



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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH AND PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 7

№ 1

2020

Москва

Celsite®

ПОЛНОСТЬЮ ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ ИНФУЗИОННЫЕ ПОРТ-СИСТЕМЫ



Поддержание инфузии
под высоким давлением

325 psi



Просто, удобно, безопасно!

Инфузионные порт-системы европейского качества — надежный и безопасный центральный венозный доступ для проведения длительной инфузионной терапии.

- Одно устройство на весь период лечения
- Возможна амбулаторная терапия
- Полностью МРТ-совместимы
- Оптимальны для введения контрастного вещества под давлением при проведении КТ-исследований
- Удобство и комфорт, улучшение качества жизни пациента

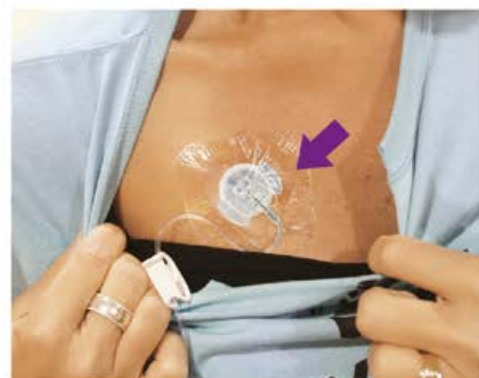
Порт-системы Celsite незаменимы при:

- химиотерапии
- антибиотикотерапии
- парентеральном питании
- введении препаратов крови и кровезаменителей
- заборе крови

БЕЗ
ЛАТЕКСА

БЕЗ
ДЭГФ

Порт с установленной иглой
Surecan Safety II





Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (ВАК при Минобрнауки России), в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук. Научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым издание включено в Перечень рецензируемых научных изданий:

- **14.01.12 – Онкология (биологические науки)**
- **14.01.12 – Онкология (медицинские науки)**
- **14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки)**
- **14.01.17 – Хирургия (медицинские науки)**
- **14.01.23 – Урология (медицинские науки)**
- **14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки)**
- **14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)**

The Journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications by the Higher Attestation Commission in which the main results of dissertations for the degree of PhDs and MDs should be published. Specialties which accept papers for publication:

- **14.01.12 – Oncology (Biological Science)**
- **14.01.12 – Oncology (Medical Science)**
- **14.01.13 – Radiodiagnosis, radiotherapy (Medical Science)**
- **14.01.17 – Surgery (Medical Science)**
- **14.01.23 – Urology (Medical Science)**
- **14.02.03 – Public Health and Health Care (Medical Science)**
- **14.03.06 – Pharmacology, Clinical Pharmacology (Biological Science)**

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH AND PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Andrey D. Kaprin,
Academician RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof., Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Andrey A. Kostin
A.M. RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof.,
Moscow, Russia

EDITOR

Aleksey S. Kalpinskiy,
Ph.D., Moscow, Russia

Nina G. Kulchenko,
Ph.D., Moscow, Russia

Kirill M. Nyushko,
Ph.D., Moscow, Russia

Leonid O. Petrov,
Ph.D., Moscow, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Yuri V. Samsonov,
Ph.D., Assoc. Prof., Moscow, Russia

Index 58005
Agency «Rospechat» catalog «STI»
Publisher: «Quasar» LLC

31/2, 1 Vladimirskaia,
111401, Moscow, Russia

EDITORIAL OFFICE

3, 2 Botkinsky proezd,
125284, Moscow, Russia
E-mail: info@rpmj.ru
Pfone +7 495 741-9010
www.rpmj.ru

Printed by «P-Center»
13, Akademika Koroljova,
129515, Moscow, Russia
Submitted for publication 11.03.2020
Published 13.03.2020

EDITORIAL BOARD

Aleksey Yu. Abramov, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Guzal R. Abuzarova, Assoc. Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Boris Ya. Alekseev, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Larisa A. Balykova, Prof., Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Medicine), Saransk, Russia
Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Ivan P. Dudanov, Prof., Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Medicine), Petrozavodsk, Russia
Vsevolod N. Galkin, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Inna P. Ganshina, Ph. D., Moscow, Russia
Petr V. Glybochko, Prof., Academician RAS, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Nikolay G. Goncharov, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Oleg V. Gridnev, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Jie He, MD, Ph. D., Beijing, China
Irina V. Kolyadina, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Oleg E. Konovalov, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Leonid Yu. Morgunov, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Jochen Neuhaus, Ph. D., Assoc. Prof., Leipzig, Germany
Rainer Rienmueller, Ph. D., Prof., Graz, Austria
Sergey A. Rodin, Ph. D., Assoc. Prof. Stockholm, Sweden
Yuri S. Romanko, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Victoria V. Romikh, Moscow, Russia
Nadezhda I. Rozhkova, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Lyubov E. Salnikova, Dr. Sci. (Biology), Moscow, Russia
Andrei P. Seltsovskiy, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Veronica I. Skvortsova, Prof., Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Inna A. Tulina, Ph. D., Moscow, Russia
Mikhail Yu. Valkov, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Arkhangelsk, Russia
Aleksandar M. Vuksanovic, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Belgrade, Serbia
Sergey K. Yarovoi, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Evgeniy A. Yumatov, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia

Designer: Sergei I. Khodosov

Translator: Rebeka A. Akobova

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

Circulation of 1000 copies, quarterly.
Free price.

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



www.rpmj.ru

Open Access Journal

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

В МЕДИЦИНЕ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Костин А.А.
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф.,
Москва, Россия

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Калпинский А.С.
к.м.н., Москва, Россия

Кульченко Н.Г.,
к.м.н., Москва, Россия

Нюшко К.М.
к.м.н., Москва, Россия

Петров Л.О.,
к.м.н., Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Самсонов Ю.В.
к.м.н., доцент, Москва, Россия

Подписной индекс 58005
Агентство «Роспечать»,
Каталог «НТИ»
Издатель: ООО «Квазар»

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ

125284, Россия, Москва,
2-ой Боткинский проезд, дом 3
E-mail: info@rpmj.ru
Телефон: +7 495 741-9010
www.rpmj.ru

Отпечатано в типографии «П-Центр»
129515 Москва,
ул. Академика Королева, 13.
Подписано в печать 11.03.2020
Опубликовано 13.03.2020

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Абрамов А.Ю., д.м.н., Москва, Россия
Абузарова Г.Р., д.м.н., Москва, Россия
Алексеев Б.Я., д.м.н., профессор, Москва, Россия
Балькова Л.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Саранск, Россия
Болотина Л.В., д.м.н., Москва, Россия
Вальков М.Ю., д.м.н., профессор, Архангельск, Россия
Виксанович А., д.м.н., профессор, Белград, Сербия
Галкин В.Н., д.м.н., профессор, Москва, Россия
Ганьшина И.П., к.м.н., Москва, Россия
Глыбочко П.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия
Гончаров Н.Г., д.м.н., профессор, Москва, Россия
Гриднев О.В., д.м.н., Москва, Россия
Дуданов И.П., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Петрозаводск, Россия
Колядина И.В., д.м.н., Москва, Россия
Коновалов О.Е., д.м.н., профессор, Москва, Россия
Моргунов Л.Ю., д.м.н., профессор, Москва, Россия
Неухаус Йохен, д.м.н., профессор, Лейпциг, Германия
Райенмюллер Р., д.м.н., профессор, Грац, Австрия
Родин С.А., к.м.н., Стокгольм, Швеция
Рожкова Н.И., д.м.н., профессор, Москва, Россия
Романко Ю.С., д.м.н., профессор, Москва, Россия
Ромих В.В., Москва, Россия
Сальникова Л.Е. д.б.н., Москва, Россия
Сельцовский А.П., д.м.н., профессор, Москва, Россия
Скворцова В.И., чл.-корр. РАН д.м.н., профессор, Москва, Россия
Тулина И.А., к.м.н., Москва, Россия
Хе Чжи, д.м.н., профессор, Пекин, Китай
Юматов Е.А., д.м.н., профессор, Москва, Россия
Яровой С.К., д.м.н., Москва, Россия

Дизайнер: Ходосов С.И.

Переводчик: Акобова Р.А.

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

Тираж 1000 экз, ежеквартально.
Цена свободная.

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

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



www.rpmj.ru

Журнал с открытым доступом

Original Articles

Oncology

Prognostic relevance of Ki-67 and P16/INK4a markers in histological diagnosis of cervical dysplasia
T.A.Dimitriadi, D.V.Burtsev, E.A.Dzhenkova, T.N.Gudtskova, K.V.Dvadnenko 8

Features of expression of immunohistochemical markers in local and generalized clear cell kidney cancer
E.M.Frantsiyants, A.N.Shevchenko, E.A.Dzhenkova, N.S.Karnaukhov, T.N.Gudtskova, A.A.Breus, E.V.Filatova, D.A.Shvyrev 16

Influence of urokinase gene-knockout in C57BL/6-Plautml. IBugThisPlau6FDhu/GFDhu mice on growth factors in malignant melanoma
E.M.Frantsiyants, I.V.Kaplieva, I.V.Neskubina, V.A.Bandovkina, L.K.Trepitaki, E.I.Surikova, N.D.Cheryarina, L.A.Nemashkalova, N.S.Lesovaya 25

Urology

Epidemiological aspects of nephrolithiasis and chronic diseases of the cardiovascular system combination
R.V.Royuk, S.K.Yarovoy, N.A.Guseva, Sh.L.Voskanyan, V.V.Royuk, D.B.Rodin 38

Reviews

Paraurethral cysts in women. Features of diagnostics
A.A.Kostin, L.V.Shaplygin, N.G.Kulchenko, A.Mansur, I.S.Shulpina 48

The overview of modern approaches in treatment of triple negative breast cancer
A.A.Kharitonova, I.A.Smirnova, M.V.Kiseleva 55

Clinical Case Reports

Recurrent liposarcoma surgery of upper extremity
A.S.Samoilov, Yu.D.Udalov, S.Eh.Voskanyan, N.G.Stepanyants, A.V.Aksenenko, G.A.Baksiyan, D.N.Astakhov, M.Sh.Zugumova 66

Clinical case of combined correction of children's psychotraumatic experience and distress in the development of cancer
K.A.Blinova, E.V.Pchelintseva, N.P.Lapochkina 75

Health Organization

Mobile medical unit as a rational model of modern mobile medical formation operating in the metropolis in emergency situations
A.O.Sboev 83

Assessment of levels of navigation systems of medical organizations from the position of lean production
A.A.Kurmangulov, N.S.Brynza, Yu.S.Reshetnikova 96

Оригинальные статьи

Онкология

Прогностическое значение маркеров Ki-67 и P16/INK4a в гистологической диагностике степени дисплазии шейки матки
Т.А.Димитриади, Д.В.Бурцев, Е.А.Дженкова, Т.Н.Гудцова, К.В.Дваденко 8

Особенности экспрессии иммуногистохимических маркеров при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки
Е.М.Франциянц, А.Н.Шевченко, Е.А.Дженкова, Н.С.Карнаухов, Т.Н.Гудцова, А.А.Бреус, Е.В.Филатова, Д.А.Швырёв 16

Влияние нокаута по гену урокиназы у мышей C57BL/6-Plautml. IBugThisPlau6FDhu/ GFDhu на факторы роста при злокачественной меланоме
Е.М.Франциянц, И.В.Каплиева, И.В.Нескубина, В.А.Бандовкина, Л.К.Трепитаки, Е.И.Сурикова, Н.Д.Черярина, Л.А.Немашкалова, Н.С.Лесовая 25

Урология

Эпидемиологические аспекты сочетания нефролитиаза и хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы
Р.В.Роюк, С.К.Яровой, Н.А.Гусева, Ш.Л.Восканян, В.В.Роюк, Д.Б.Родин 38

Обзоры

Парауретральные кисты у женщин. Особенности диагностики
А.А.Костин, Л.В.Шаплыгин, Н.Г.Кульченко, А.Мансур, И.С.Шульпина 48

Современные подходы в лечении трижды негативного рака молочной железы
А.А.Харитонова, И.А.Смирнова, М.В.Киселева 55

Клиническое наблюдение

Хирургическое лечение рецидивной липосаркомы верхней конечности
А.С.Самойлов, Ю.Д.Удалов, С.Э.Восканян, Н.Г.Степанянц, А.В.Аксененко, Г.А.Баксиян, Д.Н.Астахов, М.Ш.Зугумова 66

Клинический случай сочетанной коррекции детского психотравмирующего опыта и дистресса при развитии онкологического заболевания
К.А.Блинова, Е.В.Пчелинцева, Н.П.Лапочкина 75

Организация здравоохранения

Мобильный медицинский отряд как рациональная модель современного подвижного медицинского формирования, действующего в мегаполисе в чрезвычайных ситуациях
А.О.Сбоев 83

Оценка уровней навигационных систем медицинских организаций с позиции бережливого производства
А.А.Курмангулов, Ю.С.Решетникова, Н.С.Брынза 96



ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ Ki-67 И P16/INK4A В ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ СТЕПЕНИ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Т.А.Димитриади^{1,3*}, Д.В.Бурцев^{1,3}, Е.А.Дженкова², Т.Н.Гудцова², К.В.Двадненко¹

1. ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», 344011, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, д. 127
2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
3. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Резюме

Цель исследования. Определить количественные параметры молекулярных маркеров Ki-67 и p16/INK4a при CIN 1–3 и установить возможность применения их для повышения качества диагностики по гистологическим образцам.

Пациенты и методы. Изучен биопсийный материал шейки матки 71 пациентки, являющейся носительницами ВПЧ-инфекции. Иммуногистохимическим методом (ИГХ) в биоптатах определена экспрессия маркеров Ki-67 и p16/INK4a.

Результаты. По результатам стандартного гистологического исследования распределение пациенток по группам произошло следующим образом: CIN1–18, CIN2–39, CIN3–14 человек. Установлено, что выраженность экспрессии исследованных маркеров ассоциирована со степенью тяжести диспластических изменений в ткани шейки матки. По изученным маркерам определены наиболее характерные молекулярные профили для степеней дисплазии: CIN1 – Ki-67–15–25%, p16/INK4a – 10–15%; CIN2 – Ki-67–70–80%, p16/INK4a – 65–70%; CIN3 – Ki-67–85–90%, p16/INK4a – 90–95%. Выявлена гетерогенность экспрессии этих маркеров в группе CIN2: в 7 случаях (22,6%) молекулярный профиль соответствовал CIN1, в 1 случае (3,6%) – CIN3. Приведены клинические примеры использования ИГХ-профиля для уточнения степени CIN.

Заключение. Использование ИГХ-исследования с Ki-67 и p16/INK4a в дополнение к стандартному гистологическому исследованию позволяет объективизировать первичный диагноз степени CIN, а также выделить больных с высоким и низким риском развития тяжелых повреждений. Особенно это актуально для группы CIN2, наиболее проблематичной в плане как гистологической оценки, так и тактики клинического ведения пациенток. Использование ИГХ при первичной диагностике будет способствовать улучшению информативности множественной прицельной и петлевой эксцизионной биопсий; снижению числа рецидивов ввиду неадекватного лечения; устранению необоснованного применения такого травматичного метода, как конизация (особенно у женщин детородного возраста).

Ключевые слова:

шейка матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), иммуногистохимия (ИГХ), Ki-67, p16/INK4a, вирус папилломы человека (ВПЧ)

Оформление ссылки для цитирования статьи

Димитриади Т.А., Бурцев Д.В., Дженкова Е.А., Гудцова Т.Н., Двадненко К.В. Прогностическое значение маркеров Ki-67 и P16/INK4a в гистологической диагностике степени дисплазии шейки матки. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(1): 8-15. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-1>

Для корреспонденции

Димитриади Татьяна Александровна – к.м.н., руководитель Областного центра патологии шейки матки ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

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

E-mail: tdimitriadi@yandex.ru

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

SPIN: 3656-8744

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 11.12.2019, принята к печати 02.02.2020, опубликована 13.03.2020

PROGNOSTIC RELEVANCE OF KI-67 AND P16/INK4A MARKERS IN HISTOLOGICAL DIAGNOSIS OF CERVICAL DYSPLASIA

Tatyana A. Dimitriadi^{1,3*}, Dmitrii V. Burtsev^{1,3}, Elena A. Dzhenskova², Tatyana N. Gudtskova², Konstantin V. Dvadenko¹

1. Regional Advisory and Diagnostic Centre,
127 Pushkinskaia str., Rostov-on-Don 344011, Russian Federation
2. National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,
63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
3. Rostov State Medical University,
29 Nahichevansky av., Rostov-on-Don 344022, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To determine the quantitative parameters of the molecular markers Ki-67 and p16/INK4a at CIN 1–3 and to establish the possibility of using them to improve the quality of diagnosis by histological samples.

Patients and methods. Biopsy material of the cervix was studied in 71 patients who were carriers of HPV infection. Immunohistochemical method (IHC) in biopsy specimens determined the expression of Ki-67 and p16/INK4a markers.

Results. According to the results of a standard histological examination, the distribution of patients into groups occurred as follows: CIN 1–18, in CIN 2–39, in CIN 3–14 patients. It was found that the expression of the studied markers is associated with the severity of dysplastic changes in the tissue of the cervix. By the studied marker, the most characteristic molecular profiles for the degrees of dysplasia were determined: CIN1 – Ki-67–15–25%, p16/INK4a 10–15%; CIN2 – Ki-67–70–80%, p16/INK4a – 65–70%; CIN3 – Ki-67–85–90%, p16/INK4a – 90–95%. Heterogeneity was revealed in the expression of these markers in the CIN 2 group: in 7 cases (22,6%), the molecular profile corresponded to CIN 1, in 1 case (3,6%) to CIN 3. Clinical examples of using the IHC profile to clarify the degree of CIN are given.

Conclusion. The use of an IHC study with Ki-67 and p16/INK4a, in addition to the standard histological examination, makes it possible to objectify the initial diagnosis of the degree of CIN, as well as to identify patients with a high and low risk of developing severe injuries. This is especially true for the CIN2 group, the most problematic in terms of histological evaluation and tactics of clinical management of patients. The use of IHC in the initial diagnosis will contribute to: improving the information content of multiple aimed and loop excisional biopsies; reduction in relapse due to inadequate treatment; eliminating the unreasonable use of such a traumatic method as conization (especially in women of childbearing age).

Keywords:

cervix, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), immunohistochemistry (IHC), Ki-67, p16/INK4a, human papillomavirus (HPV)

For citation

Dimitriadi T.A., Burtsev D.V., Dzhenskova E.A., Gudtskova T.N., Dvadenko K.V. Prognostic relevance of Ki-67 and P16/INK4a markers in histological diagnosis of cervical dysplasia. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(1): 8-15. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-1>

For correspondence

Tatyana A. Dimitriadi – Cand. Sci. (Med.), head of the Regional Center of Cervical Pathology Regional Advisory and Diagnostic Centre, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: tdimitriadi@yandex.ru

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

SPIN: 3656-8744

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Submitted 11.12.2019, accepted for publication 02.02.2020, published 13.03.2020

В России за последние 10 лет возросло на 30,8% количество выявленных случаев рака шейки матки (РШМ), а количество смертей от этой патологии увеличилось в 1,5 раза – порядка 6,5 тысяч женщин ежегодно умирают от этого заболевания [1]. Развитию инвазивного рака предшествуют предраковые процессы дисплазии или цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), длящиеся, как правило, годами. Ранняя диагностика и лечение предраковых заболеваний позволяют предотвратить до 80% случаев развития РШМ в развитых странах [2]. К сожалению, в России программа общегосударственного скрининга в настоящий момент находится на стадии разработки.

Современная концепция канцерогенеза предполагает последовательную прогрессию от CIN 1 до CIN 2 и CIN 3, *cancerinsitu* (CIS) и развития инвазивного рака на фоне персистирующей инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска. Согласно данным D. Lowy (2016), 70% случаев РШМ обусловлено 16 и 18-м, а 20% – 31, 33, 45, 52, 58-м типами ВПЧ [3]. В России 30 лет назад проблема РШМ среди девушек 18–20 лет практически не стояла, на сегодняшний день почти треть пациенток онкогинекологических клиник – женщины моложе 25 лет, что связано с увеличением доли инфицированных ВПЧ [4].

Выделяют 3 степени неоплазий (CIN 1, CIN 2, CIN 3) с соответствующим дифференцированным подходом к лечению. При первичном выявлении диспластических процессов, в случае CIN 1, чаще всего применяется выжидательная тактика с наблюдением от 1,5 до 2 лет ввиду возможной спонтанной регрессии (лишь 10% переходят в CIN 2); при CIN 3, которую часто называют нулевой стадией рака, всегда рекомендуется конизация. Категория CIN 2 наиболее неоднозначна: в случае продуктивной ВПЧ-инфекции CIN 2 может регрессировать, особенно в молодом возрасте (по статистике, от 40 до 58% CIN 2 самостоятельно регрессирует), а при трансформирующей ВПЧ-инфекции 22% прогрессирует в CIN 3 и 5% – в инвазивный рак [5]. Соответственно, именно определение тактики ведения пациенток с CIN 2 представляет наибольшую сложность для клинициста.

Сталкиваясь с диспластическими изменениями шейки матки (ШМ), врач стоит перед выбором между консервативной тактикой ведения пациентки и применением эксцизионного лечения. Наиболее информативным методом исследования эпителия ШМ, безусловно, является гистологическое исследование препарата, проведенное после ее конизации. Однако при выполнении конизации ШМ неизбежно происходит ее травматизация, вплоть до повреждения циркулярных мышц, способствующих сокраще-

нию продольных мышц, что нарушает барьерные функции ШМ и часто является причиной восходящей инфекции. Акушеры-гинекологи сообщают, что деструктивные методы лечения патологии ШМ оказывают негативное влияние и на репродуктивную функцию женщин: на четверть увеличивается количество самопроизвольных выкидышей, до трети беременностей у этих женщин заканчивается самопроизвольным абортом [6].

Решение о методе получения материала для гистологического исследования принимается с учетом возраста пациентки, официальные рекомендации, касающиеся ограничения в выполнении конизации ШМ, относятся лишь к женщинам до 25 лет, для которых доказана высокая частота регресса даже выраженных изменений, а также в связи с возможной нереализованностью репродуктивного потенциала [7,8].

Вместе с тем возраст женщин на момент рождения первого ребенка в России неуклонно растет. В бюллетене Института социального анализа и прогнозирования РАНХиГС сообщается, что в 1995–1999 гг. первенца рожали в среднем в 20,9 года, а в конце 2017 г. – в 28,5 года. Служба статистики также прогнозирует, что в будущем средний возраст рождения ребенка продолжит расти [9].

Таким образом, перед клиницистом при выборе тактики ведения пациентки с CIN стоит дилемма: с одной стороны, своевременно выявить диспластические процессы и адекватно оценить их тяжесть, с другой, не применять для этого необоснованно метод конизации, дающий наиболее информативный материал для гистологического исследования, однако имеющий ряд негативных последствий для репродуктивного здоровья.

При невозможности проведения прицельной биопсии, в связи с расположением зоны повреждений в труднодоступных участках, возможно использование петлевой электрохирургической эксцизионной биопсии как альтернативы конизации [10].

Гистопатологическая диагностика образцов биопсии шейки матки, которая признана золотым стандартом, также имеет значительные расхождения между специалистами. Следовательно, существует необходимость в дополнительных чувствительных и специфических биомаркерах, которые могут улучшить стандартизацию и контроль качества гистопатологической диагностики. Повышение информативности рутинного гистологического исследования возможно при использовании дополнительных современных методов, таких как иммуногистохимия (ИГХ). Наиболее перспективными и широко обсуждаемыми являются ИГХ маркеры Ki-67 и p16/INK4a, однако на сегодняшний день не выработано четких критериев для оценки их экспрессии в гистологиче-

ских препаратах [11, 12]. Ki-67 – это ядерный белок, который связан с клеточной пролиферацией и экспрессируется во всех активных фазах митотического цикла, для многих опухолевых процессов характерна гиперэкспрессия этого маркера. Исследования показали, что гиперэкспрессия p16/INK4a в раковых и предраковых тканях на молекулярном уровне тесно связана с экспрессией онкогенного белка E7 ВПЧ [13]. Белок p16/INK4a представляет собой ингибитор циклинзависимых киназ и играет важную роль в регуляции клеточного цикла эукариот. Этот белок участвует в опосредованном через белок ретинобластомы (pRB) контроле перехода клетки из фазы G1 в фазу S, он подавляет опухолевый рост; повышенная экспрессия p16/INK4a может запускать остановку цикла клеточного деления. Многие виды опухолей характеризуются инактивацией гена p16/INK4a, что приводит к нарушению регуляции клеточного цикла и неконтролируемой пролиферации клеток. Но в опухолях, связанных с трансформирующим действием ВПЧ, отмечается увеличение экспрессии данного белка. Экспрессия белка p16/INK4a реактивно увеличивается при росте количества вирусных онкобелков ВПЧ E6 и E7 [14]. При этом повышение экспрессии p16/INK4a оказывается неэффективным для регуляции клеточного цикла, поскольку онкобелки ВПЧ действуют на уровне белка ретинобластомы. Повышение экспрессии p16/INK4a, применительно к этому виду опухолей, рассматривают как косвенный признак интеграции ВПЧ высокого риска в геном и трансформации эпителиальных клеток под действием ВПЧ [15].

Цель исследования: определить количественные параметры экспрессии маркеров Ki-67 и p16/INK4a при дисплазии I, II и III степени и установить их прогностическую значимость для повышения точности гистологической диагностики выраженности диспластических изменений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли данные 71 пациентки, обратившейся в Государственное автономное учреждение Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр» (ГАУ РО «ОКДЦ»). Предварительный диагноз о степени диспластических изменений в ШМ был установлен на основании цитологического исследования и уточнен после гистологического исследования биопсийного материала, полученного после прицельной биопсии (не менее 3 образцов) и петлевой электрохирургической эксцизионной биопсии. Разделение на группы с соответствующей степенью дисплазии (CIN 1, 2, 3) производили на основании данных стандартного гистологического исследования. Все паци-

ентки являются носительницами ВПЧ-инфекции.

Для ИГХ-исследования с парафиновых блоков биопсийного материала, фиксированного в 10% нейтральном формалине, готовили срезы толщиной 3–4 мкм и проводили окрашивание в иммуногистостейнере BenchMark ULTRA с термической демаскировкой антигенов в Трис-буфере (pH=8,0–8,5). Были использованы следующие антитела: Ki-67 (SP6) SpringBioscience –1:200; p16/INK4a (E6H4) VentanaMedicalSystems –RTU.

Для характеристики экспрессии маркеров вычисляли долю окрашенных клеток в процентах от общего количества клеток эпителия зоны трансформации. Для статистической обработки результатов использовали параметрические методы статистики для показателей вариационного ряда с определением средней арифметической величины (M), ошибки средней (m), медианы (Me), коэффициента вариации (C.V.). Статистическую значимость различий между двумя средними определяли по значению t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей, значимой считали разницу при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от результатов стандартного гистологического исследования биопсийного материала распределение пациенток по группам произошло следующим образом: CIN1–18, CIN2–39, CIN3–14 человек. Средний возраст пациенток составил при CIN1–37,8±5,8, CIN2–39,4±2,6, CIN3–40,6±6,9 года. Достоверность различий средних значений возраста пациенток в сравниваемых группах отсутствовала.

Данные о количественных показателях экспрессии маркеров представлены в таблице 1. Средние значения обоих маркеров достоверно различались между всеми сравниваемыми группами с $P < 0,001$, так же выразительно различались их медианы. При CIN1 минимальное значение обоих показателей – 5%, наибольшее значение для Ki-67 составило 30%, p16/INK4a – 25%. В группе CIN3 уровень экспрессии Ki-67 был не менее 65%, p16/INK4a – не менее 75%, максимальное же для обоих маркеров значение равнялось 100% окрашенных клеток эпителия.

Из приведенных данных видно, что наибольший разброс данных, от минимального до максимального значения, наблюдался при CIN2 (15–100%), о чем свидетельствовала и величина коэффициента вариации. Очевидно также, что данные группы CIN2 в точках минимума и максимума значений перекрываются с соседними группами. В статистических исследованиях при коэффициенте вариации меньше 10% изменчивость вариационного ряда принято считать незначительной; от 10% до 20% – средней;

больше 20% и меньше 33% – значительной, но допустимой; значение коэффициента свыше 33% означает, что вариационный ряд неоднороден и требуется внесение корректировок в используемые данные.

Значения коэффициента вариации в группе CIN1 составили 27,2% для Ki-67 и 22,8% для P16/INK4a – вариабельность данных значительна, но допустима. В CIN3 коэффициент вариации для Ki-67 равнялся 11,7%, а для P16/INK4a еще меньше – 8,9%, что указывало на однородность значений обоих показателей у пациенток. В тоже время вариабельность показателей экспрессии обоих маркеров в группе CIN2 более чем в 2 раза превышала пороговое значение в 33%, говорящее о большом разбросе данных внутри изучаемой группы.

В статистике есть понятие «резко выделяющихся (выскакивающих) значений», которые мы постарались определить в рядах данных в группах CIN 1, 2 и 3. Такие случаи были выявлены только в группе CIN 2, в количестве 8. Семь из них приближались по значениям обоих маркеров к показателям в группе CIN 1 и 1 – к показателям группы CIN 3. С учетом этой информации, мы разбили данные группы CIN 2 по на 3 подгруппы, обозначив условно: низкие ($n=7$) с уровнем экспрессии Ki-67 $24\pm2\%$, P16/INK4a – $20\pm3,1\%$, типичные ($n=31$) с уровнем экспрессии

Ki-67 – $76,8\pm2,5\%$, P16/INK4a – $66,8\pm2,6\%$ и высокие ($n=1$) с уровнем экспрессии Ki-67 100%, P16/INK4a – 90%. Различия показателей статистически значимы между подгруппами ($P<0,001$)

В обеих подгруппах, и для Ki-67, и для P16/INK4a, коэффициенты вариации приобрели достаточно низкие значения, позволяющие утверждать, что данные внутри подгрупп достаточно однородны. Статистические показатели 7 случаев с низкими значениями экспрессии обоих ИГХ-маркеров, без сомнения, характерны для CIN1, а в 1 случае наблюдались высокие значения, характерные для CIN 3. По результатам динамического наблюдения в течение 2 лет за 7 пациентками в послеоперационном периоде они оставались ВПЧ-негативны, пациентка с уровнем экспрессии биомаркеров, характерным для CIN 3, оставалась ВПЧ-позитивна в послеоперационном наблюдении. Необходимо отметить, что никто из пациенток, участвовавших в исследовании, не получал медикаментозного лечения CIN.

Также мы определили характерные уровни изученных маркеров для каждой стадии ВПЧ-ассоциированных диспластических изменений, сводные данные представлены в таблице 2.

Таким образом, в нашем исследовании было установлено, что группа CIN 2, диагностированная

Таблица 1. Экспрессия Ki-67 и P16/INK4a в клетках эпителия шейки матки при дисплазии, %
Table 1. Expression of Ki-67 and P16/INK4a in cervical epithelial cells with dysplasia, %

ИГХ маркер / IHC markers	Стат. Показатель / Stat. indicator	Степень дисплазии / Level of dysplasia		
		CIN1 $n=18$	CIN 2 $n=39$	CIN 3 $n=14$
Ki-67	$M\pm m$	$23,9\pm5,6$	$68,3\pm7,5$	$89,7\pm3,1$
	Min-max	5–30	15–100	65–100
	Me	15	75	90
	C.V.	27,2	67,6	11,7
P16/INK4a	$M\pm m$	$12,9\pm2,2$	$55,9\pm4,5$	$93,2\pm2,4$
	Min-max	5–25	15–85	75–100
	Me	10	60	96
	C.V.	22,8	72,9	8,9

Таблица 2. Прогностические уровни экспрессии Ki-67 и P16/INK4a в клетках эпителия шейки матки при дисплазии, %
Table 2. Prognostic levels of Ki-67 and P16/INK4a expression in cervical epithelial cells with dysplasia, %

ИГХ маркер / IHC makers	Степень дисплазии / Level of dysplasia		
	CIN1	CIN2	CIN3
Ki-67	18–29	70–80	85–90
P16/INK4a	10–15	65–70	90–95

на основании стандартного гистологического исследования, крайне неоднородна по ИГХ-профилю, чем может объясняться столь различное клиническое течение у пациенток этой степени CIN – от самопроизвольной регрессии до исхода в CIN3 и CIS. Величина экспрессии этих маркеров прямо связана с клиническим течением CIN, что имеет свое биологическое обоснование. Белок p16/INK4a во время нормального клеточного цикла оказывает антипролиферативный эффект, поэтому в нормальных физиологических условиях одновременная экспрессия маркера пролиферации Ki-67 и p16/INK4a в одной и той же клетке невозможна. При одновременной экспрессии в одном и том же образце маркеров Ki-67 и p16/INK4a (каждый более 50% клеток) можно утверждать, что чисто статистически в таком случае в ткани ШМ имеются клетки с нарушением клеточного цикла, претерпевшие онкотрансформацию, обусловленную ВПЧ-инфекцией. Чем больше «зона перекрывания» этих показателей, тем выше вероятность наличия трансформированных клеток и доля их в популяции. В нашем исследовании в группе CIN 2 в 7 случаях (22,6%) ИГХ-профиль соответствовал CIN 1, 1 случай (3,2%) – CIN3.

Приводим клинические примеры использования ИГХ-маркеров для уточнения степени дисплазии пациенток группы CIN 2, вошедших в исследование.

Пример 1. Пациентка Г., 27 лет, была приглашена в Областной центр патологии шейки матки в связи с наличием интраэпителиальных поражений высокого риска (H-SIL) в цитологическом мазке, ВПЧ-тест положительный. Из анамнеза известно, что у нее выявлялся ВПЧ 16 типа на протяжении 6 лет. Кольпоскопия: выявлено плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкого риска (L-SIL) и 2 тип зоны трансформации. Пациентке была выполнена прицельная точечная биопсия шейки матки. Стандартное гистологическое заключение – очаги CIN2, ИГХ-исследование: Ki-67–30%, p16/INK4a– 10%, экспрессия маркеров соответствует CIN 1. Пациентке был рекомендован цитологический контроль каждые 6 мес. Через 18 мес. наблюдения результат цитологического мазка – L-SIL, ВПЧ-тест отрицательный, кольпоскопическое заключение – повреждения соответствуют L-SIL. Пациентке была выполнена точечная биопсия шейки матки. Гистологическое заключение: очаги CIN 1 в эпидермизированных железах, ИГХ-исследование: Ki-67–10%, p16/INK4a – 5%. Был поставлен клинический диагноз – легкая дисплазия шейки матки, пациентка продолжила наблюдение через 6 мес. Естественное течение заболевания продемонстрировало регресс изменений до более легкой степени CIN 1 в течение 1,5 лет, что

говорит об эффективности предлагаемой методики в прогнозировании течения CIN 2.

Пример 2. Пациентка Ж., 31 год, была приглашена в Областной центр патологии шейки матки в связи с наличием H-SIL в цитологическом мазке, ВПЧ-тест положительный. Генотипирование ВПЧ показало наличие клинически значимой вирусной нагрузки 16 и 45 типов. При кольпоскопии был диагностирован H-SIL, граница плотного ацетобелого эпителия полностью визуализировалась, 1 тип зоны трансформации. Пациентке была выполнена прицельная точечная биопсия шейки матки. Стандартное гистологическое заключение – CIN 2, ИГХ-исследование: Ki-67–85%, p16/INK4a – 70%. Пациентке планировалось проведение радиоволновой эксцизии шейки матки в первые 10 дней менструального цикла, однако женщина от лечения отказалась. Поскольку больная продолжала проходить ежегодные профилактические осмотры по месту работы, то по результатам цитологического исследования, выполненного через год, она снова была приглашена в ОЦПШМ в связи с H-SIL и положительным ВПЧ-тестом. Женщине была выполнена рекомендованная ранее эксцизия шейки матки, результат гистологического исследования: CIN 3, ИГХ-исследование: Ki-67–95%, p16/INK4a– 90%, экспрессия маркеров соответствует CIN 3. Естественное течение заболевания продемонстрировало прогрессию изменений до более тяжелой степени CIN 3 в течение года.

Приведенные примеры говорят об эффективности предлагаемой методики в прогнозировании течения CIN 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выраженность экспрессии ИГХ-маркеров Ki-67 и P16/INK4a в ткани ШМ ассоциирована со степенью тяжести диспластических изменений. Дополнительное использование ИГХ-исследования с этими маркерами, наряду со стандартным гистологическим исследованием, позволяет объективизировать первичный патогистологический диагноз степени CIN, а также выделить больных с высоким и низким риском развития тяжелых повреждений. Особенно это актуально для группы CIN2, наиболее проблематичной в плане гистологической оценки и, как следствие, тактики клинического ведения пациенток. Дополнительное использование ИГХ-исследования с маркерами Ki-67 и P16/INK4a повышает информативность стандартного гистологического исследования биоптатов шейки матки и способствует выработке адекватной тактики лечения больных, особенно женщин детородного возраста.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: 2019, 236 с.
2. Wyber R, Vaillancourt S, Perry W, Mannava P, Folaranmi T, Celi LA. Big data in global health: improving health in low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ*. 2015 Mar 1; 93 (3):203–208. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.139022>
3. Lowy DR. HPV vaccination to prevent cervical cancer and other HPV-associated disease: from basic science to effective interventions. *J ClinInvest*. 2016 Jan; 126 (1):5–11. <https://doi.org/10.1172/JCI85446>
4. Брико Н. И., Лопухов П. Д. Необходимость контроля ВПЧ-ассоциированных заболеваний. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 16 (2 (93)):10–15.
5. Committee on Practice Bulletins Gynecology. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *ObstetGynecol*. 2016; 128 (4): e111–e130. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001708>
6. Серова О. Ф., Зароченцева Н. В., Важнова В. М., Кешьян Л. В. Беременность у женщин после лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Эффективная фармакотерапия. 2010; (1):28–32.
7. Бадретдинова Ф. Ф., Глебова Н. Н., Короткова Л. А., Хасанов А. Г., Трубин В. Б. Акушерская травма и рубцовая деформация шейки матки. Некоторые спорные вопросы проблемы (обзор литературы). *Научное обозрение медицинские науки*. 2016; (5):23–31.
8. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под редакцией В. Н. Серова, Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской, В. Е. Радзинского. 2-е издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

References

1. The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Edited by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Moscow: 2019, 236 p. (In Russian).
2. Wyber R, Vaillancourt S, Perry W, Mannava P, Folaranmi T, Celi LA. Big data in global health: improving health in low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ*. 2015 Mar 1; 93 (3):203–208. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.139022>
3. Lowy DR. HPV vaccination to prevent cervical cancer and other HPV-associated disease: from basic science to effective interventions. *J ClinInvest*. 2016 Jan; 126 (1):5–11. <https://doi.org/10.1172/JCI85446>
4. Briko NI, Lopukhov PD. Need to control HPV-associated diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2017; 16 (2 (93)):10–15. (In Russian).
5. Mezhevina EA, Abakarova PR, KhlebikovaYuS. Precancerous cervical lesions. *Medical Council*. 2016; (12):112–118. (In Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-112-118>
6. Committee on Practice Bulletins Gynecology. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and

9. Ежемесячный мониторинг социально-экономического положения и самочувствия населения: 2015 г. – ноябрь 2018 г. Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации; под ред. Т. М. Малевой, 2018.
10. Hebbar A, Murthy VS. Role of p16/INK4a and Ki-67 as specific biomarkers for cervical intraepithelial neoplasia: An institutional study. *J LabPhysicians*. 2017 Jun; 9 (2):104–110. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.199630>
11. Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, Denton K, Bogers J, Schmidt D, et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *CancerCytopathol*. 2015 Jun; 123 (6):373–381. <https://doi.org/10.1002/cncy.21542>
12. Branca M, Ciotti M, Giorgi C, Santini D, Di Bonito L, Costa S, et al. Predicting high-risk human papillomavirus infection, progression of cervical intraepithelial neoplasia, and prognosis of cervical cancer with a panel of 13 biomarkers tested in multivariate modeling. *Int J Gynecol Pathol*. 2008 Apr; 27 (2):265–273. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e318159c0>
13. Трухачёва Н. В. Медицинская статистика: учебное Пособие. Ростов-на-Дону: Феникс, 2017.
14. Межевитина Е. А., Абакарова П. Р., Хлебикова Ю. С. Предраковые поражения шейки матки тактика ведения. *Медицинский совет*. 2016; (12):112–118. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-112-118>
15. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Screening for Cervical Cancer. *JAMA*. 2018;320 (7):674–686. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.10897>

- Prevention. *Obstet Gynecol*. 2016; 128 (4): e111–130. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001708>
7. Serova OF, Zarochentseva NV, Vazhnova VM, Kesh'yan LV. Pregnancy in women after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Effective Pharmacotherapy*. 2010; (1):28–32. (In Russian).
8. Badretdinova FF, Glebova NN, Korotkova LA, Khasanov AG, Trubin VB. Obstetric trauma and cicatricial deformity of the cervix. some controversial issues of the problem (literature review). *Scientific Review Medical Sciences*. 2016; (5):23–31. (In Russian).
9. Guidelines for outpatient care in obstetrics and gynecology. Edited by V. N. Serova, G. T. Sukhikh, V. N. Prilepsky, V. E. Radzinsky. 2nd edition. M.: GEOTAR-Media, 2016. (In Russian).
10. Monthly monitoring of the socio-economic situation and well-being of the population: 2015 – November 2018, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; under the editorship of T. M. Maleva. 2018. (In Russian).
11. Hebbar A, Murthy VS. Role of p16/INK4a and Ki-67 as specific biomarkers for cervical intraepithelial neoplasia: An institution-

al study. J Lab Physicians. 2017 Jun; 9 (2):104–110. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.199630>

12. Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, Denton K, Bogers J, Schmidt D, et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. Cancer Cytopathol. 2015 Jun; 123 (6):373–381. <https://doi.org/10.1002/cncy.21542>

13. Branca M, Ciotti M, Giorgi C, Santini D, Di Bonito L, Costa S, et al. Predicting high-risk human papillomavirus infection, progres-

sion of cervical intraepithelial neoplasia, and prognosis of cervical cancer with a panel of 13 biomarkers tested in multivariate modeling. Int. J. Gynecol. Pathol. 2008; 27 (2):265–273. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e318159cbc0>.

14. Trukhacheva NV. Medical Statistics: A Training Manual. Rostov-on-Don: Phoenix, 2017. (In Russian).

15. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Screening for Cervical Cancer. JAMA. 2018;320 (7):674–686. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.10897>

Информация об авторах:

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

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

Дженкова Елена Алексеевна – д.б.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 6206–6222

Гудцова Татьяна Николаевна – к.б.н., врач-лаборант патолого-анатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9820-8373>, SPIN: 7010–5883

Дваденко Константин Владимирович – к.м.н., врач-патологоанатом лаборатории клинической патоморфологии и молекулярно-биологических исследований ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 4497–1769

Information about authors:

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

Dmitrii V. Burtsev – Dr. Sci. (Med.), chief physician in Regional Advisory and Diagnostic Centre, associate professor of the National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. Head of the Department of personalized and translational medicine of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Elena A. Dzhenskova – Dr. Sci. (Biol.), associate professor, scientific secretary in National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 6206–6222

Tatyana N. Gudtskova – Cand. Sci. (Biol.), laboratory doctor of the pathology department of the National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9820-8373>, SPIN: 7010–5883

Konstantin V. Dvadenko – Cand. Sci. (Med.), pathologist of the laboratory of clinical pathomorphology and molecular biological research in Regional Advisory and Diagnostic Centre, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 4497–1769

Участие авторов:

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

Бурцев Д.В. – научное редактирование.

Дженкова Е.А. – научное редактирование.

Гудцова Т.Н. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Дваденко К.В. – сбор, анализ и интерпретация данных, ассистенция на операциях, подготовка статьи.

Authors contribution:

Tatyana A. Dimitriadi - research concept and design, text writing, material processing.

Dmitrii V. Burtsev - scientific editing.

Elena A. Dzhenskova - scientific editing.

Tatyana N. Gudtskova - technical editing, bibliography, illustrations.

Konstantin V. Dvadenko - collection, analysis and interpretation of data, assistant operations, article preparation.



ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПОЧКИ

Е.М.Франциянц, А.Н.Шевченко, Е.А.Дженкова, Н.С.Карнаухов, Т.Н.Гудцова, А.А.Бреус*, Е.В.Филатова, Д.А.Швырев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Резюме

Цель исследования. Провести сравнительный анализ экспрессии следующих маркеров: Ki-67, циклин D1, Е-кадгерин, CD44, MMP-9, VEGF, P53, виментин в опухолевой ткани почки при светлоклеточном раке в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужил операционный материал 100 больных светлоклеточным раком почки, находившихся на лечении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ с 2015 по 2018 г. У 50 пациентов диагностирован локальный рак ($T_{1-3}N_0M_0$), у 50 – генерализованный ($T_{1-4}N_0M_1$). Для иммуногистохимического (ИГХ) исследования материал фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 24 ч и заключали в парафин. Депарафинизацию и восстановление антигенной активности материала проводили в РТ-модуле (Thermo Fisher Scientific) с использованием Трис-буфера pH=9, в течение 20 мин при 98 °С. Постановку ИГХ-реакции проводили в иммуногистостейнере Autostainer 480S (Thermo Fisher Scientific). Применяли систему детекции UltraVision Quanto Detection System (Thermo Fisher Scientific), хромоген – DAB. Использованные антитела: Е-кадгерин (EP700Y) Cell Marque, 1:100; CD 44 (EPR1013Y) Cell Marque 1:150; Ki-67 (SP6) Spring Bio, 1:200; P53 (DO-7) Cell Marque, 1:200; циклин D1 (EP12) Dako, 1:200; VEGF Thermo Fisher, 1:100; Vimentin (V9) Dako, 1:150; MMP-9 (EP100902) Epitomics, 1:100. Результаты реакций с маркерами оценивали, подсчитывая количество окрашенных клеток в каждом 3-м поле зрения всего препарата при увеличении объектива $\times 200$ в микроскопе AXIO Scope.A1 (Carl Zeiss). Полученные результаты выражали в процентах – доля окрашенных клеток по отношению ко всем клеткам опухоли в поле зрения. Для статистической обработки результатов использовали параметрические методы статистики. Достоверность разницы между двумя средними определяли по значению t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей.

Результаты. При светлоклеточном раке почки в целом отмечался невысокий уровень пролиферативной активности, однако при генерализованном, по сравнению с локальным ($8\pm 0,5\%$ и $5\pm 0,6\%$ соответственно), он достоверно выше ($P<0,05$) также при генерализованном раке наблюдалась гиперэкспрессия циклина D1– $70\pm 3,9\%$, против $14,4\pm 2,3\%$ при локальных стадиях, $P<0,05$. При генерализованном раке почки по сравнению с локальным более выражены процессы эпителиально-мезенхимальной трансформации (достоверное усиление экспрессии виментина на 28% и CD44 на 16,6% ($P<0,05$), снижение экспрессии Е-кадгерина на 24% ($P<0,05$), а также активация процессов неоангиогенеза (достоверное повышение уровня экспрессии VEGF на 32%, ($P<0,05$)). Белок P53 отсутствовал в клетках локального рака почки и был крайне низким при генерализованном – $3,8\pm 0,7\%$. Один из основных маркеров деградации внеклеточного матрикса MMP-9 был примерно на одинаковом уровне при обеих стадиях: при локальном – $50\pm 6\%$ и $49,6\pm 7,2\%$ при генерализованном, разница показателей недостоверна ($P<0,05$).

Заключение. Прогрессия светлоклеточного рака почки от локальной формы к генерализованной сопровождается гиперэкспрессией циклина D1, снижением экспрессии Е-кадгерина при одновременном увеличении экспрессии виментина (нарастание признаков эпителиально-мезенхимальной трансформации), повышением экспрессии CD44 и VEGF.

Ключевые слова:

светлоклеточный рак почки, локальный, генерализованный, Ki-67, циклин D1, виментин, CD44, Е-кадгерин, VEGF, MMP-9, P53

Оформление ссылки для цитирования статьи

Франциянц Е.М., Шевченко А.Н., Дженкова Е.А., Карнаухов Н.С., Гудцова Т.Н., Бреус А.А., Филатова Е.В., Швырев Д.А. Особенности экспрессии иммуногистохимических маркеров при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(1): 16–24. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-2>

Для корреспонденции

Бреус Анна Александровна – соискатель 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: annabreus999@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-8725>

Информация о финансировании. Работа проведена при поддержке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 21.11.2019, принята к печати 01.02.2020, опубликована 13.03.2020.

FEATURES OF EXPRESSION OF IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS IN LOCAL AND GENERALIZED CLEAR CELL KIDNEY CANCER

Elena M. Frantsiyants, Aleksei N. Shevchenko, Elena A. Dzhenkova, Nikolai S. Karnaukhov, Tatyana A. Gudtskova, Anna A. Breus*, Elena V. Filatova, Dmitrii A. Shvyrev

National Medical Research Centre for Oncology,
63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To conduct a comparative analysis of the expression of the following markers: Ki-67, cyclin D1, E-cadherin, CD44, MMP-9, VEGF, P53, vimentin in renal tumor tissue in clear cell kidney cancer depending on the prevalence of the tumor process.

Materials and methods. The material for the study was the operating material of 100 patients with light cell kidney cancer who were treated at the National Medical Research Centre for Oncology of the Russian Federation Health Ministry from 2015 to 2018. 50 patients were diagnosed with local cancer (T1–3a0m0), 50 – generalized cancer (T1–4N0M1). For the immunohistochemical (IHC) study, the material was fixed in 10% neutral formalin for 24 hours and encased in paraffin. Dewaxing and restoration of antigenic activity of the material was carried out in the RT module (Thermo Fisher Scientific) using Tris buffer pH=9, for 20 minutes at 98 °C. the Formulation of the IGC reaction was carried out in the immunohistostainer «Autostainer 480S» (Thermo Fisher Scientific). Used system detection UltraVision Quanto Detection System (Thermo Fisher Scientific), and the Chromogen DAB. Antibodies used: E-cadherin (EP700Y) Cell Marque, 1: 100; CD 44 (EPR1013Y) Cell Marque 1:150; Ki-67 (SP6) Spring Bio, 1:200; P53 (DO-7) Cell Marque, 1:200; cyclin D1 (EP12) Dako, 1:200; VEGF Thermo Fisher, 1:100; Vimentin (V9) Dako, 1:150; MMP-9 (EP100902) Epitomics, 1:100. The results of the reactions with markers were evaluated by counting the number of colored cells in each 3rd field of view of the entire drug at magnification of the X200 lens in the AXIO Scope microscope. A1 (Carl Zeiss). The results were expressed as a percentage-the proportion of stained cells in relation to all tumor cells in the field of vision. Parametric methods of statistics were used for statistical processing of the results. The reliability of the difference between the two averages was determined by the student's t-test for unrelated populations.

Results. In clear cell kidney cancer, a low level of proliferative activity was observed in General, but in generalized, compared with local, it was significantly higher ($P<0.05$) ($8\pm0.5\%$ and $5\pm0.6\%$, respectively), and in generalized cancer, there was an over-expression of Cyclin D1– $70\pm3.9\%$, compared to $14.4\pm2.3\%$ in local stages, $P<0.05$. In generalized kidney cancer, epithelial-mesenchymal transformation processes are more pronounced in comparison with local cancer (a significant increase in Vimentin expression by 28% and CD44 by 16.6% ($P<0.05$), a decrease in E-cadherin expression by 24% ($P<0.05$), and activation of neo-angiogenesis processes (a significant increase in VEGF expression by 32%, $P<0.05$). The P53 protein was absent in local kidney cancer cells and was extremely low when generalized – $3.8\pm0.7\%$. One of the main markers of extracellular matrix degradation MMP-9 was approximately at the same level at both stages: at local- $50\pm6\%$ and $49.6\pm7.2\%$ at generalized, the difference in indicators is not reliable ($P<0.05$).

Conclusion. Progression of clear cell kidney cancer from local to generalized forms is accompanied by hyperexpression of cyclin D1, a decreased e-cadherin expression while increasing vimentin expression (increasing signs of epithelial-mesenchymal transformation), an increase in CD44 and VEGF expression.

Keywords:

light Cell kidney cancer, local, generalized, Ki-67, cyclin D1, Vimentin, CD44, E-cadherin, VEGF, MMP-9, P53

For citation

Frantsiyants E.M., Shevchenko A.N., Dzhenkova E.A., Karnaukhov N.S., Gudtskova T.N., Breus A.A., Filatova E.V., Shvyrev D.A. Features of expression of immunohistochemical markers in local and generalized clear cell kidney cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(1): 16–24. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-2>

For correspondence

Anna A. Breus – applicant at National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: annabreus999@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-8725>

Information about funding. This work was supported by the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Centre for Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Возможности иммуногистохимического (ИГХ) метода позволяют использовать его не только в диагностических целях, но и для поиска новых мишеней для противоопухолевой терапии, факторов прогноза течения заболевания и биологического поведения опухоли, изучения механизмов онкогенеза и прогрессии опухолей. В настоящее время продолжается изучение молекулярных прогностических факторов при раке почки (РП), что имеет большое практическое значение в консультировании пациентов, стратификации больных по группам риска, индивидуальном подборе таргетной терапии. В нашем исследовании мы решили прибегнуть к определению следующих ИГХ-маркеров.

Ki-67 – маркер пролиферативной активности. Антиген экспрессируется только во время деления клетки, в периоде ее покоя экспрессия маркера отсутствует. Ki-67 в большинстве новообразований является предсказывающим фактором – он определяет, насколько агрессивен рост опухоли [1, 2].

Циклин D1 – это протеин с молекулярной массой 36 кДа, также известный как PRAD-1 или bcl-1. В норме циклин D1 регулирует переход из G1-в S-фазу и достигает своего максимума в G1-фазе клеточного цикла. Циклин D1 – протоонкоген, сверхэкспрессия которого обнаружена во многих человеческих опухолях различного генеза. Мутации, амплификация и избыточная экспрессия гена циклина D1, приводящая к сверхэкспрессии циклина D1, является звеном в процессе клеточной трансформации [3, 4].

Е-кадгерин – одна из ключевых молекул межклеточной адгезии. В норме его экспрессия локализуется в мембране клеток. Нарушения межклеточной адгезии характерны для большинства злокачественных опухолей эпителиального происхождения. Потеря или снижение уровня экспрессии Е-кадгерина приводит к увеличению инвазивного потенциала опухолевой ткани [5].

CD44 – также молекула клеточной адгезии, играет важную роль в прогрессировании опухоли и метастазировании. В ряде исследований CD44 был признан маркером раковых стволовых клеток в нескольких типах раковых заболеваний, что было предметом недавних исследований [6, 7, 8].

Семейство матриксных металлопротеиназ (MMPs) состоит из 20 энзимов, способных расщеплять почти все компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей. Известно, что экспрессия MMP-9 играет важную роль в процессе метастазирования опухолей различного генеза [9].

VEGF (vascular endothelial growth factor) – важный маркер неоангиогенеза, без которого невозможен

опухолевый рост. VEGF – мощный митоген клеток эндотелия сосудов. Предполагается, что именно этот фактор является специфическим медиатором, обеспечивающим повышенную проницаемость сосудов в опухолях [10].

Виментин представляет собой цитоплазматический промежуточный филамент, который характерен для мезенхимальных клеток и обычно не экспрессируется в эпителиальных клетках. Гиперэкспрессия виментина и взаимосвязь с метастатическим опухолевым процессом были зафиксированы при меланоме, раке молочной железы, раке шейки матки, раке простаты и почечноклеточном раке.

В настоящее время хорошие результаты показывают исследования, посвященные изучению уровня различных маркеров как в опухолевом очаге, так и в интактной ткани [11, 12], таким образом, был выбран ряд маркеров, характеризующих различные процессы опухолевой трансформации и прогрессирования заболевания при светлоклеточном РП.

Цель исследования: провести сравнительный анализ экспрессии следующих маркеров: Ki-67, циклин D1, Е-кадгерин, CD44, MMP-9, VEGF, P53, виментин в опухолевой ткани почки при светлоклеточном раке в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ РНИОИ МЗ РФ (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России) № 22 от 18 ноября 2015 г. Обязательным условием включения в исследование было добровольное информированное согласие всех больных, поступивших на хирургическое и комплексное противоопухолевое лечение в отделение онкоурологии РНИОИ. Исследование проведено в соответствии с международными стандартами GCP. Все больные проходили обследование и лечение в ФГБУ РНИОИ Минздрава России с 2015 по 2018 гг. Материалом для исследования послужил операционный материал 100 больных с гистологически подтвержденным светлоклеточным раком почки: 50 пациентов с локальным раком (T1–2N0 M0), 50 – с генерализованным (T3–4N0 M1).

Для иммуногистохимического (ИГХ) исследования операционный материал (ткань опухоли почки) фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 24 ч и заключали в парафин. Депарафинизацию и восстановление антигенной активности проводили в РТ-модуле Thermo Fisher Scientific с использованием Трис-буфера pH=9, в течение 20 мин при 98 °С. Постановку ИГХ-реакции проводили в им-

муногистостейнере Autostainer 480S (Thermo Fisher Scientific). Применяли систему детекции UltraVision Quanto Detection System (Thermo Fisher Scientific), хромоген – DAB. Использованные антитела: Ki-67 (SP6) Spring Bio, 1:200; Cyclin D1 (EP12) Dako, 1:200; Е-кадгерин (EP700Y) Cell Marque, 1:100; виментин (V9) Dako, 1:150; VEGF Thermo Fisher, 1:100; CD 44 (EPR1013Y) Cell Marque 1:150; MMP-9 (EP100902) Epitomics, 1:100; P53 (DO-7) Cell Marque, 1:200.

Результаты реакций с маркерами оценивали, подсчитывая количество окрашенных клеток в каждом 3-м поле зрения всего препарата при увеличении объектива $\times 200$ в микроскопе DM3000 (Leica). Полученные результаты выражали в процентах – доля окрашенных клеток по отношению ко всем клеткам опухоли в поле зрения.

Для статистической обработки результатов использовали параметрические методы статистики для показателей вариационного ряда: средняя арифметическая (M), ошибка средней (m), медиана (Me), коэффициент вариации (C.V.). Достоверность разницы между двумя средними определяли по значению t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспрессия Ki-67 в опухолевых клетках в группе больных с генерализованным раком находилась на низком уровне, среднее значение при локальном раке составило $5 \pm 0,6\%$, при генерализованном – $8 \pm 0,5\%$. Разница показателей экспрессии Ki-67 в исследуемых группах была достоверна ($P < 0,05$). Наибольший уровень этого маркера как при локальном, так и при генерализованном раке не превышал 10%, однако медиана при локальном процессе находилась на отметке 3%, в то время как при генерализованном составила 10% (табл. 1).

Иная картина наблюдалась по уровню экспрессии циклина D1. При генерализованной стадии заболевания отмечалась гиперэкспрессия этого маркера – не менее чем в 40% опухолевых клеток. В ряде случаев этот маркер экспрессировали до 80–90% клеток опухоли. Результаты представлены в таблице 1.

В нашем исследовании при генерализованном РП экспрессия Е-кадгерина была почти вдвое ниже, чем при локальном: $29 \pm 3,1\%$ и $53 \pm 7,2\%$ соответственно (разница показателей достоверна, $P < 0,05$). В генерализованном РП она не превышала 35%, в то время как при локальном, в части опухолей, достигала 65%. Медиана при локальном РП равнялась 15%, при генерализованном – 25%, с небольшим коэффициентом вариации – 21,3% (табл. 2).

Уровень экспрессии CD44 также отличался почти вдвое в сравниваемых группах, однако, в обратной зависимости. Разница средних показателей экспрессии CD44 между локальным и генерализованным раком почки была достоверна с $P < 0,05$ (табл. 2).

Виментин значимо чаще экспрессировали клетки опухоли при генерализованной форме РП ($P < 0,05$). Диапазон значений от 0 до 60% сказался на величине коэффициента вариации – 114,8, что указывало на крайнюю вариабельность значений этого показателя (см. табл. 2).

Один из основных маркеров деградации внеклеточного матрикса MMP-9 был примерно на одинаковом уровне при обеих стадиях РП: $50 \pm 6\%$ при локальном и $49,6 \pm 7,2\%$ при генерализованном, разница показателей недостоверна $P > 0,07$ (см. табл. 2). Можно лишь отметить, что при генерализованном РП чаще обнаруживалась экспрессия MMP-9 во внеклеточном пространстве, а при локальном – в виде секрета в цитоплазме опухолевых клеток.

При генерализованном РП экспрессия VEGF была достоверно выше на 22% по сравнению с локальным, где она составила $85 \pm 1,6\%$ (достигла в некоторых опу-

Таблица 1. Экспрессия маркеров пролиферации при локальном (n=50) и генерализованном раках почки (n=50)
Table 1. Expression of proliferation markers in local (n=50) and generalized kidney cancers (n=50)

ИГХ-маркер / IHC markers	Форма рака почки / Form of kidney cancer	Статистический показатель/ Statistical indicator			
		min/max, %	M $\pm$ m, %	Me, %	C.V.
Ki-67	Локальный / Local	2/10	$5 \pm 0,6^*$	3	61,9
	Генерализованный / Generalized	5/10	$8 \pm 0,5^*$	10	31,3
Cyclin D1	Локальный / Local	5/30	$14,4 \pm 2,3^*$	7	76,8
	Генерализованный / Generalized	40/90	$70 \pm 3,9^*$	70	27,7

Примечание: разница показателей помеченных одинаковыми символами (* или *) достоверна с $P < 0,05$
Note: the difference between indicators marked with the same symbols (* or *) is significant with $P < 0,05$

хотя 100% и не опускалась ниже 80%). Отмечалась очень низкая вариабельность этого показателя – коэффициент вариации составил всего 9,3 (табл. 3).

Белок P53, известный как супрессор опухолевого роста – продукт мутантного гена P53, отсутствовал в клетках локального РП. При генерализованном РП среднее значение этого показателя было крайне низким – $3,8 \pm 0,7\%$, лишь в нескольких случаях достигал отметки в 10%, в основном встречался в единичных клетках, а в части опухолей он вовсе отсутствовал (см. табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате сравнительного изучения ряда ИГХ-маркеров при локальном и генерализованном РП мы установили следующее.

Пролиферативная активность опухолевых клеток при различных стадиях РП в целом находилась на невысоком уровне, однако разница показателей была значима. На низкий уровень маркера пролиферации Ki-67 при светлоклеточном РП указывают и другие исследователи, и при этом отмечают, что

Таблица 2. Экспрессия маркеров адгезии и деградации внеклеточного матрикса при локальном (n=50) и генерализованном (n=50) раке почки
Table 2. Expression of markers of adhesion and degradation of the extracellular matrix in local (n=50) and generalized (n=50) kidney cancer

ИГХ-маркер / IHC markers	Форма рака почки / Form of kidney cancer	Статистический показатель/ Statistical indicator			
		min/max, %	M±m, %	Me, %	C.V.
Е-кадгерин / E-cadherin	Локальный / Local	10/65	53±7,2*	15	44,8
	Генерализованный / Generalized	5/35	29±3,1*	25	21,3
CD44	Локальный / Local	5/30	19,8±5,3*	10	81,1
	Генерализованный / Generalized	20/65	36,4±5,9*	40	38,8
Виментин / Vimentin	Локальный / Local	0/60	39±9,1 [▲]	10	114,8
	Генерализованный / Generalized	25/80	67±6,1 [▲]	70	44,3
MMP-9	Локальный / Local	20/90	50±6	30	59,2
	Генерализованный / Generalized	30/90	49,6±7,2	60	71,6

Примечание: разница показателей помеченных одинаковым символом (*, *, [▲]) достоверна с P<0,05
Note: the difference between indicators marked with the same symbol (*, *, [▲]) is significant with P<0.05

Таблица 3. Маркеры неоангиогенеза, супрессора опухолевого роста и эпителиально-мезенхимальной трансформации при локальном (n=50) и генерализованном (n=50) раке почки
Table 3. Markers of neoangiogenesis, tumor growth suppressor, and epithelial-mesenchymal transformation in local (n=50) and generalized (n=50) kidney cancer

ИГХ-маркер / IHC markers	Форма рака почки / Form of kidney cancer	Статистический показатель/ Statistical indicator			
		min/max, %	M±m, %	Me, %	C.V.
VEGF	Локальный / Local	15/60	53±7,9*	40	73,3
	Генерализованный / Generalized	80/100	85±1,6*	85	9,3
P53	Локальный / Local	0	0*	0	0
	Генерализованный / Generalized	0/10	3,8±0,7*	3	95,2

Примечание: разница показателей помеченных одинаковыми символами (*, *) достоверна с P<0,05
Note: the difference between indicators marked with the same symbols (*, *) is significant with P<0.05

экспрессия Ki-67 более 5% является неблагоприятным фактором для возникновения метастазов при РП [13]. При генерализованном раке среднее значение Ki-67 составило $8 \pm 0,5\%$ и не опускалось менее 5%.

Выявлено, что для генерализованных форм РП характерна гиперэкспрессия циклина D1, при локальном РП этот показатель варьировал в пределах от 5 до 30% опухолевых клеток. Наличие ядерной гиперэкспрессии циклина D1 ассоциировано со снижением общей выживаемости больных различными злокачественными новообразованиями. Как известно, гиперэкспрессия происходит за счет амплификации или гиперэкспрессии гена *PRAD1*, кодирующего циклин D1 [3, 14]. Повышенная продукция циклина D1 способствует инициации клеточного деления. Таким образом, определение экспрессии циклина D1 при светлоклеточном РП является более информативным для выявления прогрессирования заболевания, чем уровень экспрессии Ki-67.

При генерализованных стадиях РП, по сравнению с локальными, мы обнаружили достоверное снижение экспрессии Е-кадгерина при одновременном усилении экспрессии клетками виментина, что можно расценивать как процессы эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) опухолевых клеток светлоклеточного РП при прогрессировании заболевания. ЭМТ часто встречается в раках различной локализации, определяя клиническое поведение опухоли, в частности, повышая ее инвазивность, выживание клеток, вызывая иммуносупрессию [15, 16, 17]. Одним из главных морфологических признаков ЭМТ является обособление опухолевых клеток вследствие нарушения в них клеточно-клеточной адгезии, обусловленной потерей экспрессии Е-кадгерина. В части случаев опухолевые клетки при этом экспрессируют и соединительнотканый маркер виментин. Обнаружение ЭМТ имеет большое практическое значение, так как изменение формы опухолевых клеток, приобретение фибробластоподобной формы сопровождаются усилением инвазивных свойств опухоли [18].

Мы выявили достоверное повышение уровня экспрессии CD44 при прогрессировании РП. При генерализованном раке по сравнению с локальным на 16,6% выше был средний уровень экспрессии CD44, достигая максимального значения 65% с медианой 40%. В то время как при локальном не превышал 30%, и медиана составила 10%. Согласно данным современных исследований, у многих типов опухолевых клеток уровень экспрессии CD44 оказывается повышенным и может коррелировать с их инвазивной активностью [6, 7]. Таким образом, повышенный уровень экспрессии CD44 в РП может свидетельствовать о процессах опухолевой про-

грессии и быть эффективным инструментом для прогнозирования течения данного заболевания.

Экспрессия MMP-9 при генерализованных формах рака чаще наблюдалась во внеклеточном пространстве, а при локальных – в виде секрета в цитоплазме опухолевых клеток. Это указывает, что при генерализованном раке в большей степени выражены процессы, способствующие деградации внеклеточного матрикса, что облегчает инвазию опухолевых клеток. Однако достоверной разницы в уровне экспрессии MMP-9 при локальном и генерализованном РП нами не выявлено.

Известный супрессор опухолевого роста белок P53, продукт мутантного гена, часто экспрессируется в больших количествах при разных локализациях многих злокачественных опухолей, однако при РП в опухолевых клетках при локальной форме мы его не обнаружили, а при генерализованной стадии его экспрессия была очень низкой ($3,8 \pm 0,7\%$ опухолевых клеток). Таким образом, для РП этот показатель не является значимым для определения прогрессии и склонности опухоли к метастазированию, а преобладающее значение имеет, по нашим данным, циклин D1.

Из множества проангиогенных факторов, участвующих в физиологическом и патологическом ангиогенезе, наиболее важным эффектором является VEGF. По результатам нашего исследования, в клетках опухоли при генерализованных формах по сравнению с локальными было выявлено достоверное повышение уровня экспрессии VEGF на 32%, причем от 80 до 100% процентов опухолевых клеток продуцировали ангиогенный фактор. При локальном РП этот показатель был очень вариабелен и колебался от 15 до 60% с медианой 40%. Таким образом, большинство опухолевых клеток при генерализованном раке продуцируют фактор роста эндотелия сосудов, обеспечивая тем самым процессы неоангиогенеза. Вопросы ангиогенеза в опухолевой ткани представляют, несомненно, большой интерес также в связи с разработкой методов антиангиогенной терапии [19, 20]. Наличие при генерализованном РП мишени для антиангиогенной терапии позволяет надеяться на успешное применение ее для лечения этого заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессия светлоклеточного РП характеризуется ИГХ-признаками ЭМТ (снижение экспрессии Е-кадгерина при одновременном увеличении экспрессии виментина), неоангиогенеза (повышение экспрессии CD44 и VEGF) и высокой пролиферативной активностью гиперэкспрессия циклина D1.

Список литературы

1. Ващенко Л. Н., Карнаухов Н. С., Гудцова Т. Н., Кварчия М. В. Сопоставление уровня экспрессии маркеров пролиферации Ki-67 и циклина D1 в тройном негативном раке молочной железы с различным андрогеновым статусом. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(4):146.
2. Глушанкова Н. А., Житняк И. Ю., Рубцова С. Н. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в опухолевой прогрессии. *Биохимия*. 2018; 83(12):1802–1811. <https://doi.org/10.1134/S0320972518120059>
3. Basakran NS. CD44 as a potential diagnostic tumor marker. *Saudi Med J*. 2015 Mar; 36(3):273–279. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.3.9622>
4. Pestell RG. New roles of cyclin D1. *Am J Pathol*. 2013 Jul; 183(1):3–9.
5. Кит О. И., Франциянц Е. М., Шевченко А. Н., Бреус А. А., Погорелова Ю. А., Нескубина И. В. Уровень некоторых факторов роста семейства VEGF при светлоклеточном раке почки. *Известия высших учебных заведений северо-кавказский регион серия: естественные науки*. 2018; 1(197):124–129.
6. Lin J, Ding D. The prognostic role of the cancer stem cell marker CD44 in ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2017 Jan 5; 17:8. <https://doi.org/10.1186/s12935-016-0376-4>
7. Morath I, Hartmann TN, Orian-Rousseau V. CD44: More than a mere stem cell marker. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016; 81(Pt A):166–173. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.09.009>
8. Basakran NS. CD44 as a potential diagnostic tumor marker. *Saudi Med J*. 2015 Mar; 36(3):273–9. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.3.9622>
9. Morath I, Hartmann TN, Orian-Rousseau V. CD44: More than a mere stem cell marker. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016; 81(Pt A):166–173. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.09.009>
10. Lin J, Ding D. The prognostic role of the cancer stem cell marker CD44 in ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2017; 17:8. <https://doi.org/10.1186/s12935-016-0376-4>
11. Бреус А. А., Франциянц Е. М., Кит О. И., Шевченко А. Н., Нескубина И. В., Дженкова Е. А. и др. Половые различия в содержании компонентов инсулиноподобного сигнального пути в тканях почки при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(5):81.
12. Нефедова Н. А., Давыдова С. Ю. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и гипоксия-индуцибельного фактора (HIF) в опухолевом ангиогенезе. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(3):51.
13. Гервальд В. Я., Сеченов Е. И., Черданцева Т. М., Бобров И. П., Климачев В. В., Авдалян А. М. и др. Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 при раке почки: клиничко-морфологические сопоставления. *Сибирский онкологический журнал*. 2012;(S1):43–44.
14. Li Z, Liu J, Zhang X, Fang L, Zhang C, Zhang Z, et al. Prognostic Significance of Cyclin D1 Expression in Renal Cell Carcinoma: a Systematic Review and Meta-analysis. *Pathol Oncol Res*. 2019 Nov 20. <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00776-0>
15. Pestell RG. New roles of cyclin D1. *Am J Pathol*. 2013 Jul; 183(1):3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.03.001>
16. Morel A-P, Hinkal GW, Thomas C, Fauvet F, Courtois-Cox S, Wierincx A, et al. EMT inducers catalyze malignant transformation of mammary epithelial cells and drive tumorigenesis towards claudin-low tumors in transgenic mice. *PLoS Genet*. 2012; 8(5): e1002723. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002723>
17. Roy SS, Gonugunta VK, Bandyopadhyay A, Rao MK, Goodall GJ, Sun L-Z, et al. Significance of PELP1/HDAC2/miR-200 regulatory network in EMT and metastasis of breast cancer. *Oncogene*. 2014 Jul 10; 33(28):3707–3716. <https://doi.org/10.1038/ncr.2013.332>
18. Ващенко Л. Н., Карнаухов Н. С., Гудцова Т. Н., Кварчия М. В. Сопоставление уровня экспрессии маркеров пролиферации Ki-67 и циклина D1 в тройном негативном раке молочной железы с различным андрогеновым статусом. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(4):146.
19. Кузнецов М. Б., Колобов А. В. Исследование влияния антиангиогенной монотерапии на прогрессию гетерогенной опухоли с помощью методов математического моделирования. *Компьютерные исследования и моделирование*. 2017; 9(3):487–501. <https://doi.org/10.20537/2076-7633-2017-9-3-487-501>
20. Скворцов В. А., Манихас Г. М. Циклин D1 и его прогностическая значимость в планировании эндокринной терапии у женщин постменопаузального возраста при раке молочной железы. *Врач-аспирант*. 2012; 50(1.3):401–406.

References

1. Vashchenko LN, Karnaukhov NS, Gudtskova TN, Kvarchiya MV. Comparison of the level of expression of markers of proliferation Ki-67 and cyclin D1 in the triple negative breast cancer with a different androgen status. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;(4):146. (In Russian).
2. Glushankova NA, Zhitnyak IYu, Rubtsova SN. Role of epithelial-mesenchymal transition in tumor progression. *Biochemistry*. 2018; 83(12):1802–1811. (In Russian). <https://doi.org/10.1134/S0320972518120059>
3. Basakran NS. CD44 as a potential diagnostic tumor marker. *Saudi Med J*. 2015 Mar; 36(3):273–279. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.3.9622>
4. Pestell RG. New roles of cyclin D1. *Am J Pathol*. 2013 Jul; 183(1):3–9.
5. Kit OI, Frantsiyants EM, Shevchenko AN, Breus AA, Pogorelova YuA, Neskubina IV. Levels of some VEGF family members in clear cell renal cell carcinoma. *University News North-Caucasian Region. Natural sciences series*. 2018; 1(197):124–129. (In Russian).
6. Lin J, Ding D. The prognostic role of the cancer stem cell marker CD44 in ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2017 Jan 5; 17:8. <https://doi.org/10.1186/s12935-016-0376-4>
7. Morath I, Hartmann TN, Orian-Rousseau V. CD44: More than a mere stem cell marker. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016; 81 (Pt A):166–173. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.09.009>

8. Basakran NS. CD44 as a potential diagnostic tumor marker. *Saudi Med J.* 2015 Mar; 36(3):273–9. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.3.9622>
9. Morath I, Hartmann TN, Orian-Rousseau V. CD44: More than a mere stem cell marker. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016; 81(Pt A):166–173. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.09.009>
10. Lin J, Ding D. The prognostic role of the cancer stem cell marker CD44 in ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2017; 17:8. <https://doi.org/10.1186/s12935-016-0376-4>
11. Breus AA, Frantsiyants EM, Kit OI, Shevchenko AN, Nesukubina IV, Dzhenskova EA, et al. Sexual differences in the content of insulin-like signaling pathway components in kidney tissues in local and generalized clear cell kidney cancer. *Modern Problems of Science and Education.* 2019;(5):81. (In Russian).
12. Nefedova NA, Davydova SYu. He role of vascular endothelial growth factor and hipoxia-inducible factor in tumor's angiogenesis. *Modern Problems of Science and Education.* 2015;(3):51. (In Russian).
13. Gervald' VYa., Sechenov EI., Cherdantseva TM., Bobrov IP., Klimachev VV., Avdalyan AM., et al. Expression of the Ki-67 proliferation marker for kidney cancer: clinical and morphological comparisons. *Siberian journal of oncology.* 2012;(S1):43–44. (In Russian).
14. Li Z, Liu J, Zhang X, Fang L, Zhang C, Zhang Z, et al. Prognostic Significance of Cyclin D1 Expression in Renal Cell Carcinoma: a Systematic Review and Meta-analysis. *Pathol Oncol Res.* 2019 Nov 20. <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00776-0>
15. Pestell RG. New roles of cyclin D1. *Am J Pathol.* 2013 Jul; 183(1):3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.03.001>
16. Morel A-P, Hinkal GW, Thomas C, Fauvet F, Courtois-Cox S, Wierinckx A, et al. EMT inducers catalyze malignant transformation of mammary epithelial cells and drive tumorigenesis towards claudin-low tumors in transgenic mice. *PLoS Genet.* 2012; 8(5): e1002723. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002723>
17. Roy SS, Gonugunta VK, Bandyopadhyay A, Rao MK, Goodall GJ, Sun L-Z, et al. Significance of PELP1/HDAC2/miR-200 regulatory network in EMT and metastasis of breast cancer. *Oncogene.* 2014 Jul 10; 33(28):3707–3716. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.332>
18. Vashchenko LN, Karnaukhov NS, Gudtskova TN, Kvarchiya MV. Comparison of the level of expression of markers of proliferation Ki-67 and cyclin D1 in the tripl negative breast cancer with a different androgen status. *Modern Problems of Science and Education.* 2018;(4):146. (In Russian).
19. Kuznetsov MB, Kolobov AV. Mathematical investigation of antiangiogenic monotherapy effect on heterogeneous tumor progression. *Computer Research and Modeling.* 2017; 9(3):487–501. (In Russian). <https://doi.org/10.20537/2076-7633-2017-9-3-487-501>
20. Skvortsov VA, Manikhas GM. Cyclin D1 and it's prognostic value in planning of endocrine therapy of women of postmenopausal age with breast cancer. *Postgraduate Doctor.* 2012; 50(1.3):401–406. (In Russian).

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, руководитель лаборатории «Изучение патогенеза злокачественных опухолей» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928

Шевченко Алексей Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, SPIN: 2748-2638

Дженкова Елена Алексеевна – д.б.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 6206-6222

Карнауков Николай Сергеевич – к.м.н., заведующий патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 3100-0820

Гудцова Татьяна Александровна – научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Бреус Анна Александровна* – соискатель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-8725>

Филатова Елена Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7904-4414>, SPIN: 7517-1549

Швырев Дмитрий Александрович – к.м.н., научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 7496-4043

Information about authors:

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

Aleksei N. Shevchenko – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of oncology at National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, SPIN: 2748-2638

Elena A. Dzhenskova – Dr. Sci. (Biol.), associate professor, scientific secretary at National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 6206-6222

Nikolai S. Karnaukhov – Cand. Sci. (Med.), head of the pathology department at National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 3100-0820

Tatyana A. Gudtskova – research fellow of the pathology department at National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Anna A. Breus* – applicant at National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-8725>

Elena V. Filatova – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the department of oncology at National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7904-4414>, SPIN: 7517-1549

Dmitrii A. Shvyrev – Cand. Sci. (Med.), researcher of the department of oncology at National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 7496-4043

Участие авторов:

Франциянц Е.М. – концепция и дизайн исследования.

Шевченко А.Н. – написание текста.

Бреус А.А. – обработка материала.

Карнауков Н.С. – техническое редактирование, подготовка иллюстраций.

Гудцова Т.Н. – оформление библиографии.

Дженкова Е.А. – научное редактирование.

Швырёв Д.А. – забор операционного материала.

Филатова Е.В. – сбор, анализ, интерпретация данных, подготовка статьи.

Authors contribution:

Elena M. Frantsiyants – research concept and design.

Aleksei N. Shevchenko – text writing.

Anna A. Breus – material processing

Nikolai S. Karnaukhov – technical editing, preparation of illustrations.

Tatyana A. Gudtskova – bibliography design.

Elena A. Dzhenkova – scientific editing

Dmitrii A. Shvyrev – collection of operational material.

Elena V. Filatova – collection, analysis, interpretation of data, preparation of the article.



ВЛИЯНИЕ НОКАУТА ПО ГЕНУ УРОКИНАЗЫ У МЫШЕЙ C57BL/6-PLAUTMI.IBUGTHISPLAU6FDHU/ GFDHU НА ФАКТОРЫ РОСТА ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЛАНОМЕ

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Резюме

Цель исследования. Изучить особенности динамики факторов роста в условно здоровой коже, опухоли и перифокальной зоне меланомы у мышей с нокаутом по урокиназе (uPA).

Материалы и методы. Исследование проведено на разнополых мышах линий C57 BL/6 ($n=47$) и C57BL/6-Plautm1.1BugThisPlauGFDhu/GFDhu – с нокаутом по uPA ($n=31$). Меланому B16/F10 перививали под кожу в дозе 0,5 мл (1:10 в физ. растворе). Контроль – интактные мыши соответствующей линии. В коже, опухоли и перифокальной зоне, выделенных на 21-й день роста опухоли, методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли уровни VEGFA, VEGFC, sVEGFR1, sVEGFR3, IGF1, IGF2, TGFβ1 и FGF21.

Результаты. Нокаут по uPA замедлял рост (больше у самок) и метастазирование (больше у самцов) меланомы у мышей. Тормозить миграцию злокачественных клеток у самцов мог низкий уровень TGF-β1 – меньший, чем у мышей линии C57BL/6: в коже – в 5,0 раз, в опухоли – в 1,8 раза, в перифокальной зоне – в 6,1 раза. У самок с нокаутом по uPA меньшая, чем у самцов, редукция TGF-β1 в опухоли (в 1,4 раза) ограничивала метастазирование, но полностью его не подавляла – регистрировались единичные очаги в легких. Высокая концентрация IGF1 в тканях у всех мышей с нокаутом по uPA: у самцов в опухоли – в 1,4 раза, в перифокальной зоне – в 2,6 раза, в коже – в 3,6 раза, у самок в опухоли – в 2,6 раза, в перифокальной зоне – в 25,0 раз, в коже – в 13,9 раза по сравнению с мышами линии C57 BL/6 могла поддерживать метастатический фенотип раковых клеток (у самок) или большую пролиферативную активность клеток меланомы (у самцов). Низкий уровень FGF-21 в опухоли (у самцов – в 5,3 раза, у самок – в 18,4 раза), перифокальной зоне (у самцов – в 9,6 раза, у самок – в 8,5 раза) и коже (у самцов – в 6,7 раза, у самок – в 3,3 раза) у животных с нокаутом по uPA мог быть обусловлен ростом IGF-1, поскольку известно об их реципрокном взаимодействии. Неожиданным оказалось значительное, хотя и меньшее, чем у мышей с нормальным генотипом, накопление VEGFA в ткани меланомы: у самцов в опухоли – в 44,9 раза, в перифокальной зоне – в 6,8 раза, в коже – в 2,4 раза, у самок в опухоли – в 5,6 раза, в перифокальной зоне – в 2,6 раза, в коже – в 3,3 раза по сравнению с соответствующим интактным контролем вследствие вероятного участия рецептора uPA (uPAR) в реализации VEGF-индуцированных процессов.

Заключение. Нокаут по гену uPA, изменяя активность системы ряда ростовых факторов, модифицирует метаболизм меланомы, замедляя ее рост и устраняя или снижая ее метастатическую активность.

Ключевые слова:

мыши, нокаут по гену uPA, меланома, факторы роста, опухоль, перифокальная зона, половые особенности

Оформление ссылки для цитирования статьи

Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Нескубина И.В., Бандовкина В.А., Трепитаки Л.К., Сурикова Е.И., Черярина Н.Д., Немашкалова Л.А., Лесовая Н.С. Влияние нокаута по гену урокиназы у мышей C57BL/6-Plautm1.1BugThisPlau6FDhu/ GFDhu на факторы роста при злокачественной меланоме. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(1): 25-37. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-3>

Для корреспонденции

Сурикова Екатерина Игоревна – 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. Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: sunsur2000@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>
SPIN: 2401-4115

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 09.04.2019, принята к печати 02.02.2020, опубликована 13.03.2020.

INFLUENCE OF UROKINASE GENE-KNOCKOUT IN C57BL/6-PLAUTMI. IBUGTHISPLAU6FDHU/GFDHU MICE ON GROWTH FACTORS IN MALIGNANT MELANOMA

Elena M. Frantsiyants, Irina V. Kaplieva, Irina V. Neskubina, Valeriya A. Bandovkina, Lidiya K. Trepitaki, Ekaterina I. Surikova*, Natalya D. Cheryarina, Lyudmila A. Nemashkalova, Natalya S. Lesovaya

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

Abstract

Purpose of the study. Studying characteristics of the growth factor dynamics in the intact skin, tumors and perifocal tissues of melanoma in urokinase (uPA) gene-knockout mice.

Materials and methods. The study included male and female C57 BL/6 mice ($n=47$) and C57BL/6-Plautm1.1BugThis-PlauGFDhu/GFDhu mice with uPA gene-knockout ($n=31$). B16/F10 melanoma was transplanted subcutaneously at a dose of 0.5 mL (1:10 in normal saline). Intact mice of the same strain served as controls. Levels of VEGFA, VEGFC, sVEGFR1, sVEGFR3, IGF1, IGF2, TGF β 1 and FGF21 were determined by ELISA in the skin, tumor and perifocal tissues isolated on the 21st day of the tumor growth.

Results. uPA gene-knockout inhibited the growth (mostly in females) and metastasis (predominantly in males) of melanoma in mice. Inhibition of the migration of malignant cells in males could be due to low levels of TGF- β 1 compared to C57 BL/6 mice: in the skin – by 5.0 times, in tumors – by 1.8 times and in perifocal tissues – by 6.1 times. In uPA gene-knockout females, lower levels of TGF- β 1 were observed in tumors – by 1.4 times inhibited metastasis, but not completely, and solitary metastatic foci were registered in the lungs. High levels of IGF1 in tissues of all uPA gene-knockout mice (males: in tumors by 1.4 times, in perifocal tissues by 2.6 times, in the skin by 3.6 times; females: in tumors by 2.6 times, in perifocal tissues by 25.0 times, in the skin by 13.9 times, compared to C57 BL/6 mice) could maintain the metastatic phenotype of cancer cells (in females) or higher proliferative activity of melanoma cells (in males). Lower levels of FGF-21 in tumors (males – by 5.3 times, females – by 18.4 times), perifocal tissues (males – by 9.6 times, females – by 8.5 times) and skin (males – by 6.7 times, females – by 3.3 times) in uPA gene-knockout animals could be due to the IGF-1 growth, as their reciprocal interaction is known. Interestingly, a significant, although lesser than in mice with a normal genotype, accumulation of VEGFA in melanoma tissues was observed: in males – in tumors by 44.9 times, in perifocal tissues by 6.8 times, in the skin by 2.4 times; in females – in tumors by 5.6 times, in perifocal tissues by 2.6 times, in the skin by 3.3 times, compared to the corresponding intact controls, due to the probable involvement of the uPA receptor (uPAR) in the implementation of VEGF-induced processes.

Conclusion. Changing the activity of a system of some growth factors, uPA gene-knockout modifies melanoma metabolism by inhibiting its growth and eliminating or reducing its metastatic activity.

Keywords:

mice, uPA gene-knockout, melanoma, growth factors, tumor, perifocal area, gender differences

For citation

Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Neskubina I.V., Bandovkina V.A., Trepitaki L.K., Surikova E.I., Cheryarina N.D., Nemashkalova L.A., Lesovaya N.S. Influence of urokinase gene-knockout in C57BL/6-Plautm1.1BugThisPlau6FDhu/GFDhu mice on growth factors in malignant melanoma. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(1): 25-37. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-3>

For correspondence

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: sunsur2000@mail.ru

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

SPIN: 2401-4115

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Submitted 09.04.2019, accepted for publication 02.02.2020, published 13.03.2020.

Изучение различных аспектов онкологической патологии часто осуществляется на моделях злокачественного роста, воспроизведённых на мышах. Традиционными моделями являются иммунокомпетентные и иммунодефицитные мыши с сингенными и ксеногенными опухолями, трансплантированными подкожно или ортотопически. Эти модели и до сих пор широко задействуются в различных видах исследований. Однако в настоящее время все более актуальным становится изучение связи между генами, предположительно участвующими в неопластических процессах, и канцерогенезом, что не только помогает дополнить информацию о патогенезе различных злокачественных заболеваний, но и нацеливает на разработку новых лекарственных препаратов для их лечения. В решении этих задач онкологам приходят на помощь генетически модифицированные животные, у которых онкогены могут быть конститутивно или условно экспрессированы, а гены-супрессоры опухолей могут быть подавлены с использованием традиционных методов, таких как ретровирусная инфекция, микроинъекция ДНК-конструкций и так называемый «направленный на гены» трансгенный подход. Экспериментальные модели, основанные на изменении генетической информации животных, очень важны в исследованиях канцерогенеза [1].

Ключевой механизм, лежащий в основе туморогенеза, включает сочетание усиленной пролиферации клеток и подавления апоптотической гибели клеток [2]. «Активатор плазминогена типа урокиназы», или просто «урокиназа» (uPA), является ключевой сериновой протеазой, участвующей в превращении неактивного плазминогена в активный плазмин, который, в свою очередь, функционирует в ряде событий канцерогенеза. Продemonстрировано участие системы uPA-uPAR в прогрессировании опухолей, в частности, у мышей с дефицитом uPA замедлялся рост неоплазм и уменьшалось метастазирование во внутренние органы [3, 4, 5]. Subramanian et al. (2006) показали, что РНК-опосредованное ингибирование как uPA, так и uPAR одновременно запускает апоптоз в клетках рака молочной железы через активацию различных белков каспазы [6]. Было установлено, что компоненты системы uPA могут увеличивать пролиферацию клеток посредством протеолитической активации различных типов факторов роста, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов-2 (FGF-2) и трансформирующий фактор роста β (TGF- β), а также молекул адгезии, таких как интегрины $\alpha 5 \beta 1$ [2, 7, 8].

Система ростовых факторов, помимо прочих специфических функций, участвует в построении сосу-

дистой сети опухоли – сложного и скоординированного процесса неоангиогенеза. Центральными звеньями гемангио- и лимфангиогенеза являются члены семейства VEGF [9, 10]. Вместе с тем особый интерес при злокачественном росте представляют факторы «запуска» ангиогенеза: FGF, TGF- β и инсулиноподобные факторы роста – IGF1 и IGF2 [11, 12].

Цель исследования: изучить особенности динамики факторов роста в условно здоровой коже, опухоли и перифокальной зоне меланомы у мышей с нокаутом по гену *uPA*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мыши линии C57 BL/6 обоего пола ($n=47$) с начальной массой 21–23 г были получены из филиала «Андреевка» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА РФ (Московская область). Эти животные составили 1-ю группу.

Мыши линии C57BL/6-Plautml.1Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu обоего пола ($n=31$) с начальной массой у самок – 24–26 г, у самцов – 31–33 г были получены из питомника лабораторных животных филиала ФГБУН «Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова» РАН (г. Пущино, Московская область). Характеристика животных линии C57BL/6-Plautml.1BugThisPlauGFDhu/GFDhu: окраска шерсти – черная, метод модификации – целевая мутация (нокаут) с получением белка (uPA), неспособного связываться с рецептором активатора плазминогена урокиназного типа. Животные-мутанты могут использоваться в исследованиях хронического воспаления ткани, механизмов фибринолиза, онкогенеза и роста сосудов в тканях. Эти животные составили 2-ю группу.

Все мыши из 1-й и 2-й групп были разделены на две подгруппы в каждой группе: интактный контроль и основные группы (мыши со стандартной перевивкой меланомы B16/F10 под кожу). Количество мышей в контрольных подгруппах линии C57 BL/6 составило: самцов – 10, самок – 10, линии C57BL/6-Plautml.1Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu: самцов – 8, самок – 8; в основных подгруппах линии C57 BL/6: самцов – 15, самок – 12, линии C57BL/6-Plautml.1Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu: самцов – 7, самок – 8 особей. Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Все исследования проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики».

В работе использовали клеточную линию мышинной меланомы B16/F10, полученную из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ (Москва). Всем мышам меланому перевивали одномоментно подкожно по 0,5 мл в разведении 1:10 в физиологическом растворе по общепринятой методике [13]. Опухолевый материал для перевивки брали от мышей-доноров линии C57 BL/6 (3 пассаж). Известно, что при стандартной подкожной перевивке опухоль появляется в 100% случаев и на 12–16-е сутки роста метастазирует в легкие, печень и селезенку. Клеточная популяция меланомы B16/F10 гетерогенна, включает как фрагменты с незначительным содержанием меланина, так и выраженные пигментированные участки. Пролиферативный пул опухоли составляет 71,6%. Модальный класс опухоли насчитывает 40 хромосом. Материал для перевивки меланомы B16/F10 получали от мышей-доноров на 12–16-е сутки развития опухолей. За объем опухоли принимали произведение трех взаимно перпендикулярных ее размеров (длины, ширины и высоты), измеренных в сантиметрах штангенциркулем.

Через 3 нед. после перевивки животных декапитировали и на льду выделяли опухоль, перифокальную зону и кожу. Из тканей получали 10% цитозольные фракции, приготовленные на 0,1 М

калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА (бычий сывороточный альбумин), в которых с помощью стандартных тест-систем методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли уровни VEGF-A, VEGF-C, sVEGF-R1, sVEGF-R3, IGF1, IGF2, TGF- β 1 (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай) и FGF21 (BioVender, Чехия).

Статистическую обработку результатов проводили в программе Statistica 10.0, представляя числовые данные в виде «среднее значение $\pm$ стандартная ошибка». Значимость различий оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия между двумя выборками при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Содержание и активность uPA в коже самцов мышей линии C57 BL/6 были равны $215,3 \pm 16,8$ нг/г ткани и $1,6 \pm 0,1$ ед/г ткани соответственно, линии C57 BL/6-Plautml. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu – $0,2 \pm 0,02$ нг/г ткани и $0,01 \pm 0,001$ ед/г ткани соответственно. Содержание и активность uPA в коже самок мышей линии C57 BL/6 были равны $31,7 \pm 2,1$ нг/г ткани и $1,6 \pm 0,1$ ед/г ткани соответственно, линии

Таблица 1. Содержание ростовых факторов в тканях мышей-самцов C57BL/6 с меланомой
Table 1. The content of growth factors in tissues of male mice C57BL/6 with melanoma

Показатели / Indicators	Кожа интактных мышей / Skin of intact mice	Мыши с меланомой B16/F10 / Mice with melanoma B16/F10		
		Кожа / Skin	Опухоль / Tumor	Перифокальная зона опухоли / Perifocal area of the tumor
VEGF-A (нг/г ткани) / VEGF-A (pg/g of the tissue)	$209,1 \pm 15,1$	$348,2 \pm 24,0^*$	$12933,9 \pm 600^{*,\kappa}$	$5210,3 \pm 232,0^{*,\kappa,\circ}$
sVEGF-R1 (нг/г ткани) / sVEGF-R1 (ng/g of the tissue)	$1,5 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,1^*$	$38,6 \pm 1,2^{*,\kappa}$	$7,4 \pm 0,54^{*,\kappa,\circ}$
VEGF-C (нг/г ткани) / VEGF-C (pg/g of the tissue)	$6,5 \pm 1,3$	$5,5 \pm 0,8$	$161,9 \pm 24,5^{*,\kappa}$	$106,9 \pm 16,7^{*,\kappa}$
sVEGF-R3(нг/г ткани) / sVEGF-R3 (ng/g of the tissue)	$15,2 \pm 1,4$	$5,9 \pm 0,6^*$	$5,9 \pm 0,6^*$	$15,4 \pm 0,6^{\kappa,\circ}$
IGF-I(нг/г ткани) / IGF-I (ng/g of the tissue)	$14,9 \pm 1,3$	$16,4 \pm 1,6$	$41,2 \pm 4,1^{*,\kappa}$	$14,9 \pm 1,3^{\circ}$
IGF-II (нг/г ткани) / IGF-II (ng/g of the tissue)	$10,4 \pm 0,9$	$9,3 \pm 0,9$	$13,9 \pm 1,2$	$10,7 \pm 0,8$
TGF- β 1 (нг/г ткани) / TGF- β 1 (ng/g of the tissue)	$1,5 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,3^*$	$3,0 \pm 0,3^*$	$4,3 \pm 0,4^*$
FGF-21 (нг/г ткани) / FGF-21 (ng/g of the tissue)	$405,1 \pm 34,2$	$784,6 \pm 66,8^*$	$784,6 \pm 72,2^*$	$1468,8 \pm 121,7^{*,\kappa,\circ}$

Примечание: * – статистически значимые отличия от показателей в интактной коже; κ – статистически значимые отличия от показателей в коже;

$\circ$ – статистически значимые отличия от показателей в опухоли

Note: * – statistically significant differences from indicators in the intact skin, κ – statistically significant differences from indicators in the skin,

$\circ$ – statistically significant differences from indicators in the tumor

C57 BL/6-Plautml. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu – $0,2\pm0,02$ нг/г ткани и $0,01\pm0,001$ ед/г ткани соответственно. Это доказывало конститутивный нокаут мышей C57 BL/6-Plautml. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu обоего пола по гену урокиназы.

Вместе с тем уровень рецептора uPA (uPAR) у самцов линии C57 BL/6 был $110,3\pm6,5$ пг/г ткани, а у самцов линии C57 BL/6-Plautml. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu – $56,9\pm2,8$ пг/г ткани, тогда как у самок линии C57 BL/6 уровень uPAR был сходен с уровнем у самок линии C57 BL/6-Plautml. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu – $56,06\pm4,5$ пг/г ткани и $58,1\pm3,1$ пг/г ткани соответственно. Полученные данные свидетельствовали о сохранности гена uPAR у всех мышей, независимо от пола.

В группе самцов линии C57 BL/6 с меланомой средняя продолжительность жизни составила $22,2\pm1,8$ дня. Средний объем опухоли перед гибелью животных был $7,9\pm2,1$ см³, изъязвление опухоли регистрировалось у 20% мышей. Меланома метастазировала в легкие, кровоизлияний не было. В группе мышей-самцов линии C57 BL 6-Plautml. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu с мела-

номой средняя продолжительность жизни составила $23,3\pm3,2$ дня. Средний объем опухоли накануне их гибели был $6,5\pm0,4$ см³, у всех мышей опухоли были с изъязвлением. Метастазы не визуализировались, однако отмечались кровоизлияния в легких, реже – в сердце.

В группе самок линии C57 BL/6 с меланомой средняя продолжительность жизни составила $30,2\pm1,7$ дня. Средний объем первичной опухоли накануне гибели животных был $4,7\pm0,9$ см³, ее изъязвление регистрировалось у 17% мышей. Меланома метастазировала в селезенку. В группе самок линии C57 BL/6-Plautml. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu с меланомой средняя продолжительность жизни составила $34,7\pm0,7$ дня. Средний объем опухоли накануне гибели животных не превысил $1,0\pm0,1$ см³, у всех мышей опухоли изъязвлялись. В легких регистрировались единичные метастазы, кровоизлияний не было.

Очевидно, что нокаут по гену uPA оказывал большее влияние на рост опухоли, вызывая ее задержку, особенно у самок линии C57 BL/6-Plautml. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu, объем первичной опу-

Таблица 2. Содержание ростовых факторов в тканях мышей-самцов C57BL/6-Plautml.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu с меланомой
Table 2. The content of growth factors in the tissues of male mice C57BL/6-Plautml.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu with melanoma

Показатели / Indicators	Кожа интактных мышей / Skin of intact mice	Мыши с меланомой B16/F10 / Mice with melanoma B16/F10		
		Кожа / Skin	Опухоль / Tumor	Перифокальная зона опухоли / Perifocal area of the tumor
VEGF-A (нг/г ткани) / VEGF-A (pg/g of the tissue)	$47,8\pm3,6^N$ ↓	$114,1\pm10,2^{*,N}$ ↓	$2147,3\pm256,2^{*,K,N}$ ↓	$326,1\pm33,1^{*,K,O,N}$ ↓
sVEGF-R1 (нг/г ткани) / sVEGF-R1 (ng/g of the tissue)	$0,51\pm0,03^N$ ↓	$0,5\pm0,06^N$ ↓	$0,75\pm0,08^N$ ↓	$0,5\pm0,02^N$ ↓
VEGF-C (нг/г ткани) / VEGF-C (pg/g of the tissue)	$27,9\pm1,9^N$ ↑	$9,5\pm0,82^{*,N}$ ↑	$25,7\pm3,2^{*,N}$ ↓	$20,4\pm2,6^{*,K,N}$ ↓
sVEGF-R3 (нг/г ткани) / sVEGF-R3 (ng/g of the tissue)	$1,5\pm0,1^N$ ↓	$0,65\pm0,02^{*,N}$ ↓	$0,73\pm0,07^{*,N}$ ↓	$2,3\pm0,3^{*,K,O,N}$ ↓
IGF-I (нг/г ткани) / IGF-I (ng/g of the tissue)	$148,1\pm12,6^N$ ↑	$58,5\pm4,5^{*,N}$ ↑	$59,2\pm6,5^{*,N}$ ↑	$39,0\pm2,8^{*,K,O,N}$ ↑
IGF-II (нг/г ткани) / IGF-II (ng/g of the tissue)	$13,8\pm1,1$	$15,7\pm1,2^N$ ↑	$1,2\pm0,09^{*,K,N}$ ↓	$16,7\pm1,5^O$
TGF-β1 (нг/г ткани) / TGF-β1 (ng/g of the tissue)	$0,3\pm0,02^N$ ↓	$0,5\pm0,06^{*,N}$ ↓	$1,7\pm0,15^{*,K,N}$ ↓	$0,7\pm0,03^{*,O,N}$ ↓
FGF-21 (нг/г ткани) / FGF-21 (pg/g of the tissue)	$184,1\pm18,8^N$ ↓	$117,8\pm12,4^{*,N}$ ↓	$148,7\pm15,4^N$ ↓	$152,7\pm12,4^N$ ↓

Примечание: * – статистически значимые отличия от показателей в интактной коже; к – статистически значимые отличия от показателей в коже; о – статистически значимые отличия от показателей в опухоли; N – статистически значимые отличия от показателей у мышей с нормальным геномом; ↓ ↑ – направленность сдвигов относительно показателей у мышей с нормальным геномом

Note: * – statistically significant differences from indicators in the intact skin, к – statistically significant differences from indicators in skin, о – statistically significant differences from indicators in the tumor, N – statistically significant differences from indicators in the mice with normal genome, ↓ ↑ – direction of shifts relative to indicators in the mice with normal genome

холи которых на 21-е сутки развития опухоли был почти в 70 раз, а через 4 нед (перед гибелью) – в 4,5 раза меньше, чем у самок линии C57 BL/6, тогда как у самцов линии C57 BL/6-Plautml. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu размер первичной опухоли на 21-е сутки развития опухоли был в 2,8 раза меньше, чем у самцов линии C57 BL/6, а через 4 нед (перед гибелью) становился одинаковым у мышей двух линий. Продолжительность жизни мышей с нокаутом гена *uPA*, вне зависимости от их пола, статистически значимо не отличалась от животных с нормальным геномом, однако все самки жили в 1,4–1,5 раза ($p<0,05$) дольше самцов.

Мы не встретили данных о влиянии нокаута по гену *uPA* на содержание факторов роста в организме, в частности, в коже интактных животных двух линий. Однако тот факт, что мыши C57 BL/6-Plautml. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu доживают до взрослого возраста и используются для изучения канцерогенеза, косвенно подтверждает наши результаты, полученные при сравнительном изучении двух линий мышей.

Далее представляло интерес изучить влияние нокаута по гену *uPA* на уровень факторов роста при развитии меланомы B16/F10. Содержание ростовых факторов в коже интактных мышей, а также в опу-

холи, ее перифокальной зоне и коже, не затронутой злокачественным процессом, у самцов представлены в таблицах 1 и 2, у самок – в таблицах 3 и 4.

При сравнительном изучении факторов роста в коже интактных животных двух линий были установлены принципиальные отличия в их содержании (см. табл. 1–4). Так, в коже интактных самцов линии C57 BL/6-Plautml. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu показатели VEGF-A, sVEGF-R1, sVEGF-R3, TGF- β 1 и FGF-21 были ниже, чем в коже интактных самцов линии C57 BL/6 соответственно в 4,4 раза, 2,9 раза, 10,1 раза, 5,0 раз и 2,2 раза (см. табл. 1, 2). Выше показателей контроля у мышей-самцов линии C57 BL/6-Plautml. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu были уровни VEGF-C – в 4,3 раза и IGF-I – в 9,9 раза. Уровни IGF-II в коже у всех самцов были одинаковыми (см табл. 1, 2).

Установлено, что в коже самок линии C57BL/6-Plautml. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu уровни VEGF-A, VEGF-C, IGF-I, IGF-II и TGF- β 1 были в 1,8 ($p<0,05$), в 23,9, в 11,9, в 5,8 и в 3,7 раза соответственно больше, тогда как содержание FGF-21 и количество рецепторов: sVEGF-R1 и sVEGF-R3, напротив, было соответственно в 2,5, в 1,7 ($p<0,05$) и в 4,5 раза ниже, чем у самок линии C57 BL/6 (см. табл. 3, 4).

Таблица 3. Содержание ростовых факторов в тканях мышей-самок C57BL/6 с меланомой
Table 3. The content of growth factors in the tissues of female C57BL/6 mice with melanoma

Показатели / Indicators	Кожа интактных мышей / Skin of intact mice	Мыши с меланомой B16/F10 / Mice with melanoma B16/F10		
		Кожа / Skin	Опухоль / Tumor	Перифокальная зона опухоли / Perifocal area of the tumor
VEGF-A (нг/г ткани) / VEGF-A (pg/g of the tissue)	169,4±8,3	895,2±61,4*	930,1±83,9*	838,1±69,4*
sVEGF-R1 (нг/г ткани) / sVEGF-R1 (ng/g of the tissue)	0,95±0,1	2,1±0,2*	2,8±0,3*	2,2±0,3*
VEGF-C (нг/г ткани) / VEGF-C (pg/g of the tissue)	6,8±0,5	12,4±1,5*	60,2±6,3*, ^к	13,6±1,7*, ^о
sVEGF-R3 (нг/г ткани) / sVEGF-R3 (ng/g of the tissue)	6,7±0,6	7,7±0,8	11,5±1,3*, ^к	8,1±0,9 ^о
IGF-I (нг/г ткани) / IGF-I (ng/g of the tissue)	4,5±0,4	17,1±1,3*	21,2±1,8*	15,4±1,7*
IGF-II (нг/г ткани) / IGF-II (ng/g of the tissue)	2,0±0,2	4,5±0,5*	6,6±0,7*	3,4±0,4 ^о
TGF- β 1 (нг/г ткани) / TGF- β 1 (ng/g of the tissue)	1,4±0,15	1,6±0,1	3,9±0,4*, ^к	3,8±0,5*, ^к
FGF-21 (нг/г ткани) / FGF-21 (pg/g of the tissue)	379,1±31,9	599,2±61,4*	1722,7±134,2*, ^к	954,9±86,3*, ^{к, о}

Примечание: * – статистически значимые отличия от показателей в интактной коже; к – статистически значимые отличия от показателей в коже;

о – статистически значимые отличия от показателей в опухоли

Note: * – statistically significant differences from indicators in the intact skin, к – statistically significant differences from indicators in the skin, о – statistically significant differences from indicators in the tumor

При развитии меланомы B16/F10 уровень VEGF-A в исследованных образцах мышей-самцов линии C57 BL/6-Plautml.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu повышался относительно интактных значений: в нетронутой злокачественным процессом коже – в 2,4 раза, в опухоли и ее перифокальной зоне – в 44,9 раза и в 6,8 раза соответственно (см. табл. 2). В группе самцов линии C57 BL/6 увеличение в нетронутой злокачественным процессом коже, опухоли и ее перифокальной зоне относительно интактной ткани составило 1,7 ($p<0,05$), 61,9 и 24,9 раза соответственно (см. табл. 1).

Неожиданно высоким оказался уровень VEGF-A в исследованных образцах мышей-самок линии C57 BL/6-Plautml.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu, у которых регистрировалось торможение роста первичного опухолевого узла в нетронутой злокачественным процессом коже, в опухоли и ее перифокальной зоне относительно показателя в интактной коже соответственно в 2,6, в 5,6 и в 3,3 раза (см. табл. 4). В группе самок линии C57 BL/6 увеличение в не тронутой злокачественным процессом коже, опухоли и ее перифокальной зоне относительно интактной ткани составило 5,3, 5,5 и 4,9 соответственно (см. табл. 3).

Интересно, что динамика другого фактора семейства VEGF, связанного с лимфангиогенезом – VEGF-C при росте меланомы у мышей линии C57BL/6-Plautml.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu была иной. Так, у нокаутированных самцов уровень VEGF-C в не тронутой злокачественным процессом коже снижался относительно показателя интактных животных этой линии в 2,9 раза, а в ткани опухоли и ее перифокальной зоне не отличался от интактных значений (см. табл. 2). В группе мышей-самцов линии C57 BL/6 в не тронутой злокачественным процессом коже уровень VEGF-C не изменялся, а в ткани опухоли и ее перифокальной зоне был в 24,9 раза и 16,4 раза соответственно выше интактных показателей (см. табл. 1).

У самок линии C57BL/6-Plautml.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu в не тронутой злокачественным процессом коже и перифокальной зоне опухоли показатель не изменялся относительно контрольных значений, а в опухоли, напротив, снижался практически четырехкратно (см. табл. 4). В группе мышей-самок линии C57 BL/6 в не тронутой злокачественным процессом коже, перифокальной зоне и в ткани опухоли уровень VEGF-C повышался в 1,8 ($p<0,05$), в 2,0 и в 8,9 раза соответственно (см. табл. 3).

Таблица 4. Содержание ростовых факторов в тканях мышей-самок C57BL/6-Plautml.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu с меланомой
Table 4. The content of growth factors in the tissues of female mice C57BL/6-Plautml.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu with melanoma

Показатели / Indicators	Кожа интактных мышей / Skin of intact mice	Мыши с меланомой B16/F10 / Mice with melanoma B16/F10		
		Кожа / Skin	Опухоль / Tumor	Перифокальная зона опухоли / Perifocal area of the tumor
VEGF-A (нг/г ткани) / VEGF-A (pg/g of the tissue)	304,2±28,3 ^N ↑	792,6±64,5 [*]	1689,6±180,2 ^{*,K,N}	1009,1±128,3 ^{*,K}
sVEGF-R1 (нг/г ткани) / sVEGF-R1 (ng/g of the tissue)	0,55±0,07 ^N ↓	1,3±0,2 ^{*,N} ↓	1,1±0,1 ^{*,N} ↓	18,1±1,5 ^{*,K,O,N} ↑
VEGF-C (нг/г ткани) / VEGF-C (pg/g of the tissue)	162,2±13,9 ^N ↑	161,3±18,3 ^N ↑	41,1±4,8 ^{*,K,N} ↓	168,3±14,3 ^{O,N} ↑
sVEGF-R3 (нг/г ткани) / sVEGF-R3 (ng/g of the tissue)	1,5±0,09 ^N ↓	2,0±0,3 ^N ↓	0,8±0,02 ^{*,K,N} ↓	3,2±0,3 ^{*,K,O,N} ↓
IGF-I (нг/г ткани) / IGF-I (ng/g of the tissue)	53,4±5,8 ^N ↑	237,8±39,6 ^{*,N} ↑	54,9±5,12 ^{K,N} ↑	387,4±36,4 ^{*,K,O,N} ↑
IGF-II (нг/г ткани) / IGF-II (ng/g of the tissue)	11,5±1,0 ^N ↑	23,9±2,8 ^{*,N} ↑	1,6±0,1 ^{*,K,N} ↓	45,5±3,2 ^{*,K,O,N} ↑
TGF-β1 (нг/г ткани) / TGF-β1 (ng/g of the tissue)	5,1±0,4 ^N ↑	7,8±0,5 ^{*,N} ↑	2,8±0,4 ^{*,K,N} ↓	9,0±0,7 ^{*,K,O,N} ↑
FGF-21 (нг/г ткани) / FGF-21 (pg/g of the tissue)	151,5±12,3 ^N ↓	179,5±20,4 ^N ↓	93,5±8,5 ^{*,K,N} ↓	100,9±10,1 ^{*,K,N} ↓

Примечание: * – статистически значимые отличия от показателей в интактной коже; K – статистически значимые отличия от показателей в коже; O – статистически значимые отличия от показателей в опухоли; N – статистически значимые отличия от показателей у мышей с нормальным геномом; ↓ ↑ – направленность сдвигов относительно показателей у мышей с нормальным геномом

Note: * – statistically significant differences from indicators in intact skin, K – statistically significant differences from indicators in skin, O – statistically significant differences from indicators in tumor, N – statistically significant differences from indicators in mice with normal genome, ↓ ↑ – direction of shifts relative to indicators in mice with normal genome

Содержание рецептора sVEGF-R1 в не тронутой злокачественным процессом коже у самцов линии C57BL/6-Plautml. IBUG-ThisPlau 6FDhu/GFDhu с меланомой не отличалось от значений интактной кожи, тогда как концентрация рецептора sVEGF-R3 в коже, не тронутой злокачественным процессом, и в опухоли была ниже соответственно в 2,3 раза и в 2,1 раза, а в перифокальной зоне – выше в 1,5 раза ($p<0,05$), чем в коже интактных мышей-самцов с нокаутом по урокиназе (см. табл. 2). У самцов линии C57BL/6 уровень рецептора sVEGF-R1 увеличивался по сравнению с соответствующим интактным контролем везде: в коже, не тронутой злокачественным процессом, – в 1,9 раза ($p<0,05$), в опухоли – в 25,7 раза и в перифокальной зоне – в 4,9 раза. Количество рецептора sVEGF-R3 в коже и опухоли уменьшалось по сравнению с контролем в 2,6 раза, а в перифокальной зоне опухоли не отличалось от контрольных цифр (см. табл. 1).

У самок линии C57BL/6-Plautml. IBUG-ThisPlau 6FDhu/GFDhu с меланомой, в отличие от самцов этой же линии, содержание рецептора sVEGF-R1 увеличивалось в коже в 2,4 раза, в опухоли – в 2,0 раза, в перифокальной зоне – в 32,9 раза по сравнению с уровнем в коже интактных мышей. Уровень рецептора sVEGF-R3 в коже значительно не изменялся, в опухоли – уменьшался в 1,9 раза ($p<0,05$), а в перифокальной зоне опухоли – возрастал в 2,1 раза (см. табл. 4). У самок линии C57BL/6 концентрация рецептора sVEGF-R1 увеличивалась во всех исследуемых тканях: в непораженной коже, опухоли и перифокальной зоне соответственно в 2,2, в 2,9 и в 2,3 раза по сравнению с интактным контролем. Количество рецептора sVEGF-R3 у самок с нормальным геномом значительно не изменялось в нетронутой коже и перифокальной зоне и увеличивалось в 1,7 раза ($p<0,05$) в опухоли по сравнению с интактным контролем (см. табл. 3).

Уровень TGF- β 1 при росте меланомы у мышей-самцов линии C57BL/6-Plautml. IBUG-ThisPlau 6FDhu/GFDhu в не тронутой злокачественным процессом коже, ткани меланомы и перифокальной зоне опухоли повышался относительно контроля в 1,7 ($p<0,05$), 5,7 и 2,3 раза соответственно (см. табл. 2). У мышей-самцов линии C57 BL/6 в коже, не тронутой злокачественным процессом, и ткани опухоли содержание TGF- β 1 увеличивалось двукратно, а в перифокальной зоне опухоли – в 2,9 раза относительно контроля (см. табл. 1).

Количество TGF- β 1 у мышей-самок линии C57BL/6-Plautml. IBUG-ThisPlau 6FDhu/GFDhu в нетронутой коже и перифокальной зоне повышалось относительно интактных цифр в 1,5 раза ($p<0,05$) и 1,8 раза ($p<0,05$), а в ткани меланомы было в 1,8 раза ($p<0,05$)

ниже, чем в коже у интактных мышей (см. табл. 4). У самок линии C57 BL/6 в коже, не тронутой злокачественным процессом, уровень фактора относительно интактных величин значимо не изменялся, а в ткани опухоли и ее перифокальной зоне был в среднем в 2,8 раза больше, чем в интактной коже (см. табл. 3).

У самцов линии C57BL/6-Plautml. IBUG-ThisPlau 6FDhu/GFDhu с меланомой содержание IGF-I во всех исследуемых образцах уменьшалось по сравнению с интактной величиной: в коже и опухоли – в 2,5 раза, в перифокальной зоне – в 3,8 раза, тогда как концентрация IGF-II в не тронутой злокачественным процессом коже и перифокальной зоне опухоли не отличалась от интактного контроля, а в самой ткани опухоли была снижена в 11,5 раза (см. табл. 2). У мышей-самцов линии C57 BL/6, напротив, все исследуемые образцы по уровню IGF-II не отличались от контроля, а содержание IGF-I не изменялось в не тронутой злокачественным процессом коже и перифокальной зоне опухоли, тогда как в самой ткани опухоли было повышено в 2,8 раза относительно интактных цифр (см. табл. 1).

Содержание IGF-I и IGF-II в не тронутой злокачественным процессом коже у самок линии C57BL/6-Plautml. IBUG-ThisPlau 6FDhu/GFDhu с меланомой превышало интактные значения в 4,5 раза и 2,1 раза соответственно, в перифокальной зоне опухоли – в 7,3 раза и 4,0 раза соответственно, а в ткани опухоли уровень IGF-I не отличался от контроля, тогда как IGF-II был снижен в 7,2 раза (см. табл. 4). Совсем иная динамика IGF-I и IGF-II обнаружена при росте меланомы у самок линии C57 BL/6. В ткани неизмененной кожи, ткани опухоли и ее перифокальной зоны уровень IGF-I был повышен относительно интактных значений в 3,8, 4,7 и 3,4 раза соответственно, а IGF-II – в 2,2, 3,3 и 1,7 раза ($p<0,05$) соответственно (см. табл. 3).

У самцов линии C57BL/6-Plautml. IBUG-ThisPlau 6FDhu/GFDhu содержание FGF-21 было снижено относительно интактных значений только в непораженной коже – в 1,6 раза ($p<0,05$), тогда как в опухоли и перифокальной зоне не отличалось от значений FGF-21 в коже интактных мышей (см. табл. 2). У самцов линии C57 BL/6 уровень FGF-21, напротив, был повышен: в нетронутой коже и ткани опухоли – в 1,9 раза ($p<0,05$), в перифокальной зоне – в 3,6 раза (см. табл. 1).

Уровень FGF-21 в нетронутой коже у самок линии C57BL/6-Plautml. IBUG-ThisPlau 6FDhu/GFDhu с меланомой не имел статистически значимых отличий от показателей контроля, а в опухоли и перифокальной зоне был снижен в 1,6 раза ($p<0,05$) и 1,5 раза ($p<0,05$) соответственно (см. табл. 4). У самок линии

C57 BL/6 показатели в нетронутой коже, ткани опухоли и ее перифокальной зоны были повышены в 1,6 ($p<0,05$), 4,5 и 2,5 раза (см. табл. 3).

В целом можно отметить, что у животных обоего пола, нокаутированных по урокиназе, динамика практически всех факторов роста отличалась в исследованных образцах ткани от соответствующих образцов у мышей линии C57BL/6.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Итак, в настоящем пилотном исследовании было показано, что нокаут по гену урокиназы тормозил рост и метастазирование меланомы B16/F10 у мышей обоего пола линии C57BL/6-Plautml.IBugThisPlau6FDhu/GFDhu по сравнению с контрольными животными линии C57BL/6, особенно у самок. Эти результаты согласуются с имеющимися в литературе данными. Так, на модели мышей с дефицитом uPA, а также у мышей с дефицитом PAI-1 показано, что рост фибросаркомы был значительно ингибирован, и сосуды демонстрировали различную неоваскулярную морфологию [4]. Сходным образом рост опухолей подкожно инъецированных клеток рака простаты значительно замедлялся у мышей с дефицитом uPA или uPAR по сравнению с мышами дикого типа [14].

Поколение мышей, дефицитных по компонентам системы uPA-uPAR, позволило оценить роль отдельных участников этой системы в ангиогенезе *in vivo* [15]. Хотя эмбриональное и постнатальное сосудистое развитие у этих мышей не было затронуто, P. Carmeliet и D. Collen (2000), оспаривая этот факт, выявили роль системы uPA-uPAR в неоангиогенезе [16]. Ангиогенез включает в себя серию строго регулируемых клеточных процессов, инициируемых главным образом VEGF. Система активатора плазминогена урокиназного типа, состоящая из самого uPA, его клеточного рецептора – uPAR и его ингибитора PAI-1, участвует в реализации этих VEGF-индуцированных процессов [15].

Учитывая изложенное, в настоящей работе можно было ожидать снижения уровня VEGF-A в ткани опухоли при нокауте uPA. Однако этого не произошло, напротив, содержание фактора роста эндотелия в ткани меланомы оказалось выше, чем в опухоли животных из группы сравнения, не имеющих такого нокаута. Мы склонны объяснять это тем, что рецептор урокиназы – uPAR мог участвовать в реализации VEGF-индуцированных процессов путем увеличения количества фактора. Известно, что uPAR имеет функцию протеолитической деградации внеклеточного матрикса, и это связано с инвазией и метастазированием меланомы [17, 18].

Кроме того, uPAR поддерживает пролиферацию, миграцию и проницаемость эндотелиальных клеток [15, 19]. Эти и другие данные подтверждают важность ангиогенеза опухоли в агрессивности меланомы и предполагают, что uPAR является индикатором пролиферации сосудов и потенциальным биомаркером при меланоме [20].

Интересны показанные в настоящем исследовании изменения уровня TGF- β 1 в исследуемых образцах ткани при росте меланомы у двух линий мышей: его активация в ткани опухоли у мышей линии C57BL/6 и изначально низкий уровень TGF- β 1 у самцов-мышей с нокаутом по урокиназе, который предотвращал метастазирование меланомы, при этом у самок с измененным геномом больший уровень TGF- β 1 на фоне его снижения только в опухоли лишь ограничивал метастазирование, но полностью его не подавлял – регистрировались единичные очаги в легких. Предполагается, что TGF- β играет двойную роль в прогрессировании опухоли, выступая в роли супрессора опухолей на ранних стадиях канцерогенеза и оказывая проонкогенную роль на последних стадиях метастатического заболевания [21]. Известно, что uPA, связываясь с uPAR, модулирует клеточную адгезию, пролиферацию и миграцию [22]. TGF- β усиливает адгезию клеток меланомы к эндотелию одновременно с uPA-зависимой активацией TGF- β , что может указывать на положительную петлю между TGF- β и uPA при инвазии меланомы и метастазировании [23]. Наоборот, в панели клеточных линий меланомы человека TGF- β сильно ингибировал миграцию и инвазию клеток. В этих клетках TGF- β индуцировал экспрессию ингибитора uPA – PAI-1 в результате сниженной активации плазминогена в плазмин [24]. Эти результаты подтверждаются тем фактом, что TGF- β ингибирует рост опухоли после подкожной инъекции клеток B16/F1 у сингенных мышей за счет снижения экспрессии uPA/uPAR, а также индукции экспрессии PAI-1, что указывает на предполагаемую защитную роль TGF- β 1 на самых ранних стадиях прогрессирования опухоли [25]. Поскольку было показано, что клетки меланомы экспрессируют большие количества uPA, эти результаты подразумевают, что TGF- β может провоцировать и нарушать баланс uPA-зависимой протеолитической активности для ингибирования роста опухоли и метастазирования. Тем не менее TGF- β и система uPA принадлежат к сложной регуляторной сети инвазивного поведения прогрессирования меланомы [23]. Полученные нами результаты, скорее всего, отражают взаимосвязь TGF- β и системы uPA и коррелируют с объемом опухоли, подтверждая роль этой связи в росте меланомы.

Резко отличалась динамика показателя FGF-21 при росте меланомы у двух линий мышей: повышение во всех исследуемых образцах линии C57 BL/6 и низкое содержание в некоторых образцах мышей с нокаутом по урокиназе. Как правило, семейство полипептидов фактора роста фибробластов (FGF) действует как митогены для фибробластов. Однако FGF-21, нетипичный для FGF, не обладает митогенной активностью и выполняет функцию гормона, регулирующего метаболизм углеводов и жирных кислот. FGF-21 является плейотропным регулятором, который вызывает различные физиологические и патогенные явления [26]. Хотя понимание FGF-21 как основного регулятора метаболизма в последнее десятилетие улучшилось, некоторые аспекты биологии FGF-21 остаются противоречивыми и требуют приоритетов. Передача сигналов FGF-21 не ограничивается одной тканью или физиологическим процессом. Широкая сеть метаболических элементов сходится на FGF-21 и регулирует его экспрессию в ответ на различные физиологические и патологические стимулы.

Известно о реципрокном взаимодействии FGF-21 и IGF-I [27], поэтому снижение уровня FGF-21 в коже животных обоего пола с нокаутом по урокиназе в настоящем исследовании может быть обусловлено повышенным уровнем IGF-I.

Система IGF включает три лиганда (IGF-I, IGF-II и инсулин) и два гомологичных рецептора – IGF-1R и INSR. Сигнализация инсулиноподобных факторов роста может играть решающую роль в выживании раковых стволовых клеток. Bendall et al. (2007) было показано, что IGF-II играет непосредственную роль в выживании и способности к самооб-

новлению плюрипотентных эмбриональных стволовых клеток человека [28]. Также было показано, что IGF-II способствует выживанию нервных стволовых клеток [29]. Злокачественные клетки часто используют передачу сигналов IGF, фундаментальный путь, опосредующий развитие, рост клеток и выживание. Как следствие, некоторые компоненты передачи сигналов IGF не регулируются при раке и поддерживают прогрессирование опухоли. В настоящее время поддерживается концепция, согласно которой передача сигналов IGF не только играет пролиферативную и антиапоптотическую роль в раковых клетках, но также поддерживает EMT и стволовость неопластических клеток, две ключевые особенности обновления раковых клеток и метастатического фенотипа [30]. Динамика уровней IGF-I и IGF-II в ткани меланомы мышей линии C57 BL/6-Plautml. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu относительно уровня в интактной ткани и по сравнению с показателями в ткани меланомы мышей линии C57 BL/6 свидетельствует о снижении активности пути IGF при нокауте по uPA, что в некоторой степени объясняет замедление роста меланомы и активности ее метастазирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя в целом полученные результаты, очевидно, что нокаут по гену урокиназы, изменяя активность системы ряда ростовых факторов, приводит к изменению метаболизма меланомы, замедляя ее рост и снижая ее биологическую агрессивность, выражающуюся в отсутствии или уменьшении метастазирования.

Список литературы

1. Lamprecht Tratar U, Horvat S, Cemazar M. Transgenic Mouse Models in Cancer Research. *Front Oncol.* 2018; 8:268. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00268>
2. Duffy MJ. The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy. *Curr Pharm Des.* 2004; 10(1):39–49. <https://doi.org/10.2174/1381612043453559>
3. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Погорелова Ю. А., Ткаля Л. Д., Черярина Н. Д. Активность компонентов системы активации плазминогена и некоторых факторов неопластического развития в динамике развития перевиваемой меланомы B16/F10. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;(5):617.
4. Gutierrez LS, Schulman A, Brito-Robinson T, Noria F, Ploplis VA, Castellino FJ. Tumor Development Is Retarded in Mice Lacking the Gene for Urokinase-Type Plasminogen Activator or Its Inhibitor, Plasminogen Activator Inhibitor-1. *Cancer Res.* 2000 Oct 15; 60(20):5839–5847.
5. Almholzt K, Lund LR, Rygaard J, Nielsen BS, Danø K, Rømer J, et al. Reduced metastasis of transgenic mammary cancer in urokinase-deficient mice. *International Journal of Cancer.* 2005;

- 113(4):525–532. <https://doi.org/10.1002/ijc.20631>
6. Subramanian R, Gondi CS, Lakka SS, Jutla A, Rao JS. siRNA-mediated simultaneous downregulation of uPA and its receptor inhibits angiogenesis and invasiveness triggering apoptosis in breast cancer cells. *International Journal of Oncology.* 2006 Apr 1; 28(4):831–839. <https://doi.org/10.3892/ijo.28.4.831>
7. Aguirre-Ghiso JA, Liu D, Mignatti A, Kovalski K, Ossowski L. Urokinase Receptor and Fibronectin Regulate the ERKMAPK to p38MAPK Activity Ratios That Determine Carcinoma Cell Proliferation or Dormancy In Vivo. *MBoC.* 2001 Apr 1; 12(4):863–879. <https://doi.org/10.1091/mbc.12.4.863>
8. Ullisse S, Baldini E, Sorrenti S, D'Armiento M. The urokinase plasminogen activator system: a target for anti-cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets.* 2009 Feb; 9(1):32–71. <https://doi.org/10.2174/156800909787314002>
9. Чехонин В. П., Шеин С. А., Корчагина А. А., Гурина О. И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2012; 67(2):23–34. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i2.119>

10. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003 Jun; 9(6):669–76. <https://doi.org/10.1038/nm0603-669>
11. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2008 Dec; 8(12):915–928. <https://doi.org/10.1038/nrc2536>
12. Santos Bernardes S, de Souza-Neto FP, Pasqual Melo G, Guarnier FA, Marinello PC, Cecchini R, et al. Correlation of TGF- β 1 and oxidative stress in the blood of patients with melanoma: a clue to understanding melanoma progression? *Tumor Biol*. 2016 Aug 1; 37(8):10753–10761. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-4967-4>
13. Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М., Каплиева И.В., Трепятики Л.К., Бандовкина В.А. и др. Некоторые механизмы повышения злокачественности меланомы на фоне хронической боли у самок мышей. *Российский журнал боли*. 2017; 2(53):14–20.
14. Zhang J, Sud S, Mizutani K, Gyetko MR, Pienta KJ. Activation of urokinase plasminogen activator and its receptor axis is essential for macrophage infiltration in a prostate cancer mouse model. *Neoplasia*. 2011 Jan; 13(1):23–30. <https://doi.org/10.1593/neo.10728>
15. Breuss JM, Uhrin P. VEGF-initiated angiogenesis and the uPA/uPAR system. *Cell Adhesion & Migration*. 2012 Nov 17; 6(6):535–540. <https://doi.org/10.4161/cam.22243>
16. Carmeliet P, Collen D. Transgenic mouse models in angiogenesis and cardiovascular disease. *J Pathol*. 2000 Feb; 190(3):387–405. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200002\)190:3<387::AID-PATH595>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<387::AID-PATH595>3.0.CO;2-R)
17. Kriegbaum MC, Clausen OPF, Lærum OD, Ploug M. Expression of the Ly6/uPAR-domain proteins C4.4A and Haldisin in non-invasive and invasive skin lesions. *J Histochem Cytochem*. 2015; 63(2):142–154. <https://doi.org/10.1369/0022155414563107>
18. Shi H, Liu L, Liu L-M, Geng J, Chen L. Inhibition of tumor growth by β -elemene through downregulation of the expression of uPA, uPAR, MMP-2, and MMP-9 in a murine intraocular melanoma model. *Melanoma Res*. 2015 Feb; 25(1):15–21. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000124>
19. Alexander RA, Prager GW, Mihaly-Bison J, Uhrin P, Sunzenauer S, Binder BR, et al. VEGF-induced endothelial cell migration requires urokinase receptor(uPAR)-dependent integrin redistribution. *Cardiovasc Res*. 2012 Apr 1; 94(1):125–135. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs017>
20. Hugdahl E, Bachmann IM, Schuster C, Ladstein RG, Akslen LA. Prognostic value of uPAR expression and angiogenesis in primary and metastatic melanoma. *PLOS ONE*. 2019 Jan 14; 14(1): e0210399. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210399>
21. Roberts AB, Wakefield LM. The two faces of transforming growth factor beta in carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 Jul 22; 100(15):8621–8623. <https://doi.org/10.1073/pnas.1633291100>
22. Jo M, Thomas KS, Marozkina N, Amin TJ, Silva CM, Parsons SJ, et al. Dynamic assembly of the urokinase-type plasminogen activator signaling receptor complex determines the mitogenic activity of urokinase-type plasminogen activator. *J Biol Chem*. 2005 Apr 29; 280(17):17449–17457. <https://doi.org/10.1074/jbc.M413141200>
23. Santibanez JF. Transforming growth factor-Beta and urokinase-type plasminogen activator: dangerous partners in tumorigenesis-implications in skin cancer. *ISRN Dermatol*. 2013 Jul 18; 2013:597927. <https://doi.org/10.1155/2013/597927>
24. Humbert L, Lebrun J-J. TGF- β inhibits human cutaneous melanoma cell migration and invasion through regulation of the plasminogen activator system. *Cellular Signalling*. 2013 Feb 1; 25(2):490–500. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.10.011>
25. Ramont L, Pasco S, Hornebeck W, Maquart F-X, Monboisse JC. Transforming growth factor-beta1 inhibits tumor growth in a mouse melanoma model by down-regulating the plasminogen activation system. *Exp Cell Res*. 2003 Nov 15; 291(1):1–10. [https://doi.org/10.1016/s0014-4827\(03\)00336-7](https://doi.org/10.1016/s0014-4827(03)00336-7)
26. Xie T, Leung PS. Fibroblast growth factor 21: a regulator of metabolic disease and health span. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2017 May 30; 313(3): E292–E302. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00101.2017>
27. Ables GP, Perrone CE, Orentreich D, Orentreich N. Methionine-restricted C57BL/6J mice are resistant to diet-induced obesity and insulin resistance but have low bone density. *PLoS ONE*. 2012; 7(12): e51357. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051357>
28. Bendall SC, Stewart MH, Menendez P, George D, Vijayaragavan K, Werbowetski-Ogilvie T, et al. IGF and FGF cooperatively establish the regulatory stem cell niche of pluripotent human cells in vitro. *Nature*. 2007 Aug; 448(7157):1015–1021. <https://doi.org/10.1038/nature06027>
29. Ziegler AN, Chidambaram S, Forbes BE, Wood TL, Levison SW. Insulin-like Growth Factor-II(IGF-II) and IGF-II Analogs with Enhanced Insulin Receptor- α Binding Affinity Promote Neural Stem Cell Expansion. *J Biol Chem*. 2014 Feb 21; 289(8):4626–4633. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.537597>
30. Malaguarnera R, Belfiore A. The emerging role of insulin and insulin-like growth factor signaling in cancer stem cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5:10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00010>

References

1. Lamprecht Tratar U, Horvat S, Cemazar M. Transgenic Mouse Models in Cancer Research. *Front Oncol*. 2018; 8:268. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00268>
2. Duffy MJ. The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy. *Curr Pharm Des*. 2004; 10 (1):39–49. <https://doi.org/10.2174/1381612043453559>
3. Frantsiyants EM, Bando vkina VA, Pogorelova YuA, Tkalya LD, Cheryarina ND. The activity of plasminogen activation system components and some factors of neoangiogenesis in the development dynamics of transplantable melanoma B16/F10. *Modern problems of science and education*. 2015; (5):617. (In Russian).
4. Gutierrez LS, Schulman A, Brito-Robinson T, Noria F, Ploplis VA, Castellino FJ. Tumor Development Is Retarded in Mice Lacking the Gene for Urokinase-Type Plasminogen Activator or Its Inhibitor, Plasminogen Activator Inhibitor-1. *Cancer Res*. 2000 Oct 15; 60 (20):5839–5847.
5. Almholt K, Lund LR, Rygaard J, Nielsen BS, Danø K, Rømer J, et al. Reduced metastasis of transgenic mammary cancer in urokinase-deficient mice. *International Journal of Cancer*. 2005; 113 (4):525–532. <https://doi.org/10.1002/ijc.20631>
6. Subramanian R, Gondi CS, Lakka SS, Jutla A, Rao JS. siRNA-mediated simultaneous downregulation of uPA and its receptor inhibits angiogenesis and invasiveness triggering apoptosis in breast cancer cells. *International Journal of Oncology*.

- 2006 Apr 1; 28 (4):831–839. <https://doi.org/10.3892/ijo.28.4.831>
7. Aguirre-Ghiso JA, Liu D, Mignatti A, Kovalski K, Ossowski L. Urokinase Receptor and Fibronectin Regulate the ERKMAPK to p38MAPK Activity Ratios That Determine Carcinoma Cell Proliferation or Dormancy In Vivo. *MBoC*. 2001 Apr 1; 12 (4):863–879. <https://doi.org/10.1091/mbc.12.4.863>
8. Ulisse S, Baldini E, Sorrenti S, D'Armiento M. The urokinase plasminogen activator system: a target for anti-cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets*. 2009 Feb; 9 (1):32–71. <https://doi.org/10.2174/156800909787314002>
9. Chekhonin VP, Shein SA, Korchagina AA, Gurina OI. VEGF in neoplastic angiogenesis. *Annals of the Russian Academy of medical sciences*. 2012; 67 (2):23–34. (In Russian). <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i2.119>
10. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003 Jun; 9 (6):669–676. <https://doi.org/10.1038/nm0603-669>
11. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2008 Dec; 8 (12):915–928. <https://doi.org/10.1038/nrc2536>
12. Santos Bernardes S, de Souza-Neto FP, Pasqual Melo G, Guarnier FA, Marinello PC, Cecchini R, et al. Correlation of TGF- β 1 and oxidative stress in the blood of patients with melanoma: a clue to understanding melanoma progression? *Tumor Biol*. 2016 Aug 1; 37 (8):10753–10761. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-4967-4>
13. Kit OI, Frantsiyants EM, Kotieva IM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, et al. Some mechanisms of increasing malignancy of B16/F10 melanoma in female mice with chronic pain. *Russian Journal of Pain*. 2017; 2 (53):14–20. (In Russian).
14. Zhang J, Sud S, Mizutani K, Gyetko MR, Pienta KJ. Activation of urokinase plasminogen activator and its receptor axis is essential for macrophage infiltration in a prostate cancer mouse model. *Neoplasia*. 2011 Jan; 13 (1):23–30. <https://doi.org/10.1593/neo.10728>
15. Breuss JM, Uhrin P. VEGF-initiated angiogenesis and the uPA/uPAR system. *Cell Adhesion & Migration*. 2012 Nov 17; 6 (6):535–540. <https://doi.org/10.4161/cam.22243>
16. Carmeliet P, Collen D. Transgenic mouse models in angiogenesis and cardiovascular disease. *J Pathol*. 2000 Feb; 190 (3):387–405. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200002\)190:3<387::AID-PATH595>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<387::AID-PATH595>3.0.CO;2-R)
17. Kriegbaum MC, Clausen OPF, Lærum OD, Ploug M. Expression of the Ly6/uPAR-domain proteins C4.4A and Haldisin in non-invasive and invasive skin lesions. *J Histochem Cytochem*. 2015; 63 (2):142–154. <https://doi.org/10.1369/0022155414563107>
18. Shi H, Liu L, Liu L-M, Geng J, Chen L. Inhibition of tumor growth by β -elemene through downregulation of the expression of uPA, uPAR, MMP-2, and MMP-9 in a murine intraocular melanoma model. *Melanoma Res*. 2015 Feb; 25 (1):15–21. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000124>
19. Alexander RA, Prager GW, Mihaly-Bison J, Uhrin P, Sunzenauer S, Binder BR, et al. VEGF-induced endothelial cell migration requires urokinase receptor (uPAR)-dependent integrin redistribution. *Cardiovasc Res*. 2012 Apr 1; 94 (1):125–135. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs017>
20. Hugdahl E, Bachmann IM, Schuster C, Ladstein RG, Akslen LA. Prognostic value of uPAR expression and angiogenesis in primary and metastatic melanoma. *PLOS ONE*. 2019 Jan 14; 14 (1):e0210399. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210399>
21. Roberts AB, Wakefield LM. The two faces of transforming growth factor beta in carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 Jul 22; 100 (15):8621–8623. <https://doi.org/10.1073/pnas.1633291100>
22. Jo M, Thomas KS, Marozkina N, Amin TJ, Silva CM, Parsons SJ, et al. Dynamic assembly of the urokinase-type plasminogen activator signaling receptor complex determines the mitogenic activity of urokinase-type plasminogen activator. *J Biol Chem*. 2005 Apr 29; 280 (17):17449–17457. <https://doi.org/10.1074/jbc.M413141200>
23. Santibanez JF. Transforming growth factor-Beta and urokinase-type plasminogen activator: dangerous partners in tumorigenesis-implications in skin cancer. *ISRN Dermatol*. 2013 Jul 18; 2013:597927. <https://doi.org/10.1155/2013/597927>
24. Humbert L, Lebrun J-J. TGF- β inhibits human cutaneous melanoma cell migration and invasion through regulation of the plasminogen activator system. *Cellular Signalling*. 2013 Feb 1; 25 (2):490–500. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.10.011>
25. Ramont L, Pasco S, Hornebeck W, Maquart F-X, Monboisse JC. Transforming growth factor-beta1 inhibits tumor growth in a mouse melanoma model by down-regulating the plasminogen activation system. *Exp Cell Res*. 2003 Nov 15; 291 (1):1–10. [https://doi.org/10.1016/s0014-4827\(03\)00336-7](https://doi.org/10.1016/s0014-4827(03)00336-7)
26. Xie T, Leung PS. Fibroblast growth factor 21: a regulator of metabolic disease and health span. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2017 May 30; 313 (3):E292–E302. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00101.2017>
27. Ables GP, Perrone CE, Orentreich D, Orentreich N. Methionine-restricted C57BL/6J mice are resistant to diet-induced obesity and insulin resistance but have low bone density. *PLoS ONE*. 2012; 7 (12):e51357. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051357>
28. Bendall SC, Stewart MH, Menendez P, George D, Vijayaragavan K, Werbowetski-Ogilvie T, et al. IGF and FGF cooperatively establish the regulatory stem cell niche of pluripotent human cells in vitro. *Nature*. 2007 Aug; 448 (7157):1015–1021. <https://doi.org/10.1038/nature06027>
29. Ziegler AN, Chidambaram S, Forbes BE, Wood TL, Levison SW. Insulin-like Growth Factor-II (IGF-II) and IGF-II Analogs with Enhanced Insulin Receptor- α Binding Affinity Promote Neural Stem Cell Expansion. *J Biol Chem*. 2014 Feb 21; 289 (8):4626–4633. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.537597>
30. Malaguarnera R, Belfiore A. The emerging role of insulin and insulin-like growth factor signaling in cancer stem cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5:10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00010>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, руководитель 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/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.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/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541

Нескубина Ирина Валерьевна – 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/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531

Бандовкина Валерия Ахтямовна – 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: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641

Трепитак Лидия Константиновна – 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/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248

Сурикова Екатерина Игоревна* – 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: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115

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

Немашкалова Людмила Анатольевна – 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/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652

Лесовая Наталья Сергеевна – младший 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/0000-0001-5686-8659>, SPIN: 6995-9917

Information about authors:

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

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Med.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541

Irina V. Neskubina – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531

Valeriya A. Bandovkina – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641

Lidiya K. Trepitaki – assistant researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248

Ekaterina I. Surikova* – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115

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

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

Natalya S. Lesovaya – junior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5686-8659>, SPIN: 6995-9917

Участие авторов:

Франциянц Е.М. – разработка концепции и дизайна эксперимента, анализ и интерпретация результатов, написание текста, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Каплиева И.В. – анализ и интерпретация результатов, проверка критически важного интеллектуального содержания, научное редактирование.

Нескубина И.В. – проведение эксперимента и обработка материала.

Бандовкина В.А. – анализ и интерпретация результатов.

Трепитак Л.К. – проведение эксперимента, подготовка образцов тканей для исследования.

Сурикова Е.И. – техническое редактирование, оформление библиографии.

Черярина Н.Д. – выполнение ИФА-анализа, статистическая обработка данных.

Немашкалова Л.А. – подготовка образцов тканей для исследования, выполнение ИФА-анализа.

Лесовая Н.С. – проведение эксперимента.

Authors contribution:

Elena M. Frantsiyants – development of the concept and design of the experiment, analysis and interpretation of the results, writing the text, final approval of the manuscript for publication.

Irina V. Kaplieva – analysis and interpretation of results, verification of critical intellectual content, scientific editing.

Irina V. Neskubina – conducting an experiment and processing the material.

Valeriya A. Bandovkina – analysis and interpretation of the results.

Lidiya K. Trepitaki – conducting an experiment, preparing tissue samples for research.

Ekaterina I. Surikova – technical editing, bibliography design.

Natalya D. Cheryarina – performing ELISA analysis, statistical data processing.

Lyudmila A. Nemashkalova – preparation of tissue samples for research, ELISA analysis.

Natalya S. Lesovaya – conducting an experiment.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЧЕТАНИЯ НЕФРОЛИТИАЗА И ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Р.В.Роюк^{1*}, С.К.Яровой^{2,3}, Н.А.Гусева³, Ш.Л.Восканян³, В.В.Роюк⁴, Д.Б.Родин¹

1. ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, 107014, Российская Федерация, г. Москва, ул. Поперечный просек, д. 17
2. НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 105425, Российская Федерация, г. Москва, 3-я Парковая ул., д. 51, стр. 1
3. ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д.Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы», 105425, Российская Федерация, г. Москва, 11-я Парковая ул., д. 32
4. ГБУЗ МО «Красногорская городская больница №1», 143400, Российская Федерация, Московская область, г. Красногорск, ул. Карбышева, д. 4

Резюме

Цель исследования. Проанализировать распространенность и особенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с впервые выявленной мочекаменной болезнью (МКБ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 2311 больных с МКБ, лечившихся в урологических отделениях филиала № 1 ГВКГ им. Н. Н. Бурденко ($n=1487$) и ГБУЗ МО «Красногорская городская больница № 1» ($n=824$) в период с 2009 по 2018 гг. В 67,6% случаев (1562 пациента) диагноз МКБ был установлен впервые при поступлении. Изолированная МКБ была зафиксирована у 676 (43,3%), еще у 154 (9,8%) нефролитиаз сочетался с различными вариантами ССЗ и сахарным диабетом. Из 732 респондентов с МКБ и сопутствующими ССЗ были сформированы 3 группы, в первую (I; $n=363$) из которых были включены пациенты с гипертонической болезнью (ГБ) и артериальной гипертензией (АГ); II группа ($n=79$) состояла из пациентов с изолированной ишемической болезнью сердца (ИБС). В III группу вошли 290 больных, у которых МКБ сочеталась с ГБ+АГ+ИБС. Стадии ГБ и степень выраженности АГ приведены в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2004). Стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН) определяли в соответствии с классификацией NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов). Функциональный класс (ФК) стабильной стенокардии определяли в соответствии с классификацией Канадской ассоциации кардиологов (1970, 1976). Полученные данные анализировали, используя методы описательной статистики.

Результаты. Возраст пациентов в среднем был равен $65,4 \pm 3,27$; 78% общего количества больных составляли мужчины. В экстренном порядке в стационары поступили 30,9% из I группы, 27,6% – из II, и 31,3% – из III группы. В I группе чаще фиксировали ГБ I + АГ I (32,5% случаев) и ГБ II + АГ II (40,2%). Во II группе стенокардия напряжения зафиксирована в 30 (38%) случаях. ХСН имела место у 153 (20,9%) пациентов; чаще всего она встречалась у пациентов III группы – в 102 (35,2%) случаях. В целом по выборке преобладала ХСН I и II степеней – у 88 (12%) и 57 (7,9%) пациентов. Камни в почках были обнаружены у 59,4% пациентов, в мочеточниках – у 30,9%, и в почках, и в мочеточниках – у 9,9%. Доля пациентов с кораловидными камнями почек составила 3,4% от общей выборки. Средние размеры камней в почках пациентов с ХСН – $9,2–11,8$ мм отличались от таковых в общей выборке – $6,9–9,5$ мм.

Заключение. За период наблюдения доля пациентов с впервые выявленной МКБ, осложненной ССЗ, выросла в 1,9 раза (16,7 против 31,7%). Зарегистрированная у 20,9% пациентов ХСН в 19,8% случаев была отнесена к I и II степени. Наличие хронических ССЗ, особенно осложненных ХСН, у пациентов с впервые выявленным нефролитиазом предполагает изменения алгоритмов метафилактики нефролитиаза (режим водной нагрузки, подбор диуретиков и антикоагулянтов).

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, мочекаменная болезнь, хроническая сердечная недостаточность

Оформление ссылки для цитирования статьи

Роюк Р.В., Яровой С.К., Гусева Н.А., Восканян Ш.Л., Роюк В.В., Родин Д.Б. Эпидемиологические аспекты сочетания нефролитиаза и хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(1): 38–47. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-4>

Для корреспонденции

Роюк Руслан Валерьевич – к.м.н., начальник урологического отделения филиала №1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 107014, Российская Федерация, г. Москва, ул. Поперечный просек, д. 17

E-mail: royuk@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8335-030X>

SPIN: 5478-9593

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 30.09.2019, принята к печати 02.02.2020, опубликована 13.03.2020.

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF NEPHROLITHIASIS AND CHRONIC DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM COMBINATION

Ruslan V. Royuk^{1*}, Sergei K. Yarovoy^{2,3}, Nadezhda A. Guseva³, Shushanna L. Voskanyan³, Valerii V. Royuk⁴, Dmitrii B. Rodin¹

1. N.N.Burdenko Academician Main Military Clinical Hospital, 17 Cross-glade str., Moscow 107014, Russian Federation
2. N.A.Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, 51/1 3-ya Parkovaya str., Moscow 105425, Russian Federation
3. City Clinical Hospital. D.D.Pletnev of the Moscow city health Department, 32 11-ya Parkovaya str., Moscow 105425, Russian Federation
4. Krasnogorsk City Hospital No.1, 4 Karbysheva str., Krasnogorsk, Moscow region 143400, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To analyze prevalence and characteristics of the cardiovascular diseases (CVD) in patients with urolithiasis, revealed for the first time

Materials and methods. In a period between 2009 and 2018, was made a retrospective analysis of medical histories of 2311 patients with urolithiasis, which were treated in the urology departments of the branch No. 1 of the MCHG named after N. N. Burdenko ($n=1487$) and GBUZ MO Krasnogorsk City Hospital No. 1 ($n=824$). In 67,6% of the cases (1562 patients) the diagnosis of urolithiasis was diagnosed for the first time on admission. Isolated urolithiasis was recorded in 676 cases (43,3%), in other 154 cases (9,8%) nephrolithiasis was combined with different variants of cardiovascular diseases (CVD) and diabetes. From 732 respondents with urolithiasis and associated cardiovascular diseases (CVD), were formed 3 groups, in the first group (I) were included patients ($n=363$) with hypertension and arterial hypertension: the second group (II; $n=79$) was formed from patients with isolated coronary heart disease. In the third group (III) were included 290 patients which had urolithiasis combined with hypertension, arterial hypertension and coronary heart disease. The stages of hypertension and degree of expression of arterial hypertension were given according to the recommendations of Russian science society of cardiology (2004). Stages of congestive heart failure were defined according to c NYHA (New York Heart Association) classification. Functional class of stable angina was defined according to Canadian Cardiovascular Society classification (1970,1976). The obtained data was analyzed using descriptive statistics methods.

Results. Average age of patients was $65,4 \pm 3,27$; 78% of the patients were men. On an emergency basis were hospitalized 30,9% from group I, 27,6% from group 2, and 31,3% from group III. In group I more often were recorded hypertension I + arterial hypertension I (32,5%) and hypertension II + arterial hypertension II (40,2%). In group II effort angina was recorded in 30 cases (38%). Congestive heart failure occurred among 153 patients (20,9%); most often it occurred among patients from III – in 102 cases (35,2%). In the whole sample, congestive heart failure of I and II degrees prevailed – in 88 (12%) and 57 (7,9%) patients. Kidney stones were found in 59,4% of patients, in the ureters – in 30,9% of patients, in kidneys and in the ureters – in 9,9% of patients. Share of the patients with kidney stones in the shape of corals is 3,4% of the whole sample. Average sizes of kidney stones of the patients with congestive heart failure are 9,2–11,8 mm which is different from the sizes in whole sample – 6,9–9,5 mm.

Conclusion. During the observation period, share of the patients with first time revealed urolithiasis, complicated with the cardiovascular diseases (CVD) increased in 1,9 times (16,7 versus 31,7%). Congestive heart failure, which was registered in 20,9% of patients, was charged with I and II degrees. The presence chronic cardiovascular diseases (CVD), especially complicated by congestive heart failure in patients with first time revealed nephrolithiasis, implies changes in the algorithms of metaphylactic of nephrolithiasis (regime of water loads, selection of diuretics and anticoagulants).

Keywords:

arterial hypertension, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, urolithiasis, congestive heart failure

For citation

Royuk R.V., Yarovoy S.K., Guseva N.A., Voskanyan Sh.L., Royuk V.V., Rodin D.B. Epidemiological aspects of nephrolithiasis and chronic diseases of the cardiovascular system combination. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(1): 38-47. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-4>

For correspondence

Ruslan V. Royuk – Cand. Sci. (Med.), head of the urological department of branch No. 1 N.N.Burdenko Academician Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation
Address: 17 Cross-glade street, Moscow 107014, Russian Federation
E-mail: royuk@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8335-030X>
SPIN: 5478-9593

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Submitted 30.09.2019, accepted for publication 02.02.2020, published 13.03.2020.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Мочекаменная болезнь (МКБ) представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний почек и мочевых путей. Согласно литературным данным, в мире нефролитиазом страдают от 1 до 3% населения; при этом 12% мужчин и 5% женщин хотя бы раз в течение жизни перенесли почечную колику, как правило, связанную с МКБ [1–3].

Многие авторы отмечают, что пациенты, страдающие МКБ, имеют сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), среди которых наиболее часто встречаются гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [2–6].

В настоящее время накоплена информация, подтверждающая взаимосвязи между МКБ и атеросклерозом. По данным S. Akoudad et al. (2010), у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом повышен уровень триглицеридов в крови (по сравнению со здоровыми лицами) [2]. В 2015 г. A. Fabris et al. доказали, что у больных с идиопатическим кальциевым нефролитиазом (по сути, с самой частой формой МКБ. – Прим. авт.) плотность сосудистой стенки была значительно выше, чем у респондентов контрольной группы с интактными почками [4]. В свою очередь, исследователи из Японии доказали связь повышения плотности сосудистой стенки и риска развития раннего атеросклероза [5].

L. Shavit et al. (2015) при обследовании 111 пациентов установили, что при кальциево-оксалатном нефролитиазе значительно повышаются как риск развития кальцификации аорты, так и степень ее выраженности [6]. В работе R. S. Hsi et al. (2016) было отмечено, что у респондентов с рецидивирующим течением МКБ количество кальциевых бляшек на стенках коронарных сосудов было выше, чем у пациентов с безрецидивной формой нефролитиаза [7].

По данным других исследователей, существует патогенетическая связь нефролитиаза не только с атеросклерозом, но и с ГБ, ожирением, метаболи-

ческим синдромом, инфарктом миокарда, инсультом. Этот факт можно объяснить тем, что основу подавляющего большинства хронических поражений сердечно-сосудистой системы составляет прогрессирующий атеросклероз.

В ходе крупномасштабного канадского исследования, в котором участвовали 3 195 452 человек в возрасте старше 18 лет, было установлено, что у пациентов с МКБ риск развития острого инфаркта миокарда и инсульта выше по сравнению с респондентами, которые не страдали нефролитиазом. Аналогичные результаты получили и исследователи из Франции, считающие, что «... МКБ относится к раннему маркеру развития ССЗ» [8, 9].

В работе S. K. Lin et al. (2017) было показано, что проведение противорецидивного лечения МКБ, рекомендованного Европейской ассоциацией урологов, приводит к снижению риска развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с нефролитиазом, что может быть связано с наличием общих патогенетических звеньев (свободные радикалы, формирующиеся при окислительном стрессе) в развитии МКБ, атеросклероза, ГБ, инфаркта миокарда и других неинфекционных заболеваний [10–15].

Отечественное экспериментальное исследование обнаружило прямую связь между оксалатным нефролитиазом у крыс и активацией свободного радикального окисления [16].

Общепризнанным является факт активизации процесса воспаления в интима сосудов, способствующего повреждению эндотелия последних вследствие перекисной модификации липопротеидов низкой плотности, которые способны индуцировать синтез цитокинов, увеличивая проницаемость эндотелия и накопление упомянутых ранее белков в подэндотелиальном слое [17, 18]. Взаимосвязь клинических и патогенетических проявлений ГБ с предикторами риска развития МКБ подтверждают результаты, полученные другими исследователями [19–21].

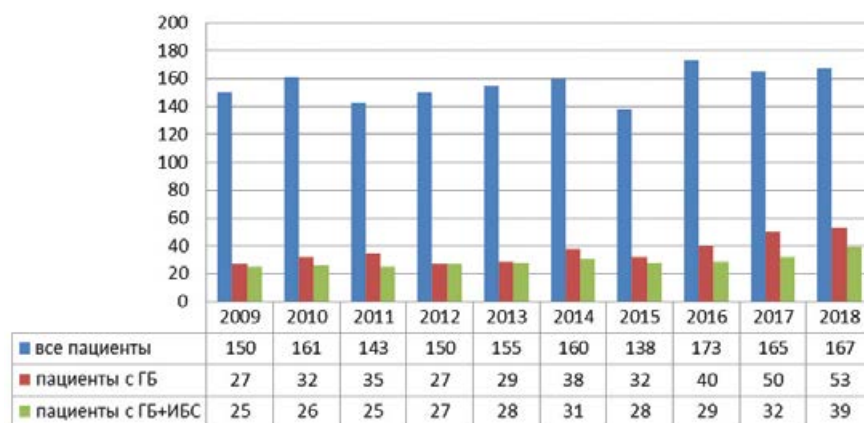


Рис. 1. Динамика количества обращений за стационарной урологической помощью пациентов с сопутствующей патологией, в том числе с гипертонической болезнью.

Fig. 1. Quantity dynamics of requests for inpatient urological care in patients with comorbidities, including HD.

Вместе с тем литературные данные указывают лишь на наличие взаимосвязи в целом между хроническими ССЗ, прежде всего ГБ и ИБС, – и нефролитиазом.

Цель исследования: изучение частоты обращений пациентов с МКБ в урологические стационары и динамики этого показателя за 10 лет, а также распространенности и структуры заболеваний сердечно-сосудистой системы с учетом их стадий, степени тяжести и функционального класса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Произведен ретроспективный анализ медицинской документации 2311 больных, проходивших лечение в урологических отделениях филиала № 1 Федерального государственного бюджетного учреждения (ФГБУ) «Главный военный клинический госпиталь (ГВКГ) им. Н. Н. Бурденко» Министерства обороны (МО) РФ ($n=1487$) и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения (ГБУЗ) Московской области «Красногорская городская больница № 1» ($n=824$), с МКБ и сопутствующими ССЗ в период с 2009 по 2018 гг.

В 67,6% случаев (1562 пациента) диагноз МКБ был установлен впервые при поступлении. Из них у 676 (43,3%) была зафиксирована изолированная МКБ, а у 154 (9,8%) нефролитиаз сочетался с различными вариантами ССЗ и сахарным диабетом.

Критерии включения в исследование:

- сочетание МКБ и ИБС (любая форма);
- сочетание МКБ и ГБ (любая стадия);
- сочетание МКБ, ИБС и ГБ.

Критерии исключения из исследования:

- возраст <18 лет;

- симптоматический нефролитиаз (гиперпаратиреоз, канальцевые дисфункции любой этиологии, псориаз, хроническая гемолитическая анемия и др.);
- иммунодефицитные состояния (декомпенсированный сахарный диабет, злокачественные новообразования любой локализации, иммуносупрессивная терапия);
- сопутствующие хронические инфекционные процессы другой локализации в стадии обострения;
- тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 40 мл/мин);
- печеночная недостаточность;
- заболевания щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз);
- сочетание ССЗ с любой формой сахарного диабета.

В формулировках терапевтических диагнозов присутствовали и ГБ, и – как синдром – степень выраженности артериальной гипертензии (АГ), поскольку не в каждом случае стойко повышенный уровень артериального давления является проявлением ГБ, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями почек (в нашем исследовании – нефролитиазом).

Стадии ГБ и степень выраженности АГ приведены в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2004).

Стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН) определяли в соответствии с классификацией NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов).

Функциональный класс (ФК) стабильной стенокардии определяли в соответствии с классификацией Канадской ассоциации кардиологов (1970, 1976).

Из 732 респондентов с МКБ и сопутствующими ССЗ были сформированы 3 группы: I ($n=363$), в которую были включены пациенты с ГБ и артериальной гипертензией (АГ); II группа ($n=79$) состояла из пациентов с изолированной ИБС. В III группу вошли 290 больных, у которых МКБ сочеталась с ГБ + АГ и ИБС.

Полученные данные анализировали, используя методы описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст пациентов, включенных в исследование, в среднем был равен $65,4 \pm 3,27$ года, и варьировал от 32 до 89 лет; 78% общего количества больных составляли мужчины (средний возраст – $62,7 \pm 3,14$ года).

Средний возраст больных в I группе составил $58 \pm 2,95$, во II – $65 \pm 3,3$, и в III – $67 \pm 4,7$ года.

По экстренным показаниям госпитализированы в стационары 112 (30,8%) пациентов из I группы, 22 (27,8%) – из II и 91 (31,3%) – из III группы.

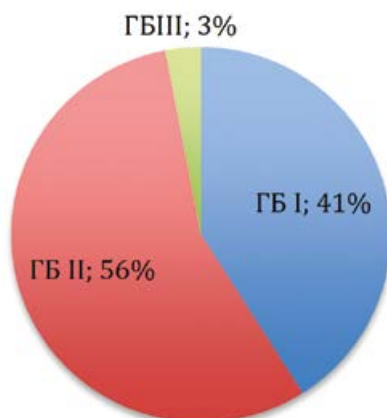


Рис. 2. Распределение пациентов I группы ($n=363$) по стадиям гипертонической болезни.

Fig. 2. Distribution of patients in the 1st group ($n=363$) by stages of hypertension.

Абсолютное число обращений за стационарной урологической помощью пациентов с впервые выявленным нефролитиазом (без уточнения формы), сочетающимся с ГБ и с ГБ + ИБС (без уточнения стадий), за 10-летний период (2009–2018 гг.) представлено на рисунке 1.

Как видно из рисунка 1, после 2013 г. имеет место заметный рост числа пациентов с ГБ + ИБС: 25 (16,7%) в 2009 г. против 53 (31,7%) в 2018 г. Распре-

деление пациентов I группы по стадиям ГБ представлено на рисунке 2.

Как видно из рисунка 2, в I группе преобладали пациенты с ГБ II стадии.

Распределение пациентов I группы по стадиям ГБ и степени выраженности АГ представлено в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, наиболее часто в этой группе встречались сочетания ГБ I + АГ I (32,5% случаев) и ГБ II + АГ II (40,2%).

Таблица 1. Распределение пациентов I группы (n=363) по стадиям гипертонической болезни и степени выраженности артериальной гипертензии

Table 1. Distribution of patients in the 1st group (n=363) by stages of hypertension and severity of hypertension

Стадии гипертонической болезни, в том числе / Stages of hypertension diseases, including	Степень выраженности артериальной гипертензии, в том числе / Severity of arterial hypertension, including			Всего / Total of
	I	II	III	
I	118	29	4	151
II	22	146	34	202
III	1	4	5	10
Итого / Total of	141	179	43	363

Таблица 2. Распределение пациентов III группы (n=290) в зависимости от стадий гипертонической болезни и стенокардии напряжения

Table 2. Distribution of patients in the 3rd group (n=290), depending on the stages of hypertension and angina

Ишемическая болезнь сердца, в том числе / ischemic heart disease, including:	Стадии гипертонической болезни, в том числе / Stages of hypertension diseases, including			Всего / Total of
	I	II	III	
Без стенокардии напряжения / without angina	19	113	10	142
Со стенокардией напряжения, в том числе / With angina, including:	12	106	30	148
Функциональный класс I / Functional class I	5	34	3	42
Функциональный класс II / Functional class II	7	69	23	99
Функциональный класс III / Functional class III	–	3	4	7
Итого / Total of	31	219	40	290

Таблица 3. Распределение пациентов, включенных в исследование (n=732), по стадиям хронической сердечной недостаточности

Table 3. Distribution of patients included in the study (n=732) by stages of chronic heart failure

Хроническая сердечная недостаточность, стадии, в том числе / Chronic heart failure, stages, including:	Группы пациентов, в том числе / Patient groups, including:			Всего / Total of
	I (n=363)	II (n=79)	III (n=290)	
I	14	13	61	88
II	9	7	41	57
III	1	–	7	8
Итого / Total of	24	20	109	153

Из 79 пациентов II группы стенокардия напряжения зафиксирована в 30 (38%) случаях; у остальных 40 (62%) больных в диагнозах присутствовали такие формулировки, как постинфарктный кардиосклероз и нарушения ритма (суправентрикулярная, желудочковая экстрасистолия, мерцательная аритмия).

ФК I стенокардии напряжения был зарегистрирован у 6 (20%) пациентов II группы, а ФК II – у 24 (80%).

Наиболее пристального внимания, с нашей точки зрения, заслуживает III группа (n=290) пациентов с «классическим» сочетанием нозологий у пожилого пациента урологического отделения – МКБ + ИБС + ГБ. У 148 (51%) пациентов этой группы была зафиксирована стабильная стенокардия. Более детальное распределение пациентов в этой группе, учитывающее и стадии ГБ, и ФК стенокардии напряжения, представлено в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, наиболее часто встречались сочетания: ГБ II + ИБС без стенокардии – в 39,0% случаев; ГБ II + стенокардия ФК II – 23,8%, а также ГБ II + стенокардия ФК I – 11,7%.

ХСН – закономерное осложнение хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы. В нашем

исследовании она была зарегистрирована у 153 (20,9%) пациентов. Распределение этого осложнения по группам и стадиям представлено в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, наиболее часто это осложнение встречалось у пациентов III группы – в 102 (35,2%) случаях. В целом по выборке преобладала ХСН I и II степеней – у 88 (12%) и 57 (7,9%) пациентов. В общей выборке средние размеры камней в почках варьировали от 6,9 до 9,5 мм, в мочеточниках – от 7,2 до 8,2 мм; у пациентов с ХСН эти показатели составили для почек соответственно 9,2–11,8, для мочеточников – 7,25–8,1. Локализация камней по группам в общей выборке представлена в таблице 4, а у пациентов с ХСН – в таблице 5.

Как видно из таблицы 4, у 59,4% пациентов были обнаружены камни в почках, у 30,9% – в мочеточниках. Значительно реже встречались камни и в почках, и в мочеточниках – в 9,9% случаев.

Доля пациентов с коралловидными камнями почек составила 3,4% от общей выборки.

Как видно из таблицы 5, у пациентов с ХСН камни в почках зарегистрированы в 94 (61,4%), в мочеточниках – в 48 (31,4%), а и в почках, и в мочеточниках – в 11 (7,2%) случаях.

Таблица 4. Локализация камней у пациентов, включенных в исследование (n=732)
Table 4. Localization of stones in patients included in the study (n=732)

Расположение камней, в том числе / Localization of stones, including:	Группы пациентов, в том числе / Patient groups, including:			Всего / Total of
	I (n=363)	II (n=79)	III (n=290)	
В почках, в том числе: Коралловидные / In kidneys, including: coral alike	220 3	53 2	162 20	435 25
В мочеточниках / In the ureters	104	17	105	226
И в почках, и в мочеточниках / Both, in kidneys and ureters	39	9	23	71
Итого / Total of	363	79	290	732

Таблица 5. Локализация камней у пациентов (n=153), сердечно-сосудистые заболевания у которых были осложнены хронической сердечной недостаточностью
Table 5. Localization of stones in patients (n=153) whose cardiovascular diseases were complicated by chronic heart failure

Расположение камней, в том числе / Localization of stones, including:	Группы пациентов, в том числе / Patient groups, including:			Всего / Total of
	I (n=24)	II (n=20)	III (n=109)	
В почках, в том числе: Коралловидные / In kidneys, including: coral alike	17 2	13 1	64 4	94 7
В мочеточниках / In the ureters	4	7	37	48
И в почках, и в мочеточниках / Both, in kidneys and ureters	3	–	8	11
Итого / Total of	24	20	109	153

Коралловидные камни встречались редко, однако их доля в группе пациентов с ХСН составила 4,6% против 3,4% в общей когорте – то есть в 1,35 раза чаще.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентов с сочетанием МКБ и хронических ССЗ много как в абсолютном измерении, так и в относительном: в нашем исследовании в два урологических стационара ежегодно в течение 10 лет госпитализировали от 138 до 173 пациентов; доля этих пациентов в структуре урологической помощи также существенна – практически каждый четвертый пациент. То есть каждый практикующий уролог неминуемо, не реже одного раза в месяц, встречается с больными этой группы; именно этот факт предполагает актуальность изучаемой проблемы.

Рост после 2013 г. в 1,9 раза доли этих пациентов (16,7% в 2009 г. против 31,7% в 2018 г.) в структуре урологической помощи, возможно, связан с увеличением доступности малоинвазивных кардиологических вмешательств (стентирование коронарных сосудов). Ранее пациентов с осложненными нарушениями кровообращения ССЗ (особенно с ГБ и ИБС) не госпитализировали в урологические стационары для планового хирургического лечения МКБ вследствие крайне высоких рисков как самого оперативного вмешательства, так и анестезиологического пособия.

Анализ распределения пациентов с нефролитиазом по стадиям ГБ и АГ показал нецелесообразность разделения обоих состояний, так как расхождения между ними встречаются сравнительно редко. У подавляющего большинства пациентов (72,7%) имели место два сочетания: ГБ I + АГ I (32,5% случаев) или ГБ II + АГ II (40,2%). Таким образом, можно заключить следующее: нечасто встречающаяся симптоматическая АГ, в том числе связанная с хроническими заболеваниями почек, на общей эпидемиологической картине отражается слабо.

Также следует акцентировать внимание на редко встречающихся в нашем исследовании ГБ III в сочетании с АГ (суммарно менее 10%); для пациентов этой группы характерны выраженные органические изменения внутренних органов, в том числе – почек (нефроангиосклероз).

Стенокардия напряжения у пациентов, страдающих нефролитиазом, в целом напоминает ситуацию с АГ: наиболее часто фиксировали ее II ФК.

Несколько удивляют как значительная доля ИБС, так и малая частота стенокардии ФК I (стенокардия при высоких нагрузках), но, по-видимому, эти показатели есть следствие недостаточности диагностики.

Вместе с тем редкость стенокардии III ФК вполне ожидаема: пациентов этой группы целесообразно гос-

питализировать в урологическую клинику только в самых экстренных ситуациях и проводить им минимально травматичные манипуляции – стентирование мочеточника при его острой обтурации конкрементом и др.

ХСН в нашем исследовании зафиксирована в 153 (20,9%) случаях – практически у каждого 4-го пациента с ИБС и у каждого 3-го – при сочетании МКБ + ГБ + ИБС. Как правило, для пациентов с нефролитиазом, обращающихся за стационарной урологической помощью, ХСН должна быть малохарактерна, особенно при выраженной недостаточности кровообращения с низкой фракцией выброса, распространенными отеками и др.

Высокие риски оперативного вмешательства и анестезиологического пособия, сопряженные с ХСН, значительно затрудняют проведение не только сравнительно крупных и травматичных операций на почках (перкутанная нефролитотомия), но и дистанционную ударно-волновую литотрипсию.

В целом по выборке ХСН I и II степеней имела место в 145 (19,8%) случаях, то есть преобладали пациенты с практически «компенсированной» недостаточностью кровообращения.

Тем не менее необходимо самое внимательное изучение в дальнейшем именно этой группы пациентов, по следующим причинам:

- ХСН (ее развитие/усиление) является основным «терапевтическим» лимитирующим фактором при выборе тактики хирургического лечения нефролитиаза у пожилых пациентов;
- для пациентов с ХСН характерна тенденция к олигурии с высокой плотностью мочи, что считается отягчающим фактором при любой форме нефролитиаза;
- коралловидные камни у пациентов этой группы встречались в 1,35 раза чаще, чем в общей выборке (4,6 против 3,4%), а пациентов с камнями и в почках, и в мочеточниках было в 1,375 раза меньше (7,2 против 9,9%).

Из перечисленного следует, что наличие ХСН должно значительно влиять на алгоритмы метафилактики нефролитиаза: режим водной нагрузки, учет (и, возможно – смена) назначенных кардиологами мочегонных препаратов и антикоагулянтов. Как пример, можно привести классическую рекомендацию увеличения водной нагрузки: у пациентов с ХСН это назначение с большой вероятностью спровоцирует декомпенсацию сердечной недостаточности, а не усиленный диурез. Но об этом в следующих публикациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За период 10-летнего наблюдения доля пациентов с первично выявленной МКБ, осложненной ССЗ, выросла в 1,9 раза (16,7 против 31,7%).

У 72,7% пациентов с ССЗ имели место два сочетания: ГБ I + АГ I (32,5% случаев) или ГБ II + АГ II (40,2%).

ХСН (закономерное осложнение хронических ССЗ) была зарегистрирована у 153 (20,9%) пациентов. В целом по выборке преобладали пациенты с практически «компенсированной» недостаточностью кровообращения – ХСН I и II степени имела место в 145 (19,8%) случаев.

Коралловидные камни у пациентов с ХСН встречались в 1,35 раза чаще, чем в общей выборке

(4,6 против 3,4%), а больных с камнями и в почках, и в мочеточниках было в 1,375 раза меньше (7,2 против 9,9%).

Наличие хронических ССЗ, особенно осложненных ХСН, у пациентов с впервые выявленной МКБ предполагает изменение алгоритмов метафилактики нефролитиаза (режим водной нагрузки, индивидуальный подбор принимаемых пациентами диуретиков и антикоагулянтов).

Список литературы

1. Борисов В. В., Дзеранов Н. К. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников. М., 2011, 88 с.
2. Akoudad S, Szklo M, McAdams MA, Fulop T, Anderson CAM, Coresh J, et al. Correlates of kidney stone disease differ by race in a multi-ethnic middle-aged population: The ARIC study. *Preventive Medicine*. 2010 Nov 1; 51(5):416–420. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2010.08.011>
3. Аронов Д. М., Арабидзе Г. Г., Ахмеджанов Н. М., Балахонova Т. В., Бойцов С. А., Бубнова М. Г. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). *Российский кардиологический журнал*. 2012; 17(4 S1):2–32.
4. Fabris A, Ferraro PM, Comellato G, Caletti C, Fantin F, Zaza G, et al. The relationship between calcium kidney stones, arterial stiffness and bone density: unraveling the stone-bone-vessel liaison. *J Nephrol*. 2015 Oct; 28(5):549–555. <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0146-0>
5. Nakashima Y, Wight TN, Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. *Cardiovasc Res*. 2008 Jul 1; 79(1):14–23. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn099>
6. Shavit L, Girfoglio D, Vijay V, Goldsmith D, Ferraro PM, Mochhala SH, et al. Vascular calcification and bone mineral density in recurrent kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Feb 6; 10(2):278–285. <https://doi.org/10.2215/CJN.06030614>
7. Hsi RS, Spieker AJ, Stoller ML, Jacobs DR, Reiner AP, McClelland RL, et al. Coronary Artery Calcium Score and Association with Recurrent Nephrolithiasis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of Urology*. 2016 Apr 1; 195(4 Part 1):971–976. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.10.001>
8. Mackness MI, Durrington PN, Ayub A, Mackness B. Low serum paraoxonase: a risk factor for atherosclerotic disease? *Chem Biol Interact*. 1999 May 14; 119–120:389–397. [https://doi.org/10.1016/S0009-2797\(99\)00050-2](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(99)00050-2)
9. Aviram M. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins – paraoxonases protect against atherosclerosis and diabetes development. *Curr Opin Lipidol*. 2012 Apr; 23(2):169–171. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283513594>
10. Atar A, Gedikbasi A, Sonmezay E, Kiraz ZK, Abbasoglu S, Tasci AI, et al. Serum paraoxonase-1 gene polymorphism and enzyme activity in patients with urolithiasis. *Renal Failure*. 2016 Mar 15; 38(3):378–382. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1136872>
11. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Samuel S, Klarenbach SW, et al. Kidney stones and cardiovascular events: a cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Mar; 9(3):506–512. <https://doi.org/10.2215/CJN.04960513>
12. Hernandez T, Bonny O. [Kidney stone as a cardiovascular risk marker]. *Rev Med Suisse*. 2014 Sep 10; 10(441):1656–1660.
13. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petřík A, et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol*. 2015 Apr; 67(4):750–763. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.029>
14. Lin S-K, Liu J-M, Chang Y-H, Ting Y-T, Pang S-T, Hsu R-J, et al. Increased risk of endotracheal intubation and heart failure following acute myocardial infarction in patients with urolithiasis: a nationwide population-based study. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 13:245–253. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S123702>
15. Taylor ER, Stoller ML. Vascular theory of the formation of Randall plaques. *Urolithiasis*. 2015 Jan; 43 Suppl 1:41–45. <https://doi.org/10.1007/s00240-014-0718-4>
16. Лиходед В. Г., Бондаренко В. М., Гинцбург А. Л. Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атерогенеза. *Российский кардиологический журнал*. 2010; 15(2):92–96.
17. Воробьева Е. Н., Симонова Г. И., Воробьев Р. И., Лещенко И. Ж. Свободно-радикальное окисление и атеросклероз. *Атеросклероз*. 2010; 6(2):20–27.
18. Ахминеева А. Х. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности: Диссертация д. м. н. Астрахань, 2015.
19. Просяников М. Ю., Анохин Н. В., Голованов С. А., Кирпатовский В. И., Сивков А. В., Константинова О. В. и др. Мочекаменная болезнь и сердечно-сосудистые заболевания: только статистическая связь или общность патогенетических механизмов? *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018;(3):34–41.
20. Батько А. Б. Артериальная гипертензия и мочекаменная болезнь: патогенетические параллели. *Terra Medica*. 2013; 1(71):44–48.
21. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019; 16(1):6–31. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>

References

1. Borisov VV, Dzeranov NK. Urolithiasis disease. Therapy of patients with kidney and ureter stones. M., 2011, 88 p. (In Russian).
2. Akoudad S, Szklo M, McAdams MA, Fulop T, Anderson CAM, Coresh J, et al. Correlates of kidney stone disease differ by race in a multi-ethnic middle-aged population: The ARIC study. *Preventive Medicine*. 2010 Nov 1; 51 (5):416–420. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2010.08.011>
3. Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, Balakhonova TV, Boitsov SA, Bubnova MG, et al. Diagnostics and correction of disorders of lipid metabolism for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations (v revision). *Russian Journal of Cardiology*. 2012; 17 (4 S1):2–32. (In Russian).
4. Fabris A, Ferraro PM, Comellato G, Caletti C, Fantin F, Zaza G, et al. The relationship between calcium kidney stones, arterial stiffness and bone density: unraveling the stone-bone-vessel liaison. *J Nephrol*. 2015 Oct; 28 (5):549–555. <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0146-0>
5. Nakashima Y, Wight TN, Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. *Cardiovasc Res*. 2008 Jul 1; 79 (1):14–23. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn099>
6. Shavit L, Girfoglio D, Vijay V, Goldsmith D, Ferraro PM, Mochhala SH, et al. Vascular calcification and bone mineral density in recurrent kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Feb 6; 10 (2):278–285. <https://doi.org/10.2215/CJN.06030614>
7. Hsi RS, Spieker AJ, Stoller ML, Jacobs DR, Reiner AP, McClelland RL, et al. Coronary Artery Calcium Score and Association with Recurrent Nephrolithiasis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of Urology*. 2016 Apr 1; 195 (4 Part 1):971–976. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.10.001>
8. Mackness MI, Durrington PN, Ayub A, Mackness B. Low serum paraoxonase: a risk factor for atherosclerotic disease? *Chem Biol Interact*. 1999 May 14; 119–120:389–397. [https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(99\)00050-2](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(99)00050-2)
9. Aviram M. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins – paraoxonases protect against atherosclerosis and diabetes development. *Curr Opin Lipidol*. 2012 Apr; 23 (2):169–171. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283513594>
10. Atar A, Gedikbasi A, Sonmezay E, Kiraz ZK, Abbasoglu S, Tasci AI, et al. Serum paraoxonase-1 gene polymorphism and enzyme activity in patients with urolithiasis. *Renal Failure*. 2016 Mar 15; 38 (3):378–382. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1136872>
11. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Samuel S, Klarenbach SW, et al. Kidney stones and cardiovascular events: a cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Mar; 9 (3):506–512. <https://doi.org/10.2215/CJN.04960513>
12. Hernandez T, Bonny O. [Kidney stone as a cardiovascular risk marker]. *Rev Med Suisse*. 2014 Sep 10; 10 (441):1656–1660.
13. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petřík A, et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol*. 2015 Apr; 67 (4):750–763. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.029>
14. Lin S-K, Liu J-M, Chang Y-H, Ting Y-T, Pang S-T, Hsu R-J, et al. Increased risk of endotracheal intubation and heart failure following acute myocardial infarction in patients with urolithiasis: a nationwide population-based study. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 13:245–253. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S123702>
15. Taylor ER, Stoller ML. Vascular theory of the formation of Randall plaques. *Urolithiasis*. 2015 Jan; 43 Suppl 1:41–45. <https://doi.org/10.1007/s00240-014-0718-4>
16. Likhoded VG, Bondarenko VM, Gintsburg AL. Exogenous and endogenous factors in atherosclerosis pathogenesis. Receptor theory of atherogenesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2010; 15 (2):92–96. (In Russian).
17. Vorob'eva EN, Simonova GI, Vorob'ev RI, Leshchenko IZh. Free-radical oxidation and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010; 6 (2):20–27. (In Russian).
18. Akhmineeva, A.Kh. Endothelial dysfunction and oxidative stress in the development of respiratory-cardiac comorbidity: the Dissertation of the doctor of medical sciences Astrakhan, 2015. (In Russian).
19. Prosyannikov MYu, Anokhin NV, Golovanov SA, Kirpatovskii VI, Sivkov AV, Konstantinova OV, et al. Urolithiasis and cardiovascular diseases: only a statistical link or a common pathogenetic mechanism? *Experimental and Clinical Urology*. 2018; (3):34–41. (In Russian).
20. Bat'ko AB. Hypertension and urolithiasis: pathogenetic parallels. *Terra Medica*. 2013; 1 (71):44–48. (In Russian).
21. Chazova IE, Zhernakova YuV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1):6–31. (In Russian). <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>

Информация об авторах:

Роук Руслан Валерьевич* – к.м.н., начальник урологического отделения филиала №1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8335-030X>, SPIN: 5478-9593

Яровой Сергей Константинович – д.м.н., главный научный сотрудник, врач клинический фармаколог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация, врач-клинический фармаколог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д.Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4543-1480>, SPIN: 2848-7750

Гусева Надежда Андреевна – заведующая терапевтическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д.Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Российская Федерация.

Восканян Шушанна Левоньевна – врач-эпидемиолог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д.Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Российская Федерация. SPIN: 5585-7630

Роюк Валерий Валериевич – к.м.н., врач-методист ГБУЗ МО «Красногорская городская больница №1», г. Красногорск, Российская Федерация. SPIN: 7535-4008

Родин Дмитрий Борисович – начальник урологического центра филиала №1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация.

Information about authors:

Rusan V. Royuk* – Cand. Sci. (Med.), head of the urological department of branch No. 1 N.N.Burdenko Academician Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8335-030X>, SPIN: 5478-9593

Sergei K. Yarovoy – Dr. Sci. (Med.), chief scientific officer, a physician and clinical pharmacologist N.A.Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation, physician-clinical pharmacologist City Clinical Hospital. D.D.Pletnev of the Moscow city health Department, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4543-1480>, SPIN: 2848-7750

Nadezhda A. Guseva – head of the therapeutic department City Clinical Hospital. D.D.Pletnev of the Moscow city health Department, Moscow, Russian Federation.

Shushanna L. Voskanyan – physician epidemiologist City Clinical Hospital. D.D.Pletnev of the Moscow city health Department, Moscow, Russian Federation. SPIN: 5585-7630

Valerii V. Royuk – Cand. Sci. (Med.), physician-methodist Krasnogorsk city hospital No. 1, Krasnogorsk, Russian Federation. SPIN: 7535-4008

Dmitrii B. Rodin – head of the urological center of branch No. 1 N.N.Burdenko Academician Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation.

Участие авторов:

Роюк Р.В., Яровой С.К., Гусева Н.А., Восканян Ш.Л., Роюк В.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала.

Яровой С.К., Роюк Р.В., Восканян Ш.Л. – научное редактирование.

Роюк Р.В., Гусева Н.А., Восканян Ш.Л., Роюк В.В. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Роюк Р.В., Гусева Н.А., Восканян Ш.Л., Роюк В.В., Родин Д.Б. – сбор, анализ и интерпретация данных, ассистенция на операциях, подготовка статьи.

Authors contribution:

Royuk R.V., Yarovoy S.K., Guseva N.A., Voskanyan Sh.L., Royuk V.V. – research concept and design, text writing, material processing.

Yarovoy S.K., Royuk R.V., Voskanyan Sh.L. – scientific editing.

Royuk R.V., Guseva N.A., Voskanyan Sh.L., Royuk V.V. – technical editing, bibliography, illustrations.

Royuk R.V., Guseva N.A., Voskanyan Sh.L., Royuk V.V., Rodin D.B. – collection, analysis and interpretation of data, assistant operations, preparation of articles.



ПАРАУРЕТРАЛЬНЫЕ КИСТЫ У ЖЕНЩИН. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ

А.А.Костин^{1,2}, Л.В.Шаплыгин², Н.Г.Кульченко^{2*}, А.Мансур², И.С.Шульпина²

1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249035, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
2. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Парауретральные кисты встречаются у 1–6% женщин в возрасте от 20 до 60 лет. В большинстве случаев клиническое течение парауретральных кист бессимптомное, поэтому их диагностика может вызывать затруднения. Женщины с парауретральными кистами могут предъявлять жалобы на боль, диспареунию, нарушение мочеиспускания. Размер кисты более 2 см оказывает влияние на качество жизни пациентки и чаще всего провоцирует симптомы нижних мочевыводящих путей, в том числе признаки обструкции. Парауретральные кисты необходимо дифференцировать с другими образованиями промежности. В этой статье представлен обзор литературы об этиологии, клиническом течении и диагностике парауретральных кист. Также освещены основные моменты дифференциальной диагностики парауретральной кисты с дивертикулом уретры, аденокарциномой. Учитывая особенность анатомического расположения парауретральных кист и специфику их лечения, данная проблема принимает междисциплинарный характер и требует внимания таких специалистов, как уролог, гинеколог, хирург.

Ключевые слова:

парауретральная киста, диагностика, ультразвуковое исследование, МРТ, дивертикул уретры, аденокарцинома

Оформление ссылки для цитирования статьи

Костин А.А., Шаплыгин Л.В., Кульченко Н.Г., Мансур А., Шульпина И.С. Парауретральные кисты у женщин. Особенности диагностики. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(1): 48-54. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-7-1-5>

Для корреспонденции

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

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

E-mail: kle-kni@mail.ru

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

SPIN: 1899-7871

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 24.12.2019, принята к печати 28.01.2020, опубликована 13.03.2020.

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-5>

PARAURETHRAL CYSTS IN WOMEN. FEATURES OF DIAGNOSTICS

Andrei A. Kostin^{1,2}, Leonid V. Shaplygin², Nina G. Kulchenko^{2*}, Ahmad Mansur², Irina S. Shulpina²

1. National Medical Research Radiological Centre,
4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation
2. Peoples Friendship University of Russia (RUDN University),
6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

Abstract

In women aged from 20 up to 60 years paraurethral cysts occur in 1–6%. In most cases, the clinical course of paraurethral cysts is asymptomatic, so their diagnosis can cause difficulties. Women who have paraurethral cysts may complain of pain, dyspareunia, and urinary disorders. The size of a cyst more than 2 cm can affect the quality of patient's life, and very often causes symptoms of the lower urinary tract, including obstructive ones. Paraurethral cysts need to be differentiated other perineal formations. This article presents a review of the literature on the etiology, clinical course and diagnosis of paraurethral cysts. The main points of differential diagnosis of paraurethral cyst with urethral diverticulum, adenocarcinoma are also consecrated. Taking into consideration the anatomical location and the specifics of the treatment of paraurethral cysts, this problem has an interdisciplinary nature and requires the attention of specialists such as: urologist, gynecologist, surgeon.

Keywords:

paraurethral cyst, diagnosis, ultrasound examination, MRI, urethral diverticulum, adenocarcinoma

For citation

Kostin A.A., Shaplygin L.V., Kulchenko N.G., Mansur A., Shulpina I.S. Paraurethral cysts in women. Features of diagnostics. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(1): 48-54. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-5>

For correspondence

Nina G. Kulchenko – Cand. Sci. (Med.), urologist, senior lectures of the departments of histology, cytology and embryology of the Medical Institute at Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation.

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

E-mail: kle-kni@mail.ru

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

SPIN: 1899-7871

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Submitted 24.12.2019, accepted for publication 28.01.2020, published 13.03.2020.

ВВЕДЕНИЕ

Парауретральные кисты (ПК) представляют собой небольшие кистозные образования, расположенные вокруг наружного отверстия уретры [1, 2]. У женщин в возрасте от 20 до 60 лет ПК встречаются в 1–6% [1, 3, 4]. Как правило, источником развития ПК являются парауретральные железы (железы Скина – парные рудименты предстательной железы, которые расположены в дистальной части уретры) [5, 6, 7]. Обструкция протоков парауретральных желез приводит к образованию ПК [8].

ПК могут быть врожденными или приобретенными, однако во многих случаях определить этиологию заболевания сложно [9]. Врожденные ПК являются производными различных эмбриональных тканей (влагалища, уретры) [1, 10]. Приобретенные ПК (эпидермальные кисты) возникают вследствие травм, повреждений уретры, хирургических вмешательств (ятрогенные ПК) [11].

Как правило, ПК клинически протекают бессимптомно и часто являются случайной находкой при обследовании женщин. В некоторых случаях пациентки жалуются на наличие инородного образования [12]. Часть женщин предъявляют жалобы на боль, диспареунию, нарушение мочеиспускания [10, 13]. Наличие ПК значительно снижает качество жизни женщины [14]. Размер кисты более 2 см чаще всего провоцирует симптомы нижних мочевыводящих путей, в том числе признаки обструкции [10]. По данным Foster J. et al., почти каждая вторая женщина с ПК предъявляет жалобы на боль при половом контакте [15]. Prakash G. et al. считают, что преобладающей жалобой при ПК была дизурия [1]. В 50% пациентки могут предъявлять сразу несколько характерных жалоб [15]. В литературе описаны случаи абсцедирования ПК [4, 16]. Чаще всего такая ситуация развивается у женщин в возрасте от 30 до 50 лет [16].

Диагностика ПК. В большинстве случаев для постановки диагноза достаточно простого гинекологического осмотра наружных половых органов [17]. При визуализации ПК важно определить ее локализацию, подвижность, чувствительность, характеристику поверхности (гладкая или неровная) и плотности (кистозное или солидное образование) [14]. Для более детального обследования специалисты используют ультразвуковую диагностику (УЗИ), цистоуретрографию, компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) [11, 15, 18, 19, 20].

Наиболее доступным методом диагностики ПК является УЗИ. Преимуществами УЗИ остаются доступность, дешевизна, достаточная информатив-

ность, отсутствие лучевой нагрузки [21]. УЗИ ПК выполняется линейным датчиком 7 МГц трансперинеальным или трансвагинальным доступами. УЗИ ПК позволяет выявить количество образований, их расположение относительно уретры, определить размер, структуру стенки. Ультразвуковыми признаками ПК являются: четкие контуры образования, однородная тонкая стенка, гипоэхогенное (без включений) образование [5].

С целью определения сообщения кисты со стенкой уретры многие авторы предлагают выполнить цистоуретрографию или уретроскопию (с использованием пугоччатых зондов для выявления протоков желез Скина) [22, 23]. Эти методики демонстрируют высокую эффективность в плане визуализации протока дивертикула (до 100%), однако была зафиксирована низкая специфичность (66,7%) в плане уточнения анатомического расположения кисты [22].

По мнению Hahn W. Y. et al., вышеуказанные методы диагностики ПК (цистоуретрография, уретроскопия) в большинстве случаев позволяют оценить состояние внутренней оболочки уретры [19]. Поэтому на сегодняшний день наиболее информативным методом исследования ПК является МРТ [14, 19]. МРТ позволяет визуализировать мягкотканые структуры не только самой уретры, но и парауретральной клетчатки, включая ткани промежности. Основными преимуществами МРТ являются: высокая диагностическая точность, отличная анатомическая визуализация уретры и парауретральных образований, позволяющие планировать вид хирургического лечения [14]. Кроме того, при МРТ ПК не требуется катетеризации уретры и мочевого пузыря. Положительная прогностическая ценность МРТ в диагностике ПК составляет 91,7% [24].

Морфологические признаки ПК не являются специфическими и, как правило, имеют доброкачественную природу. Изнутри ПК чаще всего выстилает переходный эпителий. Также может выявляться призматический и плоский эпителий. Очень часто присутствует лейкоцитарная инфильтрация стенки ПК и окружающих тканей, что свидетельствует о воспалительной реакции [5]. По данным Köse O. et al., в 50% ПК выстланы плоским эпителием, в 20% – переходным, в 30% – в состав стенки кисты входили оба типа эпителия [13].

Дифференциальную диагностику ПК следует проводить прежде всего с дивертикулом уретры (ДУ) [11, 25]. Прежде всего ПК и ДУ отличаются расположением относительно уретры и наружных половых органов. ПК располагается ближе к дистальному отделу уретры, с латеральной стороны. ДУ чаще всего расположены вентрально, в прокси-

мальной и средней частях уретры, что соответствует участку передней стенки влагалища [25, 26, 27, 28]. По мнению американских специалистов, именно локализация кист в области промежности является ключевым фактором в дифференциальной диагностике патологических образований у женщин [19].

В обоих случаях (ПК, ДУ) при объективном осмотре врач будет определять парауретральное объемное образование, иногда болезненное при пальпации [5]. Однако объем ДУ увеличивается при акте мочеиспускания, чего не наблюдается при ПК [29].

Для ДУ характерно частое инфицирование, так как полость дивертикула сообщается с просветом уретры, что приводит к обсеменению кишечной палочкой, гонококками, хламидиями и т.д. [10]. У 17,52% с ДУ женщин наблюдается рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей [30].

Дифференциальным ультразвуковым признаком ДУ являются: наличие гиперэхогенных включений (кальцинатов) в полости дивертикула, прерывистость гиперэхогенного участка между дивертикулом и просветом уретры в аксиальной плоскости [30, 31]. Наблюдения Gillor M. et al. показали, что проток дивертикула визуализируется в 67%, и чаще (70%) он расположен на 5–7 ч [32].

Также ПК необходимо дифференцировать со злокачественными опухолями [33, 34, 35]. Такие признаки, как ограниченная подвижность, неровная поверхность, плотная консистенция говорят об озлокачествлении кисты [36, 37]. Отсутствие атипичного кровотока в стенке кистозного образования при дуплексном ультразвуковом сканировании свидетельствует в пользу ПК [21]. Немалую роль в дифференциальной диагностике аденокарциномы ПК оказывает МРТ малого таза. МРТ-признаками зло-

качественности ПК являются неоднородность и усиление накопления контраста [19].

Nagano M. et al. наблюдали очень редкий клинический случай развития первичной аденокарциномы из ПК у 63-летней женщины [38]. Первоначально у этой пациентки была удалена ПК. Но при гистологическом исследовании была выявлена аденокарцинома [38]. Позже Massari F. et al. также сообщили о выявленном случае аденокарциномы парауретральных желез у 56-летней женщины [36]. Авторы отметили, что аденокарцинома парауретральных желез представляет собой очень редкое новообразование мочевыводящих путей, в диагностике которого до сих пор возникают трудности, и отсутствует стандартизация лечебной тактики [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных показывает относительно небольшое количество исследований, посвященных рассмотрению этиологии, патогенеза, особенностей диагностики ПК. Схожая клиническая картина ПК и промежностных кистозных поражений часто демонстрирует неразличимые симптомы, и поэтому постановка точного диагноза имеет решающее значение. Особенно важна дифференцированная диагностика ПК с дивертикулом уретры и аденокарциномой, для определения дальнейшей стратегии лечения.

Учитывая особенность анатомического расположения ПК и специфику их лечения, данная проблема принимает междисциплинарный характер и требует внимания таких специалистов, как уролог, гинеколог, хирург.

Список литературы:

1. Prakash G, Karan S, Sankhwar SN, Karan S. Paraurethral cyst with multiple stones: A rare case report. *Urol Ann.* 2016; 8 (4):509–511. <https://doi.org/10.4103/0974-7796.192088>
2. Аполихина И. А., Тетерина Т. А., Евсеева М. М. Консервативное лечение пациентки с кистами парауретральных желез. *Акушерство и гинекология.* 2012; 2:93–95.
3. Blaivas JG, Flisser AJ, Bleustein CB, Panagopoulos G. Periurethral masses: Etiology and diagnosis in a large series of women. *Obstet Gynecol.* 2004; 103 (5 Pt 1):842–847.
4. Desmarais CM. Skene's Gland Abscess: Detection with Transperineal Sonography. *Journal of diagnostic medical sonography.* 2015; 31 (6):390–393. <https://doi.org/10.1177/8756479315599545>
5. Пушкарь Д. Ю., Анисимов А. В. Дифференциальная диагностика и лечение парауретральной кисты и/или дивертикула. *Урология.* 2007; 4:49–54.
6. Anderson SR. Benign vulvovaginal cysts. *Diag Histop.* 2010; 16:495–499.
7. Tepper S. L., Jagirdar J., Heath D., Geller S. A. Homology between the female paraurethral (Skene's) glands and the prostate. *Immunohistochemical demonstration.* *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 108 (5):423–425.
8. Ceyhan M., Nural MS., Oztas T., Bayrak IK., Rizalar R. Paraurethral cyst: a case report. *Central European Journal of Medicine.* 2010; 5 (2):243–245. <https://doi.org/10.2478/s11536-008-0076-0>
9. Battaglia C, Venturoli S. 3-D ultrasonographic appearance of two intermittent paraurethral cysts: a case report. *J Sex Med.* 2010; 7:2903–2906.
10. Sharifi-Aghdas F, Ghaderian N. Female paraurethral cysts: experience of 25 cases. *BJU Int.* 2004; 93:353–356.

11. Анисимов А. В. Современные возможности дифференциальной диагностики парауретральных кистозных образований у женщин. *Врач-аспирант*. 2010; 42 (5.1):193–201.
12. Sharifiaghdas F., Daneshpajoo A., Mirzaei M. Paraurethral cyst in adult women: experience with 85 cases. *Urol J*. 2014; 11 (5):1896–1899.
13. Köse O, Aydemir H, Metin O, Budak S, Sonbahar A, Adsan O. Experiences with the management of paraurethral cysts in adult women. *Cent European J Urol*. 2014; 66 (4):477–480. <https://doi.org/10.5173/ceju.2013.04.art24>
14. Пушкарь А. Ю., Гумин Л. М., Анисимов А. В. Применение магнитно-резонансной томографии в диагностике парауретральных образований у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008; 8 (S9):60.
15. Foster J, Lemack G, Zimmern P. Skene's gland cyst excision. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2016; 27 (5):817–820.
16. Nickles SW, Burgis JT, Menon S, Bacon JL. Prepubertal Skene's abscess. *J Ped Adol Gynecol*. 2009; 22:21–22.
17. Heller DS. Lesions of Skene Glands and Periurethral Region: A Review. *Journal of lower genital tract disease*. 2015; 19 (2):170–174.
18. Peschers U, Jundt K. Ultrasound in urogynecology. *Urologe A*. 2004; 43 (11):1357–61.
19. Hahn WY, Israel GM, Lee VS. MRI of female urethral and periurethral disorders. *American journal of roentgenology*. 2004; 182 (3):677–682.
20. Bennett GL, Hecht EM, Tanpitukpongse TP, Babb JS, Taouli B, Wong S, Rosenblum N, Kanofsky JA, Lee VS. MRI of the Urethra in Women with Lower Urinary Tract Symptoms: Spectrum of Findings at Static and Dynamic Imaging. *American journal of roentgenology*. 2009; 193 (6):1708–1715. <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1547>
21. Громов А. И., Буйлов В. М. Лучевая диагностика и терапия в урологии: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 544 с.
22. Portnoy O., Kitrey N, Eshed I, Apter S, Amitai MM, Golomb J. Correlation between MRI and double-balloon urethrography findings in the diagnosis of female periurethral lesions. *European journal of radiology*. 2013; 82 (12):2183–2188. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.08.005>
23. Archer R, Blackman J, Stott M, Barrington J. Urethral diverticulum. *Obstetrician & Gynaecologist*. 2015; 17 (2):125–129. <https://doi.org/10.1111/tog.12192>
24. Asfaw TS, Greer JA, Ramchandani P, Schimpf MO. Utility of preoperative examination and magnetic resonance imaging for diagnosis of anterior vaginal wall masses. *Int Urogynecol J*. 2012 Aug; 23 (8):1055–1061. <https://doi.org/10.1007/s00192-012-1666-6>
25. Fortunato P., Schettini M., Gallucci M. Diagnosis and therapy of the female urethral diverticula. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2001; 12 (1):51–57.
26. Greenwell TJ, Spilotros M. Urethral diverticula in women. *Nature reviews urology*. 2015; 12 (12):671–680. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2015.230>
27. Abbey J., Hawary A. Female urethral diverticula: An elusive pathology that can cause significant problems. *Journal of Clinical Urology*. 2018; 11 (4):266–270. <https://doi.org/10.1177/2051415817740796>
28. Boyce L, Belfield J. Urethral diverticulum: a review of the literature and local experience. *Urol News*. 2016; 20:30–33.
29. Mukhtar BMB, Solomon E, Naaseri S, Aughwane P, Pakzad M, Hamid R, Ockrim JL, Greenwell TJ. Urethral diverticula in women are associated with increased urethra-sphincter complex volumes: A potential role for high-tone nonrelaxing sphincter in their etiology? *Neurourol Urodyn*. 2019 Sep; 38 (7):1859–1865. <https://doi.org/10.1002/nau.24080>
30. Liu D, Qing ZZ, Wen LM. The use of tomographic ultrasound imaging on three-dimensional translabial ultrasound: a diagnostic sign for urethral diverticulum. *Int Urogynecol J*. 2019 Nov 28. <https://doi.org/10.1007/s00192-019-04111-8>
31. Gugliotta G, Calagna G, Adile G, Polito S, Speciale P, Perino A, et al. Use of trans-labial ultrasound in the diagnosis of female urethral diverticula: A diagnostic option to be strongly considered. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 Jul; 41 (7):1108–1114. <https://doi.org/10.1111/jog.12676>
32. Giller M., Dietz HP. Translabial ultrasound imaging of urethral diverticula. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2019; 54 (4):552–556. <https://doi.org/10.1002/uog.20305>
33. Dell'Atti L., Galosi AB. Female Urethra Adenocarcinoma. *Clinical genitourinary cancer*. 2018; 16 (2):263–267. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.10.006>
34. Awakura Y., Nonomura M., Itoh N., Maeno A., Fukuyama T. Adenocarcinoma of the female urethral diverticulum treated by multimodality therapy. *International Journal of Urology*. 2003; 10 (5):281–283. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2042.2003.00613.x>
35. Pongtippan A., Malpica A., Levenback C., Deavers MT., Silva EG. Skene's gland adenocarcinoma resembling prostatic adenocarcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2004; 1:71–74. <https://doi.org/10.1097/01.pgp.0000101144.79462.39>
36. Massari F, Ciccarese C, Modena A, Maines F, Segala D, Luchini C, Marcolini L, Cavicchioli F, Cavalleri S, Bria E, Brunelli M, Martignoni G, Artibani W, Tortora G. Adenocarcinoma of the paraurethral glands: a case report. *Histol Histopathol*. 2014; 29 (10):1295–1303. <https://doi.org/10.14670/HH-29.1295>
37. Tregnago AC, Epstein JI. Skene's Glands Adenocarcinoma A Series of 4 Cases. *American Journal of Surgical Pathology*. 2018; 42 (11):1513–1521. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001108>
38. Nagano M, Hasui Y, Ide H, Itoi T, Takehara T, Osada Y. Primary adenocarcinoma arising from a paraurethral cyst in a female patient. *Urol Int*. 2002; 69 (3):244–246.

References

1. Prakash G, Karan S, Sankhwar SN, Karan S. Paraurethral cyst with multiple stones: A rare case report. *Urol Ann*. 2016; 8 (4):509–511. <https://doi.org/10.4103/0974-7796.192088>
2. Apolikhina I. A., Teterina T. A., Evseyeva M. M. Medical treatment in a female patient with paraurethral cysts. *Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012; 2:93–95. (In Russian).

3. Blaivas JG, Flisser AJ, Bleustein CB, Panagopoulos G. Periurethral masses: Etiology and diagnosis in a large series of women. *Obstet Gynecol.* 2004; 103 (5 Pt 1):842–847.
4. Desmarais CM. Skene's Gland Abscess: Detection with Transperineal Sonography. *Journal of Diagnostic Medical Sonography.* 2015; 31 (6):390–393. <https://doi.org/10.1177/8756479315599545>
5. Pushkar D. Yu., Anisimov A. V. Paraurethral cyst and/or urethral diverticulum – differential diagnosis. *Urologiya.* 2007; 4:49–54. (In Russian).
6. Anderson SR. Benign vulvovaginal cysts. *Diag Histop.* 2010; 16:495–499.
7. Tepper S. L., Jagirdar J., Heath D., Geller S. A. Homology between the female paraurethral (Skene's) glands and the prostate. Immunohistochemical demonstration. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 108 (5):423–425.
8. Ceyhan M., Nural MS., Oztas T., Bayrak K., Rizalar R. Paraurethral cyst: a case report. *Central European Journal of Medicine.* 2010; 5 (2):243–245. <https://doi.org/10.2478/s11536-008-0076-0>
9. Battaglia C, Venturoli S. 3-D ultrasonographic appearance of two intermittent paraurethral cysts: a case report. *J Sex Med.* 2010; 7:2903–2906.
10. Sharifi-Aghdas F, Ghaderian N. Female paraurethral cysts: experience of 25 cases. *BJU Int.* 2004; 93:353–356.
11. Anisimov A. V. Modern possibilities of differential diagnostics of paraurethral cystic formations at women. *Vrach-aspirant.* 2010; 42 (5.1):193–201. (In Russian).
12. Sharifiaghdas F., Daneshpajoo A., Mirzaei M. Paraurethral cyst in adult women: experience with 85 cases. *Urol J.* 2014; 11 (5):1896–1899.
13. Köse O, Aydemir H, Metin O, Budak S, Sonbahar A, Adsan O. Experiences with the management of paraurethral cysts in adult women. *Cent European J Urol.* 2014; 66 (4):477–480. <https://doi.org/10.5173/cej.2013.04.art24>
14. Pushkar D. Yu., Gumin L. M., Anisimov A. V. The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of paraurethral formations in women. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist.* 2008; 8 (S9):60. (In Russian).
15. Foster J, Lemack G, Zimmern P. Skene's gland cyst excision. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2016; 27 (5):817–820.
16. Nickles SW, Burgis JT, Menon S, Bacon JL. Prepubertal Skene's abscess. *J Ped Adol Gynecol.* 2009; 22:21–22.
17. Heller DS. Lesions of Skene Glands and Periurethral Region: A Review. *Journal of Lower Genital Tract Disease.* 2015; 19 (2):170–174.
18. Peschers U, Jundt K. Ultrasound in urogynecology. *Urologe A.* 2004; 43 (11):1357–61.
19. Hahn WY, Israel GM, Lee VS. MRI of female urethral and periurethral disorders. *American Journal of Roentgenology.* 2004; 182 (3):677–682.
20. Bennett GL, Hecht EM, Tanpitukpongse TP, Babb JS, Taouli B, Wong S, Rosenblum N, Kanofsky JA, Lee VS. MRI of the Urethra in Women with Lower Urinary Tract Symptoms: Spectrum of Findings at Static and Dynamic Imaging. *American Journal of Roentgenology.* 2009; 193 (6):1708–1715. <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1547>
21. Gromov AI, Builov VM. Radiation diagnostics and therapy in urology. Moscow: «GEOTAR-Media» Publ., 2011, 544 p. (In Russian).
22. Portnoy O., Kitrey N, Eshed I, Apter S, Amitai MM, Golomb J. Correlation between MRI and double-balloon urethrography findings in the diagnosis of female periurethral lesions. *European Journal of Radiology.* 2013; 82 (12):2183–2188. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.08.005>
23. Archer R, Blackman J, Stott M, Barrington J. Urethral diverticulum. *Obstetrician & Gynaecologist.* 2015; 17 (2):125–129. <https://doi.org/10.1111/tog.12192>
24. Asfaw TS, Greer JA, Ramchandani P, Schimpf MO. Utility of preoperative examination and magnetic resonance imaging for diagnosis of anterior vaginal wall masses. *Int Urogynecol J.* 2012 Aug; 23 (8):1055–1061. <https://doi.org/10.1007/s00192-012-1666-6>
25. Fortunato P, Schettini M., Gallucci M. Diagnosis and therapy of the female urethral diverticula. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2001; 12 (1):51–57.
26. Greenwell TJ, Spilotros M. Urethral diverticula in women. *Nature reviews urology.* 2015; 12 (12):671–680. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2015.230>
27. Abbey J., Hawary A. Female urethral diverticula: An elusive pathology that can cause significant problems. *Journal of Clinical Urology.* 2018; 11 (4):266–270. <https://doi.org/10.1177/2051415817740796>
28. Boyce L, Belfield J. Urethral diverticulum: a review of the literature and local experience. *Urol News.* 2016; 20:30–33.
29. Mukhtar BMB, Solomon E, Naaseri S, Aughwane P, Pakzad M, Hamid R, Ockrim JL, Greenwell TJ. Urethral diverticula in women are associated with increased urethra-sphincter complex volumes: A potential role for high-tone nonrelaxing sphincter in their etiology? *Neurourology and Urodynamics.* 2019 Sep; 38 (7):1859–1865. <https://doi.org/10.1002/nau.24080>
30. Liu D, Qing ZZ, Wen LM. The use of tomographic ultrasound imaging on three-dimensional translabial ultrasound: a diagnostic sign for urethral diverticulum. *Int Urogynecol J.* 2019 Nov 28. <https://doi.org/10.1007/s00192-019-04111-8>
31. Gugliotta G, Calagna G, Adile G, Polito S, Speciale P, Perino A, et al. Use of trans-labial ultrasound in the diagnosis of female urethral diverticula: A diagnostic option to be strongly considered. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Jul; 41 (7):1108–1114. <https://doi.org/10.1111/jog.12676>
32. Giller M., Dietz HP. Translabial ultrasound imaging of urethral diverticula. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2019; 54 (4):552–556. <https://doi.org/10.1002/uog.20305>
33. Dell'Atti L., Galosi AB. Female Urethra Adenocarcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer.* 2018; 16 (2):263–267. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.10.006>
34. Awakura Y., Nonomura M., Itoh N., Maeno A., Fukuyama T. Adenocarcinoma of the female urethral diverticulum treated by multimodality therapy. *International Journal of*

Urology. 2003; 10 (5):281–283. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2042.2003.00613.x>

34. Pongtippan A., Malpica A., Levenback C., Deavers MT., Silva EG. Skene's gland adenocarcinoma resembling prostatic adenocarcinoma. International Journal of Gynecological Pathology. 2004; 1:71–74. <https://doi.org/10.1097/01.pgp.0000101144.79462.39>

35. Massari F, Ciccicarese C, Modena A, Maines F, Segala D, Luchini C, Marcolini L, Cavicchioli F, Cavalleri S, Bria E, Brunelli M, Martignoni G, Artibani W, Tortora G. Adenocarcinoma of the

paraurethral glands: a case report. Histol Histopathol. 2014; 29 (10):1295–1303. <https://doi.org/10.14670/HH-29.1295>

36. Tregnago AC, Epstein JI. Skene's Glands Adenocarcinoma A Series of 4 Cases. American Journal of Surgical Pathology. 2018; 42 (11):1513–1521. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001108>

37. Nagano M, Hasui Y, Ide H, Itoi T, Takehara T, Osada Y. Primary adenocarcinoma arising from a paraurethral cyst in a female patient. Urol Int. 2002; 69 (3):244–246.

Информация об авторах:

Костин Андрей Александрович – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 8073-0899, Scopus Author ID: 16175361500

Шаплыгин Леонид Васильевич – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. SPIN: 6054-0934

Кульченко Нина Геннадьевна* – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871

Мансур Ахмад – врач-уролог, ассистент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация.

Шульпина Ирина Сергеевна – врач-уролог, ассистент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация.

Information about authors:

Andrei A. Kostin – corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, head of department of urology, oncology and radiology Faculty of Advanced Training of Medical Workers Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation, first deputy general director National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 8073-0899, Scopus Author ID: 16175361500

Leonid V. Shaplygin – Dr. Sci. (Med.), professor of department of urology and operative Nephrology with course of oncology of the Medical Institute at Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Obninsk, Russian Federation. SPIN: 6054-0934

Nina G. Kulchenko* – Cand. Sci. (Med.), urologist, senior lectures of the departments of histology, cytology and embryology of the Medical Institute at Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871

Ahmad Mansur – urologist, assistant of department of urology and operative nephrology with course of oncology of the Medical Institute at Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation.

Irina S. Shulpina – urologist, assistant of department of urology and operative nephrology with course of oncology of the Medical Institute at Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation.

Участие авторов:

Костин А.А. – научное редактирование.

Шаплыгин Л.В. – концепция и дизайн исследования.

Кульченко Н.Г. – написание текста, техническое редактирование.

Мансур А. – поиск библиографических источников.

Шульпина И.С. – подготовка резюме на русском и английском языках, оформление библиографии.

Authors contribution:

Kostin A.A. - scientific editing.

Shaplygin L.V. - research concept and design.

Kulchenko N.G. - writing text, technical editing.

Mansur A. - search for bibliographic sources.

Shulpina I.S. - Preparation of resumes in Russian and English, bibliography design.



СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А.Харитонов*, И.А.Смирнова, М.В.Киселева

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4

Резюме

На сегодняшний день наиболее агрессивным подтипом рака молочной железы (РМЖ) является трижды негативный рак. Целью данного обзора является анализ современных представлений о патогенезе, клинических характеристиках различных подтипов трижды негативного рака молочной железы, характере его метастазирования, механизмах химиорезистентности. В обзоре представлены результаты современных схем лекарственной терапии трижды негативного рака молочной железы по данным публикаций отечественных и зарубежных онкологов. На основании различных клинических исследований показана эффективность использования антрациклинов, таксанов в дозоуплотненном режиме, препаратов платины и других химиотерапевтических препаратов для лечения трижды негативного рака. Представленные схемы лечения позволяют достичь полного морфологического ответа у 85% пациентов, повысить показатели безрецидивной и общей выживаемости, сопоставимые с другими подтипами РМЖ. Обзор освещает возможности современных таргетных препаратов-ингибиторов PARP, ингибиторов Chk1 UCN-01, возможности иммунотерапии для лечения данного агрессивного подтипа рака молочной железы.

Ключевые слова:

трижды негативный рак молочной железы, химиотерапия, препараты платины, антрациклины, дозоуплотненный режим, BRCA-ассоциированный рак молочной железы, опухолевые стволовые клетки

Оформление ссылки для цитирования статьи

Харитонов А.А., Смирнова И.А., Киселева М.В. Современные подходы в лечении трижды негативного рака молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(1): 55-65. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-6>

Для корреспонденции

Харитонов Алёна Андреевна – научный сотрудник отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной 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: 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4

E-mail: a.kharitonova17@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9893-5143>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 04.04.2019, принята к печати 01.02.2020, опубликована 13.03.2020.

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-6>

THE OVERVIEW OF MODERN APPROACHES IN TREATMENT OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

Alena A. Kharitonova*, Iya A. Smirnova, Marina V. Kiseleva

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Russian Federation Ministry of Health, 4 Koroleva str., Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russian Federation

Abstract

By far the most aggressive subtype of breast cancer is triple negative cancer. The purpose of this review is to analyze current ideas about the pathogenesis, clinical characteristics of different subtypes of triple negative breast cancer, the nature of its metastasis, mechanisms of chemoresistance. The review presents the results of modern regimens of drug therapy of triple negative breast cancer according to the publications of domestic and foreign oncologists. On the basis of various clinical studies, the effectiveness of the use of anthracyclines, taxanes in the dose-dense regime, platinum preparations and other chemotherapy drugs for the treatment of triple-negative cancer has been shown. The presented treatment regimens allow to achieve a complete morphological response in 85% of patients, to increase the rates of relapse-free and overall survival, comparable with other subtypes of breast cancer. The review highlights the possibilities of modern targeted drugs-PARP inhibitors, chk1 inhibitors UCN-01, immunotherapy possibilities for the treatment of this aggressive subtype of breast cancer.

Keywords:

triple negative breast cancer, chemotherapy, platinum drugs, anthracyclines, the dose-dense mode, BRCA associated breast cancer, tumor stems cells

For citation

Kharitonova A.A., Smirnova I.A., Kiseleva M.V. The overview of modern approaches in treatment triple negative breast cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(1): 55-65. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-6>

For correspondence

Alena A. Kharitonova – researcher of the department of new medical technologies with the group of treatment of breast diseases A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Russian Federation Ministry of Health of the, Obninsk, Russian Federation. Address: 4 Koroleva str., Kaluga Region, Obninsk 249036, Russian Federation
E-mail: a.kharitonova17@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9893-5143>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Submitted 04.04.2019, accepted for publication 01.02.2020, published 13.03.2020.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак молочной железы (РМЖ) – самое распространенное онкологическое заболевание у женщин в Российской Федерации. В 2017 г. в России случаи выявления трижды негативного РМЖ (ТНРМЖ) составили 10–24% от общего числа заболевших [1]. Чаще всего опухоли данного подтипа относятся к протоковой аденокарциноме [2]. По данным литературы, билатеральный процесс встречается в 10–15% случаев, а метакронные опухоли возникают в среднем через 8–15 лет после выявления первичной опухоли. По данным публикаций, ТНРМЖ метастазирует в легкие и головной мозг в 40% случаев, в печень и кости – в 15% случаев [3]. Многочисленные наблюдения за пациентками с данным подтипом рака показывают, что рецидив заболевания, как правило, развивается в течение первых трех лет после верификации диагноза. Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости составляют 63% по сравнению с 76% при опухолях РМЖ других молекулярных подтипов, а трехлетняя общая выживаемость – 74% против 89% [4]. Отмечено, что средняя продолжительность жизни с момента постановки диагноза составляет 5 лет [5]. Данный молекулярный тип РМЖ встречается в 8–20% случаев РМЖ и клинически характеризуется неблагоприятным течением [6]. ТНРМЖ развивается из базального эпителия и является низкодифференцированной опухолью с очень высоким митотическим индексом и метастатическим потенциалом. Благодаря этим свойствам ТНРМЖ характеризуется агрессивным течением и отсутствием рецепторов для терапевтического воздействия [7]. С учетом вышесказанного, ТНРМЖ всегда был и остается наиболее проблематичной и тяжелой формой РМЖ. В лечении ТНРМЖ, вплоть до последних лет, основным методом терапии являлась химиотерапия, которая обладала низкой эффективностью и не позволяла достичь хороших результатов. Данная тенденция начала меняться в последние годы, причиной чего стал прорыв в исследовании и разработке новейших схем химиотерапии, таргетной терапии, иммунотерапии, направленной на лечение именно этого типа РМЖ.

Молекулярная и биологическая характеристика ТНРМЖ

ТНРМЖ – наиболее изучаемый подтип РМЖ в последние годы. Это связано с тем, что данный подтип отличается агрессивностью клинического течения и выраженной молекулярной гетерогенностью в пределах одного фенотипа. По данным литературы, выделяют 7 подтипов ТНРМЖ – базальноподобный-1 и –2, иммуномодулирующий, мезен-

химальный, мезенхимальный стволовоподобный, подтип с люминальными андрогеновыми рецепторами, клаудинподобный тип рака (claudin-like) [8]. Молекулярно-генетический анализ показывает, что около 70% опухолей молочных желез с трижды негативным фенотипом являются истинно базальноподобными, остальные 30% – другие биологически различные молекулярные подтипы. ТНРМЖ, базальноподобный по гистологическому строению, в большинстве случаев является низкодифференцированным протоковым раком. Эта классификация показывает существующую геномную, молекулярную и биологическую характеристику ТНРМЖ, которая необходима для определения терапевтических точек приложения и подбора наиболее эффективных схем лечения [3].

Опухолевые стволовые клетки (ОСК) и их роль в патогенезе ТНРМЖ

Несмотря на успешное лечение ТНРМЖ, включающее медикаментозную терапию, в 30% случаев, по данным публикаций, наблюдается рецидив заболевания. Что же является причиной такой медикаментозной резистентности? Неэффективность терапии можно объяснить теорией раковых стволовых клеток. Согласно данной теории, рак возникает и развивается из стволовых клеток, имеющих свойство потенцировать рост опухоли и вызывать резистентность к химиолучевой терапии [9]. Стволовые клетки РМЖ были выделены в 2003 г. М. Al-Hajjetal. Ученые выявили высокую экспрессию эпителиального специфического антигена (ESA+) и маркера CD44 (CD44+) на поверхности ОСК, а также отсутствие или низкую экспрессию CD24 (CD24-/low). Исходя из результатов этих исследований, можно сделать вывод о том, что большое количество стволовых клеток, обнаруженных в биоптате первичной опухоли до начала медикаментозной терапии, является предиктором плохого прогноза. Повышенный уровень ОСК был обнаружен в базальноподобных опухолях. Следовательно, возможно использование количественного анализа ОСК для выбора тактики лечения и определения прогноза заболевания. Какова же роль ОСК в развитии опухолевого процесса? После определения маркеров CD44 и CD24 в образцах опухоли РМЖ была выявлена корреляционная зависимость между высоким содержанием в первичной опухоли маркеров и наличием отдаленных метастазов РМЖ [10].

Результаты иммунофенотипического анализа ОСК в биопсийном материале ТНРМЖ до лечения приведены в работах Смирновой И.А., Замулаевой И.А., Харитоновой А.А. и соавт. Исследования показали, что клетки с фенотипом CD44+/CD24-/low

были обнаружены в биоптатах всех обследованных больных. В 48% опухолей (31/65) доля клеток была $\leq 10\%$; в 46% опухолей (30/65) – в интервале 10–50%; и в 4 случаях составляла $>50\%$. Медиана доли ОСК – 10,9%. При мутации в гене *BRCA1* доля CD44+/CD24-/low клеток составляла 5,0; 6,3; 9,7; 30,0 и 42,5% [11]. После определения маркеров CD44 и CD24 в образцах опухоли РМЖ была выявлена корреляционная зависимость между высоким содержанием в первичной опухоли маркеров и наличием отдаленных метастазов РМЖ. В данных исследованиях проводится количественный анализ ОСК после проведения различных видов химиолучевого лечения у больных ТНРМЖ. Существует предположение том, что ОСК играют большую роль в формировании химиолучевой резистентности опухоли, так как имеют низкую пролиферативную активность, высокую экспрессию АТФ-связывающих кассетных транспортеров. Сохранение субпопуляции ОСК после химиотерапевтических воздействий может быть связано с трансформацией части клеток и переходом в пул ОСК. Было установлено, что CD44+CD24-/low фенотипы чаще всего встречаются при базальноподобном РМЖ и *BRCA1*-ассоциированных опухолях [13]. В связи с вышесказанным опухолевые стволовые клетки РМЖ нуждаются в активном изучении, так как их количественный анализ играет большую роль в прогнозировании течения заболевания.

Системная терапия ТНРМЖ

В то время как другие виды РМЖ вполне поддаются лекарственному лечению, ТНРМЖ является наиболее устойчивым к терапии. Но, несмотря на это, базальноподобный ТНРМЖ, являясь наиболее агрессивным раком, характеризуется высокой чувствительностью к проводимой химиотерапии [14]. На сегодняшний день, в связи с увеличением частоты встречаемости данного типа рака у молодых женщин репродуктивного возраста, существует острая необходимость в улучшении методов лечения этой формы заболевания. Одним из важнейших этапов комплексного лечения ТНРМЖ является системная терапия. Терапия пациентов с ТНРМЖ основана на применении плотнотозных схем химиотерапии с использованием цитотоксических препаратов. Наличие остаточной опухоли после проведения неoadъювантной полихимиотерапии (НПХТ) значительно ухудшало прогноз течения заболевания РМЖ [15]. При достижении полного морфологического ответа, после проведения НПХТ при ТНРМЖ 3-летняя общая выживаемость составляла 94%, в то время как у больных с остаточной опухолью молочной железы – только 68% [15]. Из этого

следует, что основной целью НПХТ при ТНРМЖ является достижение полной морфологической регрессии. Вопрос наиболее оптимальной схемы НПХТ при ТНРМЖ остается открытым. По данным литературы, в лечении данного подтипа опухоли распространено использование комбинации антрациклинов и таксанов [16]. В этом плане очень показательным является исследование GEPARTRIO. В этом исследовании применялась комбинация ТАС (доцетаксел, доксорубин, циклофосфамид). Из 2072 включенных в исследование пациенток у 509 был ТНРМЖ. У 39% пациенток с ТНРМЖ был отмечен полный патоморфологический ответ [17]. Вопрос об одновременном или последовательном использовании таксанов и антрациклинов остается открытым.

Продолжается изучение ответа ТНРМЖ на другие схемы химиотерапии. В литературе имеются сообщения об эффективности схем эрибулина + карбоплатин и паклитаксела + карбоплатин при местнораспространенном ТНРМЖ стадий T1N1–3, T2–4N0–3 [18]. В исследование была включена 61 пациентка. Все пациентки получили НПХТ в 2-х режимах: в 1-й группе пациенткам проводилась химиотерапия эрибулином в дозе 1,1 мг/м² в 1-е и 8-е сутки 21-дневного цикла в комбинации с карбоплатином АUC6; во 2-й группе – химиотерапия паклитакселем в дозе 80 мг/м² в 1-е и 8-е сутки 21-дневного цикла в комбинации с карбоплатином АUC6. 24 пациенткам в 1-й группе и 27 пациенткам во 2-й группе были проведены хирургические вмешательства в различных объемах. Частота полного патоморфологического регресса (ypCR) в 1-й группе составила 8 случаев (33%) против 16 случаев (60%) во 2-й группе [18]. Известно, что ТНРМЖ может быть более чувствительным к препаратам платины, особенно, при наличии мутации *BRCA1* [19]. В работе Зикирходжаева А.Д. и соавт. представлены результаты проспективного исследования. [20] с 2012 по 2016 гг. Оценивалась эффективность схем неoadъювантной химиотерапии больных ТНРМЖ в дозоуплотненном режиме с использованием препаратов платины и таксанов. В исследовании участвовали 40 пациенток с ТНРМЖ. Период наблюдения составил 4 года. В возрасте до 40 лет было 11 пациенток (27,5%), среди них с наличием мутации *BRCA-1*, –2, *CHEK* – 4 пациентки. Всем больным проводилась НПХТ в различных режимах. После НПХТ пациенткам проводилось хирургическое лечение. В лечении использовались две схемы: АС (доксорубин+циклофосфан)+Т (таксаны) и 2-я схема – еженедельное введение доксорубина 25 мг/м², цисплатина 30 мг/м² и паклитаксела 100 мг/м². Полный патоморфологический ответ при схеме АС+Т получен в 50,0±7,9% случаев; при дозоуплотненном

режиме (2-я схема) составил $62,5 \pm 12,5\%$. Проведенное исследование показало высокую эффективность данных схем лечения. За время наблюдения (22 мес) прогрессирование было выявлено у 2 пациенток при 1-й схеме и у 1 пациентки при 2-й схеме лечения. Локальные рецидивные опухоли и отдаленные висцеральные метастазы отмечены у пациентов с остаточной опухолью после проведенной НПХТ. Стоит отметить, что 2-летняя безрецидивная выживаемость среди всех пациентов составила 92,5%, а общая – 95%, независимо от наличия BRCA-мутации [20].

Известно, что для BRCA-ассоциированного рака характерны дефекты репарации ДНК. Следовательно, для данного подтипа рака более эффективными считаются цитостатики, вызывающие различные повреждения ДНК злокачественных клеток, а именно, производные платины [21]. Использование в неоадьювантном режиме цисплатина позволило достичь полного патоморфологического ответа у 23% больных с ТНРМЖ [21].

В исследовании GeparSixto, проводимом Loibl S. и соавт., представлен анализ частоты полных патоморфологических ответов при добавлении препаратов платины к таксан- и антрациклин-содержащим схемам в лечении ТНРМЖ [22]. Пациенты были рандомизированы в группы, получающие таксаны, липосомальный доксорубин и карбоплатин. Срок наблюдения 47 мес. В исследовании участвовали 193 пациентки с ТНРМЖ, у 42 из них имелась мутация BRCA. По результатам исследования, у 95% женщин был выявлен полный клинический и патоморфологический ответ при использовании в лечении схемы таксаны+карбоплатин [22].

Высокая эффективность терапии ТНРМЖ зарегистрирована при использовании сочетания антрациклинов и таксанов. При проведении 4 курсов химиотерапии по схеме FAC с последующими 12 еженедельными введениями паклитаксела лечебный патоморфоз IV степени был достигнут в 45% случаев ТНРМЖ [23].

Таким образом, проведенные исследования показывают, что добавление препаратов платины к таксан- и антрациклин-содержащим схемам лечения больных ТНРМЖ позволяет повысить частоту полного лечебного патоморфоза.

Хотелось бы осветить роль адьювантной химиотерапии в лечении ТНРМЖ. Адьювантная ПХТ (АПХТ) воздействует на occultные метастазы и, как результат, значительно увеличивает сроки до прогрессирования заболевания.

В исследовании BCIRG 001 была проведена оценка эффективности схем АПХТ TAC и FAC [24]. В данное исследование была включена 1491 паци-

ентка, у 192 больных был ТНРМЖ. Среди пациентов с ТНРМЖ отмечалось увеличение показателей 3-летней выживаемости при использовании схемы TAC – 74% против 60% при схеме FAC [24].

В еще одном крупном исследовании, CALGB, 9344 пациенткам с наличием регионарных метастазов назначали 4 курса АПХТ по схеме AC, после чего была рандомизация на группу монотерапии паклитакселом (4 курса) и группу динамического наблюдения [25]. Добавление паклитаксела в адьювантное лечение достоверно приводило к повышению безрецидивной выживаемости пациенток с ТНРМЖ на 30% [25].

В исследовании Gerber B., Eidtmann H., Rezai M., et al. было проведено сравнение эффективности сочетания ингибитора ангиогенеза бевацизумаба с антрациклин- и таксансодержащей ХТ и ХТ без бевацизумаба в неоадьювантном режиме [26]. По данным этого исследования, полный патоморфологический ответ получен в 75,2% случаев в группе с бевацизумабом [26].

Бевацизумаб также применяется в терапии метастатического ТНРМЖ. E2100 – первое исследование, показавшее большой потенциал в использовании бевацизумаба в лечении ТНРМЖ [27]. В исследовании предполагалось сравнить эффективность терапии паклитакселом и комбинации паклитаксела с бевацизумабом в качестве первой линии в терапии диссеминированного РМЖ. Общая выживаемость была значительно выше в группе, получающей комбинированную терапию с использованием бевацизумаба. Продолжительность жизни до прогрессирования составила 10,6 мес в группе с комбинированной терапией и 5,3 мес в группе с монотерапией паклитакселом [27].

Современные тенденции в лечении ТНРМЖ

Актуальным направлением онкологии является поиск новых таргетных препаратов, используемых в лечении ТНРМЖ. Большой интерес для ученых представляет изучение ингибиторов PARP в лечении ТНРМЖ.

Имеются сообщения об успешном применении одного из ингибиторов PARP – велипариба, который представляет новый низкомолекулярный активный ингибитор PARP-1, PARP-2 SKI5 и 3 nM [28]. В исследованиях на культурах клеток велипариб значительно повышает чувствительность опухолевых клеток к препаратам платины и циклофосфамиду. Liu J. и соавт. изучали эффективность олапариба в комбинации с цедиранибом при раке яичников и ТНРМЖ [28]. Оценивали возможность применения ингибиторов PARP в комбинации с гемцитабином и карбоплатином при метастатическом

ТНРМЖ. С учетом сходства BRCA-ассоциированного и базальноподобного рака, последний может быть высокочувствительным к ингибиторам PARP [29].

Исследуется антиандрогенная терапия в лечении ТНРМЖ. В работе Valerie N. Barton и соавт. показана возможность комбинация антиандрогена бикалутамида с ингибиторами PI3K при мутации PI3K в опухолях ТНРМЖ [30].

Из таргетной терапии стоит отметить класс эпотилонов – препарат Иксабепилон. Иксабепилон является аналогом истинного эпотилона-В, позволяющим преодолеть лекарственную резистентность после применения схем, включающих антрациклины, таксаны и капецитабин, т. е. у предлеченных больных [31]. RUSSCO рекомендует использовать эту группу препаратов в лечении больных ТНРМЖ при наличии резистентности к антрациклин/таксан-содержащей химиотерапии. Sparano J. A., Vrdoljak E. и соавт. сообщили о результатах рандомизированного исследования, в котором сравнивали эффективность схем иксабепилон в комбинации с капецитабином против капецитабина в монорежиме, у больных, имеющих прогрессирование на антрациклин/таксан-содержащей НПХТ [32]. В исследовании участвовала 1221 пациентка. В первой группе пациенты получали иксабепилон в сочетании с капецитабином, во второй группе капецитабин в монорежиме. По данным исследования, время до прогрессирования составляло 6,2 мес в 1 группе и 4,2 мес во 2 группе, частичный ответ был получен в 1 группе у 43% и у 2 группы в 29% случаев соответственно. У 187 (15,3%) пациенток с ТНРМЖ использование этой комбинации препаратов значительно увеличило частоту объективных ответов с 9 до 27%, а выживаемость без прогрессии – с 2,1 до 4,1 мес. [32].

Однако, несмотря на эффективность, данная схема лечения имела свои побочные эффекты, которые отмечались почти у трети пациентов. Сенсорная нейропатия была наиболее распространенным нежелательным явлением. Нейропатия 3–4-й степени отмечалась у 3% пациентов. У 14% пациентов наблюдалась нейтропения 3–4-й степени, фебрильная нейтропения была выявлена у 1% пациентов [32].

В литературе встречаются данные о применении в лечении больных с ТНРМЖ эверолимуса (RAD001) – ингибитора mTOR [33]. Торможение mTOR опосредовано повышает таксан-индуцированную цитотоксичность в клетках РМЖ *in vitro* и *in vivo* [33]. В исследовании II фазы I. Mayer и соавт. у 35 из 55 пациенток с ТНРМЖ применяли комбинацию паклитаксела, цисплатина и эверолимуса [33]. Авторы выявили, что добавление эверолимуса в лечение ТНРМЖ достоверно не улучшает результаты лечения [33].

Иммунотерапия ТНРМЖ

В последнее время признано, что опухолевое микроокружение является одним из главных факторов опухолевой прогрессии и лекарственной устойчивости. Иммунотерапия является перспективным направлением поиска новых путей в лечении пациентов со злокачественными опухолями. Основной целью иммунотерапии является регулирование иммунного контроля над опухолевыми клетками [34, 35, 36].

Абсолютное число опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL's лимфоцитов I типа) имеет важное значение в обеспечении потенциальной иммунной защиты организма от опухоли [37,38,39]. Нарастание числа TIL's наиболее выражено при ТНРМЖ. Патогенетический путь через экспрессию PD-1/PDL1-играет главную роль в иммунном ответе на рост опухоли. В результате исследований по оценке наличия PD-1 на TIL и PD-L1 на опухолевых клетках РМЖ было обнаружено, что иммунные чек-пойнт-протеины повышено экспрессируются при многих видах РМЖ, но особенно часто при трижды негативном раке [40, 41]. Рецептор PD-1 экспрессируется на поверхности до 50% TIL, а PD-L1 присутствует на 45% клеток РМЖ. Когда Т-клетка осуществляет взаимодействие через рецептор PD-1 с соответствующим рецептором на антигенпрезентирующих клетках (АПК) или опухолевой клетке (например, PD-L1), эта Т-клетка инактивируется [40, 41]. В 2014 г. были опубликованы результаты исследования 1-й фазы анти-PD-L1 моноклонального антитела MPDL3280A в лечении метастатического ТНРМЖ [40]. В настоящее время проводятся международные клинические исследования по лечению пациентов с PD-L1 позитивным ТНРМЖ с использованием препарата атезолизумаба [41, 42, 43]. Атезолизумаба представляет собой гуманизированное анти-PD-L1 антитело, ингибирующее присоединение PD-L1 к PD-1 и B7.1, но оставляющее сцепление PD-L2/Pd-1 интактным [41, 42, 43]. В исследованиях планируется оценить эффективность комбинации атезолизумаба с наб-паклитакселом при метастатическом ТНРМЖ. Набор пациентов в исследования продолжается.

Наб-паклитаксел характеризуется высокой противоопухолевой активностью [6].

В 2019 г. атезолизумаб включен в клинические рекомендации Ассоциации онкологов и радиологов. Показанием к применению наб-паклитаксела является неоперабельный местнораспространенный или метастатический ТНРМЖ в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом при наличии экспрессии PD-L1. В настоящее время ведется клиническое исследование по изучению эффективности назначения атезолизумаба в послеопераци-

онном адъювантном режиме [47]. Многие вопросы иммунотерапии продолжают изучаться, разрабатываются способы модификации опухолевой иммунной среды с целью улучшения прогноза лечения опухолей, не содержащих TIL.

К сожалению, у большинства пациентов на фоне проводимого медикаментозного лечения отмечается прогрессирование процесса. К актуальным направлениям развития иммунотерапии относится поиск прогностических и предиктивных маркеров эффективности медикаментозного лечения, которые помогут индивидуализировать подходы к иммунотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные молекулярно-биологические особенности ТНРМЖ и распространенность процесса обуславливают полиморфизм возможных подходов к лечению данного подтипа рака.

Ни один из существующих подходов на сегодняшний день, к сожалению, не обеспечивает стабильно-

го результата. Неоадъювантная системная терапия является важнейшим этапом лечения, позволяющим перевести опухоль в операбельное состояние. Эффективность используемых лекарственных средств оценивается путем повторного морфологического исследования. По данным анализа современных публикаций отечественных и зарубежных авторов можно сделать вывод о том, что использование ПХТ ТНРМЖ в неоадъювантном и адъювантном режимах, с включением в схему лечения антрациклинов, таксанов в дозоуплотненном режиме и препаратов платины, позволяет в большинстве случаев достигнуть полного клинического и гистологического ответа, а также повысить безрецидивную и общую выживаемость больных. Эти режимы более предпочтительны по сравнению со стандартным трехнедельным режимом введения. Приоритетными направлениями в лечении ТНРМЖ являются поиск новых схем химиотерапии, таргетных препаратов, дальнейшее изучение структуры и функции иммунной микросреды опухоли и, как следствие, создание новых иммуномодулирующих препаратов.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2018.
2. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11; 363(20):1938–1948. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1001389>
3. Поддубная И. В., Карселадзе Д. А. Клиническая характеристика тройного негативного рака молочной железы. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2010; 21(1(79)):71–76.
4. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. Лечение рака молочной железы. Клинико-биологическое обоснование. М.: СИМК, 2017.
5. Kassam F, Enright K, Dent R, Dranitsaris G, Myers J, Flynn C, et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer*. 2009 Feb; 9(1):29–33. <https://doi.org/10.3816/CBC.2009.n.005>
6. Пак Д. Д., Рассказова Е. А., Данилова Т. В. Подтипы рака молочной железы, Опухоли женской репродуктивной системы. 2012;(3–4):13–19.
7. Schneider BP, Winer EP, Foulkes WD, Garber J, Perou CM, Richardson A, et al. Triple-negative breast cancer: risk factors to potential targets. *Clin Cancer Res*. 2008 Dec 15; 14(24):8010–8018. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1208>
8. Li X, Lewis MT, Huang J, Gutierrez C, Osborne CK, Wu M-F, et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2008 May 7; 100(9):672–679. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn123>
9. Battula VL, Shi Y, Evans KW, Wang R-Y, Spaeth EL, Jacamo RO, et al. Ganglioside GD2 identifies breast cancer stem cells and promotes tumorigenesis. *J Clin Invest*. 2012 Jun 1; 122(6):2066–2078. <https://doi.org/10.1172/jci59735>
10. Смирнова И. А., Енилеева А. А., Матчук О. Н., Замулаева И. А. Рак молочной железы и опухолевые стволовые клетки. обзор. *Радиация и риск (бюллетень национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. 2016; 25(4):31–47. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2016-25-4-31-47>
11. Щепотин И. Б., Зотов А. С., Любота Р. В., Аникусько Н. Ф., Любота И. И. Клиническое значение стволовых клеток рака молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014;(3):14–19.
12. Reuben JM, Lee B-N, Gao H, Cohen EN, Mego M, Giordano A, et al. Primary breast cancer patients with high risk clinicopathologic features have high percentages of bone marrow epithelial cells with ALDH activity and CD44+CD24lo cancer stem cell phenotype. *European Journal of Cancer*. 2011 Jul 1; 47(10):1527–1536. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.01.011>
13. Сивак Л. А., Лялькин С. А., Майданевич Н. Н., Климанов М. Ю., Аскольский А. В., Касап Н. В. Трижды негативный рак грудной железы: современный взгляд на проблему. *Клиническая онкология*. 2013; 3(11):60–62.
14. Манихас А. Г., Бабешкин Р. Н., Палтуев Р. М., Манихас Г. М. Место неоадъювантной химиотерапии трижды негативного рака молочной железы в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2016; 12(2):26–34. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-2-26-34>
15. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative

breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nature Medicine*. 2018 May; 24(5):628–637. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7>

16. Minckwitz G von, Blohmer J-U, Raab G, Lohr A, Gerber B, Heinrich G, et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Annals of Oncology*. 2005 Jan 1; 16(1):56–63. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi001>

17. Криворотько П. В., Жильцова Е. К., Гиглаева Л. П., Хаджиматова Ш. М., Дашян Г. А., Зернов К. Ю., и др. Сравнительная характеристика различных схем неоадъювантной полихимиотерапии трижды негативного рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017; 13(4):19–23. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-4-19-23>

18. Игнатова Е. О., Фролова М. А., Петровский А. В., Стенина М. Б., Глазкова Е. В., Крохина О. В. и др. Оценка эффективности и токсичности интенсифицированного платиносодержащего режима предоперационной химиотерапии при первично операбельном раке молочной железы с тройным негативным фенотипом. *Злокачественные опухоли*. 2016; 4(20):49–57. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4-49-57>

19. Зикийраходжаев А. Д., Фролова М. А., Рассказова Е. А., Глазкова Е. В. Лечение тройного негативного подтипа рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017; 13(2):20–26. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-2-20-26>

20. Byrski T, Huzarski T, Dent R, Gronwald J, Zuziak D, Cybulski C, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 May 1; 115(2):359–363. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0128-9>

21. Minckwitz G von, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014 Jun 1; 15(7):747–56. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70160-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70160-3)

22. Секундова М. А., Сдвижков А. М., Борисов В. И. Современные возможности химиотерапии трижды негативного рака молочной железы (обзор литературы). *Современная онкология*. 2014; 16(1):7–12.

23. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla J-P, Sami A, et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *The Lancet Oncology*. 2013 Jan 1; 14(1):72–80. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70525-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70525-9)

24. Shulman LN, Berry DA, Cirincione CT, Becker HP, Perez EA, O'Regan R, et al. Comparison of doxorubicin and cyclophosphamide versus single-agent paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer in women with 0 to 3 positive axillary nodes: CALGB 40101 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2014 Aug 1; 32(22):2311–2317. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.7142>

25. Gerber B, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, et al. Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 686 triple-negative primary

breast cancers: Second day endpoint analysis of the GeparQuinto study (GBG 44). *JCO*. 2011 May 20; 29(15_suppl):1006. https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.1006

26. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, Swamy R, Valero V, O'Neill V, et al. RIBBON-2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Bevacizumab in Combination With Chemotherapy for Second-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer. *JCO*. 2011 Oct 11; 29(32):4286–4293. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.1255>

27. Liu JF, Tolane SM, Birrer M, Fleming GF, Buss MK, Dahlberg SE, et al. A Phase 1 trial of the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with the anti-angiogenic cediranib (AZD2171) in recurrent epithelial ovarian or triple-negative breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2013 Sep 1; 49(14):2972–2978. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.05.020>

28. Ossovskaya V, Koo IC, Kaldjian EP, Alvares C, Sherman BM. Upregulation of Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 (PARP1) in Triple-Negative Breast Cancer and Other Primary Human Tumor Types. *Genes & Cancer*. 2010 Aug 1; 1(8):812–821. <https://doi.org/10.1177/1947601910383418>

29. Barton VN, Gordon MA, Richer JK, Elias A. Anti-androgen therapy in triple-negative breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2016 Jul; 8(4):305–308. <https://doi.org/10.1177/1758834016646735>

30. Ma CX, Cai S, Li S, Ryan CE, Guo Z, Schaiff WT, et al. Targeting Chk1 in p53-deficient triple-negative breast cancer is therapeutically beneficial in human-in-mouse tumor models. *J Clin Invest*. 2012 Apr 2; 122(4):1541–1552. <https://doi.org/10.1172/JCI58765>

31. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, Xu B, Manikhas A, Medina C, et al. Randomized Phase III Trial of Ixabepilone Plus Capecitabine Versus Capecitabine in Patients With Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane. *JCO*. 2010 Jun 7; 28(20):3256–3263. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.4244>

32. Mayer I, Burris H, Bendell J, Means-Powell J, Arteaga C, Shyr Y, et al. A Phase Ib Trial of RAD001, an mTOR Inhibitor, with Weekly Cisplatin and Paclitaxel in Patients with HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Cancer Res*. 2009 Dec 15; 69(24 Supplement):3093. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS-09-3093>

33. Ali HR, Provenzano E, Dawson S-J, Blows FM, Liu B, Shah M, et al. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12 439 patients. *Annals of Oncology*. 2014 Aug 1; 25(8):1536–1543. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl191>

34. Dizon DS, Krilov L, Cohen E, Gangadhar T, Ganz PA, Hensing TA, et al. Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer from the American Society of Clinical Oncology. *JCO*. 2016 Feb 4; 34(9):987–1011. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.8427>

35. Tsai M-J, Chang W-A, Huang M-S, Kuo P-L. Tumor Microenvironment: A New Treatment Target for Cancer. *ISRN Biochem*. 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/351959>

36. Ali HR, Chlon L, Pharoah PDP, Markowitz F, Caldas C. Patterns of Immune Infiltration in Breast Cancer and Their Clinical Implications: A Gene-Expression-Based Retrospective Study.

PLOS Medicine. 2016 Dec 13; 13(12): e1002194. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002194>

37. Хайтов Р. М., Кадаидзе З. Г. Иммуитет и рак. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.

38. Семиглазов В. Ф., Целуйко А. И., Донских Р. В., Криворотко П. В., Дашян Г. А., Семиглазов В. В. и др. Перспективы иммунотерапии рака молочной железы. Медицинский Совет. 2018;(19):12–16. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-19-12-16>

39. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Lorient Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*. 2014 Nov; 515(7528):558–562. <https://doi.org/10.1038/nature13904>

40. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 29; 379(22):2108–2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615>

41. Протокол СО 41101 Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование III фазы для изучения ипатасертиба в комбинации с атезолизума-

бомипаклитакселом у пациентов с местно-распространенным нерезектабельным или метастатическим трижды негативным раком молочной железы. Протокол СО 41101 Номер и дата РКИ: № 489 от 05.09.2019 Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

42. Протокол МО39196 Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое III фазы по изучению атезолизумаба (антитело к PD-L1) в комбинации с паклитакселом в сравнении с комбинацией плацебо с паклитакселом у пациентов с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим трижды негативным раком молочной железы по поводу которого ранее не проводилось лечение. 01.08.2017–01.05.2021. РКИ № 292 от 30.05.2017.

43. Протокол BIG 16–05/AFT-27/WO39391 Многоцентровое рандомизированное, открытое исследование III фазы атезолизумаба (антитело к PD-L1) в комбинации с адъювантной химиотерапией у пациентов с операбельным трижды негативным раком молочной железы 06.07.2018–31.05.2022 РКИ № 318 от 06.07.2018 Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

References

1. The status of cancer care for the population of Russia in 2017. Edited by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Moscow, 2018. (In Russian).
2. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11; 363(20):1938–1948. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1001389>
3. Poddubnaya IV, Karseladze DA. Clinical characteristics of triple negative breast cancer. *Journal of N. N. Blokhin RCRC*. 2010; 21(1(79)):71–76.
4. Semiglazov VF, Semiglazov VV. Breast cancer treatment. Clinical and biological study. Moscow: SIMK, 2017.
5. Kassam F, Enright K, Dent R, Dranitsaris G, Myers J, Flynn C, et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer*. 2009 Feb; 9(1):29–33. <https://doi.org/10.3816/CBC.2009.n.005>
6. Pak DD, Rasskazova EA, Danilova TV. Subtypes of breast cancer. *Tumors of female reproductive system*. 2012;(3–4):13–19.
7. Schneider BP, Winer EP, Foulkes WD, Garber J, Perou CM, Richardson A, et al. Triple-negative breast cancer: risk factors to potential targets. *Clin Cancer Res*. 2008 Dec 15; 14(24):8010–8018. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1208>
8. Li X, Lewis MT, Huang J, Gutierrez C, Osborne CK, Wu M-F, et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2008 May 7; 100(9):672–679. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn123>
9. Battula VL, Shi Y, Evans KW, Wang R-Y, Spaeth EL, Jacamo RO, et al. Ganglioside GD2 identifies breast cancer stem cells and promotes tumorigenesis. *J Clin Invest*. 2012 Jun 1; 122(6):2066–2078. <https://doi.org/10.1172/jci59735>
10. Smirnova IA, Enileeva AA, Matchuk ON, Zamulaeva IA. Breast

cancer and tumor stem cells. Review. *The Bulletin «Radiation and Risk»*. 2016; 25(4):31–47. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2016-25-4-31-47>

11. Shchepotin IB, Zotov AS, Lyubota RV, Anikus'ko NF, Lyubota II. The clinical significance of breast cancer stem cells (review of literature). *Tumors of female reproductive system*. 2014;(3):14–9.
12. Reuben JM, Lee B-N, Gao H, Cohen EN, Mego M, Giordano A, et al. Primary breast cancer patients with high risk clinicopathologic features have high percentages of bone marrow epithelial cells with ALDH activity and CD44+CD24lo cancer stem cell phenotype. *European Journal of Cancer*. 2011 Jul 1; 47(10):1527–1536. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.01.011>
13. Sivak LA, Lyal'kin SA, Maidanovich NN, KlimanovMYu, Askol'skii AV, Kasap NV. Triple negative breast cancer: current view on the problem. *Clinical Oncology*. 2013; 3(11):60–62.
14. Manikhas AG, Babeshkin RN, Paltuev RM, Manikhas GM. The role of neoadjuvant chemotherapy of triple-negative breast cancer in St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary. *Tumors of female reproductive system*. 2016; 12(2):26–34. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-2-26-34>
15. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nature Medicine*. 2018 May; 24(5):628–637. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7>
16. Minckwitz G von, Blohmer J-U, Raab G, Lohr A, Gerber B, Heinrich G, et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Annals of Oncology*. 2005 Jan 1; 16(1):56–63. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi001>
17. Krivorot'ko PV, Zhil'tsova EK, Gigolaeva LP, KhadzhimatovaShM,

Dashyan GA, Zernov KYu, et al. Comparative analysis of different neoadjuvant chemotherapy regimens for triple-negative breast cancer. *Tumors of female reproductive system*. 2017; 13(4):19–23. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-4-19-23>

18. Ignatova EO, Frolova MA, Petrovskii AV, Stenina MB, Glazkova EV, Krokhina OV, et al. evaluation of efficacy and toxicity of neoadjuvant chemotherapy with dose-dense doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in patients with early triple-negative breast cancer. *Malignant tumors*. 2016; 4(20):49–57. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4-49-57>

19. Zikiryakhodzhayev AD, Frolova MA, Rasskazova EA, Glazkova EV. Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. *Tumors of female reproductive system*. 2017; 13(2):20–26. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-2-20-26>

20. Byrski T, Huzarski T, Dent R, Gronwald J, Zuziak D, Cybulski C, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *BreastCancerResTreat*. 2009 May 1; 115(2):359–363. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0128-9>

21. Minckwitz G von, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *TheLancetOncology*. 2014 Jun 1; 15(7):747–756. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70160-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70160-3)

22. Sekundova MA, Sdvizhkov AM, Borisov VI. New chemotherapy options for triple-negative breast cancer (review of literature). *Journal of modern oncology*. 2014; 16(1):7–12.

23. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla J-P, Sami A, et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *TheLancetOncology*. 2013 Jan 1; 14(1):72–80. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70525-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70525-9)

24. Shulman LN, Berry DA, Cirincione CT, Becker HP, Perez EA, O'Regan R, et al. Comparison of doxorubicin and cyclophosphamide versus single-agent paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer in women with 0 to 3 positive axillary nodes: CALGB 40101 (Alliance). *J ClinOncol*. 2014 Aug 1; 32(22):2311–2317. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.7142>

25. Gerber B, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, et al. Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 686 triple-negative primary breast cancers: Secondary endpoint analysis of the GeparQuinto study (GBG 44). *JCO*. 2011 May 20; 29(15_suppl):1006. https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.1006

26. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, Swamy R, Valero V, O'Neill V, et al. RIBBON-2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Bevacizumab in Combination with Chemotherapy for Second-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer. *JCO*. 2011 Oct 11; 29(32):4286–4293. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.1255>

27. Liu JF, Tolaney SM, Birrer M, Fleming GF, Buss MK, Dahlberg SE, et al. A Phase 1 trial of the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with the anti-angiogenic cediranib (AZD2171) in recurrent epithelial ovarian or triple-negative

breast cancer. *EuropeanJournalofCancer*. 2013 Sep 1; 49(14):2972–2978. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.05.020>

28. Ossovskaya V, Koo IC, Kaldjian EP, Alvares C, Sherman BM. Upregulation of Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 (PARP1) in Triple-Negative Breast Cancer and Other Primary Human Tumor Types. *Genes&Cancer*. 2010 Aug 1; 1(8):812–821. <https://doi.org/10.1177/1947601910383418>

29. Barton VN, Gordon MA, Richer JK, Elias A. Anti-androgen therapy in triple-negative breast cancer. *TherAdvMedOncol*. 2016 Jul; 8(4):305–308. <https://doi.org/10.1177/1758834016646735>

30. Ma CX, Cai S, Li S, Ryan CE, Guo Z, Schaiff WT, et al. Targeting Chk1 in p53-deficient triple-negative breast cancer is therapeutically beneficial in human-in-mouse tumor models. *J ClinInvest*. 2012 Apr 2; 122(4):1541–1552. <https://doi.org/10.1172/JCI58765>

31. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, Xu B, Manikhas A, Medina C, et al. Randomized Phase III Trial of Ixabepilone Plus Capecitabine Versus Capecitabine in Patients With Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane. *JCO*. 2010 Jun 7; 28(20):3256–3263. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.4244>

32. Mayer I, Burris H, Bendell J, Means-Powell J, Arteaga C, Shyr Y, et al. A Phase Ib Trial of RAD001, an mTOR Inhibitor, with Weekly Cisplatin and Paclitaxel in Patients with HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *CancerRes*. 2009 Dec 15; 69(24 Supplement):3093. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS-09-3093>

33. Ali HR, Provenzano E, Dawson S-J, Blows FM, Liu B, Shah M, et al. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12 439 patients. *AnnalsofOncology*. 2014 Aug 1; 25(8):1536–1543. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu191>

34. Dizon DS, Krilov L, Cohen E, Gangadhar T, Ganz PA, Hensing TA, et al. Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *JCO*. 2016 Feb 4; 34(9):987–1011. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.8427>

35. Tsai M-J, Chang W-A, Huang M-S, Kuo P-L. Tumor Microenvironment: A New Treatment Target for Cancer. *ISRN Biochem* 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/351959>

36. Ali HR, Chlon L, Pharoah PDP, Markowitz F, Caldas C. Patterns of Immune Infiltration in Breast Cancer and Their Clinical Implications: A Gene-Expression-Based Retrospective Study. *PLOS Medicine*. 2016 Dec 13; 13(12): e1002194. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002194>

37. Khaitov RM, Kadaidze ZG. Immunity and cancer. Moscow. GEOTAR-Media, 2018.

38. Semiglazov VF, Tseluiko AI, Donskikh RV, Krivorot'ko PV, Dashyan GA, Semiglazov VV, et al. Future prospects for breast cancer immunotherapy. *Medical Council*. 2018;(19):12–16. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-19-12-16>

39. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Lortot Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*. 2014 Nov; 515(7528):558–562. <https://doi.org/10.1038/nature13904>

40. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Neg-

ative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018 29; 379(22):2108–2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615>

41. Protocol CO 41101 Double-blind placebo-controlled randomized phase III trial to study ipatasertib in combination with atezolizumab and paclitaxel in patients with locally advanced unresectable or metastatic triple negative breast cancer. Protocol SO 41101 number and date of RCT: No. 489 of 05.09.2019 F. Hoffmann-La Roche Ltd.

42. MO39196 Protocol a Multicenter randomized placebo-controlled phase III double-blind study of atezolizumab

(PD-L1 antibody) in combination with paclitaxel compared to a combination of placebo and paclitaxel in patients with inoperable locally advanced or metastatic triple negative breast cancer for which no previous treatment has been performed. 01.08.2017–01.05.2021. RCT #292 dated 30.05.2017.

43. Protocol BIG 16–05/AFT-27/WO39391 Multicenter randomized, open label phase III trial of atezolizumab (antibody to PD-L1) in combination with adjuvant chemotherapy in patients with operable triple negative breast cancer 06.07.2018–31.05.2022 RCT # 318 of 06.07.2018 F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Информация об авторах:

Харитонов Алёна Андреевна – научный сотрудник отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной 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/0000-0001-9893-5143>

Смирнова Ия Алексеевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной 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/0000-0002-9172-9598>, Researcher ID: U4570-2018(WoS), Scopus: 13405418300

Киселева Марина Викторовна – д.м.н., заведующий отделением новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация.

Information about authors:

Alena A. Kharitonova – researcher of the department of new medical technologies with the group of treatment of breast diseases A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9893-5143>

Iya A. Smirnova – Dr. Sci. (Med.), leading researcher of the department of new medical technologies with the group of treatment of breast diseases A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9172-9598>, Researcher ID: U4570-2018(WoS), Scopus: 13405418300

Marina V. Kiseleva – Dr. Sci. (Med.), head of the department of new medical technologies with the group of treatment of breast diseases A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation.

Участие авторов:

Харитонов А.А. – написание текста, обработка материала, научное редактирование, техническое редактирование, оформление библиографии.

Смирнова И.А. – обработка материала, научное редактирование.

Киселева М.В. – научное редактирование.

Authors contribution:

Kharitonova A.A. – text writing, material processing, scientific editing, technical editing, bibliography design.

Smirnova I.A. – material processing, scientific editing.

Kiseleva M.V. – scientific editing.



ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВНОЙ ЛИПОСАРКОМЫ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

А.С.Самойлов^{1,2}, Ю.Д.Удалов¹, С.Э.Восканян^{1,2}, Н.Г.Степанянц^{1,2}, А.В.Аксененко¹,
Г.А.Баксиян¹, Д.Н.Астахов¹, М.Ш.Зугумова^{2*}

1. ФГБУ ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна ФМБА России, 123098, Российская Федерация, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23
2. Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна ФМБА России, 123182, Российская Федерация, г. Москва, ул. Живописная, д. 46

Резюме

Вашему вниманию предоставляется клиническое наблюдение пациентки с рецидивной липосаркомой левой верхней конечности, которой в условиях онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России по витальным показаниям выполнено оперативное вмешательство в объеме: межлопаточно-грудная ампутация слева с резекцией левой ключицы, пластика дефекта ротационным мышечно-жировым лоскутом на сосудистой ножке. Годом ранее пациентка подвергалась хирургическому лечению в объеме: экзартикуляция левой верхней конечности с пластикой раневого дефекта миофасциальным лоскутом на сосудистой ножке. Попытки эмболизации сосудов, кровоснабжающих опухолевый узел, оказались безуспешными, и единственным вариантом оказания медицинской помощи на данном этапе явилось хирургическое лечение. Следует отметить, что в анамнезе пациентки рак левой молочной железы, в связи с чем около 10 лет назад ей проведено комплексное лечение. В настоящее время пациентка находится под нашим динамическим контролем и проходит курс адъювантной дистанционной лучевой терапии. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Ключевые слова:

клинический случай, саркома, верхняя конечность, локальная прогрессия, кровотечение, рецидив, хирургическое лечение

Оформление ссылки для цитирования статьи

Самойлов А.С., Удалов Ю.Д., Восканян С.Э., Степанянц Н.Г., Аксененко А.В., Баксиян Г.А., Астахов Д.Н., Зугумова М.Ш. Хирургическое лечение рецидивной липосаркомы верхней конечности. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(1): 66-74. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-7>

Для корреспонденции

Зугумова Мариям Шамиловна – ординатор кафедры онкологии и радиационной медицины с курсом медицинской физики Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Федерального медицинского биофизического центра им. А.И.Бурназяна ФМБА России
Адрес: 123182, Российская Федерация, г. Москва, ул. Живописная, д. 46
E-mail: zugumova@list.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 17.09.2019, принята к печати 01.02.2020, опубликована 13.03.2020.

RECURRENT LIPOSARCOMA SURGERY OF UPPER EXTREMITY

A.S.Samoylov^{1,2}, Yu.D.Udalov¹, S.E.Voskanyan^{1,2}, N.G.Stepanyants^{1,2}, A.V.Aksenenko¹, G.A.Baksiyan¹, D.N.Astakhov¹, M.Sh.Zugumova^{2*}

1. A.I.Burnazyan Federal Medical Biophysical Center,
23 Marshal Novikov str., Moscow 123098, Russian Federation
2. Medico-biological University of Innovation and Continuing Education Federal Medical Biophysical Center A.I.Burnazyan,
46 Zhivopisnaya str., Moscow 123182, Russian Federation

Abstract

Your attention is given to the clinical observation of a patient with recurrent liposarcoma of the left upper limb. According to vital indications with palliative purpose, the patient underwent surgery in the Oncology Department of surgical methods of treatment of FSBI SSC FMBC named after A. I. Burnazyan, FMBA of Russia. The operation was carried out in the amount of interscapularthoracic amputation on the left with resection of the left clavicle, plasty of the defect of rotary musclefat flap on a vascular pedicle after previous surgical treatment previous year in the amount of assertional the left upper extremity with the plastic of the wound defect myofascial flap on a vascular pedicle. Attempts to palliative embolization of blood vessels supplying the tumor node were unsuccessful, and the only option to provide medical care at this stage was surgical treatment. It should also be noted that the patient has a history of cancer of the left breast, in connection with which she was treated about 10 years ago. Currently, the patient is under our dynamic control and is undergoing adjuvant radiotherapy. The postoperative period was uneventful.

Keywords:

clinical case, sarcoma, upper extremity, local progression, bleeding, relapse, surgical treatment

For citation

Samoylov A.S., Udalov Yu.D., Voskanyan S.E., Stepanyants N.G., Aksenenko A.V., Baksiyan G.A., Astakhov D.N., Zugumova M.Sh. Recurrent liposarcoma surgery of upper extremity. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(1): 66–74. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-7>

For correspondence

Mariyam Sh. Zugumova – resident of the department of oncology and radiation medicine with a course in medical physics Medico-biological University of Innovation and Continuing Education Federal Medical Biophysical Center A.I.Burnazyan
Address: 46 Zhivopisnaya str., Moscow 123182, Russian Federation
E-mail: zugumova@list.ru

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Submitted 09.17.2019, accepted for publication 01.02.2020, published 13.03.2020.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Саркомы мягких тканей – редкая группа опухолей. В России ежегодно регистрируется около 3500 новых случаев, что составляет 1% всех злокачественных новообразований. Заболеваемость составляет 30 случаев на 1 млн. населения [1]. В большинстве развитых стран мира саркомы относятся к орфанным заболеваниям, что подразумевает собой индивидуальный подход к лечению каждого конкретного пациента в специализированных центрах [2, 3].

Липосаркома – мезенхимальная злокачественная опухоль из жировой ткани, которая практически может развиваться в любой части тела, где есть жировая ткань. Чаще она наблюдается на нижних конечностях (бедре), в области плечевого сустава, на ягодичной области, в забрюшинном пространстве, а частота встречаемости увеличивается в старших возрастных группах. Липосаркома развивается в межмышечных, межфасциальных или периапартулярных тканях в виде как бы отграниченных узлов разной степени величины, может достигать огромных размеров (массой до 3–5 кг) без четко очерченных границ. Нередко наблюдаются участки некроза и кровоизлияний. Она не имеет истинной капсулы, не прорастает кожу или кости, но проникает вглубь пораженных тканей на значительное расстояние от основного опухолевого узла [4].

Выделяют следующие морфологические подтипы липосарком:

1. высокодифференцированная липосаркома (WDLPS)/атипичная липоматозная опухоль (ALT); ALT составляет 40–45% всех липосарком;
2. дедифференцированная липосаркома (DDLPS) – составляет 5%;
3. миксоидная липосаркома (MLPS)/кругло-клеточная липосаркома (RCLPS) – 30–35% всех липосарком;
4. плеоморфная липосаркома (PLPS) – менее 15% всех липосарком.

С точки зрения происхождения WDLPS и DDLPS должны быть объединены, так как DDLPS образуется при дедифференцировке WDLPS. Столь подробная классификация липосарком критически необходима для принятия решения о тактике лечения [5].

Хирургическое лечение является стандартом лечения всех сарком низкой степени злокачественности, включая и липосаркомы. Применение лучевой терапии как в неoadъювантном, так и в адъювантном режиме не влияет на общую выживаемость, но снижает частоту появления местных рецидивов. Результаты хирургического лечения липосарком высокой степени злокачественности остаются до сих пор неудовлетворительными. В связи с этим в настоящее время используются такие дополнительные методы, как усовершенствованная химиотерапия и дистанционная лучевая терапия. Точное определение гистологического подтипа и наличие специфических мишеней дают возможность индивидуализации терапии и в конечном итоге улучшают результаты лечения [6].



Рис. 1. Внешний вид пациентки на момент госпитализации (июнь 2019 г.): а – боковая поверхность; б – переднебоковая поверхность

Fig. 1. Appearance of the patient during the hospitalization (June 2019): a – lateral surface; b – anterolateral surface

На сегодняшний день, несмотря на значительные успехи в лечении сарком мягких тканей, частота возникновения локальных рецидивов после иссечения первичной опухоли сопоставима с данными полувековой давности [7]. Во всех значительных исследованиях, посвященных злокачественным опухолям мягких тканей, указывается на высокую частоту рецидивов, варьирующуюся в широких пределах – от 25 до 60% случаев, а в зависимости от характера лечения первичной опухоли и особенностей течения заболевания достигающую и 90% [8]. Существует точка зрения, что рецидивы связаны не только с недостаточно радикальным удалением опухоли, но и с ее мультицентричным ростом и способностью возникать из эмбриональных зачатков, расположенных в определенном удалении от основного опухолевого узла [4]. Многие авторы склонны считать развитие рецидивов после эксцизии опухоли скорее правилом, чем исключением [9].

Описание случая

Представляем клиническое наблюдение пациентки Т., 62 лет, которая с 03.06.2019 по 26.06.2019 гг. находилась на лечении в онкологическом отделении хирургических методов лечения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России с диагнозом (основной): первично-множественный опухолевый процесс. 1. Липосаркома мягких тканей левой подмышечной области pT2bN0M0 G3 IIIB st. Хирургическое лечение от 23.05.2018. Прогрессирование заболевания: в сентябре 2018 г. – местный рецидив. Хирургическое лечение от 10.06.2019. 2. Рак левой молочной железы pT4N2M0 IIIB st. Комплексное лечение 2008–2010 гг.: ХТ (Трастузумаб – 18 курсов), ГТ (Тамоксифен), ДЛТ (СОД 60 Гр). Прогрессирование заболевания: в 2013 г. – рецидив. ХТ (Эндоксан), таргетная терапия (Кселода), ДЛТ (СОД 50 Гр). Ремиссия.

Осложнения основного заболевания: эндогенная интоксикация; анемия средней степени тяжести; распад опухоли.

Сопутствующий диагноз: хронический гастрит типа В, ремиссия; сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA1c менее 7%; гипертоническая болезнь III степени, 2 стадии, риск 4. ХСН 0.

Сбор информации о проведенном лечении был затруднен в связи с частичным отсутствием документации. Хронология и этапность лечения собраны на основе данных, предоставленных самой пациенткой.

Из анамнеза известно, что пациентка находится под наблюдением у онколога по месту жительства по поводу рака левой молочной железы с 2008 г., в связи с чем в МРНЦ г. Обнинска, вплоть до 2010 г.,

получала химиотерапевтическое лечение (Трастузумаб 18 курсов), гормональную терапию (Тамоксифен) и дистанционную лучевую терапию (СОД 60 Гр). В 2013 г. отмечилось прогрессирование заболевания в виде продолженного роста опухоли, вследствие чего пациентка получила химиотерапевтическое лечение (Эндоксан), таргетную терапию (Кселода) и лучевую терапию на подмышечную область слева (СОД 50 Гр). Достигнуто клинико-морфологическое регрессирование, ремиссия.

В декабре 2017 г. пациентка отметила появление образования в левой подмышечной области, которое первоначально было расценено как лимфоцелла. После пункции отмечен бурный рост опухоли: прогрессивное увеличение в размерах, распад и изъязвление. Больная обследована в условиях МРНЦ г. Обнинска. Проведена биопсия: по данным иммуногистохимического исследования – недифференцированная липосаркома. Данных за рецидив со стороны левой молочной железы и отдаленные метастазы не выявлено.

В мае 2018 г. пациентка была госпитализирована с жалобами на кровотечения из изъязвленной опухоли левой подмышечной области, отечность левой верхней конечности, нарушение ее функции, постоянные боли. Status localis: Левая верхняя конечность резко отечная, функция ее нарушена (активные и пассивные движения не выполняются ввиду выраженного болевого синдрома), кожные покровы

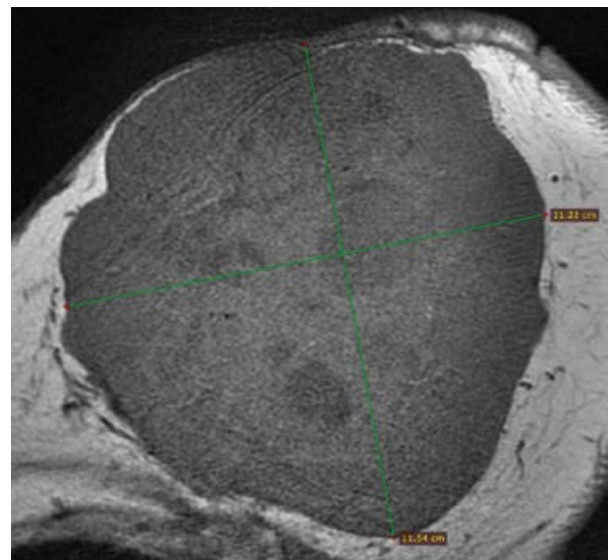


Рис. 2. МРТ области левого плечевого сустава от 04.2019: МР-картина гигантского объемного образования левой подмышечной области с распространением на окружающие мягкие ткани

Fig. 2. MRI of the left shoulder joint from 04.2019: MR-Image of a giant volume formation of the left axillary region with spread to the surrounding soft tissues.

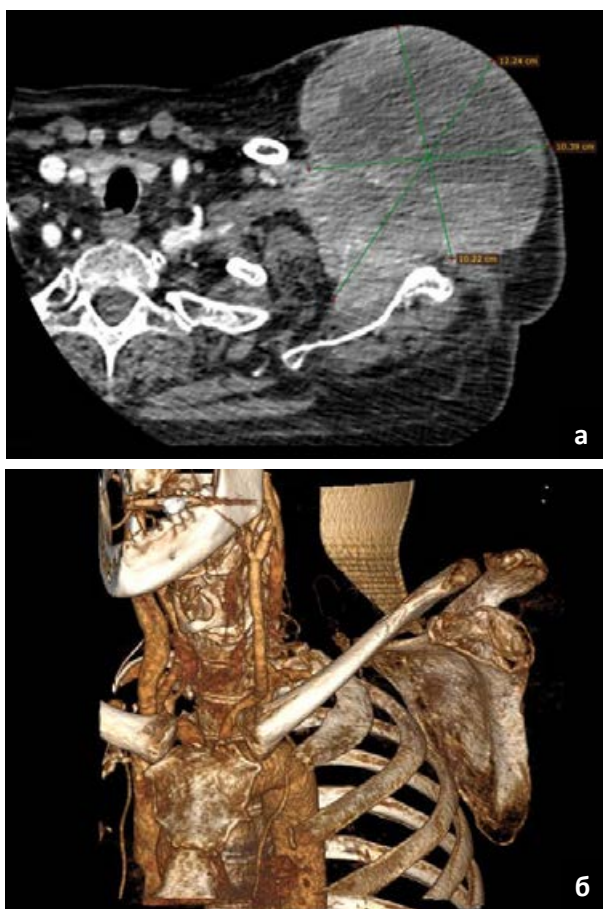


Рис. 3. КТ органов грудной клетки от апреля 2019 г.: данных за аневризму культи подключичной артерии не получено: а – подключичный опухолевый узел слева; б – контактная деструкция суставной впадины лопатки

Fig. 3. Chest CT from April 2019: Data for aneurysm of the subclavian artery stump was not received: a-subclavian tumor node on the left; b-contact destruction of the articular cavity of the scapula

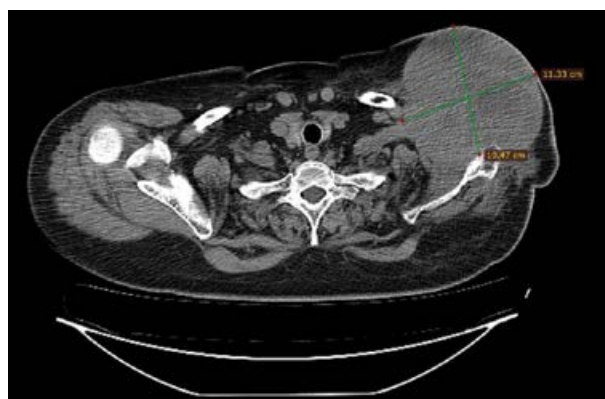


Рис. 4. КТ всего тела от апреля 2019 г.: гиперметаболическое образование мягких тканей левой подключичной области с признаками местного распространения

Fig. 4. CT of the whole body from April 2019: hypermetabolic soft tissue formation of the left subclavian region with signs of local distribution

вы напряжены. В левой подмышечной области имеется изъязвленная экзофитная распадающаяся опухоль до 10 см в диаметре. 23.05.2018 г. в плановом порядке выполнено оперативное вмешательство в объеме экзартикуляции левой верхней конечности с пластикой раневого дефекта миофасциальным лоскутом на сосудистой ножке. Гистологическое заключение операционного материала: низкодифференцированная плеоморфная саркома (G3) с максимальным размером опухолевого узла – 16 см, pT2b. Пациентка консультирована химиотерапевтом и радиологом: рекомендовано динамическое наблюдение онколога по месту жительства, КТ грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием через 3 мес.

В сентябре 2018 г. пациентка отметила появление опухолевого образования в послеоперационной области, в связи с чем обращалась к врачам, но в хирургическом лечении ей было отказано в связи с отягощающей состоянием пациентки сопутствующей патологией. В 2019 г. пациентка повторно обратилась в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России с жалобами на увеличение образования в послеоперационной области, фантомные боли в левой верхней конечности (рис. 1).

В амбулаторных условиях пациентка дообследована. Результаты МРТ- и КТ-исследований представлены в виде рисунков (рис. 2, 3, 4). В июне 2019 г. была госпитализирована в онкологическое отделение хирургических методов лечения для решения вопроса о тактике дальнейшего лечения.

В июне 2019 г. пациентка была госпитализирована в онкологическое отделение хирургических методов лечения для решения вопроса о тактике дальнейшего лечения.

06.06.2019 г. была произведена попытка селективной ангиографии опухолевого узла культи левого плеча с целью паллиативной эмболизации сосудов (рис. 5), но ввиду диффузного кровоснабжения опухолевого узла данное вмешательство оказалось невозможным.

Учитывая часто рецидивирующие кровотечения из опухоли левой подмышечной области, 10.06.2019 г. проведен онкологический консилиум, на котором было принято решение о необходимости хирургического лечения по витальным показаниям в объеме межлопаточно-грудной ампутации слева с резекцией левой ключицы, пластикой дефекта ротационным мышечно-жировым лоскутом на сосудистой ножке.

Протокол операции: под эндотрахеальным наркозом, после 3-кратной обработки операционного поля спиртом, разрезом кожи от внутреннего края левой ключицы до уровня IV ребра, через подмы-

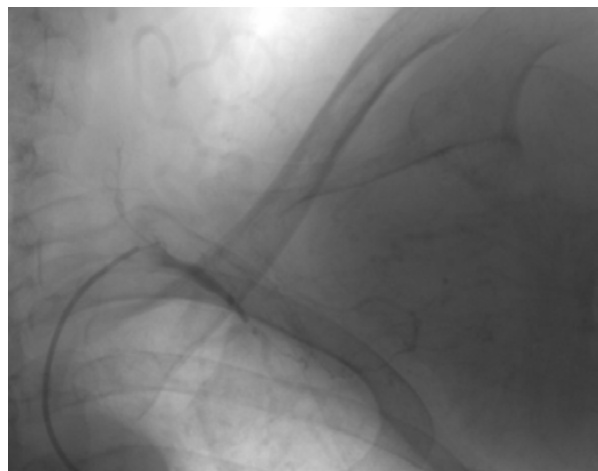
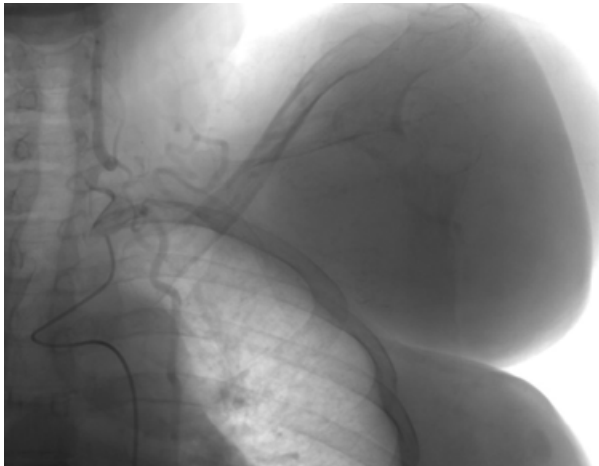


Рис. 5. Селективная ангиография опухолевого узла культи левого плеча

Fig. 5. Selective angiography of the left shoulder stump tumor node



Рис. 6. Этап операции: мобилизация лопатки с пересечением трапециевидной, малой ромбовидной мышц и мышцы, поднимающей лопатку

Fig. 6. Stage of the operation: mobilization of the scapula with the intersection of the trapezoid, small rhomboid muscles and levator of scapula

шечную область вдоль медиального края лопатки, далее в области надплечья рассечены кожа, подкожная клетчатка. Отмечается выраженный рубцовый процесс. Произведена мобилизация лопатки с пересечением трапециевидной, малой ромбовидной мышц и мышцы, поднимающей лопатку (рис. 6). Лопатка тупо отделена от грудной стенки, пересечены лопаточно-подъязычные мышцы, передняя зубчатая мышца. Произведена мобилизация опухоли от ключицы, ключица пересечена пилой Джигли. В межлестничном промежутке выделены и пересечены стволы плечевого сплетения. Выделены подключичная артерия и вены. Сосуды обработаны, лигированы и пересечены. Препарат удален единым блоком без нарушения целостности опухолевого узла. Тщательный гемостаз. Выполнена пластика операционного дефекта ротационным мышечно-жировым лоскутом пучком широчайшей мышцы спины на сосудистой ножке. Гемостаз – сухо. Дренаж в подмышечную область. Рана ушита послойно. Асептическая наклейка. Материал направлен на гистологическое исследование.

Гистологическое исследование операционного материала: морфологическая картина прогрессирования недифференцированной плеоморфной саркомы.

После получения результатов гистологического исследования пациентка консультирована химиотерапевтом и радиологом. Рекомендации: проведение полихимиотерапии (ПХТ) на данном этапе не показано; с учетом рецидивирующего характера опухоли возможна попытка проведения курса адъювантной дистанционной лучевой терапии в плановом порядке.

Внешний вид послеоперационной раны на 2-е сутки после оперативного вмешательства показан на рис. 7.

В послеоперационном периоде проводились инфузионная, профилактическая антибактериальная терапия, обезболивание, перевязки. Послеоперационное течение гладкое. Послеоперационная рана без признаков воспаления и инфильтрации. Заживление первичным натяжением. Хирургический этап лечения завершен.

Пациентка выписана из стационара с рекомендациями: 1. Наблюдение онкологом по месту жительства. 2. Наблюдение хирургом по месту жительства. 3. Проведение плановой адъювантной дистанционной лучевой терапии. 4. Проведение ПЭТ-КТ через 3 месяца.

Исход и результаты последующего наблюдения.

Плановый динамический осмотр 22.08.2019 г., спустя 2 мес после проведенного хирургического

лечения (рис 8). Наблюдается заживление раны первичным натяжением. Жалобы пациентки на фантомные боли в левой верхней конечности сохраняются. Начат курс адъювантной дистанционной лучевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение является подтверждением того, что липосаркомы требуют комбинированного и комплексного подхода к лечению. Гистологический вариант опухоли не играет решающей роли в выработке объема терапии, так как течение и прогноз заболевания определяют размер (Т) и степень (G) злокачественности опухолевого процесса. При распространении опухолевого роста, как в нашем случае, в области лопатки, ключицы или проксимального отдела плеча с поражением кости, радикальным сохранным оперативным вмешательством является межлопаточно-грудная резекция. При ней удаляется единым блоком лопатка с окружающими

ее мышцами, плечевым суставом и проксимальным метаэпифизом плечевой кости, к которому крепятся мышцы, начинающиеся на лопатке. Ампутация производится только в крайне запущенных случаях и носит, как правило, паллиативный характер.

Адъювантная лучевая терапия показана при местнораспространенных процессах, после сохранных операций с сомнительной радикальностью. Улучшать результаты лечения и качество жизни пациентов возможно только при сочетании всевозможных методов воздействия и полноценной реабилитации после лечения.

Дополнительная информация

Согласие пациента.

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме (именно в этом журнале). Сканированное изображение подписанного информированного согласия прилагается.



Рис. 7. На 2-е сутки после оперативного вмешательства: а – вид спереди; б – вид сбоку; в – переднебоковая проекция

Fig. 7. On the 2nd day after surgery: а – front view; б – side view; в – anterolateral projection



Рис. 8. Внешний вид пациентки через два месяца после оперативного вмешательства: а – вид спереди; б – вид сбоку; в – переднебоковая проекция

Fig. 8. Patient's appearance after two months of the surgery: а – front view; б – side view; в – anterolateral projection

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018, 250 с.
- Буров Д.А., Бохан Б.Ю., Петроченко Н.С., Харатишвили Т.К., Агаев Д.К. Разработка системы индивидуального прогнозирования появления рецидива сарком мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. М.: «Фарма-рус Принт Медиа». 2017; 3: 3–7.
- Бохан Б.Ю., Буров Д.А., Петроченко Н.С., Харатишвили Т.К., Агаев Д.К. Анализ факторов риска появления рецидивов сарком мягких тканей на основе клинико-морфологических характеристик опухоли. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. М.: «Фармарус Принт Медиа». 2018; 1: 39–46.
- Восточно-европейская группа по изучению сарком. Клинические рекомендации. Злокачественные опухоли мягких тканей. Липосаркома [Internet]. Доступно по: <http://eesg.ru/spetsialistam/klinicheskie-rekomendacii/zlokachestvennye-opukholi-mjagkikh-tkanei/liposarkoma/>. Дата обращения 05.12.2019.
- Феденко А.А. Липосаркомы: морфологические подтипы, факторы прогноза и терапевтические опции. Современная онкология. 2016; 18(3): 52–58.
- Маникайло А.Е., Буров Д.А., Бохан Б.Ю., Харатишвили Т.К. Новоевклассификации сарком мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2019; 11(1):15–21.
- In GK, Hu JS, Tseng WW. Treatment of advanced, met- astatic soft tissue sarcoma: latest evidence and clinical considerations. Ther Adv Med Oncol. 2017 Aug; 9 (8):533–550. <https://doi.org/10.1177/1758834017712963>
- Феденко А.А., Бохан А.Ю., Горбунова В.А., Махсон А.Н., Тепляков В.В. Практические рекомендации по лекарственно- му лечению сарком мягких тканей. Злокачественные опухоли. 2017; 7(3-S2):216–224. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-216-224>
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016 Feb; 66(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>

References

- Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: MNIIOI of P.A. Herzen, branch of the Federal state budgetary institution "NMHC of radiology" of the Russian Health Ministry..2018, 250 p. (In Russian).
- Burov DA, Bokhyan BYu, Petrochenko NS, Kharatishvili TK, Agaev DK. Development of a system for individual prediction of recurrence of soft tissue sarcomas. Sarcomas of bones, soft tissues, and skin tumors. Moscow: Farmarus Print Media.2017; (3):3–7. (In Russian).
- Bokhyan BYu, Burov DA, Petrochenko NS, Kharatishvili TK, Agaev DK. Analysis of risk factors for the soft tissue sarcoma relapses occurrence on the basis of tumor clinical and morphological characteristics. Journal of Bone, Soft Tissue, and Skin Tumor Sarcomas. М.: «Фармарус Принт Медиа». 2018; (1):39–46. (In Russian).
- The Eastern European group for the study of sarcomas. Clinical recommendations. Malignant soft tissue tumors. Liposarcoma [Internet]. (In Russian). Available at: <http://eesg.ru/spetsialistam/klinicheskie-rekomendacii/zlokachestvennye-opukholi-mjagkikh-tkanei/liposarkoma/>. Date of issue 05.12.2019.
- Fedenko AA. Liposarcomas: morphological subtypes, prognostic factors and therapeutic options. Journal of Modern Oncology. 2016; 18(3):52–58. (In Russian).
- Manikaylo AE, Burov DA, Bokhyan BY, Kharatishvili TK. New in the classification of soft tissue sarcomas. Journal of Bone, Soft Tissue, and Skin Tumor Sarcomas. 2019;11(1):15–21. (In Russian).
- In GK, Hu JS, Tseng WW. Treatment of advanced, met- astatic soft tissue sarcoma: latest evidence and clinical considerations. Ther Adv Med Oncol. 2017 Aug; 9(8):533–550. <https://doi.org/10.1177/1758834017712963>
- Fedenko AA, Bokhyan AYu, Gorbunova VA, Makhson AN, Teplyakov VV. Practical recommendations for drug treatment of soft tissue sarcomas. Malignant tumor.2017; 7(3-S2):216–224. (In Russian). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-216-224>
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016 Feb; 66 (1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>

Информация об авторах:

Самойлов Александр Сергеевич – профессор РАН, д.м.н., доцент, генеральный директор ФГБУ ГНЦ Федерального медицинского биофизического центра им. А.И.Бурназяна ФМБА России, проректор по научной работе Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Федерального медицинского биофизического центра им. А.И.Бурназяна ФМБА России. SPIN: 3771-4848

Удалов Юрий Дмитриевич – к.м.н., доцент, заместитель генерального директора по медицинской части ФГБУ ГНЦ Федерального медицинского биофизического центра им. А.И.Бурназяна ФМБА России. SPIN: 7016-7538

Восканян Сергей Эдуардович – д.м.н., заместитель главного врача по хирургии ФГБУ ГНЦ Федерального медицинского биофизического центра им. А.И.Бурназяна ФМБА России, руководитель центра хирургии и трансплантологии, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Федерального медицинского биофизического центра им. А.И.Бурназяна ФМБА России. SPIN: 8872-7160

Степанянц Николай Георгиевич – к.м.н., заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения с комбустиологическими и маммологическими койками ФГБУ ГНЦ Федерального медицинского биофизического центра им. А.И.Бурназяна ФМБА России, доцент кафедры онкологии и радиационной медицины с курсом медицинской физики Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Федерального медицинского биофизического центра им. А.И.Бурназяна ФМБА России

Аксененко Аркадий Владимирович – к.м.н., хирург-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения с комбустиологическими и маммологическими койками ФГБУ ГНЦ Федерального медицинского биофизического центра им. А.И.Бурназяна ФМБА России. SPIN: 7123-2876

Баксиян Галуст Александрович – хирург-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения с комбустиологическими и маммологическими койками ФГБУ ГНЦ Федерального медицинского биофизического центра им. А.И.Бурназяна ФМБА России

Астахов Дмитрий Николаевич – к.м.н., хирург-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения с комбустиологическими и маммологическими койками ФГБУ ГНЦ Федерального медицинского биофизического центра им. А.И.Бурназяна ФМБА России. SPIN: 6585-4034

Зугумова Мариям Шамиловна* – ординатор кафедры онкологии и радиационной медицины с курсом медицинской физики Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Федерального медицинского биофизического центра им. А.И.Бурназяна ФМБА России

Information about authors:

Alexandr S. Samoylov – professor of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), associate professor, general director A.I.Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, vice-rector for scientific work Medico-biological University of Innovation and Continuing Education Federal Medical Biophysical Center A.I.Burnazyan. SPIN: 3771-4848

Yurii D. Udalov – Cand. Sci. (Med.), associate Professor, deputy general director for medical affairs A.I.Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. SPIN: 7016-7538

Sergei E. Voskanyan – Dr. Sci. (Med.), deputy chief medical officer for surgery A.I.Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, head of the center for surgery and transplantation, head of the department of surgery with courses in neurosurgery, endoscopy, surgical pathology, clinical transplantation and organ donation Medico-biological University of Innovation and Continuing Education Federal Medical Biophysical Center A.I.Burnazyan. SPIN: 8872-7160

Nikolai G. Stepanyants – Cand. Sci. (Med.), head of the oncology Department of surgical methods of treatment with combustiological and mammological beds A.I.Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, associate professor of oncology and radiation medicine with a course in medical physics Medico-biological University of Innovation and Continuing Education Federal Medical Biophysical Center A.I.Burnazyan

Arkadii V. Aksenenko – Cand. Sci. (Med.), surgeon-oncologist of oncological Department of surgical methods of treatment with combustiological and mammological beds A.I.Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. SPIN: 7123-2876

Galust A. Baksiyan – surgeon-oncologist of oncological Department of surgical methods of treatment with combustiological and mammological beds A.I.Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

Dmitrii N. Astakhov – Cand. Sci. (Med.), surgeon-oncologist of oncological Department of surgical methods of treatment with combustiological and mammological beds A.I.Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. SPIN: 6585-4034

Mariyam Sh. Zugumova* – resident of the Department of oncology and radiation medicine with a course in medical physics Medico-biological University of Innovation and Continuing Education Federal Medical Biophysical Center A.I.Burnazyan

Участие авторов:

Самойлов А.С. – научное редактирование.

Удалов Ю.Д. – научное редактирование.

Восканян С.Э. – научное редактирование.

Степанянц Н.Г. – оперирующий хирург, концепция и дизайн исследования.

Астахов Д.Н. – лечащий врач, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Баксиян Г.А., Аксененко А.В. – сбор, анализ и интерпретация данных, ассистенция на операции, подготовка статьи.

Зугумова М.Ш. – техническое редактирование, оформление библиографии, написание текста, обработка материалов.

Authors contribution:

Samoylov A.S. – scientific editing.

Udalov Yu.D. – scientific editing.

Voskanyan S.E. – scientific editing.

Stepanyants N.G. – operating surgeon, research concept and design.

Astakhov D.N. – attending physician, bibliography design, preparation of illustrations.

Baksiyan G.A., Aksenenko A.V. – collection, analysis and interpretation of data, assistant operations, article preparation.

Zugumova M.Sh. – technical editing, bibliography design, text writing, material processing.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАННОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕТСКОГО ПСИХОТРАВМИРУЮЩЕГО ОПЫТА И ДИСТРЕССА ПРИ РАЗВИТИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

К.А.Блинова, Е.В.Пчелинцева, Н.П.Лапочкина*

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
153012, Российская Федерация, Ивановская область, г. Иваново, Шереметьевский пр-т, д. 8

Резюме

В статье описаны результаты применения сочетанной коррекции последствий детского психотравмирующего опыта, который послужил триггером, запустившим дебют дистресса онкологического заболевания. Пациентка с онкопатологией (рак молочной железы) обладала признаками сензитивной, тревожно-фобической личности. При отсутствии возможности справиться с детскими страхами ассоциативно возникает дистресс – негативное эмоциональное состояние, не позволяющее найти выход из создавшихся условий. Основной предпосылкой к развитию дистресса можно считать детский психотравмирующий опыт, полученный на ранних этапах онтогенеза, усиливающийся при негативных воспоминаниях о потере родителей, утрате моральной поддержки близких; формирование хронического состояния одиночества, непрерывного беспокойства в отношении личностных перемен, угнетенного настроения и психической активности. Описанный в статье клинический пример иллюстрирует тесную патологическую связь детского психотравмирующего опыта и возникновения заболевания, а также подтверждает наличие неспецифического психосоматического заболевания в рамках диатез-стрессовой модели. Психологическая реабилитация пациентки включала инициацию посттравматического роста, самопознание, развитие стрессоустойчивости, активацию творческого потенциала, нахождение жизненной цели, обретение гармоничных межличностных отношений. Показано, что использованные в рамках адаптированной диатез-стрессовой модели психотерапевтические техники (психосинтез, краткосрочная аналитическая психодрама, когнитивно-поведенческая психотерапия) позволяют определить стратегию поведения в преодолении психотравмирующей ситуации, произошедшей на ранних этапах детства, с целью формирования навыков правильного выражения своих эмоций, избегая при этом деконструктивных копинг-стратегий.

Ключевые слова:

детский психотравмирующий опыт, диатез-стрессовая концепция, дистресс онкологического заболевания, посттравматическое состояние

Оформление ссылки для цитирования статьи

Блинова К.А., Пчелинцева Е.В., Лапочкина Н.П. Клинический случай сочетанной коррекции детского психотравмирующего опыта и дистресса при развитии онкологического заболевания. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(1): 75-82. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-8>

Для корреспонденции

Лапочкина Нина Павловна – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой онкологии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново, Российская Федерация

Адрес: 153012, Российская Федерация, Ивановская область, г. Иваново, Шереметьевский пр-т, д. 8

E-mail: lapochkina_n@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6722-2810>

SPIN: 7976-1083

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 30.12.2019, принята к печати 15.02.2020, опубликована 13.03.2020.

CLINICAL CASE OF COMBINED CORRECTION OF CHILDREN'S PSYCHOTRAUMATIC EXPERIENCE AND DISTRESS IN THE DEVELOPMENT OF CANCER

Kseniya A. Blinova, Evgeniya V. Pchelintseva, Nina P. Lapochkina*

Ivanovo State Medical Academy,
8 Sheremetyevskiyave., Ivanovskaya oblast, Ivanovo 153012, Russian Federation

Abstract

The article describes the results of applying the combined correction of the consequences of childhood traumatic experience, which served as the trigger that launched the onset of cancer distress. A patient with oncopathology (breast cancer) had signs of a sensitive, anxious-phobic personality. In the absence of the ability to cope with children's fears, a distress associatively occurs – a negative emotional state that did not allow finding a way out of the created conditions. The main prerequisite for the development of distress can be considered children's traumatic experience gained in the early stages of ontogenesis, amplified by negative memories of the loss of parents, loss of moral support for loved ones; the formation of a chronic state of loneliness, continuous anxiety regarding personality changes, depressed mood and mental activity. The clinical example described in the article illustrates the close pathological relationship of childhood traumatic experience and the occurrence of the disease, and also confirms the presence of a nonspecific psychosomatic disease in the framework of the diathesis-stress model. The psychological rehabilitation of the patient included the initiation of post-traumatic growth, self-knowledge, development of stress tolerance, activation of creative potential, finding a life goal, and finding harmonious interpersonal relationships. It is shown that the psychotherapeutic techniques used in the framework of the adapted diathesis-stress model (psychosynthesis, short-term analytical psychodrama, cognitive-behavioral psychotherapy) allow us to determine a behavior strategy in overcoming the traumatic situation that occurred in the early stages of childhood, in order to form the skills of the correct expression of our emotions, avoiding this deconstructive "coping" – strategy.

Keywords:

childhood traumatic experience, diathesis-stress concept, cancer distress, post-traumatic condition child psychotraumatic experience, diathesis-stress concept, cancer distress, post-traumatic condition

For citation

Blinova K.A., Pchelintseva E.V., Lapochkina N.P. Clinical case of combined correction of children's psychotraumatic experience and distress in the development of cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(1): 75-82. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-8>

For correspondence

Nina P. Lapochkina – Dr. Sci. (Med.), Associate professor, head of the Department of oncology, obstetrics and gynecology Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation

Address: 8 Sheremetyevskiyave., Ivanovskaya oblast, Ivanovo153012, Russian Federation

E-mail: lapochkina_n@mail.ru

ORCID:<https://orcid.org/0000-0001-6722-2810>

SPIN: 7976-1083

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Submitted 12.30.2019, accepted for publication 15.02.2020, published 13.03.2020.

Возрастающая распространенность онкологической патологии репродуктивной системы женщин обуславливает необходимость изучения психологических механизмов адаптации и разработки эффективных направлений психологической реабилитации пациенток при развитии заболевания [1, 2]. Особый интерес вызывает концепция диатез-стрессовой модели, активно разрабатываемой в последние годы. В соответствии с данной идеей формирование неспецифической психосоматической предрасположенности, начавшееся на ранних этапах онтогенетического развития, является одним из наиболее значимых факторов риска развития онкологического заболевания [1, 3].

По данным исследований, выполненных в рамках этого направления, возникновение диатеза обусловлено различными сочетаниями следующих факторов: воспитание ребенка в неполной семье, тенденциозное влияние развода родителей на его психическое развитие [1]; психотравмирующие переживания и нарушения привязанности к родителям в дисфункциональной семье в послеродовой период (с продолжающейся разбалансировкой психофизиологических систем) [1]; формирование специфического психосоматического типа личности «С» (cancer), основными чертами которого (в различных соотношениях) являются избегание выражения негативных эмоций, конфликтов, психологическая инфантильность, зависимость и подчиненность, ориентирование на интересы других людей [3].

Детский психотравмирующий опыт, сформированный в результате трагических, нередко разрушительных социальных ситуаций (смерть социально значимых людей, переезд в другую страну, воспитание в неполной семье, тенденциозное влияние возраста ребенка при разводе родителей, проживание в приемной семье, патронаж «чужих» взрослых), формирует в обыденном сознании больных онкологического профиля посттравматическое состояние [2, 4]. Использование в психотерапевтической работе с пациентами технологии сочетанной коррекции позволяет победить страх перед болезнью и возможностью рецидива, восприятие своего состояния как фатального, как «приговор к смерти» [5, 6]. Сочетанная коррекционная психотерапия направлена на нивелирование детской психотравмы, следствием которой становится посттравматическое расстройство, возникающее при отсутствии опыта совладания с онкозаболеванием.

По мнению некоторых исследований [5, 7], при первичной манифестации диагноза на определенном этапе возникают ситуации, когда попытка избавиться от одного стрессового состояния невоз-

можна в силу отсутствия опыта «совладающего поведения» – деятельности по поддержанию баланса между требованиями среды и доступными ресурсами, удовлетворяющими этим требованиям в данных условиях.

В большинстве современных исследований [5, 8, 9, 10] определена связь психологических конструктов, создающих дезадаптационную картину поведения пациентов. Формат диатез-стрессовой модели развития онкологического заболевания как неспецифического психосоматического предполагает, что совладание с болезнью во многом зависит от наличия в жизненном сценарии пациента опыта преодоления страха, поиска выхода из трудной стрессовой ситуации [4]. Отсутствие подобного опыта способствует тому, что на фоне непроработанных психотравмирующих представлений, сформированных на ранних этапах онтогенеза, страх перед болезнью усугубляет дезадаптацию личности. Психологический стресс усиливает угрозу прогрессирования рецидива, интенсивность переживаний [6].

Во многих клинических ситуациях у пациентов, имеющих тревожно-депрессивный, сензитивный типы личности, наблюдается низкий уровень совладания со стрессом [7, 9].

С 2002 по 2005 гг. было проведено комплексное обследование 519 пациенток с различными заболеваниями молочной железы: 1-ю группу составили 150 больных с доброкачественными диспластическими заболеваниями молочной железы (ДЗМЖ) на фоне гинекологической патологии, 2-ю группу – 107 больных с пролиферативной мастопатией, 3-ю – 112 больных раком молочной железы (РМЖ), 4-ю (контрольную) группу составили 150 пациенток с гинекологическими заболеваниями без какой-либо патологии молочной железы. Было выявлено, что женщины испытывали высокое нервное напряжение на работе [1-я группа – 33 чел. (22,0%); 2-я группа – 49 (45,79%), $p < 0,05$; 3-я группа – 37 (33,04%), контрольная группа – 24 (16,0%), $p < 0,05$]. Причем в группах с пролиферативной мастопатией и раком молочной железы больные испытывали нервное напряжение достоверно чаще, чем пациентки с ДЗМЖ ($p < 0,05$), работали в ночных сменах достоверно чаще женщины с пролиферативной мастопатией [12 (8,07%); 32 (29,9%), $p < 0,05$; 17 (15,18%), 28 (18,67%) соответственно, $p < 0,05$]. Высокое нервное и физическое напряжение, которое испытывали больные с заболеваниями молочных желез (ДЗМЖ, пролиферативной мастопатией и РМЖ), очевидно, приводят к дезадаптации организма и с позиции дисрегуляционной теории могут способствовать возникновению доброкачественных заболеваний и пролиферативных изменений молочных желез

[10].

По данным метода TAS-20-R (Торонтская шкала алекситимии) был выявлен высокий показатель алекситимии (больше 72 баллов) у больных РМЖ [1-я группа – 31,65%; 2-я группа – 26,03%; 3-я группа – 41,11%; контрольная группа – 29,51%; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{3-к} < 0,05$], который, очевидно, является психологическим предиктором (предрасполагающим фактором) возникновения психосоматических расстройств [10].

Описание клинического случая

В связи с актуальностью проблемы была сформулирована цель предпринятого исследования: установление взаимосвязи клинико-динамических показателей (тяжесть заболевания, особенности клинической картины, длительность ремиссии) и результатов психотерапевтической коррекции, проводимой в рамках реабилитации, личностных характеристик пациентки со злокачественным новообразованием репродуктивной системы и сочетанным расстройством (длительно сохраняющейся детской психотравмой и когнитивной оценкой угрозы прогрессирования заболевания).

Для решения поставленной цели и задач использовались следующие методы: сбор анамнеза, анализ медицинской карты больного, наблюдение, клиническая беседа, использование стандартизированных психодиагностических методик. Эмоциональное состояние пациенток определялось по уровню депрессии и тревоги (Госпитальная шкала уровня тревоги и депрессии (HADS) [7]. Качество жизни (КЖ) как «восприятие индивидом своего положения в жизни в контексте культуры и систем ценностей, в которых он живет, и в соответствии с их собственными целями, ожиданиями, стандартами и заботами» изучалось с помощью неспецифического опросника SF-36. Для анализа полученных данных применялся частотный корреляционный анализ Пирсона (r), метод сравнения независимых выборок (критерий У Манна–Уитни).

Больная К., 35 лет, учитель (имеет среднее профессиональное образование), поступила в ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» с жалобами на болезненное ощущение в правой груди. В верхнем наружном квадранте правой молочной железы выявлено образование размером 2,8 см. Выполнена пункция с цитологическим результатом – РМЖ. Учитывая размер опухоли, соответствующий II стадии заболевания, была выполнена радикальная мастэктомия. После гистологического и иммуногистохимического исследования опухоли молочной железы поставлен диагноз: LmА инвазивный рак правой молочной железы II

А стадии, T2N0M0G1 (рецепторы эстрогенов (РЭ) – 93%, прогестерона (РП) – 10%, Her-2new негативный, Ki67–14%), выявленный в верхненаружном и нижневнутреннем квадрантах. Проведена полихимиотерапия. Назначена гормональная терапия тамоксифеном в непрерывном режиме. Через 6 мес. были выполнены контрольная маммография (вариант нормы) и МРТ молочных желез. Пациентка поступает в клинику ИвГМА для реабилитации с жалобами на недомогание, слабость, расстройства сна, снижение аппетита, раздражительность, доходящую до состояния отчаяния, страха смерти. Больная считает, что подавленность, беспомощность сопровождают ее в течение всей жизни и связаны с «трудным» детством и неприятностями на работе.

Помимо общеклинического исследования, пациентка прошла тестирование с использованием скрининговой госпитальной шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), которое продемонстрировало наличие субклинической тревоги (9 баллов) и субклинической депрессии (10 баллов). В результате оценки КЖ определены более низкие показатели по векторам, определяющим эмоциональное благополучие: «жизнеспособность» ($40,59 \pm 8,92$), «социальная активность» ($39,88 \pm 6,31$), «ролевое эмоциональное функционирование» ($36,79 \pm 12,38$) и «психическое здоровье» ($40,80 \pm 7,91$).

Тестирование пациентки с помощью автобиографической анкеты имело целью выявление наличия психотравмирующих ситуаций в раннем детстве, тревоги вследствие психотравмирующих ситуаций в раннем и позднем возрасте, внутри- и межличностных конфликтов, усиливающих негативные мысли о прогрессировании заболевания; определение частоты негативных воспоминаний о детских переживаниях.

Установлено, что больная являлась единственным ребенком в семье, в школе училась неровно, была обидчивой, требовательной, постоянно огорчалась, если не складывались межличностные отношения, при этом испытывала неудовлетворенность собой, своими мыслями. По сведениям из биографической анкеты, в детстве получила травмирующий опыт (смерть родителей). С 11 лет воспитывалась в семье подруги ее матери, оформившей опекунство над девочкой. В приемной семье, где проживали еще двое детей 8 и 12 лет, со слов пациентки, к ней относились без доброты и нежности. Субъективные переживания («почему именно со мной это случилось», «может быть, это ненадолго») преследовали подростка, давая надежду на восстановление семейных отношений. Изоляция от общества сопровождалась алекситимией, вследствие которой девочка не пыталась установить какие-то социальные связи, все больше погружаясь

в состояние отчаяния и апатии. В трагическом уходе родителей («они ушли от меня навсегда» и «вряд ли они захотят вернуться») девочка винила себя, о чем свидетельствовали психологические установки: «я наказана за непослушание», «родители обижены на меня, я плохо учусь, часто не слушаюсь».

Через два года проживания в приемной семье девочку определили в интернат. Психотравмирующая обстановка данного учреждения была настолько разрушительной, стрессовой, что любые воспоминания о том периоде жизни вызывают у пациентки слезы и даже страх, «что все может повториться». Таким образом, в преморбиде отмечались реакция беспокойства из-за страха повторения травмирующих событий, специфические переживания, основанные на личном опыте возможности прогрессирования болезни как выраженной угрозы жизни.

Никто из взрослых никогда не говорил с девочкой о погибших родителях, не пытался вместе с ней вспомнить какие-либо события из прошлого, помочь в поиске ресурсов рефлексии психотравмирующих событий.

Сама пациентка в психотерапевтической беседе высказывала сожаление, что данная тема была долгое время «закрытой» для нее. Но в детских снах девочка вновь и вновь часто встречалась с матерью и спрашивала, как ей поступить. Житейские проблемы решала по принципу «как получится».

Особенно тяжелые переживания вызвала у нее неразделенная любовь к одному из своих сокурсников, который предпочел другую. Состояние одиночества, неумение разрешить конфликт стали привычными для личности. Часто возникало желание в течение продолжительного времени (до одного месяца) не общаться, жить в изоляции от подруг, знакомых. Попытки изменить ситуацию («забыть о страхе», «уйти от одиночества», вернуть позитивные впечатления) сопровождалась переживаниями собственной беспомощности, страхом наказания, изоляцией от общества. Испытывая зависимость от мнения окружающих, не обладая силой воли, сохраняя тактику избегания, уходя от решения проблем, пациентка выбирала пассивное приспособление. Данная когнитивная оценка жизненных событий соотносилась с тревожно-депрессивным состоянием. На вопрос, «какие чувства вы испытывали, когда оценивали отношение общества к вам?», пациентка ответила, «что винила во всем себя», иллюстрируя при этом стратегию когнитивного и поведенческого избегания.

ОБСУЖДЕНИЕ

В контексте диатез-стрессовой модели возникновения онкологического заболевания РМЖ данные

стратегии поведения рассматриваются как источники усиления эмоционального дистресса, желания избегать межличностных взаимодействий, что повышает уровень тревожно-депрессивных расстройств. Беспокойство о повторении трагедии в сложившихся обстоятельствах рассматривается в качестве источника психологического дистресса. Преобладание у больной когнитивной оценки угрозы воссоздания детской психотравмы выражалось в прогрессировании болезни, демонстрируя в клинко-психологических механизмах реакцию на стресс.

Полученные данные о специфике когнитивной оценки детских психотравмирующих ситуаций у пациентки и сведения об онкологическом заболевании были использованы для планирования психокоррекционных и консультативных мероприятий по оптимизации копинг-поведения в преодолении трудных жизненных ситуаций и болезни.

Сочетанная коррекция последствий детского психотравмирующего опыта и стресса вследствие онкологического заболевания включала анализ вместе с пациенткой особенностей ее заболевания, причин хронического страха, обуславливающего опасения возникновения рецидива болезни. Этим были определены пути выхода из данной ситуации с формированием основных жизненных установок, которыми больная должна будет руководствоваться в дальнейшем. Таким образом, психотерапия была направлена на осознание неэффективности когнитивной оценки детского поведения, характеризующегося беспомощностью, растерянностью при принятии ответственного решения, которое проецировалось на ситуацию болезни. Используя в рамках сочетанной коррекции психотерапевтическую беседу, пациентке было разъяснено, что преследовавший ее фундаментальный страх смерти есть результат внутреннего напряжения, который она испытывала постоянно и который поддерживался воспоминаниями о детской психотравме. Техники «отзеркаливания», «перефразирования» помогали продемонстрировать больной, что постоянные самообвинения, сохраняющееся чувство вины за свое поведение носят деконструктивный характер и усиливают прогрессирование заболевания. Страх, беспокойство о возникновении метастазирования и рецидива болезни формировали «порочный круг», который активизировался у больной на когнитивном уровне за счет воспоминаний о своем негативном детском опыте. В итоге выстраивались неблагоприятные сценарии развития болезни, и все это приводило к неэффективности попыток преодоления тревоги и к нарастанию дистресса.

Беседы с пациенткой сопровождалась демонстрацией метафорических ассоциативных карт, ко-

торые помогали не только обратиться к прежнему травмирующему опыту, осознать его разрушительное воздействие, но и отказаться от детской модели поведенческого ухода от болезни, восприятия психического отражения болезни как «наказания за прошлые грехи». Так, выбрав из комплекта метафорических карт те, которые иллюстрировали эмоциональные состояния «обида», «одиночества» и указывали на когнитивную несостоятельность испытанных эмоций, чувств, пациентка старалась ассоциировать фотографические образы с личными воспоминаниями из своего детства: «конфликты между родителями, угрозы, крики, вызывающие страх, слезы», «трагическая гибель родителей и полная пустота, невозможность ее преодолеть».

Так, в выбранном пациенткой сюжете «Игра в шахматы» черно-белая шахматная доска символизировала пограничные состояния «плохо», «хорошо». Больная сопровождала свой выбор комментариями: «Я, как маленький росток, пробивалась сквозь людскую толпу, при этом всегда одна, выбирала одно решение. Как адаптировать и осознать допустимость вариантов решений, мне было непонятно». При этом были выделены клинико-анамнестические и клинико-психологические факторы роста когнитивного компонента субъективной оценки прогрессирования заболевания, такие как: «все возвращается: смерть родителей, одиночество, трагедия с замужеством, конфликты на работе». Анализ результатов, полученных в ходе сочетанной коррекции когнитивных представлений о прогрессировании рака, показал взаимообусловленность эмоционального реагирования на стрессовые ситуации, имеющего место в детском периоде жизни, с негативными убеждениями и интерпретациями болезни. Были проанализированы когнитивные стратегии в отношении заболевания, связанные преимущественно с эмоциональным когнитивным и поведенческим аспектом (вытеснение, избегание), который характерен для детского опыта. Выделены регрессивные модели для когнитивного, эмоционального и поведенческого аспекта оценки прогрессирования заболевания, которые выражались в выборе стратегии отсутствия контроля, частых консультациях у врачей, низком уровне убежденности в эффективности лечения. Подобные регрессивные модели поведенческого компонента у онкологических пациентов, по мнению А.Ш. Тхостова, Т.Ю. Мариловой (2016) являются свидетельством почти полного отсутствия навыков преодоления трудных жизненных ситуаций, не сформированных в детстве, что способствует развитию субъективных переживаний о прогрессировании болезни [11].

После анализа сюжетов, изображенных на метафорических картах, пациентке было предложено с их помощью определить продуктивную стратегию поведения в ситуации лечения. Поэтому карты второго ряда, самостоятельно сформированной больной, раскрывали смысл поведенческих реакций на стрессовую ситуацию и обозначали «выбор», воспринимаемое «преимущество активности, самостоятельности», «стратегии, ориентированные на преодоление трудных жизненных ситуаций».

Использование метафорических карт, убедительно преломляясь через сформированную систему отношений больной, приобретало личностный смысл. Болезнь как значимое событие в жизни включалось в сложную систему смысловой сферы, сопровождающейся несостоятельностью детских воспоминаний о конфликтах. Личность могла соотносить ее с уже существующей системой потребностей, мотивов и ценностей. В результате у пациентки снизились уровни тревоги, депрессии, отрицательное воздействие их на эмоциональное состояние, уменьшилась нагрузка на нервную систему, а следовательно, связанное с ней истощение. Так, при объективном обследовании больной после проведения комплексного реабилитационного курса установлено статистически значимое снижение депрессивной симптоматики с 10 до 7 баллов и субклинической тревоги с 9 до 6 баллов.

Следует отметить изменение показателей шкал по векторам, определяющим эмоциональное благополучие: «жизнеспособность» – до $49,2 \pm 3,1$, «социальная активность» – до $78,3 \pm 3,4$, «ролевое эмоциональное функционирование» – до $71,7 \pm 2,9$ и «психическое здоровье» – до $67,1 \pm 3,2$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, реализуемая сочетанная коррекция последствий детского психотравмирующего опыта и дистресса онкологического заболевания показала важность понимания непродуктивности стратегий избегания, страха, стремления приспособиться, что было привычным стереотипом поведения в детстве, а впоследствии проецировалось на ситуацию болезни. Отношение пациентки, страдающей онкологическим заболеванием репродуктивной системы, к болезни, связанное с переживанием утраты здоровья, ожиданием скорой смерти, напрямую связано с детскими переживаниями. Поэтому формирование взаимообусловленности внутренней согласованности и активного копинг-поведения, включающего контроль за течением болезни, убежденность в эффективности лечения есть результат переоценки стрессора собственных усилий в ходе сочетанной коррекции.

Список литературы

1. Биктина Н. Н., Кекк А. Н. Личностные особенности и ролевые позиции онкологических больных. Современные проблемы науки и образования. 2015; 2:686.
2. Каминская Д. В., Сарычева Ю. В., Тархов А. В. Особенности психоэмоционального состояния и образа тела у женщин с онкогинекологическими заболеваниями. Актуальные вопросы клинической психологии. 2016;: 55–60.
3. Вагайцева М. В. Психологическое сопровождение личности в ситуации онкологического заболевания. Личность в трудных жизненных ситуациях: ресурсы и преодоление. 2018:334–337.
4. Семенова Н. В., Ляшкова С. В., Лысенко И. С., Чернов П. Д. Анализ результатов применения программы когнитивной психотерапии для пациентов с онкологическими заболеваниями. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. 2019; 1:61–69.
5. Тарабрина Н. В., Курчакова М. С. Опыт оказания психологической помощи в процессе психофизиологического обследования больных раком молочной железы. Современные принципы терапии и реабилитации психически больных. 2006:358–359.
6. Тарасова Д. С. Особенности внутренней картины болезни у больных онкологическими заболеваниями. Известия высших учебных заведений уральский регион. 2018; 1:118–122.
7. Блинова К. А., Лапочкина Н. П. Реабилитация пациентов с постмастэктомическим синдромом. Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами. Материалы V Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. 27–28 ноября 2017 года, Иваново.
8. Белова В. В., Вялкова С. В., Блеклов С. В., Ястребцева И. П., Фокичева С. О., Николаева С. В. Реабилитация пациентов с постмастэктомическим синдромом: Клинический пример. Вестник Ивановской медицинской академии. 2017; 22(2):49–51.
9. Копышева Е. Н., Пчелинцева Е. В. Медико-психологическое сопровождение детей психосоматического профиля в системе реабилитации. Азимут научных исследований: педагогика и психология. 2016; 5: 1(14).
10. Лапочкина Н. П. Профилактика и ранняя диагностика диспластических и пограничных заболеваний молочных желез у женщин с гинекологической патологией: дис. ГОУВПО «Российский университет дружбы народов», 2007.
11. Тхостов А. Ш. Психологические проблемы реабилитации онкологических больных. Психическое здоровье человека XXI века. 2016: 340–342.

References

1. Biktina NN, Kekk AN. Personal characteristics and role of cancer patients. Modern problems of science and education. 2015; (2):686. (In Russian).
2. Kaminskaya DV, Sarycheva YuV, Tarkhov AV. Features of the psychoemotional state and body image in women with gynecological oncological diseases. Actual issues of clinical psychology. 2016; 55–60 p. (In Russian).
3. Vagaitseva MV. Psychological support of a person in a situation of cancer. Personality in difficult life situations: resources and overcoming. 2018; 334–337 p. (In Russian).
4. Semenova NV, Lyashkovskaya SV, Lysenko IS, Chernov PD. Analysis of the results of the program of cognitive psychotherapy to patients with cancer. V. M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2019;(1):61–69. (In Russian).
5. Tarabrina NV, Kurchakova MS. The experience of providing psychological assistance in the process of psychophysiological examination of patients with breast cancer. Modern principles of therapy and rehabilitation of the mentally ill. 2006; 358–359 p. (In Russian).
6. Tarasova DS. Features of the internal picture of the disease in cancer patients. University News Ural region. 2018; (1):118–122. (In Russian).
7. Blinova KA, Lapochkina NP. Rehabilitation of patients with postmastectomy syndrome. Actual issues of prevention, early diagnosis, treatment and medical rehabilitation of patients with non-communicable diseases and injuries. Materials of the V Interregional scientific and practical conference with international participation. November 27–28, 2017, Ivanovo. (In Russian).
8. Belova VV, Vyalkova SV, Bleklov SV, Yastrebtseva IP, Fokicheva SO, Nikolaeva SV. Rehabilitation in patients with postmastectomy syndrome: A clinical case. Bulletin of the Ivanovo medical academy. 2017; 22 (2):49–51. (In Russian).
9. Kopysheva E. N., Pchelintseva E. V. Medical and psychological support of psychosomatic children in the rehabilitation system//Azimuth of scientific research: pedagogy and psychology.
10. Lapochkina N. P. Prevention and early diagnosis of dysplastic and borderline breast diseases in women with gynecological pathology: dis. – GOUVPO "Peoples' Friendship University of Russia", 2007
11. Tkhostov A.Sh. Psychological problems of rehabilitations of cancer patients//Mental health of the XXI century. 2016; 340–342 p.

Информация об авторах:

Блинова Ксения Александровна – ассистент кафедры онкологии, акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2896-8764>, SPIN: 4959-7018

Пчелинцева Евгения Владимировна – кандидат педагогических наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9242-4278>, SPIN: 3948-5461

Лапочкина Нина Павловна* – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой онкологии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6722-2810>, SPIN: 7976-1083

Information about authors:

Kseniya A. Blinova – Assistant of the Department of oncology, obstetrics and gynecology Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2896-8764>, SPIN: 4959-7018

Evgeniya V. Pchelintseva – Candidate of Pedagogical Sciences, associate professor of the hospital therapy Ivanovo State Medical Academy department, Ivanovo, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9242-4278>, SPIN: 3948-5461

Nina P. Lapochkina* – Dr. Sci. (Med.), Associate professor, head of the Department of oncology, obstetrics and gynecology Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6722-2810>, SPIN: 7976-1083

Участие авторов:

Блинова К.А. – сбор и обработка материала, статистическая обработка материала.

Пчелинцева Е.В. – концепция и дизайн исследования.

Лапочкина Н.П. – написание текста и редактирование.

Authors contribution:

Blinova K.A. – collection and processing of material, statistical processing of material.

Pchelintseva E.V. – research concept and design.

Lapochkina N.P. – writing text and editing.



МОБИЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ОТРЯД КАК РАЦИОНАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ СОВРЕМЕННОГО ПОДВИЖНОГО МЕДИЦИНСКОГО ФОРМИРОВАНИЯ, ДЕЙСТВУЮЩЕГО В МЕГАПОЛИСЕ В ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ

А.О.Сбоев^{1,2}

1. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
2. ГБУЗ МО «Медицинский центр мобилизационных резервов «Резерв», 141101, Российская Федерация, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 1

Резюме

Цель исследования. Обосновать организационные принципы развития системы медико-санитарного обеспечения населения мегаполиса в чрезвычайных ситуациях.

В статье проанализированы этапы создания, апробации и практического внедрения современной организационно-штатной структуры мобильного медицинского формирования и его функционирования для обеспечения нужд мирного населения города Москвы в догоспитальном периоде (2013-2017 гг.).

Материалы и методы. Проведено анкетирование 112 респондентов 57 отраслевых столичных организаций и предприятий государственной системы здравоохранения по основным показателям деятельности учреждений, участвующих в формировании мобильного медицинского отряда. Итогом данного анкетирования являлась оценка кадрового потенциала амбулаторно-поликлинических учреждений-формирователей мобильных медицинских отрядов, а также обеспеченности комплектно-табельным имуществом и материальными средствами организаций и предприятий Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ) участвующих в их формировании. Проведено 24 исследовательских учения по формированию и применению мобильных медицинских отрядов для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций.

Результаты. В статье рассмотрены вопросы ресурсного обеспечения организаций и предприятий государственной системы здравоохранения города Москвы. Подготовлен расчет внутренних резервов амбулаторно-поликлинических учреждений Департамента здравоохранения города Москвы, отражающий кадровый потенциал медицинских организаций-формирователей отрядов. Проведены исследовательские учения по формированию мобильных медицинских отрядов, выдаче для них медицинских средств и санитарно-хозяйственного имущества с медицинских складов, а также функционированию подразделений мобильных медицинских отрядов при массовом поступлении пораженных различного профиля.

Заключение. Проведенное исследование показало, что мобильный медицинский отряд, при условии максимального использования внутренних резервов системы регионального здравоохранения трудовыми и материальными ресурсами, позволит в чрезвычайных ситуациях обеспечить оказание первичной врачебной медико-санитарной помощи населению на догоспитальном этапе. Предложенная модель организационно-штатной структуры медицинского формирования является современной альтернативой существовавшему более 40 лет громоздкому и малоподвижному отряду первой медицинской помощи.

Ключевые слова:

мобильный медицинский отряд, ликвидация медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций, медико-санитарное обеспечение населения мегаполиса, амбулаторно-поликлинические учреждения, комплектно-табельное имущество, трудовые и материальные ресурсы

Оформление ссылки для цитирования статьи

Сбоев А.О. Мобильный медицинский отряд как рациональная модель современного подвижного медицинского формирования, действующего в мегаполисе в чрезвычайных ситуациях. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(1): 83-95. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-9>

Для корреспонденции

Сбоев Александр Олегович – директор ГБУЗ МО «Медицинский центр мобилизационных резервов «Резерв», г. Щелково, Российская Федерация, старший преподаватель кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 141101, Российская Федерация, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 1

Адрес: 125993, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

E-mail: jod33@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1472-9970>, SPIN: 5521-2183

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 07.10.2019, принята к печати 06.01.2020, опубликована 13.03.2020.

MOBILE MEDICAL UNIT AS A RATIONAL MODEL OF MODERN MOBILE MEDICAL FORMATION OPERATING IN THE METROPOLIS IN EMERGENCY SITUATIONS

Alexandr O. Sboev^{1,2}

1. Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1/1 Barricade str., Moscow 125993, Russian Federation
2. Medical Center for Mobilization Reserves "Reserve", 1 Fabrichnaya str., Shchelkovo, Moscow region 1141101, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. Substantiation of organizational principles of development of the health system of the population of the megalopolis in emergency situations. The article analyzes the stages of creation, testing and practical implementation of the modern organizational and staff structure of mobile medical formation and its functioning to meet the needs of the peaceful population of Moscow in Moscow pre-hospital period (2013-2017).

Materials and methods. A survey of 112 respondents from 57 industry-specific metropolitan organizations and enterprises of the state healthcare system was conducted on the main indicators of the activities of institutions involved in the formation of a mobile medical unit. The result of this questionnaire was an assessment of the personnel potential of outpatient polyclinic establishments-shapers of mobile medical units, as well as the provision of full-time property and material resources of organizations and enterprises of the Moscow City Health Department involved in their formation. 24 research exercises were conducted on the formation and use of mobile medical teams to eliminate the health consequences of emergencies.

Results. The article considers the issues of resource support of organizations and enterprises of the state healthcare system of Moscow. The calculation of the internal reserves of outpatient clinics of the Moscow Department of Health has been prepared, reflecting the personnel potential of the medical organizations that form the units. Research exercises have been carried out on the formation of mobile medical units, the issuance of medical equipment and sanitary equipment for them from medical warehouses, as well as the functioning of the units of mobile medical units during the mass arrival of people of various profiles.

Conclusion. The study showed that the organizational foundations in the field of medical support for the population in emergencies make it possible to ensure the formation of a mobile medical unit with labor and material resources with the maximum use of internal reserves of regional health care. The proposed model of the organizational structure of a modern medical formation is an alternative to the bulky and inactive first aid unit that has existed for more than 40 years.

Keywords:

mobile medical detachment, liquidation of the health consequences of emergencies, medical support for the population of the metropolis, outpatient facilities, complete time services, labor and material resources

For citation

Sboev A.O. Mobile medical unit as a rational model of modern mobile medical formation operating in the metropolis in emergency situations. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(1): 83-95. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-9>

For correspondence

Alexandr O. Sboev – director Medical Center for Mobilization Reserves «Reserve», Shchelkovo, Russian Federation, senior lecturer department of mobilization preparation of health care Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation.

Address: 1 Fabrichnaya str., Shchelkovo, Moscow region 1141101, Russian Federation

Address: 2/1/1 Barricade str., Moscow 125993, Russian Federation

E-mail: jod33@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1472-9970>

SPIN: 5521-2183

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Submitted 10.07.2019, accepted for publication 06.01.2020, published 13.03.2020.

Начало XXI в. охарактеризовалось большим количеством чрезвычайных ситуаций (ЧС) различного характера (стихийные бедствия, аварии, катастрофы, террористические акты, локальные военные конфликты и т.д.), сопровождающихся значительными людскими потерями. В ЧС наиболее пострадавшей стороной оказываются именно мирные граждане, что и определяет необходимость реформирования системы медицинской защиты населения и территории от поражающих факторов. Одним из основных путей повышения эффективности медицинской защиты, призванным удовлетворить потребности пострадавших, является приближение медицинской помощи к очагу поражения, гарантирующее сохранение жизни и здоровья человека. Грамотная медицинская сортировка в соответствии с потребностью пострадавших в медицинской помощи и возможностью ее осуществления, а также раннее оказание медицинской помощи в условиях вооруженных конфликтов значительно улучшают прогнозы ранений и заболеваний [1–4]. Данная проблема рассматривается также и зарубежными авторами [5, 6]. Москва, как и множество крупнейших промышленных центров с точечной или уплотнительной застройкой, испытывает на себе воздействие большинства угроз ЧС и высокую степень поражения с утратой здоровья значительной частью населения. В условиях, сопровождающихся значительным разрушением городской инфраструктуры, фактические возможности по оказанию пострадавшему населению скорой и экстренной медицинской помощи значительно снизятся, а с учетом нарушения дорожно-транспортной инфраструктуры проблема эвакуации пораженных из очага будет весьма актуальной. В случае возникновения местных или региональных ЧС подвижных сил и средств территориальной службы медицины катастроф (ТСМК) столицы в целом будет достаточно для выполнения комплекса лечебно-эвакуационных мероприятий (ЛЭМ). В то же время при угрозе возникновения крупномасштабных ЧС, в том числе общегосударственного уровня или военного характера, с распространением зоны аварии или района применения средств вооруженного воздействия более чем на два территориальных субъекта или город федерального значения имеющихся сил и средств будет недостаточно. В этих случаях, с целью усиления подвижных сил и средств ТСМК, возможно применение дополнительных медицинских формирований, развертываемых на границе очага поражения. Анализ медицинской документации по лечению пораженных в вооруженных конфликтах в условиях мегаполиса, проведенный рядом исследователей, показал, что быстрое и полноценное

устранение жизнеугрожающих последствий повреждений (ЖУП) в догоспитальном периоде в значительной мере определяет успех лечения, тем самым позволяет снизить летальность и предупредить развитие осложнений. Необходимость научного поиска в совершенствовании системы медицинского обеспечения населения в ЧС и корректировки нормативных правовых актов Российской Федерации в области медицинской защиты населения является сегодня весьма актуальной. Наиболее перспективным направлением, максимально гарантирующим сохранение жизни и здоровья пострадавшим в ходе ликвидации медико-санитарных последствий ЧС, является обеспечение субъектов Российской Федерации подвижными медицинскими формированиями [7, 8]. Ряд исследователей подчеркивают, что организация медико-санитарного обеспечения населения в условиях ЧС зависит от множества условий и факторов, совокупность которых в конечном счете определяет потребность в силах и средствах для оказания медицинской помощи [9, 10]. Для медико-санитарного обеспечения населения в ЧС на протяжении 40 лет предназначались нештатные формирования – отряды первой медицинской помощи (ОПМ). В 2013 г. решением Правительства Российской Федерации задания на формирование ОПМ со всех субъектов, в том числе с г. Москвы, были сняты. Вопросы медико-санитарного обеспечения населения, пострадавшего в ходе вооруженных конфликтов, полностью переданы в ведение субъектов [11]. В связи с этим Правительством Москвы было принято решение о пересмотре ряда организационных вопросов в части, касающейся медико-санитарного обеспечения населения в ЧС, в том числе военного характера.

Цель исследования: обосновать организационные принципы развития системы медико-санитарного обеспечения населения мегаполиса в ЧС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных Правительством Москвы задач и достижения цели исследования были изучены основные этапы становления подвижных медицинских формирований и системы оказания медицинской помощи в догоспитальном периоде, требования нормативных правовых документов, регламентирующих порядок оказания первичной врачебной медико-санитарной помощи и возможность их внедрения в столичном регионе. Проведен детальный анализ деятельности подвижных медицинских подразделений, в том числе Минобороны и Минздрава России, в организации ЛЭМ при ЧС, возможностей сил и средств ТСМК г. Москвы по ока-

занию скорой, неотложной и экстренной медицинской помощи пострадавшим. Тщательно изучены возможности и обеспеченность медицинских организаций и предприятий государственной системы здравоохранения г. Москвы, и их фактическая оснащенность трудовыми и материальными ресурсами. В ходе проведения 24 исследовательских учебно-практических мероприятий изучены характеристики предложенного медицинского мобильного отряда (ММО), были подвергнуты статистической обработке кадровый потенциал медицинских организаций-формирователей, временные параметры по выдаче комплектно-табельного, медицинского и санитарно-хозяйственного имущества, в том числе его загрузке на автомобильный транспорт, на совершение марша и развертывания функциональных подразделений отряда в районе предназначения, а также хронометраж их работы по оказанию пораженным первичной врачебной медико-санитарной помощи. В процессе исследования был использован первичный метод статистической обработки материалов. Необходимость разработки современной модели ММО и потребности создания догоспитального периода оказания медицинской помощи, предназначенного для нужд населения, пострадавшего в результате ЧС, в том числе военного характера, отмечают 96% опрошенных (107 чел.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2013 г. было организовано и проведено 9 исследовательских учебно-практических мероприятий с апробацией различных вариантов мобильных медицинских формирований, разработанных для определения оптимальной численности и структуры отряда. Первый вариант ММО, испытанный на базе амбулаторно-поликлинических учреждений города Москвы, представлял собой штатное медицинское формирование общей численностью 38 человек. Структура отряда состояла из 3 функциональных подразделений (сортировочно-эвакуационное отделение, включающее сортировочную площадку и эвакуационное отделение, перевязочное отделение и отделение медицинского снабжения). Численность врачебного персонала составляла 9 человек, в том числе начальник ММО – 1, врачей-хирургов – 6, врачей-терапевтов – 1, врач-провизор – 1; медицинских сестер – 9; фармацевт – 1; медицинских регистраторов – 2; санитаров-носильщиков – 12; водителей – 5. Автотранспорт был представлен 4 ед. грузовых автомобилей, предназначенных для перевозки медицинского и санитарно-хозяйственного имущества и 1 ед. санитарного автотранспорта, предназначенного для решения внезапно возник-

ающих задач. Накопление, освежение и хранение медицинских средств и санитарно-хозяйственного имущества для обеспечения действий ММО изначально планировались также за счет медицинской организации-формирователя ММО в пределах бюджетного финансирования на эти мероприятия, а также с использованием медицинской мебели, аппаратуры, оборудования и хозяйственного инвентаря, имеющегося на текущем снабжении. Представленная номенклатура оснащения ММО включала в себя 255 наименований лекарственных средств, перевязочных и шовных материалов, медицинских расходных предметов, аппаратов, оборудования, мебели и другого санитарно-хозяйственного инвентарного имущества. Кроме того, комплектно-табельное имущество было представлено комплексом, состоящим из 4 пневмокаркасных модулей с 1 переходным модулем на базе пневмокаркасных конструкций, включающим: сортировочный, перевязочный и эвакуационный модули представлены пневмокаркасными конструкциями типа «МПК-72», «МПК-36» и «МПК-54» соответственно и модуль на базе палатки «МПК-12», предназначенный для размещения отделения медицинского снабжения.

В результате апробации изначально предложенной модели ММО были выявлены сложности, прежде всего связанные с его ресурсным обеспечением. В ходе первых учений не было слаженности между медицинскими организациями-формирователями ММО и организациями, обеспечивающими его формирование и работу. Несмотря на положительные данные анкетирования экспертов, ряд главных врачей отказались выделять для комплектования ММО врачей хирургического профиля, ссылаясь на потребность в них для повседневных нужд поликлиники. После аргументированных объяснений, что для ликвидации медико-санитарных последствий ЧС, особенно военного характера, основой в догоспитальном периоде оказания первичной врачебной медико-санитарной помощи пострадавшему населению будут являться именно неотложные мероприятия по жизненным показаниям, выполнение которых зависит от квалификации врача, врачи хирургического профиля в состав ММО были выделены. Проблемным вопросом явилось комплектование ММО врачом-провизором и фармацевтом. Штаты аптек всех без исключения амбулаторно-поликлинических учреждений не располагают достаточным количеством должностей провизоров и фармацевтов. На все 12 должностей, в ходе каждого учения, прибывали студенты медицинских колледжей из числа лиц мужского пола, достигших 18-летнего возраста. В то же время комплектование санитарями-носильщиками не вызва-

ло каких-либо проблем. Ресурсы автотранспортных предприятий Департамента транспорта и дорожно-транспортной инфраструктуры города Москвы (ДТИДТИ) по обеспечению большегрузным грузовым транспортом по сравнению с 80–90-ми годами прошлого века значительно снизились, в результате были начаты поиски ресурсных возможностей автотранспортного предприятия ДЗМ. Сведения специалистов-экспертов, уполномоченных в вопросах автотранспортного обеспечения, подтвержденные соответствующими расчетами, говорят о 100% обеспеченности автотранспортом для перевозки личного состава ММО силами автобусных парков ДТИДТИ.

Предметом дополнительного обсуждения в ходе учений явилось обеспечение отряда медицинским и санитарно-хозяйственным имуществом за счет средств организаций-формирователей ММО. После анализа номенклатуры лекарственных средств и медицинских изделий, имеющихся на снабжении амбулаторно-поликлинических учреждений, выяс-

нилось, что доля находящегося на текущем снабжении имущества составляет не более 30%. Таким образом, специалистами ДЗМ, совместно с провизорами ГКУЗ особого типа МЦМР «Резерв» ДЗМ, продолжилась работа по разработке собственной номенклатуры, которая позднее, в 2014 г., была принята и утверждена решением Правительства Москвы, после чего была рассчитана потребность в грузовом автотранспорте для перевозки имущества одного ММО из расчета на 600 пораженных.

Из расчетов, подтвержденных практическими действиями, следует, что возможности перевязочного отделения первоначального варианта ММО по оказанию первичной врачебной медико-санитарной помощи пораженным составляет до 200 человек в сутки, что вполне соответствует цели и задачам исследования. Вместе с тем исследованная в ходе практической апробации организационно-штатная структура ММО не соответствовала фактическим кадровым возможностям медицинских

Таблица 1. Характеристика кадровой укомплектованности медицинских организаций - формирователей мобильных медицинских отрядов (чел.)

Table 1. Characteristics of the staffing of medical organizations - shapers of mobile medical units (people)

	Описательная статистика / Descriptive statistics						
	Среднее / Average	-ДИ среднего / -CI on average	ДИ среднего / CI on average	Медиана / Median	Min	Max	Стандартное отклонение / Standard deviation
K_p (всего) / K_p (Total)	1248,52	1207,77	1289,27	1235,30	1193,50	1413,00	60,66
$C_{pч}$ (всего) / $C_{pч}$ (total)	820,09	796,33	843,85	811,00	787,00	915,00	35,37
Q_s (всего), % / Q_s (total), %	65,73	64,55	66,91	66,30	62,60	67,80	1,75
K_p (вр. ставок) / K_p (bid time)	492,37	475,79	508,96	495,20	442,80	522,30	24,69
$C_{pч}$ (вр. ставок) / $C_{pч}$ (bid time)	341,64	329,79	353,48	341,00	312,00	370,00	17,63
Q_s (вр. ставок), % / Q_s (bid time), %	69,40	68,65	70,15	69,70	67,60	70,80	1,11
K_p (ставок МС) / K_p (bid MC)	645,09	612,03	678,16	621,00	597,00	752,00	49,22
$C_{pч}$ (ставок МС) / $C_{pч}$ (bid MC)	406,00	390,02	421,98	402,00	378,00	467,00	23,79
Q_s (ставок МС) / Q_s (bid MC)	63,05	61,30	64,81	63,60	58,70	66,20	2,61
K_p (ставок пр.) / K_p (Interest rate)	111,08	101,09	121,08	110,00	97,00	149,30	14,88
$C_{pч}$ (ставок пр.) / $C_{pч}$ (Interest rate)	72,45	67,42	77,49	71,00	63,00	89,00	7,49

организаций-формирователей. Так, штатная численность врачей-провизоров и фармацевтов не соответствовала потребностям ММО.

Кроме того, остался открытым вопрос применения отряда по окончании времени непрерывной работы врачебно-сестринского и прочего рабочего персонала (12 ч), предусмотренного режимом работы в военное время. В связи с этим был предложен ряд организационных решений в части комплектования ММО врачебно-сестринским персоналом, водителями-электриками и санитарями-носильщиками с практической апробацией второго варианта с двухсменным штатом. Более половины респондентов по результатам анкетирования на предмет определения численности ММО для сохранения его мобильности и способности обеспечить прием и оказание медицинской помощи пораженным считают оптимальной численность до 30 человек.

Такая численность позволяет обеспечить потребности основных функциональных подразделений. Кадровый потенциал медицинских организаций – предполагаемых формирователей ММО в обеспечении функциональных подразделений отряда врачебно-сестринским персоналом был рассчитан по формуле:

$$Q_s = K_p / C_{pч} \times 100 (\%),$$

где Q_s – показатель количественной кадровой укомплектованности; K_p – количество необходимо-

го персонала (по штатному расписанию); $C_{pч}$ – средняя численность персонала за отчетный период.

По результатам анкетирования респондентов из числа главных врачей 47 городских поликлиник был подготовлен расчет внутренних резервов амбулаторно-поликлинических учреждений ДЗМ, в том числе отражающий кадровый потенциал 11 медицинских организаций (табл. 1), представленных в итоге в качестве формирователей ММО.

Таким образом, средняя кадровая численность (820,09) врачебных ставок (341,64), ставок работников со средним медицинским образованием (406,00) и ставок работников прочих специальностей (72,45) каждой из 11 медицинских организаций государственной системы здравоохранения полностью покрывает потребность в комплектовании ММО трудовыми ресурсами, без ущерба ее повседневной деятельности. Большинство экспертов (92%) из числа руководителей амбулаторно-поликлинического звена считают, что существуют резервы повышения качества оказания медицинской помощи в ЧС за счет имеющихся в городских поликлиниках возможностей (от 15 до 26 ставок) при комплектовании перевязочного отделения ММО врачами хирургического профиля (хирургических, травматологических, ортопедических, урологических отделений (кабинетов) и отделений неотложной медицинской помощи). На должности санитаров-носильщиков ММО приписаны студенты

Таблица 2. Характеристика обеспеченности бюджетных образовательных учреждений среднего профессионального образования студентами (чел.)

Table 2. Characteristics of the security of budgetary educational institutions of secondary vocational education by students (people)

	Среднее / Average	-ДИ среднего/ -CI on average	ДИ среднего/ CI on average	Медиана / Median	Min	Max	Стандартное отклонение / Standard deviation
Всего студентов / Students in total	1725,00	1281,74	2168,26	1775,00	1168,00	2078,00	356,99
Студентов выпускных и предвыпускных курсов / Students of final and pre-graduation courses	454,00	375,36	532,64	466,00	377,00	523,00	63,33
в т.ч. выпускных / during graduation	156,67	118,64	194,69	168,50	101,00	191,00	36,24
в т.ч. предвыпускных курсов / during pre- graduation courses	286,20	214,96	357,44	275,00	215,00	346,00	57,37
18 лет и старше / 18 y.o. and more	397,80	303,34	492,26	382,00	297,00	485,00	76,08
из них мужчин / male	124,40	89,56	159,24	124,00	87,00	164,00	28,06

выпускных и предвыпускных курсов бюджетных образовательных учреждений среднего профессионального образования ДЗМ из числа мужчин, достигших 18-летнего возраста. Поскольку Правительством Москвы была поставлена задача на создание структуры ММО с максимальным использованием внутренних ресурсов столичного здравоохранения, задействование неотраслевых организаций и предприятий города, учитывая неудовлетворительный итог комплектования должностей санитаров-носильщиков ОПМ, не рассматривался. Прикрепление санитаров-носильщиков к медицинским организациям – формирователям ММО происходило на основании данных отчетов о результатах самообследования 5 медицинских колледжей.

При условии комплектования ММО только студентами-бюджетниками и студентами, обучающимися в очной форме, гарантировано 100% обеспечение санитарями-носильщиками всех формируемых в Москве отрядов (табл. 2).

В соответствии с утвержденными ДЗМ «Нормами оснащения мобильного медицинского отряда медицинскими средствами и санитарно-хозяйственным имуществом» (2014) была рассчитана потребность в грузовом автотранспорте для его перевозки. Количество и характеристики медицинского имущества, его номенклатура были рассчитаны в соответствии с задачей, поставленной Правительством Москвы, – оказание медицинской помощи 200 пораженным в сутки [12, 13]. В отличие

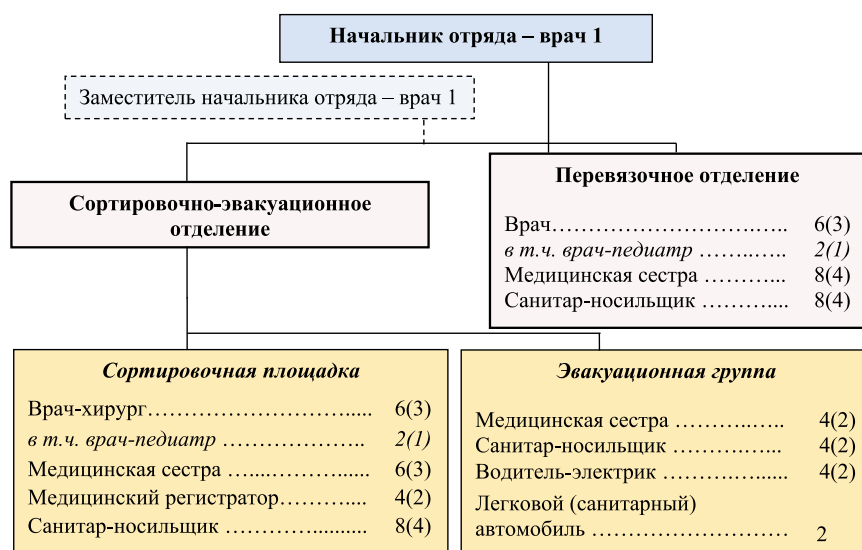


Рис. 1. Структура мобильного медицинского отряда

Fig. 1. The structure of the mobile medical unit

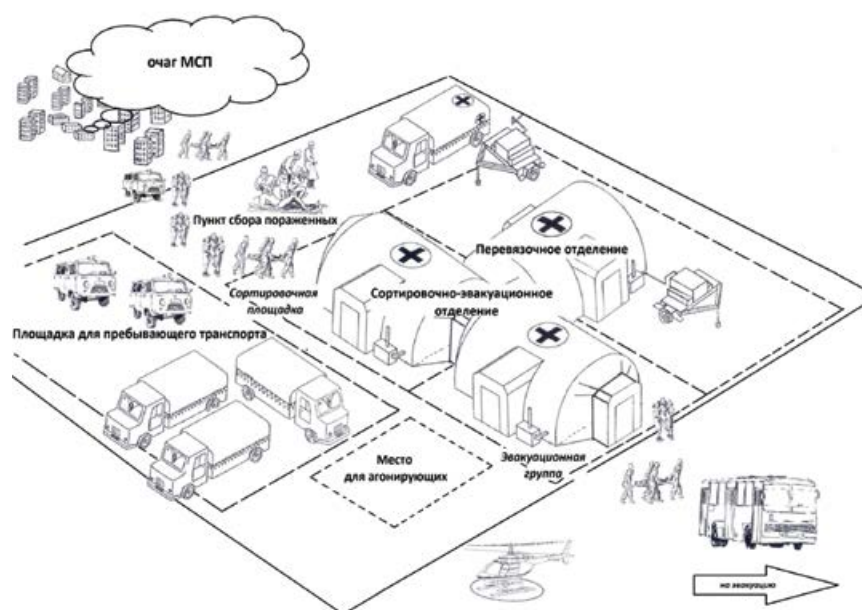


Рис. 2. Схема развертывания мобильного медицинского отряда

Fig. 2. The deployment scheme of the mobile medical unit

Таблица 3. Временные затраты на проведение комплекса мероприятий, входящих в стандарты и порядки оказания пораженным первичной врачебной медико-санитарной помощи (мин)
Table 3. Time spent on a set of measures, included in the standards and procedures for the provision of primary medical care to the affected (min)

Наименование мероприятий / The name of the events	Среднее время (мин) / Average time (min)
1	2
Ампутация конечности (отсечение нежизнеспособной конечности, висящей на небольшом лоскуте тканей) / Amputation of a limb (cutting off a non-viable limb hanging on a small flap of tissue)	30
Введение обезболивающих препаратов, антибиотиков, столбнячного анатоксина, бронходилататоров, противорвотных препаратов и адсорбентов / Taking painkillers, antibiotics, tetanus toxoid, bronchodilators, antiemetic drugs and adsorbents	4
Вправление вывихов суставов / Reduction of dislocated joints:	12
Декомпрессионная трепанация черепа / Decompression trepanation of the skull	60
Ингаляция кислорода / Oxygen inhalation	10
Иммобилизация переломов конечностей табельными средствами / Immobilization of fractured limbs using timekeeping remedy	10
Искусственное дыхание «рот в рот» / Artificial respiration «mouth to mouth»	15
Катетеризация мочевого пузыря при задержке мочевого выделения / Catheterization of the bladder with urinary retention	10
Капиллярная пункция мочевого пузыря при задержке мочевого выделения / Capillary puncture of the bladder with urinary retention	10
Лапаротомия / Laparotomy	90
Наложение бинтовых повязок на различные участки тела / Applying bandages to various parts of the body:	8
Непрямой массаж сердца / CPR	15
Наложение окклюзионной повязки при пневмотораксе / The imposition of occlusive bandage during pneumothorax	15
Новокаиновые блокады / Novocaine blockade:	13
Остановка наружного кровотечения наложением кровоостанавливающего жгута / Stopping external bleeding by applying a hemostatic tourniquet	5
Остановка наружного кровотечения наложением кровоостанавливающего зажима / Stopping external bleeding by applying a hemostatic clamp	5
Окончательная остановка наружного кровотечения / Final stop of external bleeding	13
Оперативное вмешательство при молниеносной форме анаэробной инфекции / Surgical intervention in the lightning form of anaerobic infection	60
Противошоковые мероприятия / Anti-shock activity:	140
Переливание кровезаменителей и противошоковых жидкостей / The blood transfusion and anti-shock liquids	43
Плевральная пункция или торакоцентез при напряженном пневмотораксе (гемопневмотораксе) / Pleural puncture or thoracocentesis in strained pneumothorax (hemopneumothorax)	20
Погрузка пораженных на автотранспортные средства / Loading on the affected vehicles	5
Промывание желудка / Gastric lavage	15
Промывание кожных покровов и слизистых / Washing of skin and mucous membranes	10
Пункция перикарда и аспирация излившейся крови при тампонаде сердца / Pericardial puncture and aspiration of spilled blood in cardiac tamponade	20
Транспортная иммобилизация с ревизией повязки / Transport immobilization with bandage revision	25
Торакотомия / Thoracotomy	60
Трахеостомия / Tracheotomy	15
Устранение асфиксии / Elimination of asphyxia	21
Устранение открытого пневмоторакса / Elimination of open pneumothorax	30
Хирургическая обработка обширной раны или ожога / Surgical treatment of a large wound or burn	20
Прочие мероприятия, входящие в стандарты и порядки, не вошедшие в перечень / Other measures included in the standards and procedures not included in the list	14

от номенклатуры медицинских формирований, разработанной ранее (2002, 2011), которая включала медицинское и санитарно-хозяйственное имущество в количествах более 500 и 250 наименований соответственно, номенклатура современного ММО включает лишь необходимые к использованию в догоспитальном периоде оказания медицинской помощи 177 наименований, рассчитанные для 600 пораженных на 3 сутки работы.

Разработанная в ходе исследования модель ММО двухсменного состава представляет собой

нештатное подвижное медицинское подразделение, формируемое на базе одной медицинской организации государственной системы здравоохранения, оказывающей амбулаторно-поликлиническую помощь взрослому населению (рис. 1). Учитывая фактические ресурсные возможности медицинских организаций и предприятий государственной системы здравоохранения, предложен вариант ММО, предназначенного для применения в московском регионе, в составе: врачей хирургического профиля – 7 (14), в том числе начальник ММО – 1, детских

Таблица 4. Характеристика пропускной способности мобильного медицинского отряда (мин)
Table 4. Characteristics of the throughput of the mobile medical unit (min)

	Среднее / Average	-ДИ среднего/ -CI on average	ДИ среднего/ CI on average	Медиана / Median	Min	Max	Стандартное отклонение / Standard deviation
Проведение предварительной сортировки в транспорте / Pre-sorting in transport	2,89	2,74	3,05	3,00	2,50	3,30	0,30
Выгрузка и доставка на сортировочную площадку / Unloading and delivery to the sorting site	2,11	1,93	2,29	2,00	1,50	2,50	0,37
Проведение сортировки / Sorting	5,86	5,61	6,11	6,00	5,00	6,50	0,51
Хир. профиля / Surgical department	16,50	16,26	16,74	16,50	15,50	17,00	0,49
Тер. профиля / therapeutic department	11,03	10,35	11,70	11,00	9,00	14,00	1,36
Итого: хир. профиля / total: surgical department	27,37	26,85	27,88	27,50	25,00	28,80	1,03
Итого: тер. профиля / Total: therapeutic department	21,89	21,02	22,77	21,50	19,00	25,80	1,76
Начало эвакуации в стационарные организации / Start of evacuation to stationary organizations:	29,28	27,68	30,88	29,00	23,00	36,00	3,21
Время пребывания пораженного хир. профиля / Time of stay of the affected person in surgical department	56,64	55,08	58,21	56,45	51,00	63,20	3,15
Время пребывания пораженного тер. профиля / Time of stay of the affected person in therapeutic department	51,17	49,35	52,99	50,90	46,00	58,20	3,66

хирургов – 2 (4). Кроме того, для организации работы отряда в двухсменном составе из числа врачей медицинской организации-формирователя назначается заместитель начальника ММО – 1, являющийся руководителем для личного состава второй смены, медицинских сестер – 9 (18), медицинских регистраторов – 2 (4), санитаров-носильщиков – 10 (20) и водителей-электриков – 2 (4). Таким образом, всего штатно-должностным списком ММО предусмотрена работа 30 человек личного состава в каждую смену с возможностью по оказанию первичной врачебной медико-санитарной помощи до 100 пораженным за 12 ч работы (в смену) [14, 15].

Обучение врачебно-сестринского персонала медицинской организации-формирователя организуется на основании учебного и тематического планов подготовки медицинских работников с изучением их действий при ликвидации медико-санитарных последствий ЧС мирного и военного времени [16].

Исходя из структуры и штатной численности ММО, в соответствии с примерными нормами оснащения территориальных НАСФ, утвержденными приказами МЧС России от 23.12.2005 № 999 и от 30.06.2014 № 331 [17, 18], весь личный состав отряда обеспечивается необходимым комплектно-табельным имуществом. Накопление табельного имущества осуществляется за счет медицинской организации-формирователя ММО в пределах бюджетного финансирования на мероприятия ГО. Хранение табельного имущества организуется в соответствии с установленными требованиями в приспособленных помещениях медицинской организации-формирователя [19, 20, 21]. Обеспечение выполнения мероприятий по накоплению, освежению, хранению и выдаче со складов медицинских средств и санитарно-хозяйственного имущества для обеспечения действий ММО решением Правительства Москвы возлагается на ГКУЗ особого типа МЦМР «Резерв» ДЗМ. В рамках бюджетных ассигнований для выполнения мероприятий по созданию, содержанию и использованию резерва за счет и в пределах средств, предусмотренных на реализацию мероприятий Государственной программы города Москвы «Развитие здравоохранения города Москвы (Столичное здравоохранение)» на 2012–2020 годы, было спланировано и с 2016 г. осуществляется финансирование на создание запасов медицинских средств и санитарно-хозяйственного имущества для ММО [22].

Для приема пораженных и удобства функционирования подразделения ММО развертываются в соответствии со схемой на площадке размером не более 120×120 м. Схема развертывания ММО (рис. 2) может меняться в зависимости от конкретных усло-

вий, однако во всех случаях развертываются пункт сбора пораженных, сортировочно-эвакуационное и перевязочное отделения. Типовое комплектно-табельное оснащение функциональных подразделений отряда определено номенклатурой имущества, утвержденной ДЗМ, размещенного в пневмокаркасных модульных конструкциях типа «МПК-72», «МПК-36», «МПК-54 и «МПК-12».

В объем первичной врачебной медико-санитарной помощи в соответствии с установленными стандартами и порядками, которая не может быть сокращена ни при каких условиях, входят следующие мероприятия: реанимационные мероприятия при угрожающих жизни состояниях (асфиксия, кровотечение, кровопотеря, напряженный или открытый пневмоторакс, острая сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность); профилактика шока и проведение противошоковых мероприятий; проведение общего и местного обезболивания; наложение и исправление повязок и иммобилизация; коррекция выявленных в динамике общесоматических расстройств (в том числе выведение мочи); профилактика раневой инфекции; подготовка пораженных к эвакуации. Каждое учение проводилось в два этапа. На первом этапе исследовались вопросы обеспечения выполнения мероприятий по формированию ММО, до поступления распоряжения (сигнала) на приведение ММО в готовность к применению. В том числе исследованы вопросы оповещения, сбора личного состава, выдачи и погрузки запасов материальных средств на транспортные средства. Вторым этапом исследования явились непосредственно организация и приведение ММО в готовность, совершение марша в район предназначения, развертывание и работа его функциональных подразделений по оказанию первичной врачебной медико-санитарной помощи пораженным.

При проведении практического этапа исследовательских учений распределение «условно пораженных», доставленных из очага поражения, в функциональные подразделения отряда при работе его в две смены было примерно одинаковым.

Кроме того, по условию учений, часть пораженных, доставленных из очага поражения, также имели сочетанные повреждения, реактивные состояния и психическую травму. В исследуемых контрольных группах из числа «условно пораженных» более 50% пострадавшим первичная врачебная медико-санитарная помощь оказана в условиях перевязочного отделения. Возможности работы перевязочного отделения по оказанию первичной врачебной медико-санитарной помощи в полном объеме составили не менее 200 пострадавших за сутки [23]. Времен-

ные затраты на проведение комплекса мероприятий в условиях ММО, в том числе входящих в стандарты и порядки оказания первичной врачебной медико-санитарной помощи, приведены в таблице 3.

Для каждого ММО разработан комплект документов медицинского учета (книги учета пораженных, поступивших в ММО, первичные медицинские карточки, книги учета наркотических, ядовитых средств и психотропных веществ, книги учета перевязок и процедур и др.). Во всех функциональных подразделениях отряда в ходе учений было организовано ведение первичных медицинских карточек и других документов медицинского учета и отчетности. Вопросы эвакуации пораженных из ММО в профильные стационарные учреждения Правительством Москвы возложены на автопарки ГУП «Мосгортранс». Исследование показало, что пропускная способность отряда при непрерывном функционировании его в военное время может обеспечить оказание первичной врачебной медико-санитарной помощи нуждающимся в ней в полном объеме, а общее время пребывания пораженного в условиях ММО, от момента поступления до начала эвакуации, не превысило 54 мин (табл. 4). Таким образом, пропускная способность составила до 200 человек в сутки.

Список литературы

1. Алексеев А. А. Организация и оказание медицинской помощи пострадавшим от ожогов в результате чрезвычайных ситуаций: проблемы и ошибки. Медицина катастроф. 2012; 4(80):24–25.
2. Амиров А. М., Эртуханов М.-Ш. С., Мурин М. Б. Опыт организации оказания медицинской помощи в вооруженном конфликте в Республике Дагестан. Медицина катастроф. 2010; 4(72):15–17.
3. Кузовлев О. П., Шабловский О. Р., Лаптев В. А., Иванов Ю. В. Опыт оказания специализированной медицинской помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях. Медицина экстремальных ситуаций. 2011; 4(38):5–13.
4. Голубев Г. Ш., Михайлов И. А., Селин Р. Н., Хади Р. А. Оказание медицинской помощи в зоне чрезвычайной ситуации: проблемы и решения. Известия высших учебных заведений северо-кавказский регион серия: естественные науки. 2012; 6(172):106–112.
5. Naylor JF, April MD, Thronson EE, Hill GJ, Schauer SG. U. S. Military Medical Evacuation and Prehospital Care of Pediatric Trauma Casualties in Iraq and Afghanistan. Prehosp Emerg Care. 2019 Jun 19; 1–8. <https://doi.org/10.1080/10903127.2019.1626956>
6. Nam JJ, Colombo CJ, Mount CA, Mann-Salinas EA, Baco-mo F, Bostick AW, et al. Critical Care in the Military Health System: A Survey-Based Summary of Critical Care Services. Mil Med. 2018 Nov 1; 183(11–12): e471–e477. <https://doi.org/10.1093/milmed/usy014>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что экономические возможности Московского региона, нормативное правовое регулирование, организационные основы в области медико-санитарного обеспечения населения в ЧС и потенциал медицинских организаций и предприятий государственной системы здравоохранения столицы в современных условиях позволяют в полной мере обеспечить формирование ММО трудовыми и материально-техническими ресурсами с максимальным использованием внутренних резервов регионального здравоохранения. Обеспечение максимальной мобильности и исключение громоздкости отряда обеспечены прежде всего за счет особенностей организационно-штатной структуры и типового оснащения. Двухсменный состав отряда явился основой оптимизации материальных расходов и временных затрат, способствующих значительному сокращению сроков его формирования, эффективному и бесперебойному оказанию пострадавшему населению медицинской помощи. Максимальная маневренность ММО обеспечена за счет адресной приписки автотранспорта с водителями, быстровозводимых пневмокаркасных модулей и современного оснащения.

7. Агапов К. В., Павлов Н. Б., Шутов А. А. Медицинская помощь важнейший элемент в ликвидации последствий чрезвычайной ситуации в мирное время. Медицина экстремальных ситуаций. 2015; 3(53):8–12.
8. Сахно И. И., Сахно В. И. О состоянии базовой подготовки врачебных кадров по вопросам медицины катастроф и медицинской службы гражданской обороны и предложения по ее совершенствованию. Медицина катастроф. 2002; 1(37):19–20.
9. Чиж И. М. Военная медицина и медицина катастроф. Военно-медицинский журнал. 2010; 331(9):17–22.
10. Резина Л. А. Первая медицинская помощь в условиях чрезвычайных ситуаций. Вестник совета молодых учёных и специалистов челябинской области. 2016; 3(14):45–49.
11. Лобанов А. И. Кадровые и материальные ресурсы здравоохранения в военное время. Медицина катастроф. 2015; 3(91):10–12.
12. Мочалин С. М. Методика расчета потребности в транспортных средствах в автотранспортных системах доставки грузов. Вестник оренбургского государственного университета. 2004; 4(29):156–160.
13. Мирошниченко Ю. В., Бунин С. А., Кононов В. Н., Родионов Е. О. Развитие подходов к классификации комплектов медицинского имущества. Военно-медицинский журнал. 2015; 336(10):48–54.
14. Сбоев А. О., Николаевский Е. Е. Нештатное аварийно-спа-

сательное формирование «Мобильный медицинский отряд». Военно-медицинский журнал. 2017; 338(5):59–60.

15. Бобий Б. В. Научно-практическая конференция «Совершенствование системы организации и оказания медицинской помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях». Медицина катастроф. 2015; 4(92):59.

16. Родионов Е. О. Разработка системы комплектно-табельного оснащения госпитального звена медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации: диссертация, к. м. н. СПб. 2016, 190 с.

17. Приказ МЧС России от 23.12.2005 № 999 (ред. от 30.06.2014). Об утверждении Порядка создания нештатных аварийно-спасательных формирований (Зарегистрировано в Минюсте РФ 19.01.2006 г. № 7383).

18. Приказ МЧС России от 30.06.2014 № 331 О внесении изменений в Порядок создания нештатных аварийно-спасательных формирований, утвержденный приказом МЧС России от 23.12.2005 № 999 (Зарегистрировано в Минюсте РФ 30.07.2014 г. № 33352).

19. Приказ МЧС России от 27.05.2003 № 285 Об утверждении и введении в действие Правил использования и содержания средств индивидуальной защиты, приборов радиационной,

химической разведки и контроля (Зарегистрировано в Минюсте РФ 29.07.2003 г. № 4934).

20. Борисенко Л. В., Акиншин А. В., Ивашина Л. И., Гаврилин В. Н. Федеральный резерв медицинского имущества и лекарственных средств для оказания медицинской помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях: принципы формирования. Медицина катастроф. 2012; 1(77):16–18.

21. Яковлев С. В., Сидоров В. А., Корнюшко И. Г., Медведев В. Р., Матвеев А. Г. Применение новых технологий в разработке, производстве и использовании технических средств развертывания полевых медицинских частей и учреждений. Военно-медицинский журнал. 2011; 332(11):55–62.

22. Постановление Правительства Москвы от 4 октября 2011 г. № 461-ПП «Об утверждении Государственной программы города Москвы «Развитие здравоохранения города Москвы (Столичное здравоохранение) на 2012–2020 годы».

23. Сбоев А. О., Ряполов В. В., Николаевский Е. Е. Опыт проведения исследовательского тактико-специального учения по функционированию мобильного медицинского отряда г. Москвы. Медицина катастроф. 2016; 2(94):9–12.

References

- Alekseev AA. Organization and provision of medical assistance to victims of burns as a result of emergency situations: problems and errors. *Disaster Medicine*. 2012; 4(80):24–25. (In Russian).
- Amirov AM, Ehtukhanov M-ShS, Murin MB. Experience of Organization of Medical Care in Armed Conflict in Dagestan. *Disaster Medicine*. 2010; 4(72):15–17. (In Russian).
- Kuzovlev OP, Shablovsky OR, Laptev VA, Ivanov YV. Experience of leading special-purpose medical aid for patients, injured in emergencies. *Medicine of Extreme Situations*. 2011; 4(38):5–13. (In Russian).
- Golubev GS, Mikhailov IA, Selin RN, Hadi RA. Emergency Medical Care in the Disaster Zone: Problems and Solutions. *University News North-Caucasian Region. Natural sciences series*. 2012; 6(172):106–112. (In Russian).
- Naylor JF, April MD, Thronson EE, Hill GJ, Schauer SG. U. S. Military Medical Evacuation and Prehospital Care of Pediatric Trauma Casualties in Iraq and Afghanistan. *Prehosp Emerg Care*. 2019 Jun 19; 1–8. <https://doi.org/10.1080/10903127.2019.1626956>
- Nam JJ, Colombo CJ, Mount CA, Mann-Salinas EA, Bacomo F, Bostick AW, et al. Critical Care in the Military Health System: A Survey-Based Summary of Critical Care Services. *Mil Med*. 2018 Nov 1; 183(11–12): e471–e477. <https://doi.org/10.1093/milmed/usy014>
- Agapov KV, Pavlov NB, Shutov AA. Medical care – the major element in emergency relief operations in peacetime. *Medicine of Extreme Situations*. 2015; 3(53):8–12. (In Russian).
- Sakhno II, Sakhno VI. On the state of basic training of medical personnel on disaster medicine and the civil defense medical service and proposals for its improvement. *Disaster Medicine*. 2002; 1(37):19–20. (In Russian).

- Chizh IM. Military medicine and medicine of accidents. *Military Medical Journal*. 2010; 331(9):17–22. (In Russian).
- Rezina LA. First aid in the emergency. *Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region*. 2016; 3(14):45–49. (In Russian).
- Lobanov AI. Manpower and material resources of health services in time of war. *Disaster Medicine*. 2015; 3(91):10–12. (In Russian).
- Mochalin SM. Methods of calculation of necessity of transport means in motor and tractor systems of goods' delivery. *Vestnik Orenburg State University*. 2004; 4(29):156–160. (In Russian).
- Miroshnichenko SE, Bunin SA, Kononov VN, Rodionov EO. Development of different approaches to classification of medical equipment sets. *Military Medical Journal*. 2015; 336(10):48–54. (In Russian).
- Sboev AO, Nikolaevskii EE. Non-professional emergency response team «Mobile medical unit». *Medical Journal*. 2017; 338(5):59–60. (In Russian).
- Bobyi BV. Research and Practice Conference «Modern Systems of Organization and Delivery of Medical Care to Casualties in Emergency Situations». *Disaster Medicine*. 2015; 4(92):59. (In Russian).
- Rodionov E. O. Development of a system of staffing equipment for the hospital link of the medical service of the Armed Forces of the Russian Federation: dissertation Saint-Petersburg. 2016, 190 p. (In Russian).
- Order of the Ministry of emergency situations of Russia dated December 23, 2005 No. 999 (as amended on June 30, 2014). About the statement of the Order of creation of non-standard

emergency rescue formations (Registered in the Ministry of Justice of the Russian Federation on January 19, 2006 No. 7383). (In Russian).

18. Order of the Ministry of emergency situations of Russia dated June 30, 2014 No. 331. On amending the Order of creation of freelance emergency rescue units, approved by Order of the Ministry of emergency situations of Russia dated December 23, 2005 No. 999 (Registered in the Ministry of Justice of Russia on July 30, 2014 No. 33352). (In Russian).

19. Order of the Ministry of emergency situations of Russia dated May 27, 2003 No. 285. About the approval and introduction in action of Rules of use and the maintenance of means of individual protection, devices of radiation, chemical investigation and control (Registered in the Ministry of Justice of Russia on July 29, 2003 No. 4934). (In Russian).

20. Borisenko LV, Akin'shin AV, Ivashina LI, Gavrilin VN. Federal

reserve of medical goods and medicinal preparations for care of emergency situations victims: principles of reserves formation. Disaster Medicine. 2012; 1(77):16–18. (In Russian).

21. Yakovlev SV, Sidorov VA, Korniyushko IG, Medvedev VP, Matveev AG. Application of new technologies in the design, manufacture and use of technology deployment of field medical units and establishments. Military Medical Journal. 2011; 332(11):55–62. (In Russian).

22. Decree of the Government of Moscow of October 4, 2011 No. 461-PP. «About the approval of the State program of Moscow «Development of health care of Moscow (health care in the capital) for 2012–2020». (In Russian).

23. Sboev AO, Ryapolov VV, Ryapolov VV. Experience of exploratory tactical-special drill on functioning of Moscow mobile medical formation. Disaster Medicine. 2016; 2(94):9–12. (In Russian).

Информация об авторе:

Сбоев Александр Олегович – директор ГБУЗ МО «Медицинский центр мобилизационных резервов «Резерв», г. Щелково, Российская Федерация, старший преподаватель кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1472-9970>, SPIN: 5521-2183

Information about author:

Alexandr O. Sboev – director Medical Center for Mobilization Reserves "Reserve", Schelkovo, Russian Federation, senior lecturer department of mobilization preparation of health care Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1472-9970>, SPIN: 5521-2183

Участие автора:

Сбоев А.О. – заключается в непосредственном руководстве по созданию мобильного медицинского отряда в городе Москве, изучении и анализе материалов исследовательских учебно-практических мероприятий по формированию, развертыванию и функционированию мобильных медицинских отрядов, в написании статьи, подготовки таблиц и рисунков, составлении библиографического списка и технического редактирования.

Author contribution:

Sboev A.O. – consists in direct guidance on the creation of a mobile medical unit in the city of Moscow, the study and analysis of materials of research training activities on the formation, deployment and operation of mobile medical units, in writing an article, preparing tables and figures, compiling a bibliographic list and technical editing.



ОЦЕНКА УРОВНЕЙ НАВИГАЦИОННЫХ СИСТЕМ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ С ПОЗИЦИИ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА

А.А.Курмангулов*, Ю.С.Решетникова, Н.С.Брынза

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, Российская Федерация, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

Цель исследования. Оценить степень детализации, объем визуализируемых данных и уровни навигационных систем медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь.

Материалы и методы. Объектом настоящего исследования стали 33 медицинских организации (МО) первичного звена, расположенные на территории 7 субъектов РФ. Предметом исследования явились все внутренние и внешние навигационные элементы МО. За основу оценки был взят чек-лист ALIDS (версия 1.0) из 72 показателей, объединенных по общности характеристик в пять блоков: архитектурно-планировочные и дизайнерские решения, передаваемая информация, уровни и элементы навигации. Блок «Уровни» был представлен 19 параметрами с отдельной оценкой внутреннего (9 показателей), промежуточного (5 показателей) и внешнего уровней (5 показателей) навигации. По каждому критерию выставлялась номинальная дихотомическая балльная оценка с возможностью при необходимости (сомнение, уточнение, вопрос и т. п.) указания комментария эксперта.

Результаты. При очном изучении навигационных систем 33 МО первичного звена установлено, что уровни промежуточной и внешней визуализации используются недостаточно. В отличие от архитектурно-планировочных решений, различные уровни навигации максимально представлены в медицинских учреждениях Тюменской и Калининградской областей, Красноярского края. Отсутствие внешнего уровня навигации способствует возникновению основных потерь бережливого производства: лишним перемещениям, ненужной транспортировке и ожиданиям со стороны пациентов и посетителей. Среди объектов внутренней навигации наиболее часто на навигационных элементах размещаются кабинеты и знаки безопасности. Максимальный процент соответствия среди категории «промежуточная навигация» установлен в отношении основных входов для посетителей, включая входы для маломобильных пациентов.

Заключение. Навигационная система МО является важной частью системы визуализации и одним из критериев качества пространства. Квалиметрия систем навигации не только МО, но и любых других зданий и помещений в настоящий момент доказательно не представлена. Использование авторского метода ALIDS аудита навигационных систем позволяет дать количественную и качественную оценку используемых в медицинских учреждениях навигационных элементов. При совершенствовании навигационных систем действующих МО и проектировании/постройке новых, особенно с комплексной смешанной или секционной планировкой, с целью снижения основных потерь бережливого производства необходимо создавать максимально подробные и понятные общие схемы навигации.

Ключевые слова:

навигация, визуализация, новая модель медицинской организации, метод ALIDS, квалиметрия, бережливое производство, потери, реформирование здравоохранения

Оформление ссылки для цитирования статьи

Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Брынза Н.С. Оценка уровней навигационных систем медицинских организаций с позиции бережливого производства. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(1): 96–103. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-10>

Для корреспонденции

Курмангулов Альберт Ахметович – к.м.н., руководитель Учебного центра бережливых технологий в здравоохранении, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень, Российская Федерация

Адрес: 625023, Российская Федерация, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

E-mail: kurmangulovaa@tyumsmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0850-3422>

SPIN: 1443-3497

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 18.12.2019, принята к печати 03.02.2020, опубликована 13.03.2020

ASSESSMENT OF LEVELS OF NAVIGATION SYSTEMS OF MEDICAL ORGANIZATIONS FROM THE POSITION OF LEAN PRODUCTION

Albert A. Kurmangulov*, Yuliya S. Reshetnikova, Natalya S. Brynza

Tyumen State Medical University,
54 Odesskaya str., Tyumen 625023, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the level of detail, the amount of visualized data and the levels of navigation systems of primary medical organizations.

Materials and methods. The object of this study was 33 primary care medical organizations located on the territory of 7 constituent entities of the Russian Federation. The subject of the study was all the internal and external navigation elements of the MO. The assessment was based on the ALIDS checklist (version 1.0) of 72 indicators, united by five characteristics in general characteristics: architectural-planning and design solutions, transmitted information, levels and navigation elements. The “Levels” block was represented by 19 parameters with a separate assessment of the internal level (9 indicators), the intermediate level (5 indicators) and the external level (5 indicators) of navigation. For each criterion, a nominal dichotomous point score was set with the possibility, if necessary (doubt, clarification, question, etc.) of indicating an expert comment.

Results. A full-time study of the navigation systems of 33 primary medical organizations found that the levels of intermediate and external visualization are not used enough. Unlike architectural and planning solutions, various levels of navigation are maximally represented in medical institutions of the Tyumen and Kaliningrad regions, Krasnoyarsk Territory. The lack of an external level of navigation contributes to the main losses of lean production: unnecessary movement, unnecessary transportation and expectations from patients and visitors. Among the objects of internal navigation, cabinets and safety signs are most often placed on the navigation elements. The maximum percentage of compliance among the intermediate navigation category has been established for the main entrances for visitors, including entrances for patients with limited mobility.

Conclusion. The navigation system of a medical organization is an important part of the visualization system and one of the criteria for the quality of space. The qualimetry of navigation systems not only of medical organizations, but also of any other buildings and premises, is currently not conclusively presented. Using the author's ALIDS method of audit of navigation systems allows us to give a quantitative and qualitative assessment of the navigation elements used in medical institutions. While improving the navigation systems of existing medical organizations and designing/building new ones, especially with complex mixed or section planning, in order to reduce the main losses of lean manufacturing, it is necessary to create the most detailed and understandable general navigation schemes.

Keywords:

navigation, visualization, a new model of medical organization, ALIDS method, qualimetry, lean production, losses, healthcare reform

For citation

Kurmangulov A.A., Brynza N.S., Reshetnikova Yu.S. Assessment of levels of navigation systems of medical organizations from the position of lean production. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(1): 96–103. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-10>

For correspondence

Albert A. Kurmangulov – Cand. Sci. (Med.), head of the training center for lean technologies in healthcare, associate professor of the department of public health and healthcare Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation
Address: 54 Odesskaya str., Tyumen 625023, Russian Federation
E-mail: kurmangulovaa@tyumsmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0850-3422>
SPIN: 1443-3497

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

В настоящее время графический дизайн среды медицинской организации (МО) воспринимается как базовая часть системы визуализации [1]. Благодаря навигационным элементам посетители МО могут ориентироваться среди помещений и коридоров, правильно определять необходимый маршрут и перемещаться по МО по выбранному маршруту без существенных потерь времени [2]. Организация системы навигации в МО является одним из 22 критериев новой модели МО, оказывающей первичную медико-санитарную помощь (ПМСП) [1, 3]. Совершенствование средств навигационной системы МО сопряжено с оценкой рассогласования текущего и заданного положения пациента, текущего отклонения пациента от заданной траектории движения, текущего значения скорости движения и определения параметров пространственного расположения объектов внешней среды на пути движения пациента [4, 5].

В Учебном центре бережливых технологий в здравоохранении Тюменского государственного медицинского университета в 2018 г. был разработан и внедрен в клиническую практику чек-лист оценки навигационных систем МО, названный по первым буквам английских слов – блоков оценки навигации: ALIDS (architecture, levels, information, design, sensitivity). Второй блок метода ALIDS – levels характеризует степень детализации и объем визуализируемых данных на навигационных элементах, а также позволяет дать комплексную оценку различным уровням навигационных систем – внутреннему, промежуточному и внешнему. В рамках проведения циклов повышения квалификации по программе дополнительного профессионального образования «Технологии бережливого производства в здравоохранении» на стационарной (г. Тюмень) и выездной основе (субъекты РФ) в 2017–2019 гг. было организовано настоящее исследование.

Цель исследования: оценить степень детализации, объем визуализируемых данных и уровни навигационных систем МО, оказывающих ПМСП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стали 33 МО, оказывающие ПМСП и расположенные на территории 7 субъектов РФ: Тюменской области ($n=13$), Калининградской области ($n=8$), Челябинской области ($n=3$), Свердловской области ($n=3$), Красноярского края ($n=2$), Новгородской области ($n=2$), г. Санкт-Петербурга ($n=1$), Курганской области ($n=1$). Предметом исследования явились все внутренние и внешние навигационные элементы МО. За основу оценки был взят чек-лист ALIDS (версия 1.0) из 72 показателей, объединенных по общности характеристик

в пять блоков: архитектурно-планировочные и дизайнерские решения, передаваемая информация, уровни и элементы навигации. Блок «Уровни» был представлен 19 параметрами с отдельной оценкой внутреннего уровня (9 показателей), промежуточного уровня (5 показателей) и внешнего уровня (5 показателей) навигации. Каждый критерий в чек-листе был сформулирован в утвердительной форме, например, «есть обозначения основных входов для посетителей (включая входы для маломобильных пациентов)». По каждому критерию выставлялась номинальная дихотомическая балльная оценка («0 баллов» – не имеется в МО, «1 балл» – имеется в МО) с возможностью при необходимости (сомнение, уточнение, вопрос и т.п.) указания комментария эксперта. В случае отсутствия объектов в МО, например лифта, в графе «оценка» делался прочерк и общий процент рассчитывался без включения данного показателя. Полученные результаты оценки всей навигационной системы МО и отдельных элементов ранжировались по интервалам: $\leq 50\%$ – неудовлетворительный уровень навигационной системы МО; 51–70% – удовлетворительный уровень навигационной системы МО; 71–85% – хороший уровень навигационной системы МО; $\geq 86\%$ – отличный уровень навигационной системы МО.

Полученные данные были обработаны статистически в программном пакете Statistica 10.0. Нормальность распределения значений параметров оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. Данные были представлены в виде среднего арифметического (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) и/или 95% доверительный интервал для среднего значения, а также в виде процентного выражения ряда данных (%). Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрического t -критерия Стьюдента и коэффициента корреляции Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Во всех МО, принявших участие в исследовании, были обнаружены те или иные элементы навигационных систем. Общий уровень организации навигационных систем МО по РФ по методу ALIDS составил $44,0 \pm 15,7\%$ (95% ДИ 40,4–47,6). Средние значения уровней навигационных систем МО ($22,9 \pm 17,3\%$) оказались самыми низкими среди всех блоков метода ALIDS: архитектурно-планировочные решения ($p < 0,001$), содержательная часть ($p < 0,001$), дизайн ($p < 0,001$) и устройства ($p < 0,001$). Коэффици-

ент вариации признака оказался равным 75,6%, что свидетельствует о неоднородности МО РФ по уровням навигации. Различные уровни навигации максимально были представлены в МО Тюменской области (38,7%), Калининградской области (29,6%) и Красноярского края (25,5%). В 18,2 (6/33) МО в различных субъектах РФ отсутствовала какая-либо общая схема навигации.

На рис. 1 представлен процент соответствия различных уровней навигационных систем МО. В настоящий момент при рассмотрении вопроса создания или совершенствования навигации в РФ чаще всего фигурирует визуализация только внутренней системы ориентации в МО (indoor-навигация): помещения, коридоры, холлы и др. [2]. Другие уровни навигации если и упоминаются, то только в контексте факультативных элементов [6]. Результаты настоящего исследования подтверждают сложившуюся в нашей стране практику.

Максимальный процент соответствия наблюдался в категории «внутренняя навигация» – 37,1% (95% ДИ 29,6–44,7), что оказалось статистически значимо выше, чем показатели промежуточной ($p<0,01$) (23,3%; 95% ДИ: 16,5–30,0) и внешней ($p<0,001$) навигации. В свою очередь, полученные значения промежуточного уровня навигации – 23,3% (95% ДИ 16,5–30,0) оказались статистически значимо выше ($p<0,001$) значения внешнего уровня навигации – 2,2% (95% ДИ 0,6–3,8). Полученные данные согласуются с результатами анализа презентаций 27 проектов субъектов РФ, представленных на сайте МЗ РФ в рамках пилотного проекта МЗ РФ «Бережливая поликлиника». Ни в одном из проектов по бережливому производству не представлены данные об оценке и/или совершенствовании промежуточной системы ориентации (движение по окружающей территории, парковка, выезды с территории МО и др.) и внешней системы ориентации (расположение на карте населенного пункта,

других МО, структуры управляющих органов и др.). Самой вероятной причиной отсутствия аналитики в проектах по совершенствованию деятельности МО по данным системам ориентации является особенность изучения сотрудниками МО выбираемых процессов – началом картирования процесса становился физический вход пациента в здание МО без учета времени и маршрута перемещения пациента по прилегающей к МО территории [2, 7].

Среди объектов внутренней навигации наиболее часто на навигационных элементах размещались кабинеты (74,6%) и знаки безопасности (53,7%) (таблица). Навигационная схема с отображением кабинетов стала единственным показателем среди элементов всех уровней навигационной системы, вошедших в категорию «хороший уровень». Гардеробы, туалетные комнаты, лестницы/лифты, коридоры и холлы имели похожий профиль и отображались в навигационных картах без различий в значениях между МО различных субъектов РФ ($p>0,05$). Наименьший процент отображения (14,9%) на схемах навигации установлен в показателе «инфомат». Вероятнее всего, это связано с тем, что активная цифровизация российского здравоохранения началась в последние годы, и такого акцента на различные терминалы как элементы навигационных систем МО не было. Примечательно, что лишь в 1/3 МО присутствовал информационный стенд с общей схемой здания. Очевидно, что создание унифицированного единого стандарта внутренней планировки всех МО в различных регионах и даже в пределах одного населенного пункта de facto невозможно. Часть МО, построенных преимущественно еще в советское время, представляют собой классические архитектурные типовые (павильонные, блочные, централизованные) здания. В 90-е годы XX в. основной вектор урбанистики сместился в направлении уплотнения уже застроенных районов, где

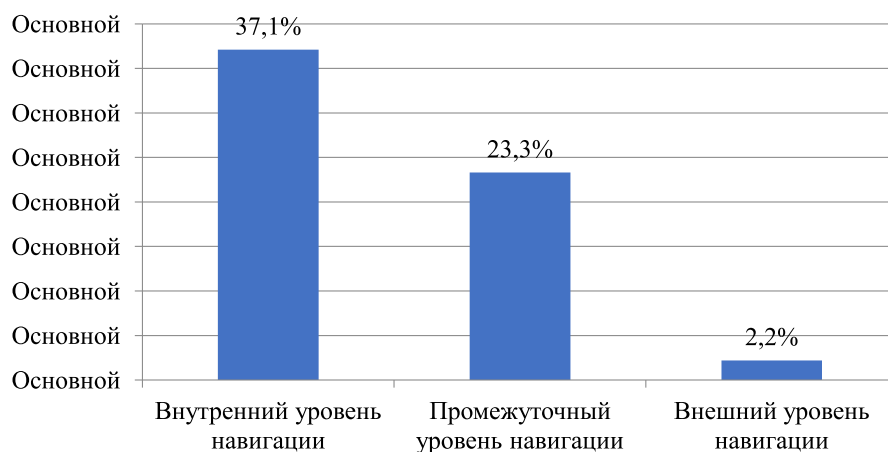


Рис. 1. Интегральный процент соответствия МО по основным уровням навигационных систем

Fig. 1. Integral percentage of MO compliance at the basic levels of navigation systems

Таблица. Значения отдельных показателей уровней навигационных систем МО
Table. Values of individual indicators of hospital navigation systems levels

Уровни навигационной системы / Navigation system levels	Показатель / Indicator	M, %	95% ДИ, % / 95% CI, %
Внутренний уровень / Inner level	Общая планировка здания / General layout of the building	26,9	16,0–37,8
	Кабинет / Room	74,6	63,9–85,3
	Холл / Hall	25,4	14,7–36,1
	Коридор / Corridor	29,9	18,6–41,1
	Гардероб / Wardrobe	37,3	25,4–49,2
	Лестница/Лифт / Stairs/Elevator	32,8	21,3–44,4
	Туалет / Toilet	35,8	24,0–47,6
	Инфомат / Informat	11,9	4,0–19,9
	Знак безопасности (эвакуационный пути, опасные зоны и пр.) / Safety sign (evacuation routes, danger zones, etc.)	53,7	41,5–66,0
Промежуточный уровень / Intermediate level	Все постройки на территории МО / All buildings on the territory of MO	13,4	5,1–21,8
	Основные входы для посетителей (включая входы для маломобильных пациентов) / Main entrances for visitors (including entrances for disabled patients)	58,2	46,1–70,3
	Парковка / Parking	22,4	12,1–32,6
	Выезды с территории МО / Departures from the territory of MO	16,4	7,3–25,5
	Общественные места / Social places	4,5	0,1–9,6
Внешний уровень / Outer level	Карта (часть либо целая) населенного пункта / Map (part or whole) of the locality	-	-
	Филиалы и/или другие наиболее крупные МО / Branches and/or other largest MO	-	-
	Управляющие и контролирующие органы власти / Managing and controlling authorities	-	-
	Ближайшая остановка общественного транспорта / Nearest public transport stop	-	-
	Прилегающие улицы / The surrounding streets	7,5	1,0–13,9

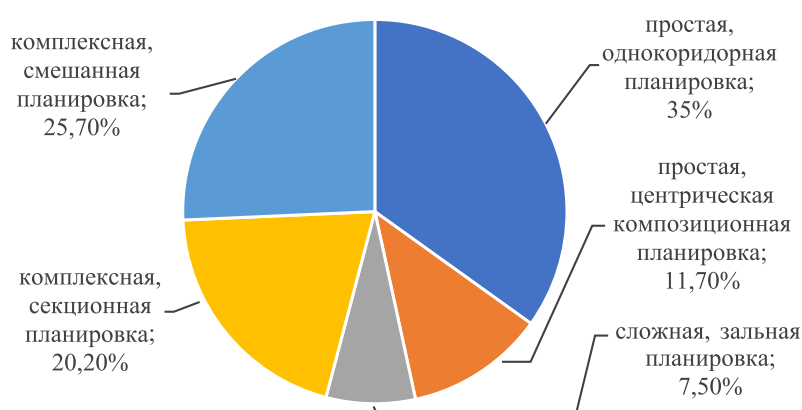


Рис. 2. Распределение МО по видам внутренней планировки зданий

Fig. 2. Distribution of hospitals by type of internal layout of buildings

использование типовых проектов было затруднительно, во-первых, из-за необходимости учитывать градостроительные особенности участка, во-вторых, в связи с тем, что внутренняя структура поликлиник, набор и мощность различных отделений стали приспосабливаться к потребностям конкретного района. Чем сложнее логистика внутренних пространств МО, тем очевиднее необходимость создания общей схемы.

С позиции бережливого производства планировочная структура здания МО должна обеспечивать поточность технологических процессов, оптимизацию путей движения основных потоков персонала, больных, больничных грузов с целью минимизации их протяженности и удобства больных, посетителей и персонала. На рис. 2 представлено распределение видов действующих внутренних планировок зданий анализируемых МО. Большинство МО относились к простому, однокоридорному типу зданий (33%). В то же время наиболее сложная с точки зрения ориентировки для пациентов и/или посетителей МО комплексная, смешанная схема была представлена в каждом четвертом медицинском учреждении (25,7%). Анализ внутренней планировки зданий по субъектам РФ показал наличие статистически значимых различий ($p < 0,05$) в планировочных структурах медицинских учреждений в различных регионах. В Калининградской области преобладающим типом структуры зданий стала комплексная, смешанная (75%, 5/8) планировка, в Тюменской области – простая, однокоридорная (85%, 11/13) планировка.

Максимальный процент соответствия среди категории «промежуточная навигация» установлен в отношении основных входов для посетителей, включая входы для маломобильных пациентов – 53,7%. Парковки, при их наличии, были указаны на схемах только в 22,4% случаев. Объекты же общественных пространств практически не отображались на схемах навигации.

К сожалению, четыре из пяти показателей категории «внешний уровень» были не представлены ни в одной из анализируемых МО. С точки зрения бережливого производства навигационная система должна быть направлена на максимальное удовлетворение потребностей пациентов. В процессе нахождения в МО у пациента может возникнуть потребность в перемещении, например, до филиала МО (направление на консультацию, диагностическое обследование и пр.), в том числе на общественном транспорте. Несмотря на активное использование населением современных мобильных устройств с возможностью выхода в сеть

Интернет или просмотром автономных карт, возможность визуального просмотра основных параметров внешнего уровня на навигационных схемах МО должна предусматриваться в качестве элемента непрерывного совершенствования (с японск. – kaizen) навигационных систем [8, 9]. Учитывая часто изменяющиеся названия МО, маршруты общественного транспорта и появляющиеся новые улицы и учреждения, следует рассмотреть возможность использования для этих целей инфоматов или других электронных устройств в холлах медицинской организации.

Проведение корреляционного анализа данных блока «Уровни» с другими блоками метода ALIDS показало наличие статистически значимых прямых связей различной силы со всеми характеристиками навигационной системы: с архитектурно-планировочными решениями ($r=0,46$; $p < 0,001$), дизайном ($r=0,50$; $p < 0,001$), передаваемой информацией ($r=0,49$; $p < 0,001$) и устройствами ($r=0,32$; $p < 0,01$) навигационных систем МО. Планирование перемещений и управление навигационной системой МО неразрывно связано с необходимостью определения координат местоположения пациентов и параметров ориентации [10]. Проведенное исследование показало, что уровни навигации являются полноценной характеристикой навигационных систем, которую необходимо обязательно учитывать при создании методических рекомендаций по совершенствованию навигации и бренд-буков/дизайн-кода навигационных систем на региональном и федеральном уровнях. Для улучшения информативности пространства и ориентации посетителей, персонала и больных внутри здания целесообразно выделение отдельных зон, этажей цветовыми и дизайнерскими решениями, информационными табло, общими схемами зданий и прилегающей территории, обозначение наиболее массовых маршрутов полосами и стрелками на стенах и полу и другими инструментами визуализации бережливого производства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровни навигационных систем МО РФ на визуальных элементах используются недостаточно. Наибольшее представительство на схемах навигации всех основных уровней установлено в МО Тюменской области (38,7%), Калининградской области (29,6%) и Красноярского края (25,5%). На навигационных схемах МО максимально представлен внутренний уровень (37,1%), практически не представлен внешний уровень (2,2%). Отсутствие внешнего уровня навига-

ции способствует лишним перемещениям, ненужной транспортировке и ожиданиям со стороны пациентов и посетителей МО. При совершенствовании навигационных систем действующих МО и проектировании/постройке новых МО, особенно с ком-

плексной смешанной или секционной планировкой, с целью снижения основных потерь бережливого производства необходимо создавать максимально подробные и понятные общие схемы навигации.

Список литературы

1. Бергер К. Путеводные знаки. Дизайн графических систем навигации. М.: РИП-Холдинг, 2006.
2. Давыдова Н. С. Бережливое производство: монография. Ижевск: изд-во Института экономики и управления ГОУ ВПО «УдГУ», 2012.
3. Курмангулов А. А., Решетникова Ю. С., Багиров Р. Н., Фролова О. И., Брынза Н. С. Возможности визуализации в качестве бережливого метода в управлении медицинскими организациями. Медицинский Вестник юга России. 2019; 10 (1):6–12. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-1-6-12>
4. Курмангулов А. А., Брынза Н. С., Решетникова Ю. С., Княжева Н. Н. Навигационная система как критерий оценки качества пространства медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019; 18 (1):206–13.
5. Алексеенко С. Н., Арженцов В. Ф., Верменникова Л. В., Веселова Д. В., Дегтярев В. С., Стародубов В. И. Особенности управления изменениями в медицинской организации в рамках реализации федерального проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей

- первичную медико-санитарную помощь». Кубанский научный медицинский вестник. 2019; 26 (5):18–28. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-18-28>
6. Левадная М. О. Повышение доступности первичной медико-санитарной помощи для населения. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2018; (1):26–35.
7. Чернышева Е. Н., Макарова-Коробейникова Е. П. Лин-технологии в управлении медицинской организацией. Вестник Алтайской академии экономики и права. 2019; (2–2):352–7.
8. Чолоян С. Б., Екимов А. К., Павловская О. Г., Шеенкова М. В., Дмитриева И. В., Байгазина Е. Н. и др. Формирование новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. Обращения пациентов в поликлинику: анализ и моделирование. Менеджер здравоохранения. 2019; (3):24–36.
9. Brach C. The Journey to Become a Health Literate Organization: A Snapshot of Health System Improvement. Stud Health Technol Inform. 2017; 240:203–37.
10. Tanikawa T. Patient Accessibility to Hospitals in Winter Road Conditions: GIS-Based Analysis Using Car Navigation Probe Data. Studies in health technology and informatics. 2017; 245: 1383.

References

1. Berger K. Guiding signs. Design of graphic navigation systems. Moscow: RIP-Holding, 2006. (In Russian).
2. Davydova, N.S. Lean Manufacturing: Monograph. Izhevsk: publishing house of the Institute of Economics and Management, State Educational Institution of Higher Professional Education «UdGU», 2012. (In Russian).
3. Kurmangulov AA, Reshetnikova YuS, Bagirov RN, Frolova OI, Brynza NS. Possibilities of visualization as a lean method in the management of medical organizations. Medical Herald of the South of Russia. 2019; 10 (1):6–12. (In Russian). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-1-6-12>
4. Kurmangulov AA, Brynza NS, Reshetnikova YuS, Knyazheva NN. Navigation system as a criterion for assessing the quality of medical organization's space providing primary health care. Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. 2019; 18 (1):206–13. (In Russian).
5. Alekseenko SN, Arzhentsov VF, Vermennikova LV, Veselova DV, Degtyarev VS, Starodubov VI. Change Management in a Medical Organisation during the Implementation of the Federal Project «Creation of a New Model of a Medical Organisation Providing Primary Health Care». Kuban Scientific Medical Bulletin. 2019; 26

- (5):18–28. (In Russian). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-18-28>
6. Levadnyaya MO. Increasing of accessibility of primary health care to population. Current problems of health care and medical statistics. 2018; (1):26–35. (In Russian).
7. Chernysheva EN, Makarova-Korobeinikova EP. Lin-technology in the management of a medical organization. Bulletin of the Altai Academy of Economics and Law. 2019; (2–2):352–7. (In Russian).
8. Choloyan SB, Ekimov AK, Pavlovskaya OG, Sheenkova MV, Dmitrieva IV, Baigazina EN, et al. The formation of a new model of medical organization providing primary health care. Treatment of patients in the clinic: analysis and modeling. Manager of Health Care. 2019; (3):24–36. (In Russian).
9. Brach C. The Journey to Become a Health Literate Organization: A Snapshot of Health System Improvement. Stud Health Technol Inform. 2017; 240:203–37.
10. Tanikawa T. Patient Accessibility to Hospitals in Winter Road Conditions: GIS-Based Analysis Using Car Navigation Probe Data. Studies in health technology and informatics. 2017; 245: 1383.

Информация об авторах:

Курмангулов Альберт Ахметович* – к.м.н., руководитель Учебного центра бережливых технологий в здравоохранении, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0850-3422>, SPIN: 1443-3497

Решетникова Юлия Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6726-7103>, SPIN: 1956-8632

Брынза Наталья Семеновна – д.м.н., заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5985-1780>, SPIN: 8404-2042

Information about authors:

Albert A. Kurmangulov* – Cand. Sci. (Med.), head of the training center for lean technologies in healthcare, associate professor of the department of public health and healthcare Tyumen State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0850-3422>, SPIN: 1443-3497

Yuliya S. Reshetnikova – Cand. Sci. (Med.), associate Professor of public health and public health Tyumen State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6726-7103>, SPIN: 1956-8632

Natalya S. Brynza – Dr. Sci. (Med.), head of the Department of public health and public health Tyumen State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5985-1780>, SPIN: 8404-2042

Участие авторов:

Курмангулов А.А. – концепция и дизайн исследования, поиск материала, работа с базами данных, написание текста, обработка материала, научное редактирование, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

Решетникова Ю.С. – концепция и дизайн исследования, поиск материала, работа с базами данных, написание текста, обработка материала, техническое редактирование, оформление библиографии, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

Брынза Н.С. – концепция и дизайн исследования, поиск материала, работа с базами данных, написание текста, обработка материала, научное редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

Authors contribution:

Kurmangulov A.A. – research concept and design, material search, working with databases, text writing, material processing, scientific editing, technical editing, bibliography design, illustration preparation, data collection, analysis and interpretation, article preparation.

Reshetnikova Yu.S. – research concept and design, material search, working with databases, text writing, material processing, technical editing, bibliography design, data collection, analysis and interpretation, article preparation.

Brynza N.S. – research concept and design, material search, working with databases, writing text, material processing, scientific editing, bibliography design, illustration preparation, data collection, analysis and interpretation, article preparation.



ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ (ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ)

- С договором на публикацию статей, а также подробно с правилами для авторов и примерами оформления библиографии можно ознакомиться на сайте журнала «Исследования и практика в медицине» www.rpmj.ru.
- Статьи, оформленные не в соответствии с данными правилами, не принимаются и не рецензируются.
- Статьи направлять через online форму на сайте журнала www.rpmj.ru

С 2019 г. редакция принимает к публикации статьи по следующим специальностям: 14.01.12 – Онкология (биологические науки), 14.01.12 – Онкология (медицинские науки), 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки), 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки), 14.01.23 – Урология (медицинские науки), 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки), 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки). Обязательно указать шифр научной специальности.

Не допускается направление в редакцию работ, уже опубликованных или отправленных в другие издания.

Все поступающие статьи рецензируются.

При направлении статьи в редакцию авторам следует заполнить и подписать бланк типового договора о передаче авторских прав на использование публикации редакцией (<http://www.rpmj.ru/rpmj/about/submissions>) и предоставить направлятельное письмо от организации, в которой работает автор.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде. Шрифт — Times New Roman, размер — 14, интервал — 1,5. Текст статьи, включая резюме, информацию об авторах, список литературы, должны быть оформлены одним файлом, а каждый рисунок — отдельным.

Объем статей. Не более 20 страниц — для рубрики «Оригинальное исследование», 25 — «Обзор литературы», 12 — «Лекция», 10 — «Клиническое наблюдение».

2. **Оформление первой страницы** (сведения по- даются на русском и английском языках).

- Название статьи. Должно быть кратким и информативным. В заглавии статьи не допускается использование сокращений и аббревиатур.

- Инициалы и фамилии всех авторов. Обязательно указывается, в каком учреждении работает автор.

- Полное название учреждения и его адрес.

3. **Резюме** является кратким и последовательным изложением материала статьи по основным разделам.

Резюме к **оригинальным статьям** должно быть структурированным (содержать разделы Цель, Материалы и методы, Результаты, Заключение). Объем текста резюме — в пределах 2000 знаков.

Ключевые слова. Указать не менее 6 ключевых слов или фраз.

4. **Информация об авторах.** Указываются фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место работы всех (!) авторов. Отдельно следует выделить (значком *) автора, ответственного за связь с редакцией и указать контактный e-mail и мобильный телефон.

5. **Дополнительная информация.**

- Конфликт интересов. Авторы должны раскрыть финансовые или другие существующие конфликты интересов, связанные с рукописью.

- Информация о финансировании. При наличии источника финансирования исследования необходимо его указать.

- Благодарности. Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи, но не являющимся ее авторами.

6. **Оформление списка литературы.** Ссылки в тексте статьи располагаются в квадратных скобках в порядке цитирования (не по алфавиту!).

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях — не более 30, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15.

- При ссылке на статьи из журналов указывают фамилии и инициалы авторов, название статьи, название журнала (название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine), год, том, номер выпуска, страницы.

- При ссылке на книжное издание — фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на авторефераты диссертаций — фамилии и инициалы авторов, полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на электронные источники — название сайта, электронный адрес цитируемого источника, дата обращения.

Второй список литературы (References) является полным аналогом списка литературы, в котором источники на русском языке должны быть представлены в романском алфавите (латинице) в таком качестве, чтобы эти ссылки могли быть учтены при изучении цитирования публикаций авторов и журналов.

Если у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить вместо транслитерации!

Транслитерацию следует проводить в стандарте BSI (можно воспользоваться сайтом — <http://ru.translit.net/?account=bsi>).

7. Иллюстративный материал. Все таблицы и рисунки должны быть пронумерованы и иметь название. Ссылки на иллюстративный материал приво-

дятся в тексте статьи в круглых скобках. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений на русском языке.

8. Сокращения. Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Все статьи принимаются к публикации бесплатно. Редакция оставляет за собой право редактирования, сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Адрес редакции
«Исследования и практика в медицине»
125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Извещение	Форма №ПД-4 ООО «КВАЗАР» наименование получателя платежа 7720500514 40702810338000098972 ИНН получателя платежа номер счета получателя платежа в ПАО «Сбербанк России» г. Москва БИК 044525225 наименование банка получателя платежа Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810400000000225 Годовая подписка на журнал «Исследования и практика в медицине» том 7 №1 2020, том 7 №2 2020, том 7 №3 2020, том 7 №4 2020 наименование платежа Ф.И.О. плательщика _____ Адрес плательщика _____ Сумма платежа <u>8000</u> руб. <u>00</u> коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен. Подпись плательщика _____
Квитанция	Форма №ПД-4 ООО «КВАЗАР» наименование получателя платежа 7720500514 40702810338000098972 ИНН получателя платежа номер счета получателя платежа в ПАО «Сбербанк России» г. Москва БИК 044525225 наименование банка получателя платежа Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810400000000225 Годовая подписка на журнал «Исследования и практика в медицине» том 7 №1 2020, том 7 №2 2020, том 7 №3 2020, том 7 №4 2020 наименование платежа Ф.И.О. плательщика _____ Адрес плательщика _____ Сумма платежа <u>8000</u> руб. <u>00</u> коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен. Подпись плательщика _____

Кассир



ШКОЛА 20 ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ 20

Москва

даты: 28 апреля

место проведения:

AZIMUT Отель Олимпик Москва 4*

Олимпийский просп., 18/1

Ключевые тематики

- Онкогинекология
- Онкомамология
- Онкоурология
- Опухоли головы и шеи
- Меланома
- Опухоли торакальной локализации
- Абдоминальная хирургия
- Лучевая терапия в онкологии
- Гематология
- Колоректальная хирургия
- Паллиативная помощь в онкологии
- Организация онкологической помощи
- Медицинская реабилитация в онкологии

Организаторы



Ассоциация
организаторов
здравоохранения
в онкологии



PATRO



Ассоциация
Онкологов
России



РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТЕ:

radioonco.ru

По вопросам участия обращайтесь:

Валерия Карева

Тел.: +7 (495) 646-01-55 доб. 290

E-mail: support@radioonco.ru



Cyto-Set®

Устройство для приготовления и инфузии цитостатических растворов



Закрытая система на всех этапах
от приготовления препарата до его утилизации



Международные стандарты по организации процесса противоопухолевой терапии рекомендуют использование «закрытых систем» для предотвращения попадания препарата и его аэрозолей в окружающую среду и исключения контакта медицинских работников с цитостатиками.

Устройства Цито-Сет полностью соответствуют всем международным стандартам и являются безопасными закрытыми системами.

Как это работает?

- Разведение препарата с помощью Цито-Сет Микс
- Подключение к основной инфузионной линии Цито-Сет
- Возможность проведения инфузии как гравитационно, так и с помощью насоса Инфузомат Спэйс без риска потери препарата
- Проведение полихимиотерапии
- Коннекторы Сэйфсайт предотвращают протечки и случайные уколы иглой
- PrimeStop с поворотным коннектором Люэр лок исключает риск вытекания цитостатика при заполнении и подключении линии



ООО «Б. Браун Медикал» | www.bbraun.ru

196128, Санкт-Петербург, а/я 34, e-mail: office.spb.ru@bbraun.com, тел./факс: +7 (812) 320-40-41
117246, Москва, Научный проезд, д. 17, оф. 10-30, тел.: +7 (495) 777-12-72

Дайте шанс на жизнь
большому числу пациентов
с ОПДИВО®

ОПДИВО® (ниволумаб)



МОНО –
монотерапия
ниволумабом

КОМБО –
комбинация
ниволумаб+
ипилиумаб

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО®¹

ОПДИВО® РЕГ. НОМЕР: ЛП-004026. **ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** ОПДИВО®. **МНН:** ниволумаб (nivolumab). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **СОСТАВ:** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит: активное вещество: ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:** ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие рецепторов программируемой смерти (PD-1) и его лигандов (PD-L1 и PD-L2). **ПОКАЗАНИЯ:** в качестве монотерапии или в комбинации с ипилиумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве адьювантной терапии пациентов с метастатической с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве монотерапии метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых после платино-содержащей химиотерапии; в качестве монотерапии распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей систематической терапии; в комбинации с ипилиумабом для распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака лёгкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (КЛХ) у взрослых после предшествующей ауто-ТСК и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линий систематической терапии, включающей ауто-ТСК; в качестве монотерапии рецидивирующей или метастатической плоскоклеточной карциномы головы и шеи после платино-содержащей химиотерапии; в качестве монотерапии метастатического неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платино-содержащей химиотерапии; в качестве монотерапии метастатического неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платино-содержащей химиотерапии; в комбинации с ипилиумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиридина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов; в качестве монотерапии распространённого или рецидивирующего рака желудка или пищевода-желудочного перехода после 2-х и более линий систематической терапии. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность и период грудного вскармливания. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** тяжёлые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени тяжёлой степени; нарушение функции почек тяжёлой степени. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** ввиду того, что антитела не подвержены метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияние на фармакокинетику ниволумаба. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** препарат ОПДИВО® вводят в виде 60- или 30-минутной внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. В адьювантном режиме при

терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланوما: – в качестве монотерапии – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилиумабом – препарат ОПДИВО® – в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением ипилиумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 90-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения и далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения и далее каждые 4 недели. Адьювантная терапия пациентов с метаномой, метастатическим немелкоклеточным раком лёгкого, рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина, рецидивирующей или метастатической плоскоклеточной карциномой головы и шеи, метастатическим неоперабельным или метастатическим уротелиальным раком, гепатоцеллюлярным раком, раком желудка или пищевода-желудочного перехода: – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Распространённый почечно-клеточный рак: – в качестве монотерапии – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилиумабом – препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилиумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический мелкоклеточный рак лёгкого: – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Метастатический колоректальный рак: – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилиумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжёлые, купировались при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 4 мл или 10 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, герметично закрытый бутылочной пробой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышечкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **ВЛАДЕЛЕЦ РУ:** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США.

ИНФОРМАЦИЯ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ СЛЕДУЕТ СООБЩАТЬ В КОМПАНИЮ БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ: тел. +7 (800) 250-12-12 info@bms.com

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-004026 от 27.12.2019.

1506RU2001084-01 February 2020