13.02.2023; одобрена после рецензирования 05.05.2023; принята к публикации 23.05.2023.

© Попов С. В., Гусейнов Р. Г., Помешкин Е. В., Сивак К. В., Перепелица В. В., Надеин К. А., Буненков Н. С., Улитина А. С., 2023

PERIOPERATIVE ACUTE KIDNEY INJURY IN SURGICAL TREATMENT OF RENAL CANCER: PATHOGENESIS, THERAPY OF EARLY AND LATE COMPLICATIONS

S. V. Popov¹, R. G. Guseynov^{1,2✉}, E. V. Pomeskin¹, K. V. Sivak¹, V. V. Perepelitsa¹, K. A. Nadein¹, N. S. Bunenkov^{1,3,4}, A. S. Ulitina^{1,3}

1. Clinical Hospital of Saint-Luca, Saint Petersburg, Russian Federation

2. St. Petersburg University, Saint Petersburg, Russian Federation

3. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University), Saint Petersburg, Russian Federation

4. Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

✉ r.guseynov@spbu.ru

Abstract

The development of acute renal injury is due to a number of factors both on the part of the patient (age, concomitant pathology, objective status) and the oncological process (stage of the disease, localization, volume of surgical intervention, access, etc.). Acute renal injury in patients with kidney cancer after surgical treatment may be accompanied by the development of early (hyperhydration, electrolyte balance disorders, hyperkalemia, acid-base condition disorders, uremic intoxication) and late chronic kidney disease complications. The incidence of these complications increases with an increase in the volume of kidney resection, as a result of which it is important to take into account risk factors, timely diagnosis of the degree of kidney damage and medical measures aimed at restoring kidney function. Currently, the possibility of using various molecules as early markers of kidney damage, which help not only assess the presence of kidney damage, but also localize it, is being studied. For example, albumin, serum cystatin C, alpha 1-microglobulin, P2-microglobulin – markers of glomerular damage, NGAL, KIM-1; L-FABP, urine cystatin-C, IL-18 – reflect damage to the proximal tubule, GST, NGAL – distal tubule, calbindin D28 - characterizes damage to the collecting duct, osteopontin, NHE-3 – are associated with damage to the loop of Henle. Measures of a curative and preventive nature (infusion therapy, anti-ischemic protection, modulation of ferroptosis, renal replacement therapy), as well as dynamic monitoring of the main biomarkers of renal damage are aimed at preventing the persistence of the pathological process with a possible outcome into chronic kidney disease, which is especially undesirable in patients with single kidney cancer. The main directions of medical and preventive measures in patients with acute kidney injury should be considered: 1) the fastest possible elimination or minimization of the effect of tumor tissue; 2) control and correction of life-threatening complications of renal dysfunction (hyperhydration, electrolyte balance disorders (hyperkalemia), acid-base state, uremic intoxication). Methods of anti-ischemic protection include a number of surgical techniques aimed at 1) minimizing ischemia time, 2) reducing the intensity of volatile metabolic processes in the kidney, 3) training renal parenchyma for hypoxic conditions (receiving ischemic preconditioning). Duration of renal ischemia represents an important modifiable factor affecting early and distant renal function in surgically exposed patients. The article analyzes modern scientific data on the problem of postoperative acute kidney injury in renal cancer surgery.

Keywords:

kidney cancer, chronic kidney disease, acute kidney injury, ferroptosis, hyperkalemia, biomarkers

For citation: Popov S. V., Guseynov R. G., Pomeskin E. V., Sivak K. V., Perepelitsa V. V., Nadein K. A., Bunenkov N. S., Ulitina A. S. Perioperative acute kidney injury in surgical treatment of renal cancer: pathogenesis, therapy of early and late complications. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2023; 10(2): 104–117. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-10>, EDN: OOLQTS

For correspondence: Ruslan G. Guseynov – Cand. Sci. (Medicine), urologist, oncologist, nephrologist, Deputy Chief Physician for Scientific Activity, Clinical Hospital of Saint-Luca, Saint Petersburg, Russian Federation; Hospital Surgery Department assistant at the Medical Faculty, St. Petersburg University, Saint Petersburg, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9935-0243>, SPIN: 4222-4601, AuthorID: 1083364, Scopus Author ID: 57209859097, ResearcherID: ABC-6397-2021

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 13.02.2023; approved after reviewing 05.05.2023; accepted for publication 23.05.2023.

Во всем мире число впервые диагностированных случаев рака почки (РП) увеличилось с 207,3 тыс. в 1990 г. до 393,0 тыс. в 2017 г. Прогнозируется, что в период с 2018 по 2030 гг. число случаев РП увеличится еще больше: примерно до 475,4 тыс. [1]. Распространенность острого почечного повреждения (ОПП) достаточно высокая и имеет тенденцию к неуклонному увеличению. По имеющимся оценкам экспертов она составляет от 183 до 295 пациентов на миллион населения в год [2].

Почечно-клеточная карцинома (ПКР) является наиболее распространенным типом РП у взрослых, возникающем в 90–95 % случаев и занимающим лидирующие позиции в структуре онкоурологической заболеваемости [3, 4, 5, 6]. Почти у 30 % больных даже при нормально функционирующей второй почке после выполнения оперативного вмешательства в раннем послеоперационном периоде развивается ОПП, проявляющееся транзиторным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [2, 4]. Это свидетельствует о том, что причиной ОПП может быть ятрогения, обусловленная самим оперативным вмешательством.

У пациентов с послеоперационным ОПП риск развития хронической болезни почек (ХБП) после радикальной нефрэктомии выше в 4,24 раза. Развитие почечной дисфункции может быть обусловлено не только тактикой оперативного вмешательства, но и наличием исходных нарушений, связанных как с сопутствующими хроническими заболеваниями, влияющими на функциональное состояние почек [4], так и непосредственно с развитием злокачественного новообразования в органе (инфильтрация, паранеопластический синдром, гиперкальциемия, синдром лизиса опухоли) [5]. В целом в почечной ткани в условиях действия повреждающих факторов наблюдается изменение функционирования многих регулирующих гомеостаз систем.

Важное значение в этиопатогенезе ОПП отводится железо-зависимой программируемой гибели клетки – ферроптозу, который по морфологическим, биохимическим и генетическим особенностям отличается от апоптоза и аутофагии. Ферроптоз – один из этапов каскада реакций ОПП. Взаимодействие трехвалентного железа и гидроксильного радикала сопровождается развитием высокорекреогенного гидроксильного радикала, внедрение которого в липидный бислой биологических мембран запускает процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ). Его следствием является ряд патофизиологических процессов (денатурация белков, инактивация ферментных систем, нарушение структуры нуклеиновых кислот), которые вызывают обратимую/необратимую гибель клеток, а главное – переход ОПП в ХБП.

ОПП может неблагоприятно повлиять на результаты лечения РП вследствие необходимости минимизировать дозы химиотерапии, снижения вероятности полного выздоровления, увеличения частоты и продолжительности госпитализации, а также снижения уровня социального функционирования и качества жизни [6]. Так, например, в крупном датском исследовании в течение одного года после начала ОПП, 5 % пациентов нуждались в заместительной почечной терапии (ЗПТ). Показатель необходимости в ЗПТ увеличился до 60 % среди пациентов с критическими показателями функции почек [7].

В связи с этим, работы последних лет направлены на выявление причин и механизмов развития ОПП, своевременную идентификацию пациентов с высоким риском развития почечной дисфункции, поиск биомаркеров для ранней диагностики ОПП, а также совершенствование стратегии по предупреждению и лечению ОПП [8–10].

Цель исследования – анализ современных научных данных, посвященных проблеме периоперационного ОПП в хирургии РП.

Впервые рядом нефрологических обществ (Американское общество нефрологов (ASN), Международное общество нефрологов (ISN), Национальная почечная организация США (NKF) и др.) был предложен термин ОПП, объединяющий ряд признаков, характеризующих нарушение функции почек. Впоследствии группой экспертов AKIN (Acute Kidney Injury Network) на протяжении ряда лет (классификация ОПП по классам RIFLE (2004), уточнение стадий ОПП по AKIN (2007)) были внесены уточнения в трактование данного понятия. В соответствии с ними ОПП характеризовалось быстрым снижением функции почек (в течение 48 часов), нарастанием абсолютных значений креатинина, относительным повышением концентрации креатинина и развитием олигурии [11].

Разработка критериев (в редакции руководства KDIGO), позволяющих определять ОПП, была завершена в 2012 г. и отражена в Клинических рекомендациях (2020 г.) (табл. 1) [9, 11].

Неадекватная перфузия крови является основным механизмом, влияющим на функцию почек, и все причины снижения среднего артериального давления могут привести к почечной гипоперфузии. Первоначально почки могут поддерживать СКФ, активируя симпатическую нервную систему, включая высвобождение вазопрессина и ангиотензина II, активируя ренин-ангиотензин-альдостероновую систему для поддержания СКФ. Затем, при дефиците почечной перфузии, не коррелирующей вовремя, ангиотензин II вызывает вазоконстрикцию афферентных и эфферентных мелких артерий, что приводит к снижению СКФ. Повреждение паренхимы почки вызывает асептиче-

ское воспаление, сопровождаемое гломерулярным и тубулярным повреждением, а также активацией системного воспалительного ответа.

Развитие ОПП провоцирует ряд расстройств гомеостаза и приводит к развитию гиперазотемии, ацидоза и нарушений водно-электролитного баланса, что может повлечь за собой возрастание риска развития

осложнений, повышение частоты повторных госпитализаций и уровня внутригоспитальной летальности.

Метаанализ экспериментальных работ показал, что повреждение почечной паренхимы во время эпизодов ОПП может привести к перманентному канальцево-интерстициальному фиброзу и уменьшению количества функционирующих нефронов [12, 13] (рис. 1).

Таблица 1. Характеристика основных критериев острого повреждения почек
Table 1. Acute kidney injury main criteria characteristics

Стадия / Stage	Уровень креатинина в сыворотке крови / Serum creatinine levels	Объем выделяемой мочи / Volume of the excreted urine
1	В 1,5–1,9 раза выше исходного или повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) / 1.5–1.9 times higher than the baseline or an increase of ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 mmol/L)	$< 0,5$ мл/(кг * ч ¹) за 6–12 ч / < 0.5 ml/(kg*h ¹) in 6–12 h
2	В 2,0–2,9 раза выше исходного / 2.0–2.9 times higher than the original	$< 0,5$ мл/(кг * ч ¹) за ≥ 12 ч / < 0.5 ml/(kg*h ¹) in 12 h
3	В 3,0 раза выше исходного / 3.0 times higher than the original или / or повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,5$ мкмоль/л) / an increase to ≥ 4.0 mg/dl (≥ 353.5 mmol/L) или / or начало заместительной почечной терапии или у больных < 18 лет, снижение СКФ до < 35 мл/мин/1,73 м ² / the beginning of renal replacement therapy or in patients < 18 years of age, a decrease in GFR to < 35 ml/min / 1.73 m ²	$< 0,3$ мл/(кг * ч ⁻¹) за ≥ 24 ч или анурия в течение ≥ 12 ч / < 0.3 ml / (kg * h ⁻¹) for ≥ 24 h or anuria over the course of ≥ 12 H

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации.
Note: GFR – glomerular filtration rate.

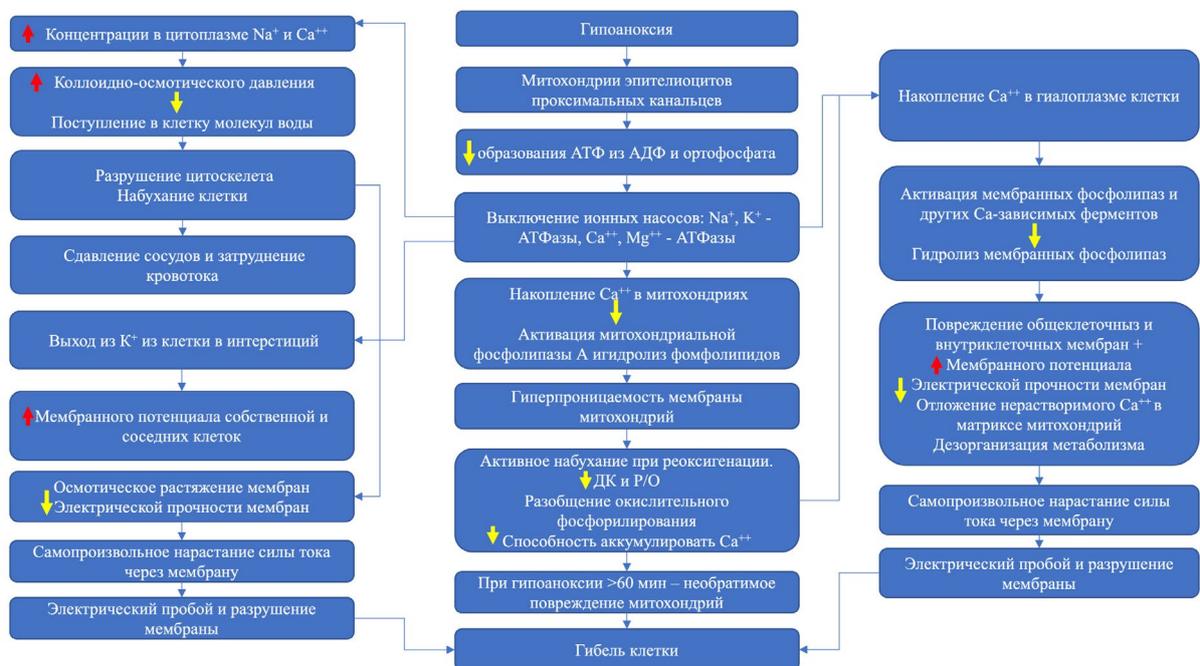


Рис. 1. Механизм ишемически-гипоксического повреждения клеток эпителия проксимальных канальцев нефрона.

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат; АДФ – аденозиндифосфат; ДК – дыхательный контроль; P/O – коэффициент окислительного фосфорилирования.

Fig. 1. The mechanism of ischemic-hypoxic damage to the epithelial cells of the proximal tubules of the nephron.

Note: ATP – adenosine triphosphate; ADP – adenosine diphosphate; RC – respiratory control; P/O – coefficient of oxidative phosphorylation.

Разобщение процессов окислительного фосфорилирования способствует накоплению продуктов перекисного окисления фосфолипидов. Перекись водорода при несостоятельности системы антиоксидантной защиты вступает в альтернативные реакции с участием двухвалентного железа (ферроптоз). Высокоректогенный гидроксильный радикал внедряется в липидный бислой биологических мембран и запускает ПОЛ с попеременным образованием липидных радикалов и радикалов липоперекисей. Вероятными последствиями ПОЛ становятся альтерация или разрушение биологических мембран, денатурация белков, инактивация ферментных систем, нарушения структуры нуклеиновых кислот, а также обратимое или летальное повреждение клетки в целом [14]. Дезадаптивный и профибротический кластер клеток проксимальных канальцев после длительной ишемии активирует пути пироптоза и ферроптоза, являющихся модифицируемыми реакциями с возможностью их фармакологической коррекции для предотвращения перехода ОПП в ХБП [15]. Ферроптоз был предложен как основной механизм патогенеза и было продемонстрировано его участие в патологическом прогрессировании ишемически-реперфузионного повреждения (ИРИ) органов [16]. Было показано, что эпителиальные клетки почечных канальцев мышей становятся сенсibilизированными к ферроптозу при старении, что сопровождалось повышенной экс-

прессией проферроптоической липоксигеназы-5 и снижением экспрессии антиферроптоической глутатионпероксидазы 4 (GPX4). В культурах срезов почек старых животных применение низкой дозы индуктора ферроптоза RSL3 избирательно устраняло стареющие клетки, оставляя незатронутыми здоровые клетки канальцев [16]. GPX4 может действовать как важный негативный регуляторный фактор ферроптоза, удаляя токсичные внутриклеточные гидропероксиды липидов, а разработка препаратов для регуляции GPX4 имеет большое практическое значение [17].

При восстановлении кровотока в ранее ишемизированной почке, как и в других тканях или органах, возможна активация ряда повреждающих механизмов, реализация которых способна дополнительно нарушать или усиливать уже существующие расстройства [18].

ОПП может привести к необратимому повреждению микроциркуляторного русла почек и запустить воспалительные и фиброзные сигнальные пути. В случае радикальной нефрэктомии по поводу ПКР реакция оставшейся почки после потери функционирующей почечной массы может повлиять на развитие ОПП и ХБП [19].

В литературных данных отсутствует четкая стратификация клинических и биохимических факторов риска ОПП.

Исследователями были определены факторы, которые вносят вклад в развитие почечной дисфункции.



Рис. 2. Алгоритм основных исходов острого повреждения почек.

Примечание: ФР – факторы риска; АС – ассоциированные состояния; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ТПН – терминальная почечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек.

Fig. 2. Algorithm of the main acute kidney injury outcomes

Note: RF – risk factors, AC – associated conditions, GFR – glomerular filtration rate, RRT – renal replacement therapy, TSRF – terminal stage renal failure, CKD – chronic kidney disease.

Таблица 2. Сравнительная характеристика основных маркеров ОПП в соответствии с топической принадлежностью
Table 2. Comparative characteristics of the main markers of AKI in accordance with the topical affiliation

I. Топическая классификация / Topical classification	
1. Клубочек / Glomerulus	Альбумин, цистатин С сыворотки, альфа 1-микроглобулин, р2-микроглобулин и др. / Albumin, serum cystatin C, alpha 1-microglobulin, p2-microglobulin, etc.
2. Проксимальный каналец / Proximal tubule	NGAL, KIM-1; L-FABP, цистатин-С мочи, IL-18 / NGAL, KIM-1; L-FABP, urine cystatin C, IL-18
3. Дистальный каналец / Distal tubule	GST, NGAL
4. Собирательная трубка / Collecting duct	Калибиндин D28 / Calbindin D28
5. Петля Генле / Loop of Henle	Остеопонтин, NHE-3 / Osteopontin, NHE-3
II. Патофизиологическая классификация / Pathophysiological classification	
1. Биомаркеры функции почек / Renal function biomarkers	Креатинин, цистатин С сыворотки и др. / Creatinine, serum cystatin C, etc.
2. Биомаркеры оксидативного стресса / Oxidative stress biomarkers	8(A2a)-изопростан, 4-ОН-2-ноненал и др. / 8(A 2 a)-isoprostane, 4-ON-2-nonenal, etc.
3. Биомаркеры структурного и клеточного повреждения / Structural and cellular damage biomarkers: Подоцитов / Podocytes Тубулоинтерстиция / Tubulointerstitial space Факторы экзосомальной транскрипции / Exosomal transcription factors	Подокаликсин, нефрин NGAL, KIM-1, L-FABP, АТФ-3 / Podocalyxin, nephrin NGAL, KIM-1, L-FABP, ATP-3
4. Маркеры иммунного ответа / Immune response markers	Иммуноглобулины, хемокины, компоненты / Immunoglobulins, chemokines, components
5. Маркеры фиброза / Fibrosis markers	TGF- pi, CTGF, Big-H3, Collagen type IV / eng
6. Маркеры апоптоза / Apoptosis markers	Аннексин-5, TIMP-2, IGFBP7 / Annexin-5, TIMP-2, IGFBP7
7. Маркеры задержки клеточного цикла / Markers of cellular delay	TIMP2/ IGFBP
III. Клиническая классификация / Clinical classification	
1. Маркер в качестве фактора риска развития ОПП / Marker as risk factor of AKI development	
2. Маркер, использующийся при скрининге ОПП / Marker used in terms of AKI screening	
3. Диагностический маркер, указывающий на патогенетический вариант ОПП / Diagnostical marker defining the AKI pathogenetic type	
4. Биомаркер, стратифицирующий тяжесть процесса / Biomarker of process severity stratification	
5. Маркер с высокой предиктивной значимостью / Highly predictive marker	
6. Маркер, характеризующий ответ на терапию / Marker defining therapy response	
IV. Рабочая классификация / Useful classification	
1. Белки, экспрессия которых повышается при ОПП / Proteins that increase in expression in case of AKI	NGAL, L-FABP, KIM-1, IL-18
2. Функциональные маркеры / Functional markers	Цистатин С сыворотки / Serum Cystatin c
3. Низкомолекулярные белки мочи / Urine low-molecular proteins	Цистатин С мочи, альфа1-микроглобулин, р2-микроглобулин/ Urine Cystatin C, Alfa-1-microglobulin, p2-microglobulin
4. Внутриклеточные энзимы / Intracellular enzymes	NAG, a-GST, p-GST, ГТП, ЩФ / NAG, a-GST, p-GST, GGTP, AP

Примечание: NGAL – нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин; KIM-1 – молекула почечного повреждения-1; IL-18 – интерлейкин-18; L-FABP – печеночный протеин, связывающий жирные кислоты; GST – глутатион-S-трансфераз; NHE-3 – натрий-водородный обменник 3; TGF-β1 – фактор роста опухолей β1; CTGF – фактор роста соединительной ткани; NAG – N-ацетил-D-глюкозамидаза; ГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ОПП – острое повреждение почек [9, 31, 34].

Note: NGAL is neutrophil gelatinase-associated lipocalin, KIM-1 is a renal damage molecule-1, IL-18 is interleukin-18, L-FABP is a liver protein binding fatty acids, GST is glutathione-S-transferase, NHE-3 is a sodium-hydrogen exchanger 3, TGF-β1 tumor growth factor, CTGF connective tissue growth factor, NAG is N-acetyl-D-glucosamidase, GGTP is gamma-glutamyltranspeptidase, AP is alkaline phosphatase, AKI is acute kidney injury [9, 31, 34].

Среди них: микроциркуляторная ишемия, системный и локальный воспалительный ответ, нарушение регуляции метаболических процессов, остановка цикла клеточного деления [5, 20].

Факторы риска, связанные с развитием ОПП у онкологических пациентов, являются как канцер-специфическими, так и специфическими для пациента. Знание этих факторов риска необходимо для профилактики и для раннего выявления ОПП.

Особое значение уделяется оценке исходного клинического статуса, сопутствующей острой и хронической патологии. В соответствии с результатами данных большого количества проспективных исследований хирургических пациентов, идентифицируемыми факторами риска ОПП являются возраст ≥ 56 лет, мужской пол, хроническая сердечная недостаточность, асцит, артериальная гипертензия, уровень предоперационного креатинина > 106 моль/л, сахарный диабет (контролируемый пероральными препаратами) [21, 22], а у пациентов с шестью и более факторами риска отмечается повышенный риск развития ОПП при выполнении оперативного вмешательства по поводу РП [23]. Дополнительными факторами риска также могут выступать: хроническая обструктивная болезнь легких, курение, нарушения свертывания крови, ожирение и длительная терапия стероидными препаратами.

Факторами риска, связанными с онкологическим процессом в почках, являются: стадия онкологического процесса, наличие/отсутствие компрессии/обструкции мочевыводящих путей, прямое поражение почек опухолью, гиперкальциемия, тромботическая микроангиопатия, паранеопластические гломерулопатии, мембранозные нефропатии. В ряде случаев применяемые методы лечения при РП могут вызывать ОПП либо путем прямого повреждения почек (опухолью или в случае хирургического лечения) или вторично вследствие проведения лучевого/химиотерапевтического лечения.

Было проведено множество исследований, чтобы выяснить, какие факторы могут точно предсказать послеоперационный риск развития ОПП, но полученные результаты оказались противоречивыми [24, 25]. В некоторых зарубежных исследованиях авторами была предпринята попытка создания прогностической модели, которая включала всесторонние предоперационные предикторы для определения риска развития ОПП после нефрэктомии по поводу РП для детального их анализа в предоперационном периоде [26].

Механическая травма вследствие оперативных вмешательств особенно изучена при лечении ПКР. В исследовании 253 046 пациентов с ПКР у 5,5 % (14 303 после радикальной и 3505 после частичной

Таблица 3. Сравнительная характеристика абсолютных/относительных показателей к проведению заместительной почечной терапии
Table 3. Comparative characteristics of absolute/relative indicators for renal replacement therapy

Показатель / Indicator	Характеристика / Characteristics	Абсолютное/относительное / Absolute/relative
	Мочевина >27 ммоль/л / Urea >27 mmol/l	Относительное / Relative
	Мочевина $>35,7$ ммоль/л / Urea >35.7 mmol/l	Абсолютное / Absolute
Метаболические нарушения / Metabolic disturbances	Гиперкалиемия >6 ммоль/л / Hyperkalemia >6 mmol/l	Относительное / Relative
	Гиперкалиемия $>6,5$ ммоль/л или >6 ммоль/л и ЭКГ-изменения / Hyperkalemia >6.5 mmol/l or >6 mmol/l and ECG changes	Абсолютное / Absolute
	Диснатриемия / Dysnatremia	Относительное / Relative
	Гипермагниемия >4 ммоль/л с анурией и отсутствием глубоких сухожильных рефлексов / Hypermagnesemia > 4 mmol/l with anuria and absence of deep tendon reflexes	Абсолютное / Absolute
Ацидоз / Acidosis	pH $> 7,1$	Относительное / Relative
	pH $< 7,1$	Абсолютное / Absolute
	Лактатацидоз на фоне приема препаратов / Lactate acidosis on the background of drug therapy	Абсолютное / Absolute
Гиперволемиа / Hypervolemia	Чувствительная к диуретикам / Sensitive to diuretics	Относительное / Relative
	Нечувствительная к диуретикам / Insensitive to diuretics	Абсолютное / Absolute

нефрэктомии) развилось ОПП. В связи с этим, некоторыми авторами поддерживается мнение, что современные методики хирургического лечения РП должны максимально обезопасить оперируемый орган и способствовать быстрому восстановлению пациентов в послеоперационном периоде [27, 28].

В соответствии с практическими рекомендациями KDIGO (2012), Клиническими рекомендациями 2020 г. основными исходами ОПП могут являться: полное выздоровление с нормализацией функции почек, выздоровление с дефектом (персистирование маркеров почечного повреждения или умеренное, выраженное, стойкое снижение почечной функции/СКФ < 89–15 мл/мин) (рис. 2) [27, 29].

В связи с этим, особое внимание в клинической практике должно уделяться основным маркерам ОПП, своевременная диагностика которых позволит предпринять необходимые мероприятия для обратимости патологического процесса.

В качестве основных индикаторов развития ОПП могут выступать: цистатин С, Kim-1 (kidney injury molecule-1), цитокин IL-18, тканевый ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2), инсулиноподобный фактор, связывающий белок (IGFBP7). В ряде работ возможность точно прогнозировать ОПП проверена с помощью оценки парных изменений NGAL и L-FABP (AUROC 0,93, 95 %-й ДИ 0,87–0,99), и в комбинации Kim-1 и IL-18 для оценки риска тяжелого ОПП (AUROC 0,93, 95 %-ный ДИ 0,79–0,98) [30–32].

В работе отечественных исследователей при ретроспективном изучении клинических данных 100 пациентов, находившихся на лечении в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России в период с 2015 по 2017 гг. с гистологически подтвержденным локализованным ПКР T1N0M0 в возрасте $58,7 \pm 8,1$ лет и подвергнутых резекции почки в условиях тепловой ишемии почки (ТИП), продолжительностью 15–21 мин., был отмечен синхронный рост концентраций цистатина С, NGAL и L-FABP. Это позволило авторам выделить данные маркеры в качестве основных индикаторов нарушения функции почечной паренхимы [33].

Другими исследователями в качестве маркеров были отмечены TIMP-2 и IGFBP7, на основе которых был создан набор для экспресс-диагностики ОПП (NephroCheck), который широко используется зарубежными врачами в практике интенсивной терапии [32]. Кроме того, динамическое мониторирование уровня креатинина, оценка темпов диуреза, СКФ (по формуле R. Jelliffe), альбуминурия могут быть использованы для комплексной оценки функции почек [35]. Основные маркеры ОПП в соответствии с топической принадлежностью приведены в таблице 2 [9, 31, 34].

Основными направлениями лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ОПП следует считать: 1) максимально быстрое устранение или минимизацию действия опухолевой ткани; 2) контроль и коррекцию жизнеугрожающих осложнений дисфункции почек (гипергидратации, нарушений электролитного баланса (гиперкалиемии), кислотно-основного состояния, уремической интоксикации).

Среди подходов к ведению пациентов с ОПП должна быть рассмотрена стратегия, описанная в Клинических рекомендациях 2020 г., суть которой сводится к коррекции гиповолемии, поддержанию адекватных гемодинамических показателей, коррекции гипергликемии, исключению нефротоксичных препаратов. В рамках коррекции гиповолемии с помощью инфузионной терапии в современной практике несколько исследований показали важность не только качества инфузионных растворов, но их количества [29, 35, 36]. Кроме того, необходимо учитывать сопутствующую сосудистую патологию и при наличии указаний пациента на хроническую артериальную гипертензию уровень среднего гемодинамического АД поддерживать на более высоком уровне.

Известные способы противоишемической защиты включают в себя ряд хирургических приемов, направленных 1) на минимизацию времени ТИП (методика ранней реперфузии, варианты ушивания зоны резекции опухоли), 2) на снижение интенсивности энергозависимых метаболических процессов в почке (метод локальной гипотермии, перфузия охлажденными растворами мочеточников и почечных артерий), 3) на тренировку почечной паренхимы к гипоксическим условиям (прием ишемического прекондиционирования) [13, 28].

Продолжительность почечной ишемии представляет собой важный модифицируемый фактор, влияющий на раннюю и отдаленную почечную функцию у пациентов, подвергшихся хирургическому воздействию [13]. Некоторые авторы полагают, что классической стратегией, ограничивающей ишемическое повреждение почек, является использование избирательного пережатия только соответствующей сегментарной артерии [28, 37]. Раннее разжатие основной почечной артерии или техника гипотермии, также называемая холодной ишемией, во время которой поверхность почки охлаждается ледяной шугой, снижает расход почечной энергии из-за низкого метаболизма и частично смягчает неблагоприятное воздействие тепловой ишемии и реперфузионного повреждения [38].

Интраоперационное применение фармакологических средств, обладающих антиишемическим и противогипоксическим действием, перфузия кровезаменителей с кислородтранспортной функцией также способствуют минимизации интенсивности

нежелательных эффектов ТИП [37]. Несмотря на отсутствие клинических данных, перспективным представляется также нацеливание на регуляцию ферроптоза с помощью низкомолекулярных ингибиторов и хелаторов железа для предотвращения нефрофиброза сохраненной паренхимы почек, однако этот вопрос является предметом дальнейших научных разработок и совершенствования медицинской помощи [15–17].

К факторам, предотвращающим развитие ОПП в раннем послеоперационном периоде, можно отнести сохранение максимального объема почечной паренхимы резецируемой почки, минимальную продолжительность тепловой ишемии на фоне противоишемической защиты и наличие здоровой контралатеральной почки. Состояние «здоровья» контралатеральной почки оценивается, как правило, по данным реносцинтиграфии, экскреторной урографии, ультразвукового исследования и компьютерной томографии, использование которых позволяет зарегистрировать грубые нарушения структурно-функционального состояния органа. В настоящее время признанным специалистами подходом к отбору пациентов остается шкала R.E.N.A.L. [27, 39].

В 10–15 % случаев пациентам в критическом состоянии с ОПП требуется проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ). Критерии инициации острого диализа могут быть разделены на абсолютные и относительные (табл. 3) [31].

В литературных данных отмечено, что предпочтение у пациентов с ОПП после оперативных вмешательств по поводу РП следует отдавать не интермиттирующей (проводимой дискретно), а продолжительной ЗПТ, особенностью которой является низкая скорость перфузии крови и диализирующего раствора (удаления фильтрата) и большая длительность процедур (20–24 ч). [28, 39].

Одними из основных нерешенных вопросов остаются сроки и показатели, на которые необходимо ориентироваться при начале ЗПТ у пациентов с ОПП. Однако, у больных с признаками прогрессирующего ОПП при динамическом наблюдении целесообразно начинать ЗПТ до появления угрожающих жизни осложнений (гиперкалиемии, выраженного ацидоза, перегрузки жидкостью или уремии) с целью их вторичной профилактики.

Тщательный динамический мониторинг основных маркеров и показателей функционирования почечной паренхимы в послеоперационном периоде является обязательным. Это связано прежде всего с тем фактом, что у всех пациентов при персистенции признаков повреждения почек более 90 сут. повышается риск развития ХБП. Кроме того, пациенты, прооперированные по поводу рака единственной почки, требуют постоянной диспансеризации. Необходимо совершенствовать и шире внедрять органосохраняющие операции при РП, что позволит уменьшить удельный вес больных с единственной почкой в структуре показаний к гемодиализу или трансплантации почки в последующем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с диагностированным РП, которым предстоит хирургический этап в составе комплексного лечения, относятся к группе риска по возникновению ОПП. В связи с этим проведение профилактических мероприятий ОПП, основанных на распознавании специфических для пациента и предполагаемого лечения факторов риска (объем оперативного вмешательства, стадия заболевания, данные объективного статуса) является важной и первостепенной задачей.

Список источников

1. Du Z, Chen W, Xia Q, Shi O, Chen Q. Trends and projections of kidney cancer incidence at the global and national levels, 1990-2030: a Bayesian age-period-cohort modeling study. *Biomark Res.* 2020 May 13;8:16. <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00195-3>
2. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:479730. <https://doi.org/10.1155/2013/479730>
3. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol.* 2020;11(3):79–87. <https://doi.org/10.14740/wjon1279>
4. Farooqi S, Dickhout JG. Major comorbid disease processes associated with increased incidence of acute kidney injury. *World J Nephrol.* 2016 Mar 6;5(2):139–146. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i2.139>
5. Rosner MH, Perazella MA. Acute kidney injury in the patient with cancer. *Kidney Res Clin Pract.* 2019 Sep 30;38(3):295–308. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.19.042>
6. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):52. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z>
7. Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, Vervloet MG, Mark PB, Karasik A, et al.; CaReMe CKD Investigators. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2-4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022 Jun 30;20:100438. <https://doi.org/10.1016/j.lanpe.2022.100438>

8. 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>
9. 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>
10. Димитриади С. Н., Ушакова Н. Д., Величко А. В., Франциянц Е. М. Оценка корректирующего влияния лечебного плазмафереза на состояние почечной функции у больных после хирургического лечения локализованного рака почки. Южно-Российский онкологический журнал. 2021;2(2):6–14. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-1>
11. Sokolov DV, Polushin YS. Acute renal injury in the peri-operative period. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2018;15(1):46–54
12. Burne-Taney MJ, Liu M, Ascon D, Molls RR, Racusen L, Rabb H. Transfer of lymphocytes from mice with renal ischemia can induce albuminuria in naive mice: a possible mechanism linking early injury and progressive renal disease? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;291(5):F981-6. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00229.2005>
13. Попов С. В., Гусейнов Р. Г., Скрыбин О. Н., Сивак К. В. Тепловая ишемия почки. М., 2021.
14. Митциев А. К. Изменение активности перекисного окисления липидов как механизм развития патологии почек при действии тяжелых металлов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015;2:72–76.
15. Balzer MS, Doke T, Yang YW, Aldridge DL, Hu H, Mai H, et al. Single-cell analysis highlights differences in druggable pathways underlying adaptive or fibrotic kidney regeneration. *Nat Commun*. 2022 Jul 11;13(1):4018. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31772-9>
16. Liu Y, Wang J. Ferroptosis, a Rising Force against Renal Fibrosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Oct 12;2022:7686956. <https://doi.org/10.1155/2022/7686956>
17. Zhou RP, Chen Y, Wei X, Yu B, Xiong ZG, Lu C, et al. Novel insights into ferroptosis: Implications for age-related diseases. *Theranostics*. 2020;10(26):11976–11997. <https://doi.org/10.7150/thno.50663>
18. Тимербулатов Ш. В., Тимербулатов М. В., Султанбаев А. У. Реперфузионный синдром в абдоминальной хирургии. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2010;5(4):145–151.
19. Cho A, Lee JE, Kwon GY, Huh W, Lee HM, Kim YG, Kim DJ, Oh HY, Choi HY. Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Nov;26(11):3496–3501. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr094>
20. Lameire N, Vanholder R, Van Biesen W, Benoit D. Acute kidney injury in critically ill cancer patients: an update. *Crit Care*. 2016 Aug 2;20(1):209. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1382-6>
21. Grams ME, Sang Y, Coresh J, Ballew S, Matsushita K, Molnar MZ, et al. Acute Kidney Injury After Major Surgery: A Retrospective Analysis of Veterans Health Administration Data. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(6):872–880. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.022>
22. Meersch M, Schmidt C, Zarbock A. Perioperative Acute Kidney Injury: An Under-Recognized Problem. *Anesth Analg*. 2017;125(4):1223–1232. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000002369>
23. Djordjevic A, Susak S, Velicki L, Antonic M. Acute Kidney Injury after Open-Heart Surgery Procedures. *Acta Clin Croat*. 2021;60(1):120–126. <https://doi.org/10.20471/acc.2021.60.01.17>
24. Antonelli A, Allinovi M, Cocci A, Russo GI, Schiavina R, Rocco B, et al. The Predictive Role of Biomarkers for the Detection of Acute Kidney Injury After Partial or Radical Nephrectomy: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Focus*. 2020;6(2):344–353. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.09.020>
25. Martini A, Sfakianos JP, Paulucci DJ, Abaza R, Eun DD, Bhandari A, et al. Predicting acute kidney injury after robot-assisted partial nephrectomy: Implications for patient selection and postoperative management. *Urol Oncol*. 2019 Jul;37(7):445–451. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.04.018>
26. Wu Y, Chen J, Luo C, Chen L, Huang B. Predicting the risk of postoperative acute kidney injury: development and assessment of a novel predictive nomogram. *J Int Med Res*. 2021 Aug;49(8):3000605211032838. <https://doi.org/10.1177/03000605211032838>
27. Матвеев В. Б. Клиническая онкоурология. М., 2011.
28. Мосоян М., Румянцев А., Есаян А., Земченко А. Отдаленные результаты открытой, лапароскопической и робот-ассистированной резекции почки. *Врач*. 2017;28(11):79–82.
29. Смирнов А. В., Румянцев А. Ш. Острое повреждение почек. Часть I. *Нефрология*. 2020;24(1):67–95. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95>
30. Arthur JM, Hill EG, Alge JL, Lewis EC, Neely BA, Janech MG, et al. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2014;85(2):431–438. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.333>
31. Смирнова Н. Н., Галкина О. В., Новикова В. П., Прокопьева Н. Э. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии. *Нефрология*. 2019;23(4):112–118. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118>
32. Vijayan A, Faubel S, Askenazi DJ, Cerda J, Fissell WH, Heung M, et al. American Society of Nephrology Acute Kidney Injury Advisory G. Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] x [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(1):19–28. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.033>

33. Димитриади С. Н., Франциянц Е. М., Ушакова Н. Д., Розенко Д. А., Величко А. В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек после органосохраняющего хирургического лечения локализованного рака почки. Медицинский вестник Юга России. 2018;9(3):77–83. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-3-77-83>
34. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, Group NM. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1012–1024. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.07.020>
35. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(1):37–47. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.232>
36. Raimundo M, Crichton S, Martin JR, Syed Y, Varrier M, Wyncoll D, et al. Increased Fluid Administration After Early Acute Kidney Injury is Associated with Less Renal Recovery. *Shock.* 2015;44(5):431–437. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000453>
37. Кит О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Каплиева И. В., Трепिताки Л. К., Черярина Н.Д. Роль маркеров острого повреждения почек в выборе тактики хирургического лечения больных раком почки. Онкоурология. 2015;11(3):34–39. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-34-39>
38. Eggener SE, Clark MA, Shikanov S, Smith B, Kaag M, Russo P, et al. Impact of warm versus cold ischemia on renal function following partial nephrectomy. *World J Urol.* 2015 Mar;33(3):351–357. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1315-4>
39. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol.* 2009 Sep;182(3):844–853. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.05.035>
40. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB et al. National comprehensive cancer n. Kidney cancer, version 3. 2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(2):151–159. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0022>

References

1. Du Z, Chen W, Xia Q, Shi O, Chen Q. Trends and projections of kidney cancer incidence at the global and national levels, 1990-2030: a Bayesian age-period-cohort modeling study. *Biomark Res.* 2020 May 13;8:16. <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00195-3>
2. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:479730. <https://doi.org/10.1155/2013/479730>
3. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol.* 2020;11(3):79–87. <https://doi.org/10.14740/wjon1279>
4. Farooqi S, Dickhout JG. Major comorbid disease processes associated with increased incidence of acute kidney injury. *World J Nephrol.* 2016 Mar 6;5(2):139–146. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i2.139>
5. Rosner MH, Perazella MA. Acute kidney injury in the patient with cancer. *Kidney Res Clin Pract.* 2019 Sep 30;38(3):295–308. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.19.042>
6. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):52. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z>
7. Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, Vervloet MG, Mark PB, Karasik A, et al.; CaReMe CKD Investigators. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2-4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022 Jun 30;20:100438. <https://doi.org/10.1016/j.lanpe.2022.100438>
8. Kulchenko NG. Treatment of localized renal cancer. *South Russian Journal of Cancer.* 2020;1(1):69–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-6>
9. 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):6–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-1>
10. Dimitriadi SN, Ushakova ND, Velichko AV, Frantsiyants EM. Evaluation of the corrective effect of therapeutic plasmapheresis on the state of renal function in patients after surgical treatment of localized kidney cancer. *South Russian Journal of Cancer.* 2021;2(2):6–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-1>
11. Sokolov DV, Polushin YS. Acute renal injury in the peri-operative period. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2018;15(1):46–54
12. Burne-Taney MJ, Liu M, Ascon D, Molls RR, Racusen L, Rabb H. Transfer of lymphocytes from mice with renal ischemia can induce albuminuria in naive mice: a possible mechanism linking early injury and progressive renal disease? *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;291(5):F981–6. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00229.2005>
13. Popov SV, Guseinov RG, Skryabin ON, Sivak KV. Thermal ischemia of the kidney. Moscow, 2021. (In Russ.).
14. Mitsiev AK. Change lipid peroxidation as a mechanism of renal disease under heavy metals. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2015;2:72–76. (In Russ.).

15. Balzer MS, Doke T, Yang YW, Aldridge DL, Hu H, Mai H, et al. Single-cell analysis highlights differences in druggable pathways underlying adaptive or fibrotic kidney regeneration. *Nat Commun.* 2022 Jul 11;13(1):4018. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31772-9>
16. Liu Y, Wang J. Ferroptosis, a Rising Force against Renal Fibrosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Oct 12;2022:7686956. <https://doi.org/10.1155/2022/7686956>
17. Zhou RP, Chen Y, Wei X, Yu B, Xiong ZG, Lu C, et al. Novel insights into ferroptosis: Implications for age-related diseases. *Theranostics.* 2020;10(26):11976–11997. <https://doi.org/10.7150/thno.50663>
18. Timerbulatov ShV, Timerbulatov MV, Sultanbaev AU. Reperfusion syndrome in abdominal surgery. *Bashkortostan Medical Journal.* 2010;5(4):145–151. (In Russ.).
19. Cho A, Lee JE, Kwon GY, Huh W, Lee HM, Kim YG, Kim DJ, Oh HY, Choi HY. Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Nov;26(11):3496–3501. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr094>
20. Lameire N, Vanholder R, Van Biesen W, Benoit D. Acute kidney injury in critically ill cancer patients: an update. *Crit Care.* 2016 Aug 2;20(1):209. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1382-6>
21. Grams ME, Sang Y, Coresh J, Ballew S, Matsushita K, Molnar MZ, et al. Acute Kidney Injury After Major Surgery: A Retrospective Analysis of Veterans Health Administration Data. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(6):872–880. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.022>
22. Meersch M, Schmidt C, Zarbock A. Perioperative Acute Kidney Injury: An Under-Recognized Problem. *Anesth Analg.* 2017;125(4):1223–1232. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000002369>
23. Djordjevic A, Susak S, Velicki L, Antonic M. Acute Kidney Injury after Open-Heart Surgery Procedures. *Acta Clin Croat.* 2021;60(1):120–126. <https://doi.org/10.20471/acc.2021.60.01.17>
24. Antonelli A, Allinovi M, Cocci A, Russo GI, Schiavina R, Rocco B, et al. The Predictive Role of Biomarkers for the Detection of Acute Kidney Injury After Partial or Radical Nephrectomy: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Focus.* 2020;6(2):344–353. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.09.020>
25. Martini A, Sfakianos JP, Paulucci DJ, Abaza R, Eun DD, Bhandari A, et al. Predicting acute kidney injury after robot-assisted partial nephrectomy: Implications for patient selection and postoperative management. *Urol Oncol.* 2019 Jul;37(7):445–451. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.04.018>
26. Wu Y, Chen J, Luo C, Chen L, Huang B. Predicting the risk of postoperative acute kidney injury: development and assessment of a novel predictive nomogram. *J Int Med Res.* 2021 Aug;49(8):3000605211032838. <https://doi.org/10.1177/03000605211032838>
27. Matveev VB. *Clinical oncology.* Moscow, 2011. (In Russ.).
28. Mosoyan M, Romyantsev A, Esayan A, Zemchenkov A. Long-term results of open, laparoscopic, and robot-assisted partial nephrectomy. *Vrach (The Doctor).* 2017;28(11):79–82. (In Russ.).
29. Smirnov AV, Romyantsev AS. Acute kidney disease. Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2020;24(1):67–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95>
30. Arthur JM, Hill EG, Alge JL, Lewis EC, Neely BA, Janech MG, et al. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2014;85(2):431–438. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.333>
31. Smirnowa NN, Galkina OV, Novikova VP, Prokopyeva NE. Modern biomarkers of renal damage in pediatrics. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2019;23(4):112–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118>
32. Vijayan A, Faubel S, Askenazi DJ, Cerda J, Fissell WH, Heung M, et al. American Society of Nephrology Acute Kidney Injury Advisory G. Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] x [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):19–28. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.033>
33. Dimitriadi SN, Frantsiyants EM, Ushakova ND, Rozenko DA, Velichko AV. Biomarkers in diagnostics of acute kidney injury after the organ-preserving surgery of localized renal cancer. *Medical Herald of the South of Russia.* 2018;9(3):77–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-3-77-83>
34. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, Group NM. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1012–1024. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.07.020>
35. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(1):37–47. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.232>
36. Raimundo M, Crichton S, Martin JR, Syed Y, Varrier M, Wyncoll D, et al. Increased Fluid Administration After Early Acute Kidney Injury is Associated with Less Renal Recovery. *Shock.* 2015;44(5):431–437. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000453>
37. Kit OI, Frantsiyants EM, Dimitriadi SN, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Cheryarina ND, Pogorelova YuA. Role of markers for acute kidney injury in surgical management of patients with renal cancer. *Cancer Urology.* 2015;11(3):34–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-34-39>
38. Eggener SE, Clark MA, Shikanov S, Smith B, Kaag M, Russo P, et al. Impact of warm versus cold ischemia on renal function following partial nephrectomy. *World J Urol.* 2015 Mar;33(3):351–357. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1315-4>

39. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol.* 2009 Sep;182(3):844–853. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.05.035>
40. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB et al. National comprehensive cancer n. Kidney cancer, version 3. 2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(2):151–159. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0022>

Информация об авторах:

Попов Сергей Валерьевич – д.м.н., заслуженный врач Российской Федерации, врач-уролог, главный врач, руководитель Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>, SPIN: 3830-9539, AuthorID: 211507, Scopus Author ID: 57197368945, ResearcherID: G-3819-2015

Гусейнов Руслан Гусейнович ✉ – к. м. н., врач-уролог, онколог, нефролог, заместитель главного врача по научной деятельности, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Российская Федерация; ассистент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9935-0243>, SPIN: 4222-4601, AuthorID: 1083364, Scopus Author ID: 57209859097, ResearcherID: ABC-6397-2021

Помешкин Евгений Владимирович – к.м.н., врач-уролог, заведующий урологическим отделением №2 СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Российская Федерация
SPIN: 5661-1947, AuthorID: 910313, Scopus Author ID: 36671852200

Сивак Константин Владимирович – к.б.н., ведущий научный сотрудник, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>, SPIN: 7426-8322, AuthorID: 546323, Scopus Author ID: 35269910300, ResearcherID: ABC-6724-2021

Перепелица Виталий Владимирович – к.м.н., врач-уролог, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7656-4473>, SPIN: 7445-1996, AuthorID: 1125078, Scopus Author ID: 14823999900, ResearcherID: ABF-8396-2021

Надеин Константин Александрович – д.б.н., научный сотрудник научного отдела СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4453-2204>, SPIN: 6574-3837, AuthorID: 391878, ResearcherID: AAH-7006-2021

Бunenkov Николай Сергеевич – к.м.н., научный сотрудник научного отдела СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Российская Федерация; хирург ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация; лаборант НИЛ патологии малого круга кровообращения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4331-028X>, SPIN: 3611-1290, AuthorID: 884269, Scopus Author ID: 57191173503, ResearcherID: D-3211-2015

Улитина Анна Сергеевна – к.м.н., старший научный сотрудник СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Российская Федерация; старший научный сотрудник отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3011-1812>, SPIN: 3895-7799, AuthorID: 153529, Scopus Author ID: 12782379400, ResearcherID: AGC-7993-2022

Information about authors:

Sergey V. Popov – Dr. Sci. (Medicine), Honored Doctor of the Russian Federation, urologist, Chief Physician, Head of the City Center for Endoscopic Urology and New Technologies, Clinical Hospital of Saint-Luca, Saint Petersburg, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>, SPIN: 3830-9539, AuthorID: 211507, Scopus Author ID: 57197368945, ResearcherID: G-3819-2015

Ruslan G. Guseynov ✉ – Cand. Sci. (Medicine), urologist, oncologist, nephrologist, Deputy Chief Physician for Scientific Activity, Clinical Hospital of Saint-Luca, Saint Petersburg, Russian Federation; Hospital Surgery Department assistant at the Medical Institute, St. Petersburg University, Saint Petersburg, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9935-0243>, SPIN: 4222-4601, AuthorID: 1083364, Scopus Author ID: 57209859097, ResearcherID: ABC-6397-2021

Yevgeni V. Pomeskin – Cand. Sci. (Medicine), urologist, Head of the Urological Department No. 2, Clinical Hospital of Saint-Luca, Saint Petersburg, Russian Federation
SPIN: 5661-1947, AuthorID: 910313, Scopus Author ID: 36671852200

Konstantin V. Sivak – Cand. Sci. (Biology), Leading Research Fellow, Clinical Hospital of Saint-Luca, Saint Petersburg, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>, SPIN-код: 7426-8322, AuthorID: 546323, Scopus Author ID: 35269910300, ResearcherID: ABC-6724-2021

Vitaliy V. Perepelitsa – Cand. Sci. (Medicine), urologist, Clinical Hospital of Saint-Luca, Saint Petersburg, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7656-4473>, SPIN: 7445-1996, AuthorID: 1125078, Scopus Author ID: 14823999900, ResearcherID: ABF-8396-2021

Konstantin A. Nadein – Dr. Sci. (Biology), Researcher of the Scientific Department, Clinical Hospital of Saint-Luca, Saint Petersburg, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4453-2204>, SPIN: 6574-3837, AuthorID: 391878, ResearcherID: AAH-7006-2021

Nikolai S. Bunenkov – Cand. Sci. (Medicine), Researcher of the Scientific Department, Clinical Hospital of Saint-Luca, Saint Petersburg, Russian Federation; surgeon, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University), Saint Petersburg, Russian Federation; Laboratory Assistant at the SL for Pathologies of the Small Circle of Blood Circulation, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4331-028X>, SPIN: 3611-1290, AuthorID: 884269, Scopus Author ID: 57191173503, ResearcherID: D-3211-2015

Anna S. Ulitina – Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Clinical Hospital of Saint-Luca, Saint Petersburg; Senior Researcher at the Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies of the Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University), Saint Petersburg, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3011-1812>, SPIN: 3895-7799, AuthorID: 153529, Scopus Author ID: 12782379400, ResearcherID: AGC-7993-2022

Вклад авторов:

Попов С. В. – научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, участие в разработке научных программ и их реализации, написание исходного текста, итоговые выводы;

Гусейнов Р. Г. – научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, написание исходного текста, редактирование рукописи;

Помешкин Е. В. – написание исходного текста, редактирование рукописи;

Сивак К. В. – поиск информации, сбор данных, написание исходного текста, редактирование рукописи;

Перепелица В. В. – поиск информации, сбор данных, написание исходного текста, редактирование рукописи;

Надеин К. А. – поиск информации, сбор данных, написание исходного текста, редактирование рукописи;

Буненков Н. С. – поиск информации, сбор данных, написание исходного текста, редактирование рукописи;

Улитина А. С. – поиск информации, сбор данных, написание исходного текста, редактирование рукописи.

Contribution of the authors:

Popov S. V. – scientific guidance, research concept, methodology development, participation in the development of scientific programs and their implementation, writing the source text, final conclusions;

Guseynov R. G. – scientific guidance, research concept, methodology development, source text writing, manuscript editing;

Pomeshkin E. V. – writing the source text, editing the manuscript;

Sivak K. V. – information retrieval, data collection, source text writing, manuscript editing;

Perepelitsa V. V. – information retrieval, data collection, source text writing, manuscript editing;

Nadein K. A. – information retrieval, data collection, source text writing, manuscript editing;

Bunenkov N. S. – information retrieval, data collection, source text writing, manuscript editing;

Ulitina A. S. – information retrieval, data collection, source text writing, manuscript editing.



РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ У ПОЖИЛЫХ: ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, НОРМА И ПАТОЛОГИЯ

К. А. Ряскин^{1,2✉}, Л. А. Титова², И. П. Мошуров^{2,3}, М. С. Ганзя^{2,3}



1. Аннинская районная больница, п.г.т. Анна, Воронежская область, Российская Федерация
 2. Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, г. Воронеж, Российская Федерация
 3. Воронежский областной клинический онкологический диспансер, г. Воронеж, Российская Федерация
- ✉ ryaskin.kirill@mail.ru

Резюме

Увеличение продолжительности здоровой жизни является одной из приоритетных задач решения проблемы качества и безопасности медицинской деятельности. Весомую долю в структуре заболеваемости населения гериатрического профиля составляют болезни органов дыхания. К таким заболеваниям относят хроническую обструктивную болезнь легких, хронический бронхит, пневмонию, бронхиальную астму и острые респираторные вирусные заболевания, которые, в сочетании с другими патологическими состояниями, способствуют повышению уровня морбидности и летальности населения данной группы. Указанные заболевания среди населения гериатрического профиля характеризуются латентным началом, отсутствием явных клинических манифестаций, монотонностью симптомов, наличием сочетанных патологий, что может приводить к ошибочным диагнозам. Рентгенологические методы исследования играют ключевую роль в диагностике патологий заболеваний органов дыхания. Однако необходимо корректно оценивать возрастные процессы, вызывающие морфологические изменения в грудной клетке, и адекватно дифференцировать их от явных проявлений заболеваний. Роль рентгенолога в этом может быть решающей. Совместная работа гериатров, рентгенологов, пульмонологов поможет обеспечить четкую комплексную оценку и интерпретацию визуализации различных состояний респираторной системы у пожилых людей.

В настоящем обзоре проанализированы особенности рентгенографии органов грудной клетки у пожилых пациентов, связанные с возрастными изменениями, и проведена их дифференциация с патологическими манифестациями.

Ключевые слова:

возрастные особенности, органы грудной клетки, рентгенография, компьютерная томография

Для цитирования: Ряскин К. А., Титова Л. А., Мошуров И. П., Ганзя М. С. Рентгенографические методы исследования органов грудной клетки у пожилых: возрастные особенности, норма и патология. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(2): 118-129. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-11>, EDN: ULLEAE

Для корреспонденции: Ряскин Кирилл Александрович – аспирант кафедры инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко», Воронеж, Российская Федерация; врач-рентгенолог, БУЗ ВО «Аннинская районная больница», п.г.т. Анна, Воронежская область, Российская Федерация
Адрес: 394036, Российская Федерация, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
E-mail: ryaskin.kirill@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1017-0815>, SPIN: 8244-4172, AuthorID: 1023380

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 28.01.2023; одобрена после рецензирования 17.04.2023; принята к публикации 23.05.2023.

© Ряскин К. А., Титова Л. А., Мошуров И. П., Ганзя М. С., 2023

RADIOGRAPHIC METHODS OF EXAMINATION OF THE THORACIC CAVITY ORGANS IN THE ELDERLY: AGE CHARACTERISTICS, NORMS AND PATHOLOGY

K. A. Riaskin^{1,2✉}, L. A. Titova², I. P. Moshurov^{2,3}, M. S. Ganzya^{2,3}

1. Anninskaya District Hospital, u.t.s. Anna, Voronezh Region, Russian Federation

2. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

3. Voronezh Regional Clinical Oncological Hospital, Voronezh, Russian Federation

✉ ryaskin.kirill@mail.ru

Abstract

Prolongation of a healthy life duration is one of the priority tasks in terms of solving the problem of quality and safety of medical activity. Respiratory diseases account for the significant amount in the morbidity structure of the geriatric population. Such diseases include chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, pneumonia, bronchial asthma and acute respiratory viral diseases, which, in combination with other pathological conditions, contribute to an increase in morbidity and mortality of the population in this group. These diseases among the geriatric population are characterized by a latent onset, the absence of obvious clinical manifestations, monotony of symptoms, the presence of combined pathologies, which can lead to erroneous diagnoses. X-ray research methods play a key role in the diagnosis of pathologies of respiratory diseases. However, it is necessary to correctly assess the age-related processes that cause morphological changes in the chest, and adequately differentiate them from the obvious manifestations of diseases. The role of the radiologist in this can be decisive. The joint work of geriatricians, radiologists, pulmonologists will help to provide a clear comprehensive assessment and interpretation of the visualization of various conditions of the respiratory system in the elderly.

In this review, the features of chest radiography in elderly patients associated with age-related changes are analyzed and their differentiation with pathological manifestations is carried.

Keywords:

age-related features, thoracic cavity organs, roentgenography, computed tomography

For citation: Riaskin K. A., Titova L. A., Moshurov I. P., Ganzya M. S. Radiographic methods of examination of the thoracic cavity organs in the elderly: age characteristics, norms and pathology. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(2): 118–129. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-11>, EDN: ULLEAE

For correspondence: Kirill A. Riaskin – PhD student of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation; MD, radiologist at the Anninskaya District Hospital, u.t.c. Anna, Voronezh Region, Russian Federation
Address: 10 Studencheskaya str., Voronezh 394036, Russian Federation
E-mail: ryaskin.kirill@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1017-0815>, SPIN: 8244-4172, AuthorID: 1023380

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 28.01.2023; approved after reviewing 17.04.2023; accepted for publication 23.05.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно статистике, население планеты неуклонно «стареет»: по прогнозам, к 2050 году число людей в возрасте 65 лет и старше во всем мире более чем в два раза превысит число детей в возрасте до 5 лет [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), человек старше 65 лет считается пожилым [2]. В соответствии с возрастной периодизацией, принятой в России, существуют категории «пожилой возраст» (мужчины 60–75, женщины 55–75), «старческий возраст» (75–90) и «долгожители» (90 и более) [3]. В данный момент в России в официальных статистических отчетах фигурирует также термин «население в возрасте старше трудоспособного»: за 2020, 2021 годы – мужчины в возрасте 61 лет и более, женщины – 56 лет и более; за 2022 год – мужчины в возрасте 62 года и более, женщины – 57 лет и более. Доля населения данной группы среди всего населения РФ составила в 2020 г. – 25 %, в 2021 г. – 25,3 %, в 2022 г. – 24,1 % [4]. Именно этой категории людей наиболее часто необходима медицинская помощь: их обращения составляют 25–50 % от общего числа пациентов, обратившихся за врачебной помощью, 25–30 % от госпитализированных больных и примерно 80 % от пациентов, получающих медицинскую помощь на дому [5].

Проблема качества и безопасности медицинской деятельности является чрезвычайно актуальной в наши дни. Основными приоритетами в рамках решения этой проблемы названы «увеличение численности населения, продолжительности жизни, продолжительности здоровой жизни» [6].

Значительное место в структуре заболеваемости населения пожилого и старческого возраста составляют болезни органов дыхания: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хронический бронхит, пневмония. Данные заболевания, как правило, сочетаются с рядом других патологий, что вызывает снижение сопротивляемости организма в целом, застойные явления в легких [5]. Также вносят свой негативный вклад в статистику уровня morbidity и летальности населения данной группы такие заболевания как бронхиальная астма и острые респираторные вирусные заболевания [7–9]. По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году», болезни органов дыхания составляют 26,7 % в структуре заболеваемости в субъектах Российской Федерации без учета коронавирусной пандемии [10].

Специалисты отмечают, что заболевания органов дыхания среди населения гериатрического профиля характеризуются латентным началом, отсутствием явных клинических проявлений, монотонностью симптомов, наличием сочетанных патологий. Важно

учитывать возрастные особенности организма у населения данной группы, чтобы избежать ошибочных диагнозов и не упустить симптомы развивающейся серьезной патологии органов дыхания [5].

Роль рентгенолога является фундаментальной в оценке связанных со старением процессов, влияющих на дыхательную систему, их дифференциации от явных проявлений заболеваний. Старение вызывает многочисленные анатомические и физиологические изменения в организме человека; эти изменения можно наблюдать на рентгенографических изображениях и ошибочно принять их за патологические проявления. С другой стороны, известно, что существует значительное количество результатов рентгенографии и компьютерной томографии (КТ), которые не отражают соответствующие заболевания у пожилых пациентов с асимптоматикой [11, 12].

В настоящем обзоре проанализированы особенности рентгенографии органов грудной клетки у пожилых пациентов, связанные с возрастными изменениями и проведена их дифференциация с патологическими манифестациями.

Авторами был проведен поиск литературных данных из рецензируемых научных журналов (оригинальные исследования и обзорные статьи), опубликованных с 2009 по 2023 (январь) в информационно-аналитической базе данных PubMed с применением библиографических, информационных и лингвистических методов.

Возрастные физиологические изменения органов грудной клетки

Дифференциация возрастных морфологических изменений и патологических особенностей органов грудной клетки может быть особенно сложной у пожилых людей. Именно поэтому в лучевой диагностике важно знать изменения, связанные со старением, для корректной интерпретации изображений. Как известно, грудная клетка, помимо грудного отдела позвоночника, ребер, грудины, реберных хрящей, мышц груди, включает в себя органы грудной полости – трахею, бронхи, легкие, плевру, – а также органы средостения и диафрагму, тонкую куполообразную мышцу, обращенную выпуклой поверхностью в грудную полость. Основные морфологические изменения органов грудной клетки у пациентов гериатрического профиля затрагивают ребра, грудину, реберные хрящи, мышцы груди, диафрагму, дыхательные пути, плевру и проявляются реберно-хрящевой кальцификацией, остеопорозами, деформацией тела позвонков, хиатальными грыжами, саркопениями, кальцинатами трахеобронхиальных хрящей, расширением бронхов и утолщением бронхиальных стенок, ателектазами, базальными субплевральными рети-

кулярными паттернами, узелками, плевральными экссудатами и бляшками [12, 13].

Процесс старения органов дыхательной системы проявляется многими признаками, начиная от уменьшения динамических объемов легких и мукоцилиарного клиренса и заканчивая повышением реактивности бронхов. Вследствие изменений, связанных с кардиопатологией, может наблюдаться асимметрия легких; на изображениях часто встречается подъем правого купола диафрагмы, индуцированный анатомическими взаимоотношениями между легкими и печенью. Все эти находки не следует интерпретировать как проявления заболеваний [14, 15].

Морфологические изменения скелетной и мышечной ткани органов грудной клетки

Процесс старения приводит к многочисленным анатомо-физиологическим изменениям, в том числе, органов и отделов грудной клетки, вследствие чего на рентгенографических изображениях пациентов пожилого возраста часто трудно дифференцировать вариант нормы, связанный с возрастными особенностями стареющего организма, и изменения, вызванные патологическим процессом.

Грудная стенка изменяется по форме и размерам с увеличением ее диаметра в сагиттальной проекции и уменьшением в боковой проекции [13]. Другой распространенной находкой является кальцификация реберного хряща, манифестирующая небольшими островками компактной костной ткани или узелками, которые в некоторых случаях ошибочно принимают за одиночные легочные узелки.

Основными возрастными дегенеративными изменениями позвоночника являются остеопороз и спондилез, проявляющиеся уменьшением межпозвонкового пространства, склерозом замыкательных пластинок позвонков, прилегающих к межпозвонковым дискам, и краевых остеофитов позвонков [12, 13]. Хондро-стернальные окостенения часто возникают у пожилых людей, как правило, центральные – у женщин и периферические – у мужчин. Так называемый «старческий остеопороз» – возрастной процесс, не связанный с другими заболеваниями, чаще наблюдается у женщин. Остеопороз может приводить к уменьшению высоты и деформации тел позвонков, что приводит к увеличению кифоза и укорочению позвоночника. Остеофиты при спондилоартрозе, артрозе реберно-поперечных суставов и эностозе (костном островке) могут имитировать паренхиматозные затемнения на рентгенограмме грудной клетки (СХР – chest X-ray), что является наиболее частой причиной сомнительного узлового поражения. В этих случаях для более точной интерпретации данных рекомендовано использование цифрового томосинтеза

(DTS – digital tomosynthesis) [12], так как данная опция обладает диагностической точностью, сравнимой с результатами КТ, при меньшей лучевой нагрузке, более низкой стоимости и простоте исполнения [16].

Старение определяет постепенные и неизбежные функциональные и структурные изменения опорно-двигательного аппарата, которые приводят к потере объема костной ткани и последующей аттенуации и изменению рентгенографического рисунка у пожилых пациентов [14]. Кроме того, наряду со структурными изменениями опорно-двигательного аппарата происходит снижение сократительной способности, эластичности и уменьшение объема мышц. Мышечная ткань замещается жировой тканью, более проницаемой для рентгеновских лучей; рентгенографические признаки в данном случае, особенно в сочетании с другими проявлениями (бочкообразность грудной клетки, типичная для большинства пожилых людей, изменение легочного рисунка), могут ошибочно трактоваться как патологические признаки, например, эмфиземы [17].

Оценка мышечной массы грудной клетки и дифференциация с патологическими проявлениями может быть выполнена с помощью различных методов визуализации: при саркопении ультразвуковое исследование (УЗИ) легких показывает истончение грудных мышц с пониженной эхогенностью и вздутием типичного фибриллярного вида [18]. КТ грудной клетки позволяет верифицировать миостеатоз на основе количественных значений единиц Хаунсфилда (HU) и измерения площади и периметра параспинальных и грудных мышц [19]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) лучше подходит для оценки внутримышечного жира из-за более выраженного контраста между мышцами и жировой тканью [20].

Морфологические изменения дыхательных путей

Oschipinti M. и соавт., ссылаясь на проведенные ранее исследования, представили не имеющие патологического клинического значения находки, наиболее часто встречающиеся на рентгенографических изображениях дыхательных путей у пожилых, и оптимальные способы их визуализации.

Так, например, возрастные особенности трахеи у пожилых людей проявляются кальцинатами хрящевой ткани, изменением локализации и формы органа. Смещение трахеи вправо из-за расширения дуги аорты с признаками атеросклеротического поражения распространено более чем в 30 % случаев; данное морфологическое изменение, так же, как и расширенную или коллапсирующую трахею, можно диагностировать с помощью рентгенографии и КТ [21].

Кальцинаты хрящевой ткани как трахеи, так и бронхов широко распространены среди пациентов гери-

атрического профиля и встречаются у 65 % мужчин и 41 % женщин в возрасте 60–79 лет. Наилучшим способом визуализации в этих случаях считается рентгенография и мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) [21]. Возрастной особенностью бронхов, по мнению некоторых исследователей, является также утолщение бронхиальной стенки [21]. Vikgren J. и соавт. (2004) провели рандомизированное эпидемиологическое исследование с 6-летним интервалом среди пациентов в возрасте 61–62 лет и проанализировали данный параметр: в начале исследования утолщение бронхиальной стенки было обнаружено у 35 % здоровых никогда не куривших мужчин, после 6 лет наблюдения данный показатель увеличился до 69 % из-за процесса старения. Оптимальным способом диагностики в данном случае является компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) [22].

Lee K. W. и соавт. (2000) выявляли корреляцию возрастных изменений и последствий курения с наличием воздушных ловушек при проведении КТ легких у лиц, не имеющих симптомов какого-либо заболевания [23]. С помощью методики ко-регистрационного анализа парных инспираторных и экспираторных КТ изображений ими был установлен тот факт, что экспираторное закрытие дыхательных путей значительно чаще встречается у пожилых и манифестирует у 76 % субъектов в возрасте 61 года и старше [23].

Скопление секрета часто обнаруживается в дыхательных путях пожилых людей. Эти массы характеризуются низкой аттенуацией, выявляются рентгенографически, на рентгенограмме имеют вид пузырьков из-за смешивания с воздухом; чаще определяются в нижних дыхательных путях [21].

Морфологические изменения легких

Старческое легкое («сенильное» легкое) возникает в результате возрастных изменений нижних дыхательных путей, наложенных на изменения интерстициальной ткани, и гомогенного снижения легочной васкуляризации. Это создает эффект так называемой «грязной грудной клетки» (“dirty chest”) на рентгенограмме и характеризуется снижением прозрачности легочной ткани и васкуляризации легких, линейными и ретикулярными затемнениями, кистозными воздушными пространствами, утолщением и расширением бронхов [11, 24].

Клинически значимые патологии органов дыхания у людей пожилого возраста и способы их визуализации

К клинически значимым заболеваниям дыхательных путей, чаще встречающимся у пожилых людей, относят ХОБЛ, синдром комбинации легочного фиброза и эмфиземы (КЛФЭ/СРФЕ – combined pulmonary

fibrosis and emphysema), бронхоэктазы, бронхиолиты, экспираторный коллапс центральных дыхательных путей, бронхиальный антракофиброз, бронхолитиаз и новообразования [21].

ХОБЛ имеет высокую распространенность среди населения гериатрического профиля. Основной задачей является дифференцировать ХОБЛ от случаев астмы и АСОС (Asthma-COPD Overlap Syndrome – синдром наложения астмы ХОБЛ), часто встречающихся у пожилых людей [25]. Визуализация может обеспечить структурированный морфометрический анализ как крупных, так и мелких дыхательных путей с оценкой деструкции паренхимы легких, утолщения бронхиальной стенки, а также экспираторного закрытия дыхательных путей. Основными технологиями, применяемыми в этих случаях, являются рентгенография и КТ.

КЛФЭ/СРФЕ чаще всего наблюдается у мужчин 65 лет, курильщиков или бывших курильщиков [26]. Функция внешнего дыхания (ФВД) регистрирует ложное сохранение объема легких вместе с угнетением газообмена. На КТ выявляется центрилобулярная и/или парасептальная эмфизема в верхних отделах и диффузное интерстициальное поражение легких в нижних отделах (субплевральные ретикулярные затемнения, сотообразные, тракционные бронхоэктазы и более частые затемнения по типу «матового стекла», чем при идиопатическом легочном фиброзе) [21].

Аспирационный и инфекционный бронхиолиты являются наиболее распространенными формами у пожилых людей. Аспирационный бронхиолит, вызванный рецидивирующей аспирацией желудочного содержимого или инородных тел, часто встречается у пожилых людей. Инфекционный бронхиолит обусловлен иммунодефицитом и неэффективностью мукоцилиарного клиренса, является частью физиологических изменений процесса старения. На рентгенограмме выявляются диффузные, односторонние или двусторонние, небольшие (< 5 мм) узловые затемнения в легких. На КТ визуализируются центрилобулярные узелки и помутнения типа «дерево в почках (*tree-in-bud*)», ассоциированные с соседними областями лобулярной консолидации. Пятнистое и асимметричное распределение наблюдается при инфекционном бронхиолите, тогда как при аспирационном бронхиолите в процесс чаще вовлечены нижние отделы [21].

У пожилых людей нередко развиваются бронхоэктазы в связи с имеющимся у них иммунодефицитом и ослаблением мукоцилиарного клиренса. Бронхоэктазы могут вызывать такие осложнения как рецидивирующие трахеобронхиальные инфекции, кровохарканье вследствие разрыва стенки бронхиальной артерии, легочную гипертензию, артериит, хроническое вялотекущее воспаление дыхательных путей. Рентгенография

не является оптимальной диагностической опцией, так как картина будет отличаться в зависимости от причины заболевания. Методом выбора для диагностики бронхоэктазов является КТ, которая имеет высокую чувствительность и специфичность: на КТ снимке обнаруживается дилатация дыхательных путей (при которой внутренний просвет дыхательных путей превышает диаметр смежной артерии), прилегание утолщенных, расширенных дыхательных путей к меньшим артериям в трансаксиальной проекции («симптом перстня»), отсутствие сужения бронхов к периферии, «трамвайные рельсы» (параллельные утолщенные стенки бронхов). КТ позволяет классифицировать бронхоэктазы как цилиндрические, варикозные (веретенообразные) или кистозные (кистозная дегенерация бронхиальной стенки). Экспираторное закрытие дыхательных путей, закупорка бронхов слизистой и легочный ателектаз могут сосуществовать. Тракционные бронхоэктазы локализуются в областях интерстициального поражения легких, в пределах ретикулярного рисунка или в областях, которые имеют рисунок «матового стекла» [21].

Экспираторный коллапс нижних дыхательных путей (*excessive central airway collapse* – ECAC) представляет собой ограничение воздушного потока вследствие чрезмерного сужения дыхательных путей на выдохе; это приводит к снижению респираторной функции и ухудшению качества жизни. ECAC чаще встречается у пожилых людей (средний возраст $65 \pm 8,6$) и у пациентов с ХОБЛ [27]. У пациентов, имеющих высокий индекс клинической настороженности по поводу экспираторного коллапса нижних дыхательных путей, должны проводиться специальные диагностические методы исследования: динамическая КТ, КТ на вдохе и на выдохе с последующим сравнением экспираторной и инспираторной КТ-картины [28]. На КТ изображении уменьшение площади поперечного сечения трахеи более 50 % уже интерпретируется как диагностический признак ECAC для взрослых; однако показатель 70–80 % является более характерным [27].

Бронхиальный антракофиброз (БАФ) наиболее часто выявляется у женщин старше 60 лет, имеющих в анамнезе хронический кашель с мокротой и одышку, при отсутствии пневмокониоза и курения [29]. На КТ-изображении наблюдаются мультифокальные стенозы бронхов второго и третьего порядков, локализованные в правом верхнем и среднем отделах, с утолщением перибронхиальных мягких тканей, обызвествленные или необызвествленные лимфатические узлы, долевыми или сегментарными ателектазами, удаленными от пораженных бронхов [21].

Бронхолитиазы более распространены у людей моложе 60 лет из-за высокой частоты аспирации инородных тел и кальцинированных лимфатических

узлов. Однако у пожилых пациентов бронхолитиазы характеризуются более серьезными осложнениями, такими как массивное кровохаркание, обструктивная пневмония, что затрудняет лечение [30, 31]. На КТ определяется кальцифицированное тело (бронхолит) в просвете трахеобронхиального дерева вместе с пост-обструктивными изменениями, включая бронхоэктазы, консолидацию и экспираторное закрытие дыхательных путей [21].

С возрастом повышается риск развития новообразований, однако у пожилых людей чаще встречаются доброкачественные новообразования дыхательных путей. В двух недавних больших сериях исследований первичных доброкачественных опухолей дыхательных путей сообщалось о более высокой распространенности данной патологии у лиц старше 60 лет (без значительного преобладания какого-либо конкретного гистотипа опухоли) [30, 31]. КТ-картина при доброкачественных образованиях характеризуется наличием внутрипросветных масс или утолщением стенки дыхательных путей с вовлечением или без вовлечения прилегающих структур. КТ имеет решающее значение для постановки диагноза, стадирования опухолевого процесса и последующего наблюдения таких пациентов. Следует отметить, что доброкачественные новообразования дыхательных путей обычно обнаруживаются случайно при КТ, выполненной с другой целью [21].

К патологическим изменениям паренхимы легких относятся интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), идиопатический легочный синдром, узлы в легких.

Признаки старения включают фиброзные изменения легочной ткани, такие как линейные и ретикулярные затемнения, часто обнаруживаемые у пожилых людей [21, 32]. Есть исследования, которые продемонстрировали, что ретикулярные изменения с базальным субплевральным распределением, не ассоциированные с тракционными бронхоэктазами на КТ, обычно выявляются у пожилых пациентов, не имеющих симптомов заболевания, как вариант нормы. В этом контексте проведение корректной дифференциальной диагностики с клинически значимыми интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) может оказаться особенно сложной задачей [11, 12, 33].

Идиопатический легочный фиброз – это состояние, связанное с привычкой к курению и старением легких, редко встречающееся у лиц моложе 65 лет [34]. Чтобы отличить возрастные интерстициальные изменения от начала интерстициального заболевания легких, необходимо оценить степень интерстициальных изменений и продолжительность течения заболевания и сопоставить эти данные с клиническими проявлениями и возрастными особенностями. Наличие

рисунка по типу «сотового легкого» и обширных тракционных бронхоэктазов свидетельствует о фиброзном заболевании, а не о возрастных изменениях [35].

Одной из наиболее сложных задач при визуализации органов грудной клетки является обнаружение и характеристика узлов в легких, особенно при проведении рентгенографии, из-за плохой видимости поражений и наложения анатомических структур. Долгое время косые рентгеновские проекции обычно использовались для разрешения сомнительных случаев; им на смену пришел томосинтез, который продемонстрировал свою эффективность для улучшения диагностики состояний грудной клетки [36–38].

Небольшой солидный узел можно обнаружить на КТ органов грудной клетки у большинства пожилых пациентов, и его характеристика является проблемой в повседневной клинической практике [14]. В отдельных случаях необходимо проводить биопсию легкого, чтобы уточнить характер легочного узла, однако пациенты старше 60 лет подвергаются высокому риску развития как незначительных, так и серьезных осложнений при проведении такого рода процедур. Таким образом, возникает потребность в неинвазивных методах для оценки вероятности малигнизации. Применение алгоритмов искусственного интеллекта для характеристики легочных узлов, включая новое направление углубленного анализа изображений радиомикру, дает возможность получения информации о природе узла, прогнозирования мутационного профиля опухоли, оценки ответа на терапию или агрессивности опухоли [39, 40].

К заболеваниям плевры, часто встречающимся у пациентов старше 60 лет, относят плевральный выпот, плевральные бляшки.

На рентгенограмме в положении стоя плевральный выпот проявляется затемнением реберно-диафрагмального и/или сердечно-диафрагмального синуса, иногда гомогенным затемнением с характерной выпуклой линией и контралатеральным смещением средостения при наличии большого количества жидкости. Однако пациентам пожилого возраста в тяжелом состоянии часто проводят рентгенографию органов грудной клетки в положении лежа на спине, и плевральный выпот в этом случае может проявляться только снижением прозрачности паренхимы легких. Таким образом, в тех случаях, когда на рентгенограммах пациентов старше 60 лет, выполненных в положении лежа в переднезадней проекции, наблюдается снижение прозрачности легочной ткани без сосудистого рисунка, следует заподозрить плевральный выпот. Кроме того, спайки между висцеральной и париетальной плеврой у пожилых пациентов могут служить причиной очагового выпота, который на рентгенограмме имитирует новообра-

зование. КТ более чувствительна, чем рентгенография, для выявления плеврального выпота даже при небольшом количестве жидкости [41, 42].

Плевральные бляшки являются основной и наиболее частой доброкачественной патологией плевры, распространенной среди населения пожилого возраста. На рентгенограмме плевральные бляшки представляют собой фокальные плевральные утолщения с четко определенным внутренним краем, обычно двусторонние и асимметричные. Как правило, они затрагивают заднелатеральные области вдоль реберных краев и диафрагмы. Они часто обызвествлены. Основными дифференциальными диагнозами у пожилых являются переломы ребер, экстраплевральный жир и опухоли плевры, в основном мезотелиома. На рентгенограмме мезотелиома проявляется плевральными бляшками, потерей объема пораженного отдела грудной клетки, ипсилатеральным смещением средостения, лимфаденопатией и плевральным выпотом [41].

КТ позволяет более точно обнаружить и локализовать плевральные бляшки, дифференцировать плевральные бляшки и субплевральные жировые отложения (как правило, двусторонние и симметричные), доброкачественные плевральные бляшки и мезотелиому [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рентгенографические методы играют важную роль в выявлении возрастных физиологических изменений дыхательной системы и их дифференциации от патологических состояний. Имея дело со все более стареющей популяцией населения, радиологи должны быть знакомы с данными особенностями визуализации грудной клетки, физиологически связанными со старением, чтобы уменьшить количество неверных интерпретаций.

Проблема качества и безопасности медицинской деятельности, в том числе среди пожилого населения, является чрезвычайно актуальной в наши дни. Значимость данной проблемы диктует необходимость создания информационной базы, объединяющей клинические, морфологические и морфометрические данные, что будет способствовать выявлению сопоставимых тенденций среди населения гериатрического профиля. Совместная работа гериатров, рентгенологов, пульмонологов поможет обеспечить четкую комплексную оценку и интерпретацию визуализации различных состояний респираторной системы у пожилых людей и выявить тенденции нормального «здорового» старения дыхательной системы и ее патологий. Результат этой работы может иметь широкое применение в повседневной клинической практике.

Список источников

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs. World Population Prospects 2022: Summary of Results. Доступно по: <https://www.un.org/development/desa/pd/content/World-Population-Prospects-2022>. Дата обращения: 30.04.2023.
2. World Health Organization. Definition of an older or elderly person. Доступно по: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. Дата обращения: 30.04.2023.
3. Возраст. Малая медицинская энциклопедия. Под ред. В. И. Покровского. Т. 1. 1991, 358 с.
4. Федеральная служба государственной статистики. Старшее поколение. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/folder/13877>. Дата обращения: 30.04.2023.
5. Камашева Г. Р., Синеглазова А. В., Архипов Е. В. Морфофункциональные аспекты старения, определяющие течение заболеваний органов дыхания в пожилом и старческом возрасте. Вестник современной клинической медицины. 2022;15(2):95–102. [https://doi.org/10.20969/vskm.2022.15\(2\).95-102](https://doi.org/10.20969/vskm.2022.15(2).95-102)
6. Мурашко М. А., Самойлова А. В., Швабский О. Р., Иванов И. В., Минулин И. Б., Щерблыкина А.А., Таут Д. Ф. Обеспечение качества и безопасности медицинской деятельности в Российской Федерации как национальная идея. Общественное здоровье. 2022;2(3):5–15. <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2021-2-3-5-15>
7. Бантьева М. Н., Прилипко Н. С. Возрастные аспекты заболеваемости взрослого населения по обращаемости в амбулаторно-поликлинические учреждения. Социальные аспекты здоровья населения. 2013;32(4):7.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12». М., 2021, 232 с. Доступно по: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf. Дата обращения: 30.04.2023.
9. Российское научное медицинское общество терапевтов. Клинические рекомендации «Грипп у взрослых». М., 2021, 104 с. Доступно по: www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/%D0%9A%D0%A0%20%D0%B3%D1%80%D0%B8%D0%BF%D0%BF.pdf. Дата обращения: 30.04.2023.
10. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022, 340 с. Доступно по: https://rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/594/sqywwl4tg5arqff6xv15dss0l7vvuank/Gosudarstvennyy-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2021-godu.pdf. Дата обращения: 30.04.2023.
11. Copley SJ, Wells AU, Hawtin KE, Gibson DJ, Hodson JM, Jacques AE, et al. Lung morphology in the elderly: comparative CT study of subjects over 75 years old versus those under 55 years old. Radiology. 2009;251(2):566–573. <https://doi.org/10.1148/radiol.2512081242>
12. Baratella E, Fiorese I, Minelli P, Veiluva A, Marrocchio C, Ruaro B, Cova MA. Aging-Related Findings of the Respiratory System in Chest Imaging: Pearls and Pitfalls. Curr Radiol Rep. 2023;11(1):1–11. <https://doi.org/10.1007/s40134-022-00405-w>
13. Hochegger B, Meirelles GS, Irion K, Zanetti G, Garcia E, Moreira J, et al. The chest and aging: radiological findings. J Bras Pneumol. 2012;38(5):656–665. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132012000500016>
14. Gossner J, Nau R. Geriatric chest imaging: when and how to image the elderly lung, age-related changes, and common pathologies. Radiol Res Pract. 2013;2013:584793. <https://doi.org/10.1155/2013/584793>
15. Lassandro F, Iasiello F, Pizza NL, Valente T, Stefano ML, Grassi R, et al. Abdominal hernias: radiological features. World J Gastrointest Endosc. 2011;3(6):110–117. <https://doi.org/10.4253/wjge.v3.i6.110>
16. Морозов С. П., Владимировский А. В., Басарболиев А. В., Барышов В. И., Агафонова О. А. Систематический обзор применения томосинтеза для диагностики травм и заболеваний опорно-двигательной системы. Гений ортопедии. 2020;6(3):432–441. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2020-26-3-432-441>
17. Klitgaard H, Mantoni M, Schiaffino S, Ausoni S, Gorza L, Laurent-Winter C, et al. Function, morphology and protein expression of ageing skeletal muscle: a cross-sectional study of elderly men with different training backgrounds. Acta Physiol Scand. 1990;140(1):41–54. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1990.tb08974.x>
18. Francisco MJN, Rahal AJ, Vieira FA, Silva PS, Funari MB. Advances in lung ultrasound. Einstein (Sao Paulo). 2016;14(3):443–448. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082016md3557>
19. Bryl B, Merrix S, Proud D, Marin A, Byrne A, Duckers J. Are we missing the opportunity to measure muscle mass on computed tomography thorax? J Thorac Imaging. 2021;36(2):W32–W33. <https://doi.org/10.1097/rti.0000000000000517>
20. Lee K, Shin Y, Huh J, Sung YS, Lee IS, Yoon KH, et al. Recent issues on body composition imaging for sarcopenia evaluation. Korean J Radiol. 2019;20(2):205–217. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0479>
21. Occhipinti M, Larici AR, Bonomo L, Incalzi RA. Aging Airways: between Normal and Disease. A Multidimensional Diagnostic Approach by Combining Clinical, Functional, and Imaging Data. Aging Dis. 2017 Jul 21;8(4):471–485. <https://doi.org/10.14336/ad.2016.1215>

22. Vikgren J, Boijesen M, Andelid K, Ekberg-Jansson A, Larsson S, Bake B, Tylén U. High-resolution computed tomography in healthy smokers and never-smokers: a 6-year follow-up study of men born in 1933. *Acta Radiol.* 2004 Feb;45(1):44-52. <https://doi.org/10.1080/02841850310002970> Erratum in: *Acta Radiol.* 2004 May;45(3):following 663.
23. Lee KW, Chung SY, Yang I, Lee Y, Ko EY, Park MJ. Correlation of aging and smoking with air trapping at thin-section CT of the lung in asymptomatic subjects. *Radiology.* 2000 Mar;214(3):831–836. <https://doi.org/10.1148/radiology.214.3.r00mr05831>
24. Bonomo L, Larici AR, Maggi F, Schiavon F, Berletti R. Aging and the respiratory system. *Radiol Clin North Am.* 2008 Jul;46(4):685-702, v-vi. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2008.04.012>
25. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med.* 2015 Sep 24;373(13):1241–1249. <https://doi.org/10.1056/nejmra1411863>
26. Cottin V. The impact of emphysema in pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013 Jun 1;22(128):153–157. <https://doi.org/10.1183/09059180.00000813>
27. Boiselle PM, O'Donnell CR, Bankier AA, Ernst A, Millet ME, Potemkin A, Loring SH. Tracheal collapsibility in healthy volunteers during forced expiration: assessment with multidetector CT. *Radiology.* 2009 Jul;252(1):255–262. <https://doi.org/10.1148/radiol.2521081958>
28. O'Donnell CR, Bankier AA, O'Donnell DH, Loring SH, Boiselle PM. Static end-expiratory and dynamic forced expiratory tracheal collapse in COPD. *Clin Radiol.* 2014 Apr;69(4):357–362. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2013.11.003>
29. Kang EY. Large airway diseases. *J Thorac Imaging.* 2011 Nov;26(4):249–262. <https://doi.org/10.1097/rti.0b013e31822428ef>
30. Scarlata S, Graziano P, Lucantoni G, Battistoni P, Batzella S, Dello Jacono R, et al. Endoscopic treatment of primary benign central airway tumors: Results from a large consecutive case series and decision making flow chart to address bronchoscopic excision. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Oct;41(10):1437–1442. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.08.157>
31. Shah H, Garbe L, Nussbaum E, Dumon JF, Chioldera PL, Cavaliere S. Benign tumors of the tracheobronchial tree. Endoscopic characteristics and role of laser resection. *Chest.* 1995 Jun;107(6):1744–1751. <https://doi.org/10.1378/chest.107.6.1744>
32. Ciccarese F, Chiesa AM, Feletti F, Vizioli L, Pasquali M, Forti P, et al. The senile lung as a possible source of pitfalls on chest ultrasonography and computed tomography. *Respiration.* 2015;90(1):56–62. <https://doi.org/10.1159/000430994>
33. Chae KJ, Jin GY, Goo JM, Chung MJ. Interstitial lung abnormalities: what radiologists should know. *Korean J Radiol.* 2021;22(3):454–463. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0191>
34. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44–e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255st>
35. Ledda RE, Milanese G, Milone F, Leo L, Balbi M, Silva M, Sverzellati N. Interstitial lung abnormalities: new insights between theory and clinical practice. *Insights Imaging.* 2022 Jan 15;13(1):6. <https://doi.org/10.1186/s13244-021-01141-z>
36. Quaia E, Baratella E, Cernic S, Lorusso A, Casagrande F, Cioffi V, et al. Analysis of the impact of digital tomosynthesis on the radiological investigation of patients with suspected pulmonary lesions on chest radiography. *Eur Radiol.* 2012;22(9):1912–1922. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2440-3>
37. Quaia E, Baratella E, Poilucci G, Kus S, Cioffi V, Cova MA. Digital tomosynthesis as a problem-solving imaging technique to confirm or exclude potential thoracic lesions based on chest X-ray radiography. *Acad Radiol.* 2013;20(5):546–553. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2012.12.009>
38. Quaia E, Baratella E, Poilucci G, Gennari AG, Cova MA. Diagnostic impact of digital tomosynthesis in oncologic patients with suspected pulmonary lesions on chest radiography. *Eur Radiol.* 2016;26(8):2837–2844. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4104-6>
39. Coroller TP, Agrawal V, Huynh E, Narayan V, Lee SW, Mak RH, et al. Radiomic-based pathological response prediction from primary tumors and lymph nodes in NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2017;12(3):467–476. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.2226>
40. Литвин А. А., Буркин Д. А., Кропинов А. А., Парамзин Ф. Н. Радиомика и анализ текстур цифровых изображений в онкологии (обзор). *Современные технологии медицины.* 2021;13(2):97-106. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.2.11>
41. Webb WR, Higgins CB. *Thoracic imaging: pulmonary and cardiovascular radiology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
42. Goodman LR. *Felson's principles of chest roentgenology, a programmed text.* 5. Amsterdam: Elsevier; 2019.

References

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs. *World Population Prospects 2022: Summary of Results.* Available at: <https://www.un.org/development/desa/pd/content/World-Population-Prospects-2022>. Accessed: 30.04.2023.
2. World Health Organization. Definition of an older or elderly person. Available at: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/index.html>. Accessed: 30.04.2023.
3. Age. *Brief Medical Encyclopedia.* Edited by V. I. Pokrovskii. Vol. 1. 1991, 358 p. (In Russ).

4. Federal State Statistics Service. The older generation. (In Russ). Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/13877>. Accessed: 30.04.2023.
5. Kamasheva GR, Sineglazova AV, Arkhipov EV. Morphofunctional aspects of aging that determine the course of respiratory diseases in old and senile age. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2022;15(2):95–102. (In Russ). [https://doi.org/10.20969/vskm.2022.15\(2\).95-102](https://doi.org/10.20969/vskm.2022.15(2).95-102)
6. Murashko MA, Samoylova AV, Shvabskii OR, Ivanov IV, Minulin IB, Shcheblykina AA, Taut DF. Ensuring the quality and safety of healthcare in the Russian Federation as a national idea. *Public Health* 2022;2(3):5–15. (In Russ). <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2021-2-3-5-15>
7. Bantyeva MN, Prilipko NS. Age aspects of adult morbidity based on health encounters at outpatient health care facilities. *Social Aspects of Population Health*. 2013;32(4):7.
8. Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 12”. Moscow, 2021, 232 p. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf. Accessed: 30.04.2023.
9. Russian Scientific Medical Society of Therapists. Clinical recommendations “Influenza in adults”. Moscow, 2021, 104 c. Available at: www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/%D0%9A%D0%A0%20%D0%B3%D1%80%D0%B8%D0%BF%D0%BF.pdf. Accessed: 30.04.2023.
10. State report “On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021”. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 2022, 340 p. Available at: https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/594/sqywwl4tg5arqff6xvl5dss0l7vuuank/Gosudarstvennyy-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2021-godu.pdf. Accessed: 30.04.2023.
11. Copley SJ, Wells AU, Hawtin KE, Gibson DJ, Hodson JM, Jacques AE, et al. Lung morphology in the elderly: comparative CT study of subjects over 75 years old versus those under 55 years old. *Radiology*. 2009;251(2):566–573. <https://doi.org/10.1148/radiol.2512081242>
12. Baratella E, Fiorese I, Minelli P, Veiluva A, Marrocchio C, Ruaro B, Cova MA. Aging-Related Findings of the Respiratory System in Chest Imaging: Pearls and Pitfalls. *Curr Radiol Rep*. 2023;11(1):1–11. <https://doi.org/10.1007/s40134-022-00405-w>
13. Hochegger B, Meirelles GS, Irion K, Zanetti G, Garcia E, Moreira J, et al. The chest and aging: radiological findings. *J Bras Pneumol*. 2012;38(5):656–665. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132012000500016>
14. Gossner J, Nau R. Geriatric chest imaging: when and how to image the elderly lung, age-related changes, and common pathologies. *Radiol Res Pract*. 2013;2013:584793. <https://doi.org/10.1155/2013/584793>
15. Lassandro F, Iasiello F, Pizza NL, Valente T, Stefano ML, Grassi R, et al. Abdominal hernias: radiological features. *World J Gastrointest Endosc*. 2011;3(6):110–117. <https://doi.org/10.4253/wjge.v3.i6.110>
16. Morozov SP, Vladzimirsky AV, Basarboliev AV, Baryshov VI, Agafonova OA. Tomosynthesis for diagnosis of musculoskeletal injuries and diseases: a systematic review. *Genij Ortopedii (the Genius of Orthopedics)*. 2020;6(3):432–441. (In Russ.). <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2020-26-3-432-441>
17. Klitgaard H, Mantoni M, Schiaffino S, Ausoni S, Gorza L, Laurent-Winter C, et al. Function, morphology and protein expression of ageing skeletal muscle: a cross-sectional study of elderly men with different training backgrounds. *Acta Physiol Scand*. 1990;140(1):41–54. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1990.tb08974.x>
18. Francisco MJN, Rahal AJ, Vieira FA, Silva PS, Funari MB. Advances in lung ultrasound. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016;14(3):443–448. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082016md3557>
19. Bryl B, Merrix S, Proud D, Marin A, Byrne A, Duckers J. Are we missing the opportunity to measure muscle mass on computed tomography thorax? *J Thorac Imaging*. 2021;36(2):W32–W33. <https://doi.org/10.1097/rti.0000000000000517>
20. Lee K, Shin Y, Huh J, Sung YS, Lee IS, Yoon KH, et al. Recent issues on body composition imaging for sarcopenia evaluation. *Korean J Radiol*. 2019;20(2):205–217. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0479>
21. Occhipinti M, Larici AR, Bonomo L, Incalzi RA. Aging Airways: between Normal and Disease. A Multidimensional Diagnostic Approach by Combining Clinical, Functional, and Imaging Data. *Aging Dis*. 2017 Jul 21;8(4):471–485. <https://doi.org/10.14336/ad.2016.1215>
22. Vikgren J, Boijesen M, Andelid K, Ekberg-Jansson A, Larsson S, Bake B, Tylén U. High-resolution computed tomography in healthy smokers and never-smokers: a 6-year follow-up study of men born in 1933. *Acta Radiol*. 2004 Feb;45(1):44–52. <https://doi.org/10.1080/02841850310002970> Erratum in: *Acta Radiol*. 2004 May;45(3):following 663.
23. Lee KW, Chung SY, Yang I, Lee Y, Ko EY, Park MJ. Correlation of aging and smoking with air trapping at thin-section CT of the lung in asymptomatic subjects. *Radiology*. 2000 Mar;214(3):831–836. <https://doi.org/10.1148/radiology.214.3.r00mr05831>
24. Bonomo L, Larici AR, Maggi F, Schiavon F, Berletti R. Aging and the respiratory system. *Radiol Clin North Am*. 2008 Jul;46(4):685–702, v-vi.
25. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Sep 24;373(13):1241–1249. <https://doi.org/10.1056/nejmra1411863>

26. Cottin V. The impact of emphysema in pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013 Jun 1;22(128):153–157. <https://doi.org/10.1183/09059180.00000813>
27. Boiselle PM, O'Donnell CR, Bankier AA, Ernst A, Millet ME, Potemkin A, Loring SH. Tracheal collapsibility in healthy volunteers during forced expiration: assessment with multidetector CT. *Radiology.* 2009 Jul;252(1):255–262. <https://doi.org/10.1148/radiol.2521081958>
28. O'Donnell CR, Bankier AA, O'Donnell DH, Loring SH, Boiselle PM. Static end-expiratory and dynamic forced expiratory tracheal collapse in COPD. *Clin Radiol.* 2014 Apr;69(4):357–362. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2013.11.003>
29. Kang EY. Large airway diseases. *J Thorac Imaging.* 2011 Nov;26(4):249–262. <https://doi.org/10.1097/rti.0b013e31822428ef>
30. Scarlata S, Graziano P, Lucantoni G, Battistoni P, Batzella S, Dello Jacono R, et al. Endoscopic treatment of primary benign central airway tumors: Results from a large consecutive case series and decision making flow chart to address bronchoscopic excision. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Oct;41(10):1437–1442. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.08.157>
31. Shah H, Garbe L, Nussbaum E, Dumon JF, Chiodera PL, Cavaliere S. Benign tumors of the tracheobronchial tree. Endoscopic characteristics and role of laser resection. *Chest.* 1995 Jun;107(6):1744–1751. <https://doi.org/10.1378/chest.107.6.1744>
32. Ciccarese F, Chiesa AM, Feletti F, Vizioli L, Pasquali M, Forti P, et al. The senile lung as a possible source of pitfalls on chest ultrasonography and computed tomography. *Respiration.* 2015;90(1):56–62. <https://doi.org/10.1159/000430994>
33. Chae KJ, Jin GY, Goo JM, Chung MJ. Interstitial lung abnormalities: what radiologists should know. *Korean J Radiol.* 2021;22(3):454–463. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0191>
34. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44–e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255st>
35. Ledda RE, Milanese G, Milone F, Leo L, Balbi M, Silva M, Sverzellati N. Interstitial lung abnormalities: new insights between theory and clinical practice. *Insights Imaging.* 2022 Jan 15;13(1):6. <https://doi.org/10.1186/s13244-021-01141-z>
36. Quaia E, Baratella E, Cernic S, Lorusso A, Casagrande F, Cioffi V, et al. Analysis of the impact of digital tomosynthesis on the radiological investigation of patients with suspected pulmonary lesions on chest radiography. *Eur Radiol.* 2012;22(9):1912–1922. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2440-3>
37. Quaia E, Baratella E, Poillucci G, Kus S, Cioffi V, Cova MA. Digital tomosynthesis as a problem-solving imaging technique to confirm or exclude potential thoracic lesions based on chest X-ray radiography. *Acad Radiol.* 2013;20(5):546–553. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2012.12.009>
38. Quaia E, Baratella E, Poillucci G, Gennari AG, Cova MA. Diagnostic impact of digital tomosynthesis in oncologic patients with suspected pulmonary lesions on chest radiography. *Eur Radiol.* 2016;26(8):2837–2844. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4104-6>
39. Coroller TP, Agrawal V, Huynh E, Narayan V, Lee SW, Mak RH, et al. Radiomic-based pathological response prediction from primary tumors and lymph nodes in NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2017;12(3):467–476. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.2226>
40. Litvin AA, Burkin DA, Kropinov AA, Paramzin FN. Radiomics and digital image texture analysis in oncology (review). *Modern Technologies in Medicine.* 2021;13(2):97-106. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.2.11>
41. Webb WR, Higgins CB. *Thoracic imaging: pulmonary and cardiovascular radiology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
42. Goodman LR. *Felson's principles of chest roentgenology, a programmed text.* 5. Amsterdam: Elsevier; 2019.

Информация об авторах:

Ряскин Кирилл Александрович ✉ – аспирант кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко», Воронеж, Российская Федерация; врач-рентгенолог, БУЗ ВО «Аннинская районная больница», п.г.т. Анна, Воронежская область, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1017-0815>, SPIN: 8244-4172, AuthorID: 1023380

Титова Лилия Александровна – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко», Воронеж, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8421-3411>, SPIN: 9157-4149, AuthorID: 606593, Scopus Author ID: 57200567055

Мошуров Иван Петрович – д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-онколог Департамента здравоохранения Воронежской области, Заслуженный врач РФ, врач высшей категории, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко», Воронеж, Российская Федерация; главный врач БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1333-5638>, SPIN: 6907-2629, AuthorID: 526115, Scopus Author ID: 6508388662

Ганзя Михаил Сергеевич – к.м.н., врач высшей категории, заведующий рентгеновским отделением БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж, Российская Федерация; ассистент кафедры инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко», Воронеж, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4697-6346>, SPIN: 9067-8602, AuthorID: 962185

Information about authors:

Kirill A. Riaskin ✉ – PhD student of the Department of Instrumental Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation; MD, radiologist at the Anninskaya District Hospital, u.t.c. Anna, Voronezh Region, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1017-0815>, SPIN: 8244-4172, AuthorID: 1023380

Liliya A. Titova – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Instrumental Diagnosis Department, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8421-3411>, SPIN: 9157-4149, AuthorID: 606593, Scopus Author ID: 57200567055

Ivan P. Moshurov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief non-staff Oncologist of the Voronezh Region Health Department, Honored Physician of the Russian Federation, Physician of the highest category, Head of the Department of Oncology, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation; chief physician, Voronezh Regional Clinical Oncological Hospital, Voronezh, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1333-5638>, SPIN: 6907-2629, AuthorID: 526115, Scopus Author ID: 6508388662

Mikhail S. Ganzya – Cand. Sci. (Med.), Physician of the highest category, Head of the Radiological Department, Voronezh Regional Clinical Oncological Hospital, Voronezh, Russian Federation; assistant an the Instrumental Diagnosis Department, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4697-6346>, SPIN: 9067-8602, AuthorID: 962185

Вклад авторов:

Ряскин К. А. – поиск материала для анализа, его аналитическая обработка, написание исходного текста и техническая подготовка рукописи;
Титова Л. А. – научное руководство, развитие методологии, редактирование рукописи, итоговые выводы;
Мошуров И. П. – общая концепция и проект, редактирование рукописи;
Ганзя М. С. – аналитическая обработка и интерпретация материала для анализа, редактирование рукописи, доработка текста.

Contribution of the authors:

Riaskin K. A. – searching the material for analysis, its analytical processing, writing the source text and technical preparation of the manuscript;
Titova L. A. – scientific guidance, methodology development, manuscript editing, final conclusions;
Moshurov I. P. – general concept and project, manuscript editing;
Ganzya M. S. – analytical processing and interpretation of the material for analysis, manuscript editing, revision of the text.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
**ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА
В МЕДИЦИНЕ**

RESEARCH AND PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

