



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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH AND PRACTICAL  
MEDICINE JOURNAL

Том 7

**№4**

2020

Москва





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

## 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 21.12.2020  
Published 21.12.2020

## EDITORIAL BOARD

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

**Designer:** Sergei I. Khodosov

**Translator:** Lyubov V. Elivanova

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



# 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

## Издатель: ООО «Квазар»

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

## АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

Отпечатано в типографии «П-Центр»  
129515, Россия, Москва,  
ул. Академика Королева, 13  
Подписано в печать 21.12.2020  
Опубликовано 21.12.2020

## РЕДКОЛЛЕГИЯ

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

**Дизайнер:** Ходосов С. И.

**Корректор:** Эливанова Л. В.

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

Тираж 1000 экз., ежеквартально.  
Цена свободная.

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

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



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

Журнал с открытым доступом



Original Articles

Oncology

Expression of E- and N-cadherins in tumor in luminal, primary operable breast cancer without Her2/neu overexpression in postmenopausal women as a prognostic factor  
*V.V.Tokmakov, E.P.Ulianova, Yu.S.Shatova, A.B.Sagakyants, N.M.Mashchenko, I.A.Novikova, E.M.Nepomnyashchaya, O.G.Shulgina* ..... 10

Our first experience of prepectoral reconstruction of the mammary gland using a mesh polypropylene implant  
*D.N.Rovenskiikh, S.A.Usov, S.V.Petrosyants* ..... 19

Levels of growth factors in the lungs affected by cancer with preventive effect of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide in the experiment  
*E.M.Frantsiyants, I.V.Kaplieva, L.K.Trepitaki* ..... 27

Qualitative and quantitative characteristics of different types of tumor microvessels depending on the histological type of cervical cancer  
*M.A.Senchukova, E.V.Makarova, E.I.Shurygina, N.N.Volchenko* ..... 36

Radiodiagnosis, radiotherapy

The informative value of magnetic resonance imaging with the application of the Protocol of diffusion-weighted images in the assessment of the endometrium when multiple neoplasias  
*V.N.Diomidova, M.A.Safonova, O.V.Zakharova, A.N.Dmitrieva, O.A.Efimova* ..... 51

Surgery

Optimum technique of carotid artery reconstruction in her atherosclerotic lesion  
*V.V.Akhmetov, V.I.Dunayeva, F.A.Vryganov, S.V.Ordynets, I.P.Dudanov* ..... 62

Urology

Effectiveness of hormone therapy in patients with prostate cancer. Regional experience  
*P.G.Berezin, V.V.Milovanov, A.A.Ivannikov, N.A.Ognerubov* ..... 79

Features of conservative therapy of benign prostatic hyperplasia in patients with metabolic syndrome: "Treat to Target"  
*V.B.Filimonov, R.V.Vasin, V.N.Panchenko* ..... 94

Reviews

Stenting of the upper urinary tract: from bottom, from top, from side...  
*A.B.Novikov, V.P.Sergeev, D.V.Ergakov, E.A.Galliamov, A.G.Martov* ..... 105

Possibilities of palliative chemotherapy in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer  
*L.I.Moskvicheva, L.V.Bolotina* ..... 118

## Оригинальные статьи

## Онкология

Экспрессия E- и N-кадгеринов в опухоли при люминальном первично-операбельном раке молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu у женщин в постменопаузе как прогностический фактор  
*В.В.Токмаков, Е.П.Ульянова, Ю.С.Шатова, А.Б.Сагакянц, Н.М.Мащенко, И.А.Новикова, Е.М.Непомнящая, О.Г.Шульгина* ..... 10

Первый опыт одномоментной препекторальной реконструкции молочной железы с применением сетчатого полипропиленового имплантата  
*Д.Н.Ровенских, С.А.Усов, С.В.Петросянц* ..... 19

Содержание факторов роста в лёгких при их злокачественном поражении и профилактическом действии 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида в эксперименте  
*Е.М.Франциянц, И.В.Каплиева, Л.К.Трепятаки* ..... 27

Качественная и количественная характеристика разных типов опухолевых микрососудов в зависимости от гистологического типа рака шейки матки  
*М.А.Сеньчукова, Е.В.Макарова, Е.И.Шурыгина, Н.Н.Волченко* ..... 36

## Лучевая диагностика, лучевая терапия

Информативность магнитно-резонансной томографии с применением протокола диффузионно-взвешенных изображений в оценке эндометрия при полинеоплазиях  
*В.Н.Диомидова, М.А.Сафонова, О.В.Захарова, А.Н.Дмитриева, О.А.Ефимова* ..... 51

## Хирургия

Оптимальная техника реконструкции сонной артерии при ее атеросклеротическом поражении  
*В.В.Ахметов, В.И.Дунаева, Ф.А.Врыганов, С.В.Ордынец, И.П.Дуданов* ..... 62

## Урология

Эффективность гормонотерапии больных раком предстательной железы. Опыт региона  
*П.Г.Березин, В.В.Милованов, А.А.Иванников, Н.А.Огнерубов* ..... 79

Особенности консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пациентов с метаболическим синдромом: лечение до достижения цели («Treat to Target»)  
*В.Б.Филимонов, Р.В.Васин, В.Н.Панченко* ..... 94

## Обзоры

Стентирование верхних мочевых путей: снизу, сверху, сбоку...  
*А.Б.Новиков, В.П.Сергеев, Д.В.Ергаков, Э.А.Галлямов, А.Г.Мартов* ..... 105

Возможности химиотерапии у больных местно-распространенным и метастатическим аденогенным раком поджелудочной железы  
*Л.И.Москвичева, Л.В.Болотина* ..... 118

	Modern vaccines and coronavirus infections <i>Yu.A.Belikova, Yu.V.Samsonov, E.V.Abakushina</i> .....	135
<b>Clinical Case Reports</b>	Case of successful treatment of a patient with ischemic tracheoesophageal and tracheopleural fistulas after a McKeown hybrid esophagectomy <i>E.A.Kruglov, Yu.A.Pobedinseva, E.V.Filimonov, A.A.Ilin, Yu.A.Kolotilov, I.N.Yablokov, I.V.Chervonogorodskij, V.M.Unguryan</i> .....	155
	About difficulties in the examination of the quality of medical care in the complicated course of the postoperative period after cystectomy <i>K.N.Movchan, K.E.Chernov, B.S.Artyushin, A.V.Zharkov, A.Yu.Chernova</i> .....	164
<b>Health Organization</b>	Cancer mortality trends after implementation of the National Programme for Dispensarization of certain groups of the adult population: a population-based study from Arkhangelsk, North-Western Russia <i>L.E.Valkova, M.L.Levit, V.M.Merabishvili, A.Yu.Pankratieva, M.V.Krupina, D.M.Dubovichenko, A.V.Agaeva, A.Yu.Ryzhov, E.F.Potekhina, M.Yu.Valkov</i> .....	175

	Современные вакцины и коронавирусные инфекции <i>Ю.А.Беликова, Ю.В.Самсонов, Е.В.Абакушина</i> .....	135
<b>Клинические наблюдения</b>	Случай успешного лечения пациента со свищом эзофагогастроанастомоза с трахеей после экстирпации и пластики пищевода <i>Е.А.Круглов, Ю.А.Побединцева, Е.В.Филимонов, А.А.Ильин, Ю.А.Колотилов, И.Н.Яблоков, И.В.Червоногородский, В.М.Унгурия</i> .....	155
	О затруднениях в экспертизе качества оказания медицинской помощи при осложненном течении послеоперационного периода после выполнения цистэктомии <i>К.Н.Мовчан, К.Е.Чернов, Б.С.Артюшин, А.В.Жарков, А.Ю.Чернова</i> .....	164
<b>Организация здравоохранения</b>	Динамика смертности от злокачественных новообразований, регистрируемых в ходе диспансеризации отдельных групп взрослого населения: популяционное исследование по данным Архангельского областного канцер-регистра <i>Л.Е.Валькова, М.Л.Левит, В.М.Мерабишвили, А.Ю.Панкратьева, М.В.Крупина, Д.М.Дубовиченко, А.В.Агаева, А.Ю.Рыжов, Е.Ф.Потехина, М.Ю.Вальков</i> .....	175



## ЭКСПРЕССИЯ E- И N-КАДГЕРИНОВ В ОПУХОЛИ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БЕЗ ГИПЕРЭКСПРЕССИИ HER2/NEU У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР

В.В.Токмаков, Е.П.Ульянова\*, Ю.С.Шатова, А.Б.Сагакянц, Н.М.Мащенко, И.А.Новикова, Е.М.Непомнящая, О.Г.Шульгина

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

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить прогностическую роль уровня экспрессии E- и N-кадгерина в опухолевой ткани у пациенток с первично-операбельным люминальным раком молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu в постменопаузе для включения в панель комплексной оценки биологических показателей в опухоли при определении прогноза данного заболевания.

**Пациенты и методы.** Материалом послужила выборка из 120 пациенток, которые были поделены на две группы: с Люминальным А и Люминальным В подтипами. Для оценки прогностического значения E- и N-кадгерина у пациенток обеих групп были проанализированы уровень экспрессии и корреляционная связь с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия корреляции Спирмена; общая выживаемость до прогрессирования и опухоль-специфическая при различных значениях изучаемых биомаркеров — методом Каплана-Мейера.

**Результаты.** Различия в среднем уровне экспрессии в ходе исследования оказались статистически не значимы ( $p>0,05$ ). При определении E-кадгерина разница наблюдалась в 2 раза выше в Люминальном А —  $55,4\pm 5,2$  — по сравнению с Люминальным В —  $28,1\pm 4,9$ , N-кадгерина — в 1,3 раза ниже в Люминальном А —  $12,8\pm 5,3$  — по сравнению с Люминальным В —  $17,06\pm 5,4$ . В группе с Люминальным В прослеживалась тенденция к потере E-кадгерина и усилению экспрессии N-кадгерина, которая часто связана с плохим прогнозом. Однако, корреляционная связь между данными маркерами также была статистически не значима ( $p>0,05$ ).

**Заключение.** Таким образом, несмотря на различия в уровне экспрессии E- и N-кадгерина в исследуемых группах, данные маркеры не показали своей прогностической значимости и поэтому не были включены в панель для комплексной оценки биологических показателей в опухоли при определении прогноза заболевания люминального В РМЖ без гиперэкспрессии Her2/neu в постменопаузе.

### Ключевые слова:

рак молочной железы, Люминальный В подтип, ИГХ-маркеры, средний уровень экспрессии, прогноз, выживаемость.

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Токмаков В.В., Ульянова Е.П., Шатова Ю.С., Сагакянц А.Б., Мащенко Н.М., Новикова И.А., Непомнящая Е.М., Шульгина О.Г. Экспрессия E- и N-кадгерина в опухоли при люминальном первично-операбельном раке молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu у женщин в постменопаузе как прогностический фактор. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(4): 10-18. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-1>

### Для корреспонденции

Ульянова Елена Петровна — научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

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

E-mail: [uljanova\\_elena@lenta.ru](mailto:uljanova_elena@lenta.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5226-0152>

SPIN: 1243-9475, AuthorID: 759154

Scopus Author ID: 57203357998

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

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

Получено 18.06.2020, Рецензия (1) 20.08.2020, Рецензия (2) 09.10.2020, Принята к печати 21.12.2020

## EXPRESSION OF E- AND N-CADHERINS IN TUMOR IN LUMINAL, PRIMARY OPERABLE BREAST CANCER WITHOUT HER2/NEU OVEREXPRESSION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN AS A PROGNOSTIC FACTOR

V.V.Tokmakov, E.P.Ulianova\*, Yu.S.Shatova, A.B.Sagakyants, N.M.Mashchenko, I.A.Novikova, E.M.Nepomnyashchaya, O.G.Shulgina

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

### Abstract

**Purpose of the study.** Evaluation of the expression of E- and N-cadherins in tumor tissues in postmenopausal patients with primary operable luminal breast cancer (BC) without Her2/neu overexpression for inclusion in the panel of a comprehensive assessment of tumor biological parameters for the disease prognosis.

**Patients and methods.** The study included 120 patients divided into two groups: patients with luminal A and luminal B subtypes. To evaluate the prognostic significance of E- and N-cadherins in both groups of patients, we analyzed expression levels and correlation using the Mann-Whitney U-test and Spearman correlation criterion; overall survival, progression-free and tumor-specific one, at various values of the studied biomarkers — by the Kaplan-Meier method.

**Results.** The differences in the mean expression levels were not statistically significant ( $p>0,05$ ). E-cadherin was twice higher in luminal A BC ( $55.4\pm 5.2$ ) compared to luminal B BC ( $28.1\pm 4.9$ ), N-cadherin in luminal A BC ( $12.8\pm 5.3$ ) was 1.3 times lower than in luminal B BC ( $17.06\pm 5.4$ ). Patients with luminal B BC demonstrated a tendency to the loss of E-cadherin and increased expression of N-cadherin, which is often associated with poor prognosis. However, the correlation between these markers was not statistically significant ( $p>0,05$ ).

**Conclusions.** Thus, despite the differences in levels of E- and N-cadherin expression, these markers did not show their prognostic significance, and therefore, they were not included in the panel for a comprehensive assessment of tumor biological parameters when determining the prognosis of luminal breast cancer without Her2/neu overexpression in postmenopausal women.

### Keywords:

breast cancer, luminal B subtype, IHC markers, average expression level, prognosis, survival.

### For citation

Tokmakov V.V., Ulianova E.P., Shatova Yu.S., Sagakyants A.B., Mashchenko N.M., Novikova I.A., Nepomnyashchaya E.M., Shulgina O.G. Expression of E- and N-cadherins in tumor in luminal, primary operable breast cancer without Her2/neu overexpression in postmenopausal women as a prognostic factor. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(4): 10-18. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-1>

### For correspondence

Elena P. Ulianova – researcher of the tumor immunophenotyping laboratory National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, Russian Federation.

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

E-mail: [uljanova\\_elena@lenta.ru](mailto:uljanova_elena@lenta.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5226-0152>

SPIN: 1243-9475, AuthorID: 759154

Scopus Author ID: 57203357998

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

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

Received 18.06.2020, Review (1) 20.08.2020, Review (2) 09.10.2020, Accepted 21.12.2020

Для определения прогноза и, как следствие, оптимизации тактики лечения женщин, страдающих раком молочной железы (РМЖ), все чаще и шире обсуждается возможность внедрения в клиническую практику наряду со стандартными биологическими характеристиками опухоли новых биомаркеров [1, 2]. Одними из таких потенциальных биомаркеров могут быть E- и N-кадгерин. Кадгерин является трансмембранным белком, первоначально определенными как молекулы клеточной адгезии, суперсемейство которых насчитывает на сегодняшний день более чем 100 различных протеинов [3]. Классические белки кадгерина, участвующие в кальций-зависимой клеточной адгезии у млекопитающих, такие как E-кадгерин (CDH1), играют ключевую роль в поведении эпителиальных клеток и препятствуют развитию раковых опухолей [4]. E-кадгерин экспрессируется в различных тканях, обеспечивая межклеточный контакт на базально-боковых поверхностях, и является характерным признаком для клеток эпителия [5]. Снижение уровня экспрессии E-кадгерина в тканях способствует клеточной пролиферации, инвазии и прогрессированию рака [6, 7]. Уменьшение экспрессии молекул адгезии (таких как E-кадгерин) происходит при эпителиально-мезенхимальном переходе во время онкогенеза, что, в свою очередь, способствует возможности миграции и инвазии клеток, а также развитию резистентности их к апоптозу [8]. Эпителиально-мезенхимальный переход характеризуется снижением уровня эпителиальных маркеров (таких, как E-кадгерин) и повышением уровня мезенхимальных маркеров (например, N-кадгерина) [9]. Снижение уровня E-кадгерина практически всегда наблюдается при дольковом РМЖ, что может быть использовано в дифференциальной диагностике дольковых и протоковых карцином [10]. Уровень экспрессии

E-кадгерина может различаться в зависимости от степени злокачественности и молекулярно-биологического подтипа РМЖ [11]. N-кадгерин (нейрональный кадгерин или CDH2) также, как и E-кадгерин относится к первому типу кадгеринов и участвует в механизме нейронального распознавания [12]. N-кадгерин играет важную роль в процессе эпителиально-мезенхимального перехода как при нормальном морфогенезе железистой ткани молочной железы, так и при канцерогенезе [13]. Повышенный уровень N-кадгерина также связан с агрессивностью опухоли и её высоким метастатическим потенциалом [14]. Увеличение экспрессии N-кадгерина способствует адгезии со стромальными клетками и последующей инвазии опухолевых клеток в строму, стимулируя процессы клеточной миграции и метастазирования [15].

**Цель исследования:** оценить прогностическую роль уровня экспрессии E- и N-кадгерина в опухолевой ткани у пациенток с первично — операбельным люминальным раком молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu в постменопаузе для включения в панель комплексной оценки биологических показателей в опухоли при определении прогноза данного заболевания.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Материалом для настоящего исследования послужила выборка из 120 случаев первично-операбельного (T2N0M0) люминального рака молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu РМЖ у женщин в постменопаузе, наблюдавшихся в клинике РНИОИ. Медиана наблюдения составила 48 месяцев. Средний возраст пациенток составил 74,03 года с диапазоном от 49 до 89 лет. Гистологический тип опухоли у всех женщин был представлен инвазивной неспецифической карциномой. Все пациентки

**Таблица 1. Распределение экспрессии E-кадгерин и N-кадгерин в исследуемых группах**  
Table 1. Distribution of E-cadherin and N-cadherin expression among the study groups

Экспрессия / Expression	Группа больных / Patients' groups			
	Люминальный А / Luminal A.		Люминальный В / Luminal B.	
	I (n=60)		II (n=60)	
	абс. ч. / abs. n.	%	абс. ч. / abs. n.	%
E- кадгерин + / E-cadherin +	42	70	24	40
E-кадгерин - / E-cadherin -	18	30	36	60
Средний уровень экспрессии / The expression level on average	55,4±5,2		28,1±4,9	
N-кадгерин + / N-cadherin +	12	20	27	45
N-кадгерин - / N-cadherin -	48	80	33	55
Средний уровень экспрессии / The expression level on average	12,8±5,3		17,06±5,4	

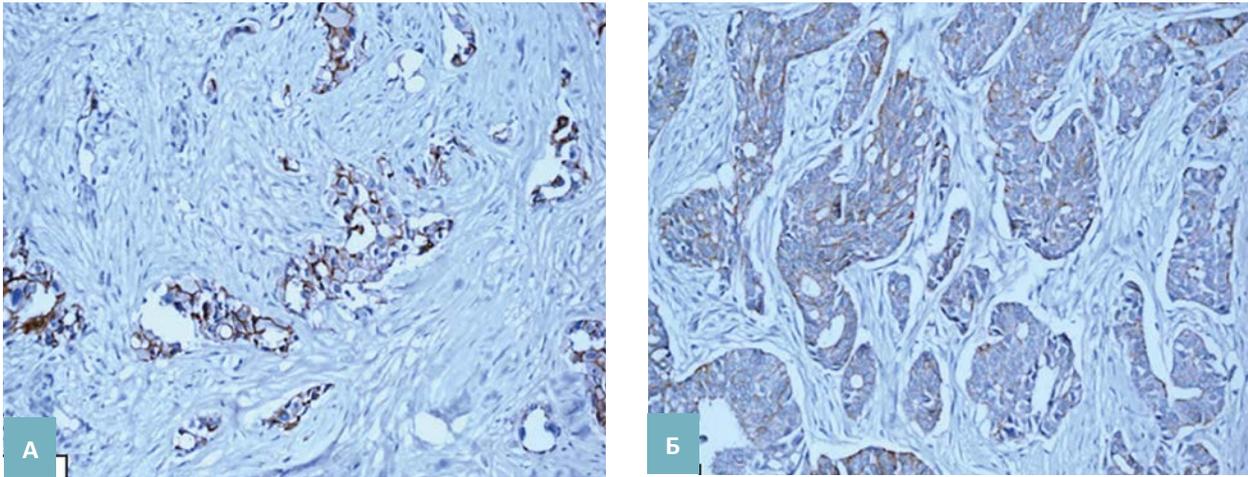


Рис. 1. А – Больная Н. Люминальный подтип А РМЖ. Отрицательная экспрессия E-кадгерина. Ув. X200.  
Б – Больная Д. Люминальный подтип В РМЖ. Положительная экспрессия E-кадгерина. Ув. X200.

A – Patient N. Luminal subtype A of BC. Negative expression of E-cadherin. Magnification X200.  
B – Patient D. Luminal subtype B of BC. Positive expression of E-cadherin. Magnification X200.

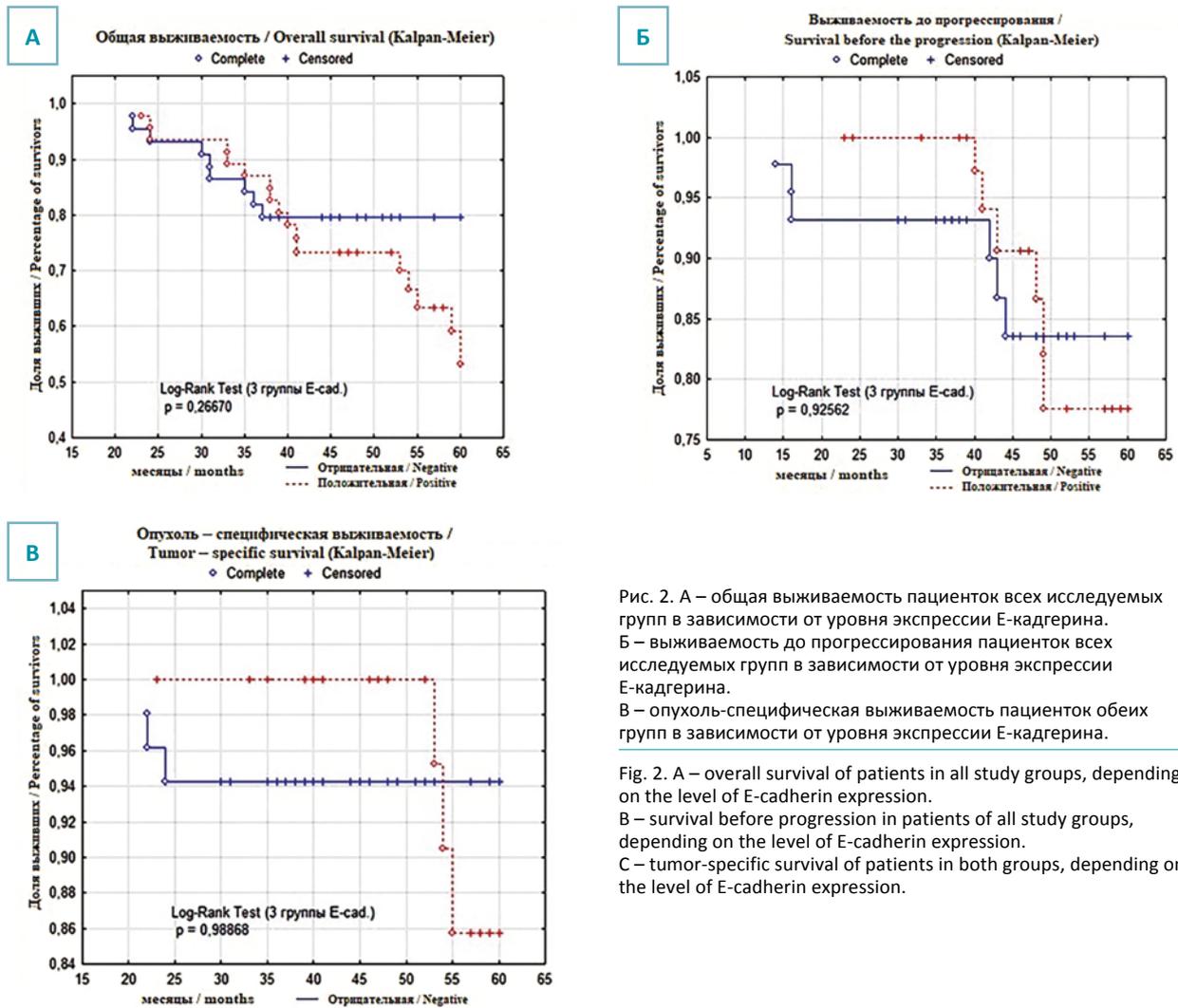


Рис. 2. А – общая выживаемость пациенток всех исследуемых групп в зависимости от уровня экспрессии E-кадгерина.  
Б – выживаемость до прогрессирования пациенток всех исследуемых групп в зависимости от уровня экспрессии E-кадгерина.  
В – опухоль-специфическая выживаемость пациенток обеих групп в зависимости от уровня экспрессии E-кадгерина.

Fig. 2. A – overall survival of patients in all study groups, depending on the level of E-cadherin expression.  
B – survival before progression in patients of all study groups, depending on the level of E-cadherin expression.  
C – tumor-specific survival of patients in both groups, depending on the level of E-cadherin expression.

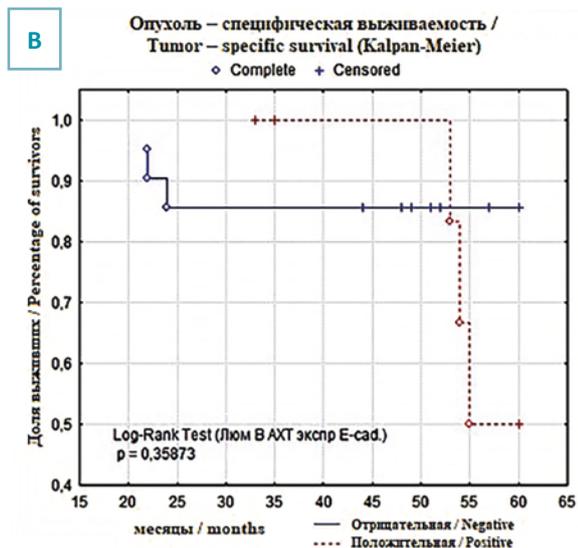
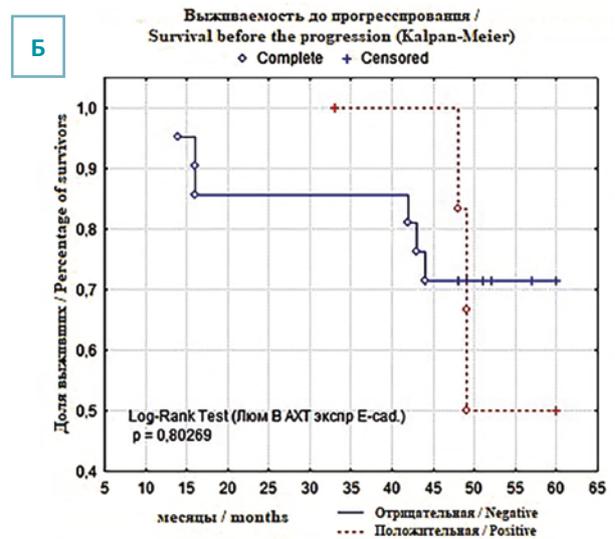
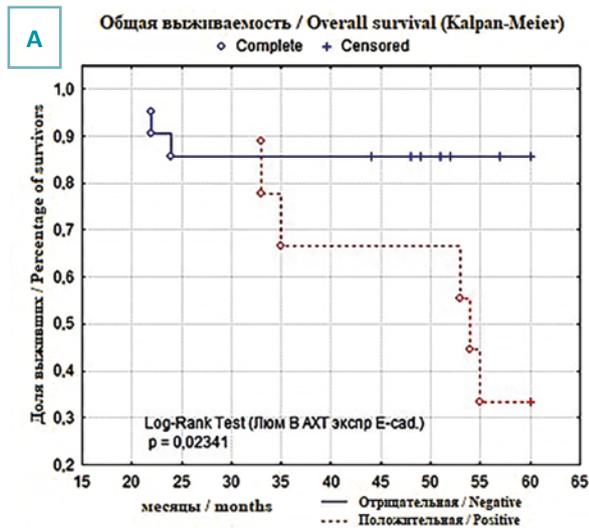


Рис. 3. Выживаемость больных люминальным В РМЖ в зависимости от уровня экспрессии E-кадгерина:

А – общая выживаемость ( $p=0,02341$ ).  
 Б – выживаемость до прогрессирования ( $p=0,80269$ ).  
 В – опухоль-специфическая выживаемость ( $p=0,35873$ ).

Fig. 3. Survival of patients with luminal B subtype of BC depending on the level of E-cadherin expression:

А – overall survival ( $p=0.02341$ ).  
 Б – survival before progression ( $p=0.80269$ ).  
 В – tumor-specific survival ( $p=0.35873$ ).

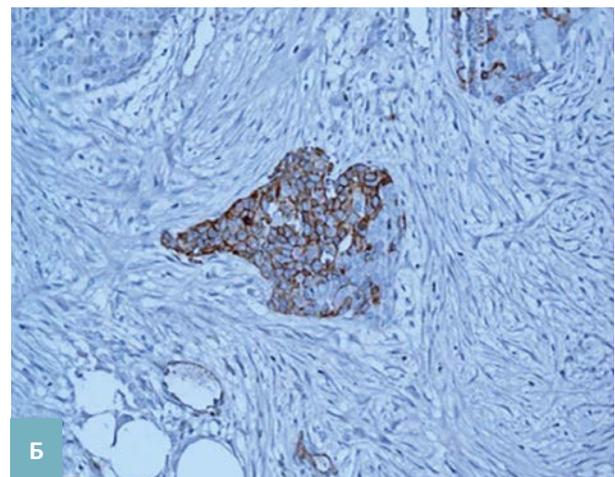
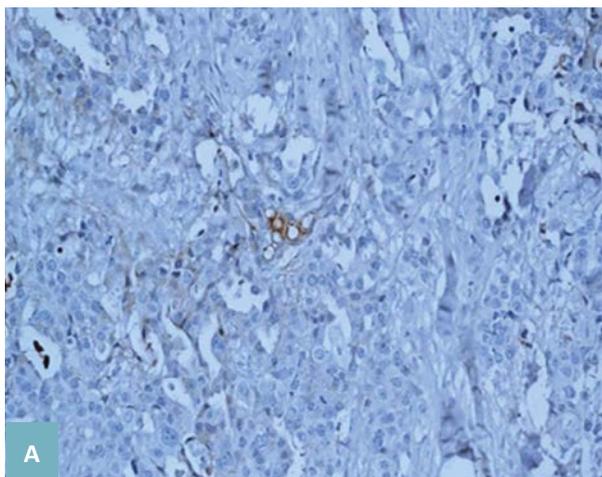


Рис. 4. А – пациентка О. Люминальный подтип А РМЖ. Отрицательная экспрессия N-кадгерина. Ув. X200.  
 Б – пациентка К. Люминальный подтип В РМЖ. Положительная экспрессия N-кадгерина. Ув. X 200.

Fig. 4. А – patient O. Luminal subtype A of BC. Negative expression N-cadherin. Magnification X200.  
 В – patient K. Luminal subtype B of BC. Positive expression of N-cadherin. Magnification X200.

были разделены на 2 группы в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли, определенного иммуногистохимическим (ИГХ) методом на основании рекомендаций Панели экспертов St. Gallen (2013).

В 1 группу вошли женщины с люминальным А подтипом (ER+, PgR+, Her 2/neu-, Ki67 < 20%), 2 группу составили женщины с люминальным В подтипом РМЖ (ER+, PgR-низкий (< 20%), Her 2/neu-, Ki67 > 20%). Пациенткам 1 группы было выполнено радикальное оперативное лечение (радикальная модифицированная мастэктомия или органосохраняющие операции) и проводилась адъювантная гормонотерапия тамоксифеном 20 мг внутрь ежедневно в течение 5 лет. Пациенткам 2 группы после аналогичного оперативного пособия было проведено 6 курсов адъювантной полихимиотерапии по FAC схеме в стандартных терапевтических дозах. В дальнейшем женщинам 2 группы также была проведена адъювантная гормонотерапия в течение 5 лет препаратом «тамоксифен» 20 мг внутрь ежедневно. Помимо стандартной панели ИГХ маркеров у всех пациенток в опухолевой

ткани определяли уровень экспрессии E- и N-кадгеринов при помощи клонов EP700Y и SP90. Экспрессия E-кадгерина и N-кадгерина была полуколичественно проанализирована в соответствии с процентным соотношением клеток, демонстрирующих положительность мембраны: 0 (от 0 до 10%); 1+ (от 10 до 30%); 2+ (от 30 до 70%); 3+ (>70%). Экспрессия считалась положительной (E-кадгерин+ и N-кадгерин+), если оценка была  $\geq 2$ , а отрицательной (E-кадгерин- и N-кадгерин-), когда оценка была  $\leq 1$ . Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 10,0 (StatSoftInc., США), применяли распределение по критерию  $\chi^2$  Пирсона и непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки прогностического значения E- и N- кадгерина у пациенток обеих групп была проанализирована общая выживаемость, выживаемость до прогрессирования, а также опухоль-специфическая выживаемость при различных значениях изучаемых биомаркеров. Анализ выживаемости проводили методом Каплана-Мейера.

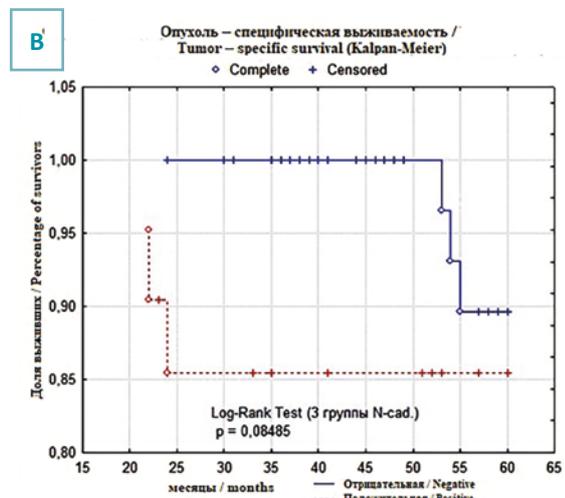
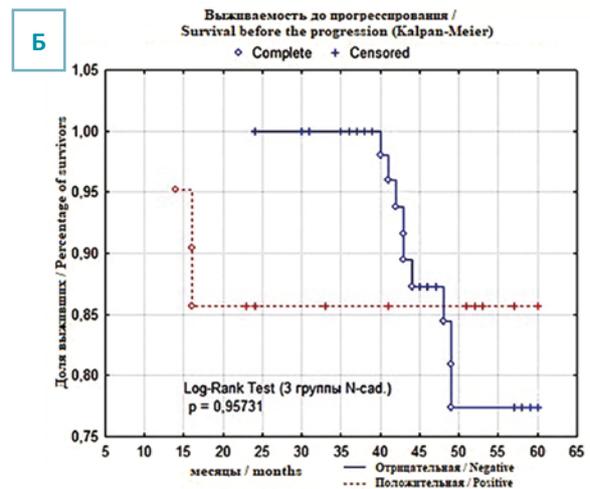
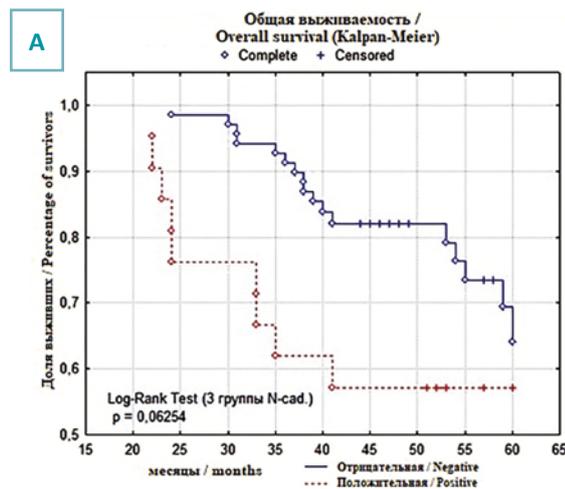


Рис. 5. Выживаемость пациенток обеих групп в зависимости от уровня экспрессии N-кадгерина: А – общая выживаемость ( $p=0,06254$ ). Б – выживаемость до прогрессирования ( $p=0,95731$ ). В – опухоль-специфическая ( $p=0,08485$ ).

Fig. 5. Survival of patients in both groups depending on the level of N-cadherin expression: А – overall survival ( $p=0.06254$ ). Б – survival before progression ( $p=0.95731$ ). В – tumor-specific ( $p=0.08485$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании окрашивание антителами к E-кадгерину наблюдалось в обеих группах либо на мембране опухолевых клеток, либо в виде диффузного окрашивания цитоплазмы, чаще при Люминальном А РМЖ (у 70% больных) ( $p>0,05$ ). Данные приведены в таблице 1.

Среднее значение экспрессии E-кадгерина на мембране и в цитоплазме опухолевых клеток у больных Люминальным А РМЖ было выше по сравнению с экспрессией данного маркера в группе Люминального В РМЖ в 2 раза, но по критерию Манна-Уитни разница оказалась статистически незначимой ( $p>0,05$ ) (таблица 1).

На рисунке 1 продемонстрированы различные варианты экспрессии E-кадгерина в опухолевой ткани пациенток изучаемых групп.

При анализе общей выживаемости, выживаемости до прогрессирования и опухоли-специфической выживаемости в зависимости от уровня экспрессии E-кадгерина в опухолевой ткани женщин обеих групп ни в одном из случаев достоверных различий не выявлено (рис. 2).

Общая выживаемость больных люминальным А РМЖ также не зависела от уровня E-кадгерина ( $p=0,45531$ ). Анализ выживаемости до прогрессирования и опухоли-специфической выживаемости у пациенток I группы не проводился в связи с отсутствием прогрессирования РМЖ внутри I группы.

Что касается люминального В РМЖ, то различия были малозначимы. Несмотря на то, что достоверно худшие результаты общей выживаемости получены у больных с положительной экспрессией E-кадгерина (рис. 3), однако ни выживаемость до прогрессирования, ни опухоли-специфическая выживаемость в этой группе не зависела от уровня экспрессии E-кадгерина (рис. 3).

Таким образом, на нашем материале не было установлено достоверной прогностической значимости уровня экспрессии E-кадгерина. Полученные данные либо противоречат друг другу, либо не имеют достоверных различий.

Исследуя экспрессию N-кадгерина, были получены следующие результаты: максимальная экспрессия отмечалась у пациентов группы Люминального подтипа В,

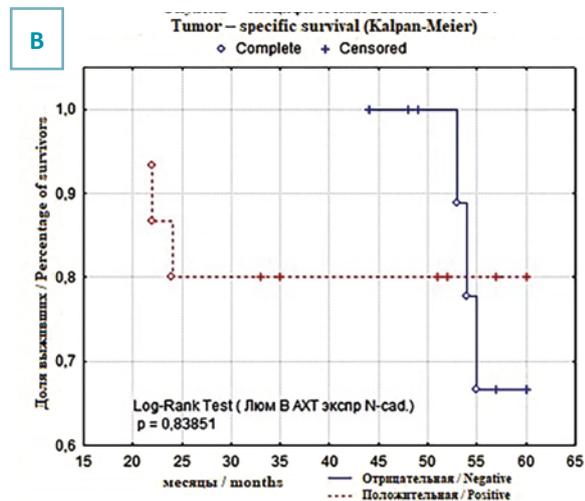
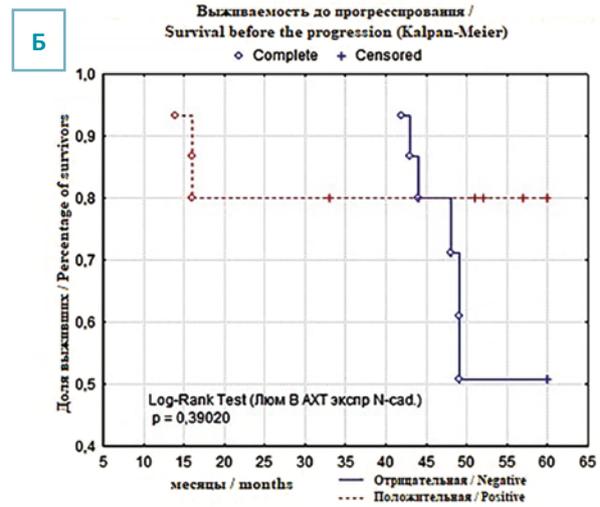
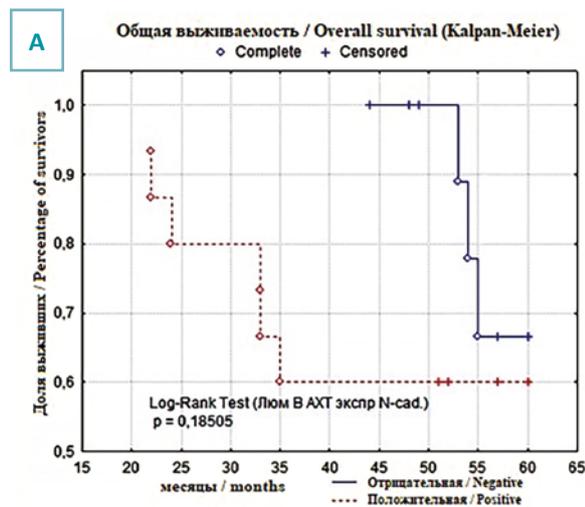


Рис. 6. Выживаемость больных люминальным В РМЖ в зависимости от уровня экспрессии N-кадгерина. А – общая выживаемость ( $p=0,18505$ ). Б – выживаемость до прогрессирования ( $p=0,39020$ ). В – опухоль-специфическая выживаемость ( $p=0,83851$ ).

Fig. 6. Survival of patients with luminal B subtype of BC depending on the level of N-cadherin expression. А – overall survival ( $p=0.18505$ ). Б – survival before progression ( $p=0.39020$ ). В – tumor-specific survival ( $p=0.83851$ ).

хотя и в немногочисленных случаях, отрицательная экспрессия встречалась в обеих группах. Среднее значение экспрессии N-кадгерина у больных Люминальным А РМЖ было ниже по сравнению с экспрессией данного маркера в группе Люминального В РМЖ в 1,3 раза, но по критерию Манна-Уитни разница оказалась статистически незначимой ( $p > 0,05$ ) (таблица 1). При рассмотрении корреляционной связи между E-кадгерином и N-кадгерином в исследуемых группах, было установлено, что корреляция Спирмена статистически также не была значима, хотя во 2 группе и прослеживалась тенденция к потере E-кадгерина и усилению экспрессии N-кадгерина, которая часто связана с плохим прогнозом [16].

На рисунке 4 продемонстрированы различные варианты экспрессии N-кадгерина в опухолевой ткани пациенток изучаемых групп.

В отличие от E-кадгерина, уровень экспрессии N-кадгерина влиял на показатели общей и опухоль-специфической выживаемости на уровне тенденции к достоверности. При этом женщины с положительной экспрессией N-кадгерина имели худший прогноз. На выживаемость до прогрессирования этот показатель не влиял (рис. 5).

На общую выживаемость у больных люминальным А РМЖ уровень экспрессии N-кадгерина также не влиял

( $p=0,60337$ ). Анализ выживаемости до прогрессирования и опухоль-специфической выживаемости у пациенток 1 группы не проводили, во 2 группе уровень экспрессии N-кадгерина также не проявил какой-либо значимости ни по одному показателю (рис. 6).

При анализе уровня экспрессии N-кадгерина в двух группах, а также влияния уровня экспрессии на прогноз течения люминального В без гиперэкспрессии HER2neu РМЖ в постменопаузе статистически значимых результатов не было получено. Полученные нами данные не противоречат данным литературы, однако, и не подтверждают прогностическую значимость E и N-кадгеринов у изучаемой категории больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании факторы адгезии (E-кадгерин и N-кадгерин) не показали достаточной прогностической значимости, несмотря на различия в уровне экспрессии в исследуемых группах. Поэтому данные маркеры не были включены в панель для комплексной оценки биологических показателей в опухоли при определении прогноза заболевания люминального В РМЖ без гиперэкспрессии Her2/neu в постменопаузе.

### Участие авторов:

Токмаков В.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста.  
Ульянова Е.П. – обработка материала, анализ и интерпретация данных, подготовка и написание статьи.  
Шатова Ю.С. – научное редактирование.  
Сагакянц А.Б. – техническое редактирование.  
Машченко Н.М. – статистическая обработка данных.  
Новикова И.А. – научное редактирование.  
Непомнящая Е.М. – научное редактирование.  
Шульгина О.Г. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

### Authors contribution:

Tokmakov V.V. – concept and design of the study, text writing.  
Ulianova E.P. – material processing, data analysis and interpretation, article preparation and writing.  
Shatova Yu.S. – scientific editing.  
Sagakyants A.B. – technical editing.  
Mashchenko N.M. – statistical data processing.  
Novikova I.A. – scientific editing.  
Nepomnyashchaya E.M. – scientific editing.  
Shulgina O.G. – technical editing, design of the bibliography, preparation of illustrations.

### Список литературы

1. Палтуев Р.М. Биологическое обоснование персонализации лечения рака молочной железы. Клиническое значение определения новых маркеров рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2019;15(2):10–29. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2019-15-2-10-29>
2. Кит О.И., Шатова Ю.С., Токмаков В.В., Новикова И.А., Ульянова Е.П., Златник Е.Ю. Уровень экспрессии рецепторов андрогенов в опухолевой ткани и его прогностическое значение при люминальном первично-операбельном раке молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu у женщин в постменопаузе. Казанский медицинский журнал. 2019;100(1):112–116. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-112>
3. Matsunaga E, Okanoya K. Cadherins: potential regulators in the faculty of language. *Curr Opin Neurobiol.* 2014 Oct;28:28–33. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.06.001>

4. van Roy F, Berx G. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. *Cell Mol Life Sci.* 2008 Nov;65(23):3756–3788. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8281-1>
5. Schmalhofer O, Brabletz S, Brabletz T. E-cadherin, beta-catenin, and ZEB1 in malignant progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2009 Jun;28(1–2):151–166. <https://doi.org/10.1007/s10555-008-9179-y>
6. Beeghly-Fadiel A, Lu W, Gao Y-T, Long J, Deming SL, Cai Q, et al. E-cadherin polymorphisms and breast cancer susceptibility: a report from the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Jun;121(2):445–452. <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0579-7>
7. Kourtidis A, Lu R, Pence LJ, Anastasiadis PZ. A central role for cadherin signaling in cancer. *Exp Cell Res.* 2017 Sep 1;358(1):78–85. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.04.006>

8. Пучинская М.В. Эпителиально-мезенхимальный переход в норме и патологии. Архив патологии. 2015;77(1):75–83. <https://doi.org/10.17116/patol201577175>
9. Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks or chestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006 Feb;7(2):131–142. <https://doi.org/10.1038/nrm1835>
10. de Deus MR, Wludarski SC, Carvalho FM, Bacchi CE. Immunohistochemistry applied to the differential diagnosis between ductal and lobular carcinoma of the breast. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2013 Jan;21:1–12. <https://doi.org/10.1097/pai.0b013e318255bafa>
11. Ionescu Popescu C, Giușcă SE, Liliac L, Avadanei R, Ceaușu R, Cîmpean AM, et al. E-cadherin expression in molecular types of breast carcinoma. *Rom J Morphol Embryol.* 2013;54(2):267–273.
12. Becker SF, Langhe R, Huang C, Wedlich D, Kashef J. Giving the right tug for migration: cadherins in tissue movements. *Arch Biochem Biophys.* 2012 Aug 1;524(1):30–42. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.02.013>
13. Park KS, Dubon MJ, Gumbiner BM. N-cadherin mediates the migration of MCF-10A cells undergoing bone morphogenetic protein 4-mediated epithelial mesenchymal transition. *Tumour Biol.* 2015 May;36(5):3549–3556. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2991-9>
14. Nagi C, Guttman M, Jaffer S, Qiao R, Keren R, Triana A, et al. N-cadherin expression in breast cancer: correlation with an aggressive histologic variant-invasive micropapillary carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Dec;94(3):225–235. <https://doi.org/10.1007/s10549-005-7727-5>
15. Засадкевич Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Роль кадгеринов в норме и при развитии рака молочной железы. Архив патологии. 2015;77(3):57–64. <https://doi.org/10.17116/patol201577357-64>

#### Информация об авторах:

Токмаков Василий Васильевич – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Ульянова Елена Петровна\* – научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5226-0152>, SPIN: 1243-9475, AuthorID: 759154, Scopus Author ID: 57203357998

Шатова Юлианна Сергеевна – д.м.н., врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1748-9186>, SPIN: 8503-3573, AuthorID: 294376, Scopus Author ID: 57200279683

Сагакянц Александр Борисович – к.б.н., доцент, руководитель лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, ResearcherID: M-8378-2019, Scopus Author ID: 24329773900

Машченко Наталья Михайловна – ведущий специалист научно-аналитического отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2976-1471>, SPIN: 8650-5320, AuthorID: 564828, Scopus Author ID: 24329773900

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

Непомнящая Евгения Марковна – д.м.н., профессор, врач-патологоанатом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0521-8837>, SPIN: 8930-9580, AuthorID: 519969

Шульгина Оксана Геннадьевна – младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6828-145X>, SPIN: 9668-3042, AuthorID: 886334

#### Information about authors:

Vasilii V. Tokmakov – oncologist National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, Russian Federation.

Elena P. Ulianova\* – researcher at the laboratory of tumor immunophenotyping National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5226-0152>, SPIN: 1243-9475, AuthorID: 759154, Scopus Author ID: 57203357998

Yuliana S. Shatova – Dr. Sci. (Med.), oncologist National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1748-9186>, SPIN: 8503-3573, AuthorID: 294376, Scopus Author ID: 57200279683

Alexander B. Sagakyants – Cand. Sci. (Biol.), associate professor, head of the laboratory of tumor immunophenotyping National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, ResearcherID: M-8378-2019, Scopus Author ID: 24329773900

Natalia M. Mashchenko – leading specialist of the scientific and analytical Department National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2976-1471>, SPIN: 8650-5320, AuthorID: 564828, Scopus Author ID: 24329773900

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

Evgeniya M. Nepomnyashchaya – Dr. Sci. (Med.), professor, pathologist National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0521-8837>, SPIN: 8930-9580, AuthorID: 519969

Oksana G. Shulgina – junior researcher at the laboratory of tumor immunophenotyping National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6828-145X>, SPIN: 9668-3042, AuthorID: 886334



## ПЕРВЫЙ ОПЫТ ОДНОМОМЕНТНОЙ ПРЕПЕКТОРАЛЬНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ СЕТЧАТОГО ПОЛИПРОПИЛЕНОВОГО ИМПЛАНТАТА

Д.Н.Ровенских<sup>1,3\*</sup>, С.А.Усов<sup>2</sup>, С.В.Петросянц<sup>3</sup>

1. ООО «ЕвроМедКлиника плюс», 630001, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Дуси Ковальчук, д. 7/1
2. ФГКВВОУ ВО «Новосибирский военный институт им. генерала армии И.К.Яковлева войск национальной гвардии Российской Федерации», 630114, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Ключ-Камышенское плато, д. 6/2
3. ФГАУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», 630090, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить результаты одномоментной препекторальной реконструкции молочной железы (ОППРМЖ) после подкожной мастэктомии по поводу рака с дополнительным укрытием эндопротеза полипропиленовым сетчатым имплантатом.

**Пациенты и методы.** Серия последовательных наблюдений из 6 больных раком молочной железы T1–2N0M0 в возрасте от 34 до 47 лет. Всем выполнена операция подкожной мастэктомии, 2 — с сохранением сосково-ареолярного комплекса («nipple-sparing») с ОППРМЖ силиконовым имплантом с покрытием из вспененного полиуретана (Polytech, Германия). Для профилактики миграции импланта его переднюю поверхность укрывали полипропиленовой сеткой (Ethicon/Johnson & Johnson, США) с фиксацией последней к большой грудной мышце.

**Результаты.** В одном наблюдении имел место успешно излеченный незначительный некроз кожи в области края разреза. Других осложнений операций и рецидивов опухоли за весь истекший период наблюдения не было.

Эстетический результат (симметрия субмаммарных складок, сосково-ареолярного комплекса (после nipple-sparing мастэктомии), формы и объема протезированной и контрлатеральной молочной железы) объективно и субъективно расценен как хороший, во всех наблюдениях. У всех больных развитие перипротезной соединительной ткани было минимальным (Бэйкер-I).

**Заключение.** Первые результаты применения простого сетчатого полипропиленового имплантата при ОППРМЖ после подкожной мастэктомии по поводу рака для профилактики миграции импланта являются обнадеживающими. Степень развития перипротезной рубцовой контрактуры минимальная.

### Ключевые слова:

рак молочной железы, подкожная мастэктомия, одномоментная препекторальная реконструкция, сетчатый полипропиленовый имплантат.

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Ровенских Д.Н., Усов С.А., Петросянц С.В. Первый опыт одномоментной препекторальной реконструкции молочной железы с применением сетчатого полипропиленового имплантата. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(4): 19-26. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-2>

### Для корреспонденции

Ровенских Денис Николаевич — к.м.н., врач-онколог высшей категории, ФГАУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Российская Федерация, руководитель онкологической службы ООО «ЕвроМедКлиника плюс», г. Новосибирск, Российская Федерация.

Адрес: 630001, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Дуси Ковальчук, д. 7/1

Адрес: 630090, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2

E-mail: rovenskihd@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3672-1702>

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

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

Получено 26.06.2020, Рецензия (1) 24.08.2020, Рецензия (2) 17.09.2020, Принята к печати 21.12.2020

## OUR FIRST EXPERIENCE OF PREPECTORAL RECONSTRUCTION OF THE MAMMARY GLAND USING A MESH POLYPROPYLENE IMPLANT

D.N.Rovenskiikh<sup>1,3\*</sup>, S.A.Usov<sup>2</sup>, S.V.Petrosyants<sup>3</sup>

1. Medical Centre EvroMedClinica Plus,  
7\1 Dusi Kovalchuk str., Novosibirsk, 630001, Russian Federation
2. Novosibirsk Military Institute Named after General of the army I.K.Yakovlev of the National Guard of the Russian Federation,  
6\2 Klyuch-Kamysenskoe Plato str., Novosibirsk, 630114, Russian Federation
3. Novosibirsk National Research State University,  
2 Pirogova str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

### Abstract

**Purpose of the study.** To study the results of prepectoral reconstruction of the mammary gland after subcutaneous mastectomy for cancer with additional covering of the implant with a polypropylene mesh implant. (IPPBR)

**Materials and methods.** Case-series of 6 patients with luminal breast cancer T1–2N0M0 aged from 34 to 47 years. IPPBR was performed after subcutaneous mastectomy (nipple sparing in 2 cases). The anterior surface of implants (Polytech, Germany) was covered with Ethicon/Johnson & Johnson (USA) simple polypropylene mesh. The mesh was fixed with interrupted absorbable sutures to the big pectoral muscle.

**Results.** There was one successfully treated minor complication: limited skin incision necrosis. No other complications or tumor recurrences were registered during observation period. The aesthetic results (mainly shape and volume breasts symmetry, nipples symmetry after nipple-sparing operation) were estimated as good both by surgeon and all patients. Periprosthetic connective tissue growth was minimal (grade I due to Baker's scale) in all cases.

**Conclusion.** The first results of the use of a simple mesh polypropylene implant in cases of breast cancer after subcutaneous mastectomy for cancer for the prevention of implant migration are encouraging. The degree of development of periprosthetic scar contracture is minimal.

### Keywords:

immediate prepectoral prosthetic breast reconstruction, capsular contracture, prosthesis displacement, prophylaxis, simple polypropylene mesh.

### For citation

Rovenskiikh D.N., Usov S.A., Petrosyants S.V. Our first experience of prepectoral reconstruction of the mammary gland using a mesh polypropylene implant. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(4): 19-26. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-2>

### For correspondence

Denis N. Rovenskiikh – Cand. Sci. (Med.), the doctor-oncologist of the highest category, Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russian Federation, head of the oncological service Medical Centre EvroMedClinica Plus, Novosibirsk, Russian Federation.

Address: 7\1 Dusi Kovalchuk str., Novosibirsk, 630001, Russian Federation

Address: 2 Pirogova str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

E-mail: rovenskihd@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3672-1702>

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

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

Received 26.06.2020, Review (1) 24.08.2020, Review (2) 17.09.2020, Accepted 21.12.2020

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Все возрастающее число выявляемых на ранних стадиях случаев рака молочной железы обусловило широкое применение операции подкожной мастэктомии и сделало реконструкцию утраченной молочной железы неотъемлемой частью комплексного лечения [1, 2]. Основным видом протезирования практически повсеместно является применение силиконовых имплантов, причем в настоящее время устойчивой тенденцией стала установка последних в препекторальной позиции [3, 4]. Препекторальный способ расположения импланта позволяет (в сравнении с субпекторальной имплантацией) уменьшить частоту развития болевого синдрома и грубых рубцовых перипротезных контрактур, а также избежать анимационной деформации зоны операции [5, 6].

Оптимальной (при наличии хорошо кровоснабжаемых и достаточных по площади укрывающих имплант кожно-подкожных лоскутов) является операция одномоментной препекторальной реконструкции молочной железы (ОППРМЖ). При этом даже при

использовании обладающих высокой адгезивностью имплантов с покрытием из вспененного полиуретана для профилактики их дислокации (миграция, ротация) и формирования нежного соединительнотканного перипротезного рубца часто производится «укутывание» импланта биологическим (ацеллюлярный дермальный матрикс) или синтетическим сетчатым материалом [2].

В качестве последнего чаще всего используются изделия на основе гидрофильного титанизированного полипропилена, например, «Tiloor Bra» (PFM MEDICAL, Германия) или такие композитные полипропиленовые сетки с частично абсорбируемым компонентом, как «Seragyn», (SERAG-WIESSNER, Германия) [7]. В России опыт применения одномоментных препекторальных реконструкций при операциях по поводу рака молочной железы крайне невелик [8, 9], а с использованием при этом полипропиленового имплантата и вовсе минимален: в обнаруженных при информационном поиске публикациях С. Е. Малыгин и Е.Л. Кириллова упоминают о нескольких таких операциях [10].

Медицина располагает более, чем пятидесятилетним успешным опытом применения сеток из

**Таблица 1. Характеристика включенных в исследование больных**  
**Table 1. Characteristics of the patients included in the study**

№ п/п	Возраст (лет) / Age (years old)	Диагноз / Diagnosis	Локализация опухоли / Tumor localisation
1	38	Рак правой молочной железы (ИПР GII, ИГХА Eg-6 баллов, Pr 6 баллов, Her 2 отрицательный, Ki 67 20 %) T1вN0M0 / Right breast cancer (IDC GII, LFI Eg-6 points, Pr 6 points, Her2 negative, Ki 67 20 %) T1bn0m0	Верхненаружный квадрант, 2,0 см от сосково-ареолярного комплекса (САК) / Upper-outer quadrant, 2.0 cm from the nipple-areolar complex (NAC)
2	42	Рак левой молочной железы (ИПР GII, ИГХА Eg-6 баллов, Pr 4 баллов, Her 2 1+, Ki 67 10 %) T2N0M0 / Left breast cancer (IDC GII, LFI Eg-6 points, Pr 4 points, Her 2 1+, Ki 67 10 %) T2N0M0	Верхненаружный квадрант, 2,5 см от САК / Upper-outer quadrant, 2.5 cm from the NAC
3	46	Рак правой молочной железы (ИПР GII, ИГХА Eg- 8 баллов, Pr 2 баллов, Her 2 1+, Ki 67 15 %) T1в0M0 / Right breast cancer (IDC GII, LFI Eg-8 points, Pr 2 points, Her2 1+, Ki 67 15%) T1b0m0	Центральный сектор молочной железы / The central sector of the breast
4	34	Рак левой молочной железы (ИПР GII, ИГХА Eg-6 баллов, Pr 4 баллов, Her 2 отрицательный, Ki 67 8 %) T1mN0M0 / Left breast cancer (IDC GII, LFI Eg-6 points, Pr 4 points, Her 2 negative, Ki 67 8 %) T1mn0m0	Верхненаружный квадрант, 1,5 см от САК и верхневнутренний квадрант 1,0 см от САК / Upper-outer quadrant, 1.5 cm from NAC and upper-inner quadrant 1.0 cm from NAC
5	45	Рак левой молочной железы (ИПР GII, ИГХА Eg-6 баллов, Pr 6 баллов, Her 2 отрицательный, Ki 67 20 %) T2N0M0 / Left breast cancer (IDC GII, LFI Eg-6 points, Pr 6 points, Her2 negative, Ki 67 20 %) T2N0M	Нижне-наружный квадрант 2,0 см от САК / Lower-outer quadrant of 2.0 cm from the NAC
6	47	Рак правой молочной железы (ИПР GII, ИГХА Eg-8 баллов, Pr 4 баллов, Her 2 neu 1+, Ki 67 15 %) T1вN0M0 / Right breast cancer (IDC GII, LFI Eg-8 points, Pr 4 points, Her2 neu 1+, Ki 67 15%) T1bn0m0	Верхненаружный квадрант, 1,5 см от САК / Upper-outer quadrant, 1.5 cm from NAC

полипропилена, для восстановления дефектов или укрепления тканей, причем наиболее широкое применение находит в герниологии [11, 12]. В хирургии послеоперационных вентральных грыж продолжает достаточно успешно применяться методика «onlay», при которой имплантат контактирует с одной стороны с апоневротическо-фасциальной тканью, с другой — с подкожно-жировой клетчаткой [13]. Аналогичным образом имплант, установленный препекторально после подкожной мастэктомии, контактирует с большой грудной мышцей и подкожно-жировой клетчаткой.

**Цель исследования:** изучить результаты одномоментной препекторальной реконструкции молочной железы (ОППРМЖ) после подкожной мастэктомии по поводу рака с дополнительным укрытием эндопротеза полипропиленовым сетчатым имплантатом.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Серия последовательных наблюдений из 6 больных. Критерием включения в исследование было наличие рака молочной железы T1–2N0M0, верифицированного данными гистологического и иммуногистохимического тестирования после выполнения сог-биопсии опухоли. У всех пациенток имелся инфильтративно-протоковый рак (ИПР) GII, люминальный иммуногистохимический подтип опухоли. Характеристика включенных в исследование больных представлена в табл. 1.

Критериями исключения были необходимость проведения лучевой терапии в плане комплексного лечения и результаты pinch-теста (определение толщины кожно-подкожно-жировой складки над молочной железой) менее 2,0 см.

Включенные в исследование пациентки прооперированы одним хирургом (Д. Н. Ровенских) за период с 12.2018 г. по 01.2020 г. в одном хирургическом центре («ЕвромедКлиника», г. Новосибирск). Всем выполнена операция подкожной мастэктомии, двум из них, у которых опухоль располагалась более, чем в 2,0 см от САК — с сохранением последнего («nipple-sparing»).

Операции выполняли из субареолярного доступа. За 30 минут до операции проводили антибиотикопрофилактику (Цефтриаксон 2,0 г внутривенно, однократно) для предотвращения инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ). В ходе операции одним блоком удаляли молочную железу и регионарную клетчатку с лимфоузлами. После достижения полного гемостаза производили ОППРМЖ силиконовым имплантом с покрытием из вспененного полиуретана (Polytech, Германия), подобранным на основе данных предоперационной антропометрии. После этого переднюю поверхность протеза окуты-

вали полипропиленовой сеткой Ethicon/Johanson & Johnson (США) размером 30 × 30 см. Полипропиленовый имплантат не выкраивали каким-либо образом; избыток сетки удачно уменьшал неизбежно остающиеся дефекты наполнения ложа удаленной молочной железы имплантом. Имплантат фиксировали, подшивая его узловыми нерезорбирующимися швами (Prolene, 3\0, Фирма, Ethicon/Johanson & Johnson США) к большой грудной мышце по периферии протеза (рис. 1).

Операцию заканчивали установкой через контр-апертуру вакуум-дренажа по Редону с целью дренирования подмышечной области после лимфодиссекции.

В 3-х случаях для достижения эстетических пропорций потребовалась операция на контрлатеральной молочной железе. В двух случае аугментационная маммопластика, в одном случае редукционная маммопластика с аугментацией.

В плане комбинированного лечения все пациентки получили 4 курса адьювантной полихимиотерапии по программе AC (доксориубин 60 мг\м<sup>2</sup>, циклофосфан 600 мг\м<sup>2</sup> внутривенно) с интервалом 1 цикл в 21



Рис. 1. ОППРМЖ. Установленный в ложе удаленной молочной железы имплант окутан полипропиленовой сеткой. Она фиксируется к фасции большой грудной мышцы по периферии протеза узловыми швами нитью Пролен 3\0 (Ethicon/Johanson & Johnson (США)).

Fig. 1. SSPBR. The implant installed in the bed of the removed breast is wrapped in a polypropylene mesh. It is fixed to the fascia of the pectoralis major muscle along the periphery of the prosthesis by nodal sutures with the thread Prolene 3\0 (Ethicon/Johanson & Johnson (USA)).

день, далее гормонотерапия аналогами ГРГ Гозерелин 3,6 мг п\к 1 раз в 28 дней и в 4-х случаях селективный модулятор рецепторов к эстрогену Тамоксифен 20 мг в сутки, в 2 случаях ингибитор ароматазы Анастрозол 1 мг в сутки.

Клинические (наличие осложнений, их характер и сроки возникновения,) и эстетические результаты ОППРМЖ оценивали в срок до 6 месяцев после операции включительно. Наблюдение же за пациентом с точки зрения курирования онкологического процесса продолжались весь период наблюдения согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии.

Эстетические результаты оценивались по условной существующим критериям, а именно: симметричность субмаммарных складок, САК (после nipple-sparing мастэктомии), формы и объема протезированной и контрлатеральной молочной железы. Наличие капсулярной контрактуры оценивалась клинически, согласно критериям J.L. Baker.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 5 наблюдениях осложнений после ОППРМЖ не было. У одной больной развился ограниченный (5 × 8 мм) некроз кожи в области разреза. Это типичное для данной операции осложнение, было успешно устранено иссечением и наложением швов под местной анестезией; таким образом, в данном конкретном случае, оно может быть отнесено к «малым» осложнениям (не требующим повторной госпитализации или проведения общего обезболивания) [14].



Рис. 2. Больная №1 ОППРМЖ после подкожной мастэктомии слева (аугментационная маммопластика справа).

Fig. 2. Patient №1 SSPBR after subcutaneous mastectomy on the left (augmentational mammoplasty on the right).

Ни в одном наблюдении не было ИОХВ, хотя это осложнение и не является редким при одномоментной реконструкции молочной железы имплантом. Так, по данным британского мультицентрового проспективного когортного исследования iBRA (кстати, в принявшем участие в исследовании 81 центре маммологии и пластической хирургии за 2 года операция ОППРМЖ была произведена только 42 больным, то есть она является довольно редкой и в Великобритании!) за 3 месяца послеоперационного наблюдения ИОХВ развилась у 11 из 42 пациенток (26%), повторная операция потребовалась 9 (21%) и имело место 3 (7%) удаления импланта. Эти цифры значительно превосходят Национальные стандарты качества [2].

Весь период наблюдения после операции ни в одном наблюдении при клиническом, ультрасонографическом и рентгенологическом исследованиях не было выявлено признаков рецидива опухоли.

При операциях ОППРМЖ нами была использована «тяжелая» сетка, не включающая какие-либо абсорбируемые компоненты. При этом мы учитывали не только доступность и стоимость имплантата. Хотя при операциях по поводу паховых грыж «легкие» титанизированные полипропиленовые сетки обладают «определенными преимуществами» перед «тяжелыми» (в основном — менее выраженный болевой синдром в послеоперационном периоде, что приводит к уменьшению потребности в анальгетиках [15]), опыт герниологии показывает, что сам по себе «вес» не может быть исключительным критерием при выборе того или иного вида имплантата [11, 12].



Рис. 3. Больная №2 ОППРМЖ после подкожной nipple-sparing мастэктомии слева.

Fig. 3. Patient №2 SSPBR after subcutaneous nipple-sparing mastectomy on the left.

Эстетический результат (симметричность субмаммарных складок, сосково-ареолярного комплекса (после nipple-sparing мастэктомии), формы и объема протезированной и контрлатеральной молочной железы) объективно и субъективно расценен как хороший во всех наблюдениях (рис. 2 и 3).

При осмотре не было признаков рубцовой перипротезной контрактуры, пальпаторно — края импланта не определялись, степень развития окружающей его соединительной ткани расценена, как минимальная (I по шкале Бейкера [16]).

#### Участие авторов:

Ровенских Д.Н. — концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, научное редактирование, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

Усов С.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, научное редактирование, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

Петросянц С.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала.

#### Список литературы

1. KL, Du L, Penson DF, Shyr Y, Hooks MA. Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 2015 Jan;150(1):9–16. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.2895>
2. Potter Conroy EJ, Cutress RI, Williamson PR, Whisker L, Thrush S, et al. Short-term safety outcomes of mastectomy and immediate implant-based breast reconstruction with and without mesh (iBRA): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):254–266. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30781-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30781-2)
3. Tasoulis M-K, Iqbal FM, Cawthorn S, MacNeill F, Vidya R. Subcutaneous implant breast reconstruction: Time to reconsider? *Eur J Surg Oncol.* 2017 Sep;43(9):1636–1646. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.04.008>
4. Ter Louw RP, Nahabedian MY. Prepectoral Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2017 Nov;140(5S Advances in Breast Reconstruction):51S–59S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000003942>
5. Mirhaidari SJ, Azouz V, Wagner DS. Prepectoral Versus Subpectoral Direct to Implant Immediate Breast Reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2020;84(3):263–270. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000002059>
6. Sobti N, Weitzman RE, Nealon KP, Jimenez RB, Gfrerer L, Mattos D, et al. Evaluation of capsular contracture following immediate prepectoral versus subpectoral direct-to-implant breast reconstruction. *Sci Rep.* 2020 Jan 24;10(1):1137. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58094-4>
7. Eichler C, Schulz C, Thangarajah F, Malter W, Warm M, Brunner K. A Retrospective Head-to-head Comparison Between TiLoop Bra/TiMesh® and Seragyn® in 320 Cases of Reconstructive Breast Surgery. *Anticancer Res.* 2019 May;39(5):2599–2605. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13383>

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первые результаты применения простого сетчатого полипропиленового имплантата при ОППРМЖ после подкожной мастэктомии по поводу рака для профилактики миграции импланта являются обнадеживающими. Степень развития перипротезной рубцовой контрактуры минимальная.

**Доказательность.** Уровень доказательности 4, уровень рекомендаций D по Оксфордской шкале [17].

#### Authors contribution:

Rovenskiikh D.N. — research concept and design, text writing, material processing, scientific editing, technical editing, bibliography design, illustration preparation, data collection, analysis and interpretation, article preparation.

Usov S.A. — research concept and design, text writing, material processing, scientific editing, data collection, analysis and interpretation, article preparation.

Petrosyants S.V. — concept and design of study, writing text, processing of the material.

8. Чиж И.А., Коларькова В.В., Семиглазов В.В., Виноградов И.А., Телишевский А.В. Опыт препекторальной установки имплантов с полиуретановым покрытием при одномоментной реконструкции молочной железы. В книге: Материалы IV Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2018». Санкт-Петербург, 05-08 июля 2018 г., 12 с.
9. Открытая база данных: RosOncoWeb. Соболевский В.А. Современные тенденции в хирургии молочной железы. XXII Российский онкологический конгресс. Москва, 13-15 ноября 2018 г. Архив выступлений и публикаций. Доступно по: <https://rosoncoweb.ru/events/2018/11/13/archive/>. Дата обращения 02.05.2020.
10. Малыгин С.Е., Кириллова Е.Л. Современная одномоментная реконструкция молочной железы имплантатами. Влияние новых технических решений и адьювантной лучевой терапии на результаты. Злокачественные опухоли. 2018; 3(с1):17–21. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-17-21>
11. Hernia Surge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia.* 2018;22(1):1-165. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1668-x>
12. Cano-Valderrama O, Porrero JL, Quirós E, Bonachia O, Castillo MJ, Cervantes N, et al. Is Onlay Polypropylene Mesh Repair an Available Option for Incisional Hernia Repair? A Retrospective Cohort Study. *Am Surg.* 2019 Feb 1;85(2):183–187.
13. Wu F, Zhang X, Liu Y, Cao D, Yu Y, Ma Y. Lightweight mesh versus heavyweight mesh for laparo-endoscopic inguinal hernia repair: a systematic review and meta-analysis. *Hernia.* 2020;24(1):31–39. <https://doi.org/10.1007/s10029-019-02016-5>
14. Safran T, Al-Halabi B, Viezel-Mathieu A, Boileau J-F, Dioniso-

poulos T. Direct-to-Implant, Prepectoral Breast Reconstruction: A Single-Surgeon Experience with 201 Consecutive Patients. *Plast Reconstr Surg.* 2020;145(4):686e–696e.

<https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000006654>

15. Köckerling F, Schug-Pass C. What do we know about titanized polypropylene meshes? An evidence-based review of the literature. *Hernia.* 2014 Aug;18(4):445–457.

<https://doi.org/10.1007/s10029-013-1187-3>

## References

1. KL, Du L, Penson DF, Shyr Y, Hooks MA. Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 2015 Jan;150(1):9–16. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.2895>

2. Potter Conroy EJ, Cutress RI, Williamson PR, Whisker L, Thrush S, et al. Short-term safety outcomes of mastectomy and immediate implant-based breast reconstruction with and without mesh (iBRA): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):254–266.

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30781-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30781-2)

3. Tasoulis M-K, Iqbal FM, Cawthorn S, MacNeill F, Vidya R. Subcutaneous implant breast reconstruction: Time to reconsider? *Eur J Surg Oncol.* 2017 Sep;43(9):1636–1646.

<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.04.008>

4. Ter Louw RP, Nahabedian MY. Prepectoral Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2017 Nov;140(5S Advances in Breast Reconstruction):51S–59S.

<https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000003942>

5. Mirhaidari SJ, Azouz V, Wagner DS. Prepectoral Versus Subpectoral Direct to Implant Immediate Breast Reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2020;84(3):263–270.

<https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000002059>

6. Sobti N, Weitzman RE, Nealon KP, Jimenez RB, Gfrerer L, Mattos D, et al. Evaluation of capsular contracture following immediate prepectoral versus subpectoral direct-to-implant breast reconstruction. *Sci Rep.* 2020 Jan 24;10(1):1137.

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-58094-4>

7. Eichler C, Schulz C, Thangarajah F, Malter W, Warm M, Brunner K. A Retrospective Head-to-head Comparison Between TiLoop Bra/TiMesh® and Seragyn® in 320 Cases of Reconstructive Breast Surgery. *Anticancer Res.* 2019 May;39(5):2599–2605.

<https://doi.org/10.21873/anticancer.13383>

8. Chizh IA, Kolarkova VV, Semiglazov VV, Vinogradov IA, Telihevsky AV. Experience of Prepectoral Installation of Implants with Polyurethane Coating During Simultaneous Breast Reconstruction. In the Book: Materials of the IV St. Petersburg International Cancer Forum "White Nights 2018". Saint Petersburg, 05–08 July 2018, 12 p. (In Russian).

9. Open database: RosOncoWeb. Sobolevsky VA. Modern Trends

16. Spear SL, Baker JL. Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1995 Oct;96(5):1119–23; discussion 1124.

17. Open database: Centre for Evidence-based Medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). Доступно по: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. Дата обращения: 02.05.2020.

in Breast Surgery. XXII Russian Cancer Congress. Moscow, November 13–15, 2018 Archive of speeches and publications. Available at: <https://rosoncweb.ru/events/2018/11/13/archive/>. Accessed: 02.05.2020. (In Russian).

10. Malygin S.E., Kirillova E. L. Modern single-stage breast reconstruction with implants. The impact of new technical solutions and adjuvant radiation therapy on the results. *Malignant tumor.* 2018; 3(s1):17–21. (In Russian).

<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-17-21>

11. Hernia Surge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia.* 2018;22(1):1–165.

<https://doi.org/10.1007/s10029-017-1668-x>

12. Cano-Valderrama O, Porrero JL, Quirós E, Bonachia O, Castillo MJ, Cervantes N, et al. Is Onlay Polypropylene Mesh Repair an Available Option for Incisional Hernia Repair? A Retrospective Cohort Study. *Am Surg.* 2019 Feb 1;85(2):183–187.

13. Wu F, Zhang X, Liu Y, Cao D, Yu Y, Ma Y. Lightweight mesh versus heavyweight mesh for laparo-endoscopic inguinal hernia repair: a systematic review and meta-analysis. *Hernia.* 2020;24(1):31–39.

<https://doi.org/10.1007/s10029-019-02016-5>

14. Safran T, Al-Halabi B, Viezel-Mathieu A, Boileau J-F, Dionisopoulos T. Direct-to-Implant, Prepectoral Breast Reconstruction: A Single-Surgeon Experience with 201 Consecutive Patients. *Plast Reconstr Surg.* 2020;145(4):686e–696e.

<https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000006654>

15. Köckerling F, Schug-Pass C. What do we know about titanized polypropylene meshes? An evidence-based review of the literature. *Hernia.* 2014 Aug;18(4):445–457.

<https://doi.org/10.1007/s10029-013-1187-3>

16. Spear SL, Baker JL. Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1995 Oct;96(5):1119–23; discussion 1124.

17. Open database: Centre for Evidence-based Medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). Available at: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. Accessed: 02.05.2020.

## Информация об авторах:

Ровенских Денис Николаевич\* – к.м.н., врач-онколог высшей категории, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Российская Федерация, руководитель онкологической службы ООО «ЕвроМедКлиника плюс», г. Новосибирск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3672-1702>

Усов Станислав Александрович – д.м.н., профессор кафедры обеспечения служебно-боевой деятельности войск национальной гвардии Российской Федерации, ФГКВОВУ ВО «Новосибирский военный институт им. генерала армии И.К.Яковлева войск национальной гвардии Российской Федерации», г. Новосибирск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9269-1870>, SPIN: 5788-2076, AuthorID: 914821

Петросянц Самвел Владимирович – ассистент кафедры фундаментальной медицины, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0424-5286>, SPIN: 6170-2360, AuthorID: 888380

#### Information about authors:

Denis N. Rovenskiikh\* – Cand. Sci. (Med.), doctor-oncologist of the highest category, Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russian Federation, head of the oncological service Medical Centre EvroMedClinica Plus, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3672-1702>

Stanislav A. Usov – Dr. Sci. (Med.), professor of the service and combat support of the national guard of the Russian Federation department, Novosibirsk Military Institute Named after General of the army I.K.Yakovlev of the National Guard of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9269-1870>, SPIN: 5788-2076, AuthorID: 914821

Samvel V. Petrotsyants – assistant of the department of fundamental medicine, Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0424-5286>, SPIN: 6170-2360, AuthorID: 888380



## СОДЕРЖАНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА В ЛЁГКИХ ПРИ ИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ ПОРАЖЕНИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ 1,3-ДИЭТИЛБЕНЗИМИДАЗОЛИЯ ТРИЙОДИДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е.М.Франциянц, И.В.Каплиева\*, Л.К.Трепитики

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

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить динамику VEGF-A, TGF- $\beta$  и их рецепторов в ткани легкого крыс на фоне антиканцерогенного действия 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида (Стелланина).

**Материалы и методы.** Исследование проведено на белых беспородных крысах массой 180–220 грамм. Основную группу составили самцы ( $n=27$ ) и самки ( $n=27$ ) с перевитой в подключичную вену, но не выросшей в лёгких, саркомой 45 (с45) ( $2 \times 10^6$  клеток в 0,5 мл физ. раствора) вследствие последующего внутрижелудочного введения Стелланина (0,4 мг/кг 1 раз в день) по прерывистой схеме: 5 дней — введение, 2 дня — перерыв. Контроль — самцы ( $n=14$ ) и самки ( $n=14$ ) без лечения с ростом с45 в лёгких. В интактные группы вошло по 5 крыс обоего пола. Через 4, 5 и 8 недель эксперимента крыс декапитировали, в 10% гомогенатах лёгких методом ИФА определяли: VEGF-A, sVEGF-R1, sVEGF-R2, TGF- $\beta$  и sTGF $\beta$ R2 (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай).

**Результаты.** У интактных самок в ткани лёгкого содержалось в 1,4 раза ( $p<0,05$ ) меньше VEGF-A и в 3,3 раза больше sVEGF-R1, чем у самцов. Формирование неоплазм в лёгких у всех контрольных крыс сопровождалось ростом VEGF-A (в 1,6–3,0 раза) и трёхкратной редукцией TGF- $\beta$ . Динамика обоих рецепторов VEGF у самцов и самок была разнонаправленной. Количество sVEGF-R1 у самцов увеличивалось в 1,5 раза ( $p<0,05$ ), у самок — уменьшалось в 1,8 раз ( $p<0,05$ ) и, в результате, становилось одинаковым у всех животных. Содержание sVEGF-R2 у самцов двукратно уменьшалось, у самок — увеличивалось в 1,4 раза ( $p<0,05$ ), как итог, у самок концентрация sVEGF-R2 становилась в 2,4 раза больше, чем у самцов. У 2/3 крыс Стелланин предупреждал развитие с45 в лёгких за счёт торможения роста VEGF-A — более чем в 2,0 раза и увеличения концентраций: sVEGF-R1 — в 10,0 раз и TGF- $\beta$  — в 6,0 раз на фоне нормализации sVEGF-R2 и sTGF $\beta$ R2.

**Заключение.** Стелланин предупреждает развитие злокачественного процесса в лёгких путём угнетения неоангиогенеза (дефицит VEGF-A и избыток sVEGF-R1) и подавления пролиферации злокачественных клеток (рост TGF- $\beta$ ).

### Ключевые слова:

злокачественная опухоль лёгкого, факторы роста, профилактическое лечение, 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид (Стелланин), крысы.

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитики Л.К. Содержание факторов роста в лёгких при их злокачественном поражении и профилактическом действии 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида в эксперименте. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(4): 27–35.  
<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-3>

### Для корреспонденции

Каплиева Ирина Викторовна — д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

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

E-mail: kaplirina@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Scopus AuthorID: 23994000800

Researcher ID: AAE-3540-2019

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

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

Получено 20.08.2020, Рецензия (1) 19.10.2020, Рецензия (2) 28.10.2020, Принята к печати 21.12.2020

## LEVELS OF GROWTH FACTORS IN THE LUNGS AFFECTED BY CANCER WITH PREVENTIVE EFFECT OF 1,3-DIETHYLBENZIMIDAZOLIUM TRIIODIDE IN THE EXPERIMENT

E.M.Frantsiyants, I.V.Kaplieva\*, L.K.Trepitaki

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

### Abstract

**Purpose of the study.** Analyzing the dynamics of VEGF-A, TGF- $\beta$  and their receptors in the lung tissues in rats with anti-tumor effect of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide (Stellanin).

**Material and methods.** The study included white outbred rats weighing 180–220 g. The main group included males ( $n=27$ ) and females ( $n=27$ ) with sarcoma 45 (s45) inoculated into the subclavian vein but not developed in the lungs ( $2 \times 10^6$  cells in 0.5 ml of saline) due to the subsequent intragastric administration of Stellanin (0.4 mg/kg once a day) according to an intermittent scheme: administration for 5 days and a break for 2 days. The control group included males ( $n=14$ ) and females ( $n=14$ ) without treatment with growing s45 in the lungs. Intact groups included 5 males and 5 females. After 4, 5 and 8 weeks of the experiment animals were decapitated, and levels of VEGF-A, sVEGF-R1, sVEGF-R2, TGF- $\beta$  and sTGF $\beta$ R2 were measured in 10% lung homogenates by ELISA (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., China).

**Results.** Lung tissues of intact females showed 1.4 times ( $p<0.05$ ) lower VEGF-A and 3.3 times higher sVEGF-R1, compared to males. The development of tumors in all control rats was accompanied by the VEGF-A increase (by 1.6–3.0 times) and the TGF- $\beta$  reduction (by 3 times). The dynamics of both VEGF receptors differed in males and females. The levels of sVEGF-R1 in males increased by 1.5 times ( $p<0.05$ ), while in females it decreased by 1.8 times ( $p<0.05$ ), and as a result, the levels became similar in all animals. The levels of sVEGF-R2 in males decreased by 2 times, and in females it increased by 1.4 times ( $p<0.05$ ), so the sVEGF-R2 content in females became 2.4 times higher than in males. In two-thirds of rats, Stellanin prevented s45 development in the lungs due to inhibition of VEGF-A growth by more than 2.0 times and an increase in concentrations of sVEGF-R1 by 10.0 times and TGF- $\beta$  by 6.0 times, together with normalization of sVEGF-R2 and sTGF $\beta$ R2.

**Conclusions.** Stellanin prevents the development of malignant process in the lungs by inhibiting neoangiogenesis (deficiency of VEGF-A and excess of sVEGF-R1) and suppressing the proliferation of malignant cells (TGF- $\beta$  growth).

### Keywords:

lung cancer, growth factors, preventive treatment, 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide (Stellanin), rats.

### For citation

Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K. Levels of growth factors in the lungs affected by cancer with preventive effect of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide in the experiment. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(4): 27-35. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-3>

### For correspondence

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Med.), senior researcher at the laboratory for the study of malignant tumors pathogenesis National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: kaplirina@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Scopus Author ID: 23994000800

Researcher ID: AAE-3540-2019

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

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

Received 20.08.2020, Review (1) 19.10.2020, Review (2) 28.10.2020, Accepted 21.12.2020

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Разработка различных способов предупреждения злокачественного поражения легких является эффективным инструментом снижения заболеваемости/ смертности от данной патологии и, как следствие, экономически целесообразна ввиду сокращения расходов на здравоохранение, что и определяет настоятельную необходимость активизировать усилия в этом направлении [1].

Достаточно давно известно благотворное влияние миллимолярных концентраций молекулярного йода ( $I_2$ ) при фиброзно-кистозной патологии молочных желез или масталгии у женщин, без каких-либо неблагоприятных эффектов, связанных с функцией их щитовидной железы или общим состоянием здоровья [2]. В доклинических и клинических исследованиях обнаружен выраженный противоопухолевый эффект йода *in vivo*, в основе которого лежат изменения инвазивных маркеров — аналогичные наблюдаемым *in vitro* в опухолях мышей, обработанных йодом: значительное снижение экспрессии CD44, VEGF, uPA и uPAR [3]. Интересно, что наряду с антибластомным действием, йод предотвращал потерю массы тела на 18–20%, развивающуюся у животных контрольной группы вследствие раковой кахексии [4]. Экспериментально установлено, что йод увеличивает противоопухолевый эффект доксорубина, ослабляет его побочные эффекты и на 33% увеличивает безрецидивную выживаемость по сравнению с монотерапией цитостатиком [5]. Молекулярные механизмы эффективности йода включают снижение пролиферации в доксорубин-резистентных клетках, уменьшение уровня маркеров эпителиально-мезенхимального перехода, индукцию повторной дифференцировки опухолевых клеток и усиление противоопухолевого иммунного ответа [5, 6]. Пилотное исследование Moreno-Vega A. et al. (2019) проанализировало адъювантный эффект молекулярного йода вместе с наиболее широко используемым химиотерапевтическим лечением против рака молочной железы. Авторы оценили эффекты добавки йода на начальной и поздней стадиях рака молочной железы в отношении токсичности, опухолевого ответа, выживаемости через 5 лет и транскриптомного ответа. Установлено, что опухоли, обработанные йодом, обладают меньшим инвазивным потенциалом, значительным увеличением апоптоза, экспрессии рецепторов эстрогенов и инфильтрации иммунными клетками [7].

Известно, что VEGF, TGF- $\beta$  и другие факторы роста, а также их рецепторы, участвуют в прогрессировании злокачественных опухолей [3].

**Цель исследования:** изучить динамику VEGF-A, TGF- $\beta$  и их рецепторов в ткани легкого крыс на фоне

антиканцерогенного действия 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида (Стелланина).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментальное исследование включено 89 белых беспородных половозрелых крыс обоего пола массой 180–220 грамм. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к еде и воде. 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 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Крысы были разделены на 6 групп: 1 и 2 группы составили интактные самцы и самки (по 5 особей); 3 и 4 группы — контроль 1 и 2 — самцы и самки с экспериментальной моделью злокачественного поражения легких (по 14 особей); 5 и 6 группы — основные группы 1 и 2 — самцы и самки с экспериментальной моделью злокачественного поражения легких и применением препарата Стелланин (по 27 особей). Надо отметить, что у контрольных крыс — 3 и 4 группа, в 100% случаев развивался злокачественный процесс в лёгких. В основных группах у большей части животных неопластическое поражение лёгких на фоне приёма Стелланина не развивалось и только в среднем у 30% самок (6 группа) оно регистрировалось, такие самки были исключены из дальнейшего исследования, а их количество в рамках данной работы не учитывалось. В первый день эксперимента крысам контрольных и основных групп внутривенно в подключичную вену была введена взвесь опухолевых клеток саркомы 45 в количестве  $2 \times 10^6$  в физиологическом растворе, объем 0,5 мл [8], затем практически сразу крысам из основных групп внутрижелудочно ввели Стелланин в разовой дозе 0,4 мг/кг и объеме 0,5 мл. Препарат применяли в течение всего эксперимента по прерывистой схеме: 5 дней — введение препарата, 2 дня — перерыв. Стелланин (1,3-диэтилбензимидазолия трийодид) разработан и зарегистрирован фирмой ООО «Фармпрепарат» (РУ ЛСП-000161/09 от 16.01.2009 г.) и разрешен для практического применения (РУ ЛСП-002261/10 от 18.03.2010 г.). Крысам контрольных групп с 1 дня внутрижелудочно вводили воду в том же объеме и по той же схеме.

Животных из основных групп декапитировали через четыре, пять и восемь недель от момента перевивки. Выбранные сроки исследования обусловлены особенностями течения злокачественного процесса в лёгких у крыс из контрольных групп. Так, начальные этапы — через 1–2 недели после перевивки были

исключены из исследования в связи с обилием геморрагических очагов в лёгких, а также с развитием глубоких структурно-метаболических нарушений их аэрогематического барьера (АГБ) и сурфактантной системы, что стимулировало процессы гипоксии в пульмональной ткани [9]. Известно, что гипоксия оказывает заметное влияние на факторы роста [10]. Сроки через 4 и 5 недель после перевивки были выбраны, поскольку через 3–4 недели в лёгких крыс из контрольных групп на фоне уменьшения площади и выраженности пульмональных геморрагий начинали визуализироваться опухолевые узелки, их диаметр составил 2–3 мм; через 5–6 недель крысы погибали вследствие прогрессирования злокачественного процесса. В основных группах пало в среднем треть животных, при этом у павших самцов лёгкие были обычного вида, тогда как у павших самок в лёгких развивался неопластический процесс, выраженность которого была такой же, как и в контроле; продолжительность жизни всех павших крыс на фоне приёма Стелланина не отличалась от продолжительности жизни контрольных животных. Продолжительность жизни большей части выживших после введения Стелланина крыс из основных групп была сопоставима с интактными животными, через 1,5 месяца после прекращения введения препарата при некропсии у них отсутствовали признаки злокачественного повреждения лёгких [11]. В связи с вышесказанным, для крыс из основных групп был введён дополнительный срок исследования — через 8 недель после пере-

вивки. Животных контрольных групп декапитировали через 4 и 5 недель от момента перевивки.

Лёгкие выделяли на льду. Из ткани получали 10% цитозольные фракции, приготовленные на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА, в которых с помощью стандартных тест-систем методом ИФА определяли уровень: VEGF-A, sVEGF-R1, sVEGF-R2, TGF- $\beta$  и sTGF $\beta$ R2 (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай).

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы Statistica 10.0. Все результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении (критерий Шапиро-Уилка). Для показателей с нормальным распределением использовали критерий Стьюдента, для показателей, распределение которых не соответствовало нормальному — критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Отличия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения некоторых факторов роста в ткани легкого у самцов крыс представлены в таблице 1.

Найдено, что концентрация VEGF-A в легких самцов контрольной группы через 4 недели после внутривенной перевивки становилась в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), а через 5 недель — в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) больше со-

**Таблица 1. Содержание факторов роста и их рецепторов в ткани легкого самцов крыс на фоне введения 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида**  
**Table 1. The content of growth factors and their receptors in the lung tissue of male rats against the background of administration of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide**

	интактные / intact	с45 в/в / s45 v/v		с45 в/в + проф. лечение / s45 v/v + Prof. treatment		
		4 неделя / 4 <sup>th</sup> week	5 неделя / 5 <sup>th</sup> week	4 неделя / 4 <sup>th</sup> week	5 неделя / 5 <sup>th</sup> week	8 неделя / 8 <sup>th</sup> week
VEGFA нг/г тк / pg/g tk	1015,32 $\pm$ 121,71	1678,64 <sup>1</sup> $\pm$ 149,28	1957,83 <sup>1</sup> $\pm$ 186,44	846,71 <sup>3</sup> $\pm$ 92,62	961,30 <sup>3</sup> $\pm$ 93,56	1492,51 <sup>1,2</sup> $\pm$ 122,82
sVEGFR1 нг/г тк / ng/g tk	1,40 $\pm$ 0,16	2,10 <sup>1</sup> $\pm$ 0,30	2,20 <sup>1</sup> $\pm$ 0,70	4,22 <sup>1,3</sup> $\pm$ 0,35	10,21 <sup>1,2,3</sup> $\pm$ 0,80	22,15 <sup>1,2</sup> $\pm$ 2,34
sVEGFR2 нг/г тк / pg/g tk	2,16 $\pm$ 0,22	1,22 <sup>1</sup> $\pm$ 0,19	1,09 <sup>1</sup> $\pm$ 0,10	1,51 <sup>1</sup> $\pm$ 0,17	2,22 <sup>2,3</sup> $\pm$ 0,33	2,12 <sup>2</sup> $\pm$ 0,24
TGF $\beta$ нг/г тк / pg/g tk	2004,01 $\pm$ 196,54	2120,14 $\pm$ 241,36	636,63 <sup>1,2</sup> $\pm$ 71,85	2148,18 $\pm$ 192,42	3911,12 <sup>1,2,3</sup> $\pm$ 248,10	3906,08 <sup>1</sup> $\pm$ 311,24
sTGF $\beta$ R2 нг/ г тк / pg/g tk	220,05 $\pm$ 21,45	280,16 <sup>1</sup> $\pm$ 16,34	300,28 <sup>1</sup> $\pm$ 31,56	240,24 $\pm$ 34,20	270,16 $\pm$ 24,61	260,33 $\pm$ 28,47

Примечание: статистически значимые отличия <sup>1</sup> – от показателей интактных животных; <sup>2</sup> – от показателей в предыдущий период исследования; <sup>3</sup> – от показателей в соответствующий период в группе без лечения.

Note: statistically significant differences <sup>1</sup> – from indicators of intact animals; <sup>2</sup> – from indicators in the previous study period; <sup>3</sup> – from indicators in the corresponding period in the group without treatment.

ответствующего показателя интактных животных. Содержание sVEGF-R1 увеличивалось в среднем в 1,5 раза ( $p<0,05$ ), а sVEGF-R2, напротив, уменьшалось в 1,9 раза ( $p<0,05$ ) (табл. 1). Соотношение VEGF-A/sVEGF-R1 в легких самцов контрольной группы через 4 и 5 недель злокачественного роста соответствовало интактному, а VEGF-A/sVEGF-R2 — было выше, чем у интактных животных: через 4 недели — в 2,9 раза ( $1398,8\pm140,3$  против  $470,0\pm51,2$ ), через 5 недель — в 3,8 раза ( $1796,1\pm159,4$  против  $470,0\pm51,2$ ).

Уровень TGF- $\beta$  в ткани легкого самцов через 4 недели роста опухоли не имел значимых отличий от интактных значений, а через 5 недель становился в 3,2 раза ниже (табл. 1). В результате, TGF- $\beta$  — единственный исследуемый показатель, концентрация которого в лёгких у крыс через 5 недель от момента перевивки отличалась от предыдущего срока наблюдения: была в 3,3 раза меньше. Содержание sTGF $\beta$ R2 через 4–5 недель увеличивалось в среднем в 1,3 раза (табл. 1). Соотношение TGF- $\beta$ /sTGF $\beta$ R2 через 4 недели не отличалось от значений у интактных самцов, а через 5 недель уменьшалось 1,6 раза ( $p<0,05$ ) ( $7,5\pm0,6$  против  $9,1\pm1,1$ ).

Иная динамика показателей имела место в ткани легкого крыс-самцов на фоне лечения йодсодержащим препаратом: уровень VEGF-A через 4 и 5 недель не отличался от соответствующего показателя у интактных самцов, а через 8 недель — увеличивался в 1,5 раза ( $p<0,05$ ) (табл. 1). Количество sVEGF-R1 в диапазоне 4–5–8 недель увеличивалось относи-

тельно значений у интактных животных в 3,0 раза, в 7,3 раза и в 15,8 раза соответственно; содержание sVEGF-R2 уменьшалось через 4 недели в 1,4 раза ( $p<0,05$ ), а через 5 и 8 недель — не имело отличий от нормативных величин (табл. 1). Соотношение VEGF-A/sVEGF-R1 в легких самцов основной группы становилось меньше: через 4 недели — в 3,6 раза ( $201,6\pm19,8$  против  $725,3\pm65,2$ ), через 5 недель — в 7,7 раза ( $94,2\pm11,4$  против  $725,3\pm65,2$ ), через 8 недель — в 10,7 раза ( $67,5\pm8,1$  против  $725,3\pm65,2$ ).

Концентрация TGF- $\beta$  в ткани легкого самцов через 4 недели от момента перевивки опухоли на фоне профилактического лечения не имела значимых отличий от интактных цифр, тогда как через 5 недель — увеличивалась практически в 2,0 раза, сохраняясь на этом уровне и через 8 недель от начала эксперимента (табл. 1). Содержание sTGF $\beta$ R2 во все сроки исследования оставалось стабильным и не отличалось от показателей у интактных самцов (табл. 1). В этой связи соотношение TGF- $\beta$ /sTGF $\beta$ R2 не изменялось через 4 недели и возрастало через 5 и 8 недель в среднем в 1,5 раза ( $13,6\pm1,6$  против  $9,1\pm1,1$ ).

Таким образом, в лёгких самцов из основной группы через 4–5 недель после перевивки содержание VEGF-A было в 2,0 раза меньше, чем в контроле, тогда как количество других факторов было больше контрольных значений: sVEGF-R1 через 4 недели — в 2,0 раза, через 5 недель — в 4,6 раза; sVEGF-R2 через 5 недель — в 2,0 раза и TGF- $\beta$  через 5 недель — в 6,2 раза (табл. 1).

**Таблица 2. Содержание факторов роста и их рецепторов в ткани легкого самок крыс на фоне введения 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида**  
**Table 2. The content of growth factors and their receptors in the lung tissue of female rats against the background of the introduction of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide**

	интактные / intact	с45 в/в / s45 v/v		с45 в/в + проф. лечение / s45 v/v + Prof. treatment		
		4 неделя / 4 <sup>th</sup> week	5 неделя / 5 <sup>th</sup> week	4 неделя / 4 <sup>th</sup> week	5 неделя / 5 <sup>th</sup> week	8 неделя / 8 <sup>th</sup> week
VEGFA нг/г тк / pg/g tk	707,13 <sup>c</sup> $\pm$ 61,70	1678,65 <sup>1</sup> $\pm$ 119,71	2166,54 <sup>1</sup> $\pm$ 201,44	848,26 <sup>3</sup> $\pm$ 81,75	897,43 <sup>3</sup> $\pm$ 78,59	1062,40 <sup>1,2</sup> $\pm$ 122,82
sVEGFR1 нг/г тк / ng/g tk	4,61 <sup>c</sup> $\pm$ 0,60	2,55 <sup>1</sup> $\pm$ 0,36	2,64 <sup>1</sup> $\pm$ 0,43	5,34 <sup>3</sup> $\pm$ 0,55	20,18 <sup>1,2,3,c</sup> $\pm$ 1,84	24,51 <sup>1,2</sup> $\pm$ 2,97
sVEGFR2 нг/г тк / pg/g tk	2,16 $\pm$ 0,31	2,93 <sup>1,c</sup> $\pm$ 0,19	2,90 <sup>1,c</sup> $\pm$ 0,30	2,52 <sup>c</sup> $\pm$ 0,17	2,63 $\pm$ 0,13	2,12 <sup>2</sup> $\pm$ 0,21
TGF $\beta$ нг/г тк / pg/g tk	1815,46 $\pm$ 124,54	1303,18 <sup>1,c</sup> $\pm$ 123,36	557,00 <sup>1,2</sup> $\pm$ 31,17	2087,37 $\pm$ 99,49	3670,05 <sup>1,2,3</sup> $\pm$ 175,12	3723,55 <sup>1</sup> $\pm$ 105,25
sTGF $\beta$ R2 нг/г тк / pg/g tk	200,00 $\pm$ 17,41	180,48 <sup>c</sup> $\pm$ 13,33	310,64 <sup>1,2</sup> $\pm$ 24,54	150,24 <sup>1,3,c</sup> $\pm$ 14,35	170,36 <sup>3,c</sup> $\pm$ 24,61	160,29 <sup>c</sup> $\pm$ 41,45

Примечание: статистически значимые отличия <sup>1</sup> – от показателей интактных животных; <sup>2</sup> – от показателей в предыдущий период исследования; <sup>3</sup> – от показателей в соответствующий период в группе без лечения; <sup>c</sup> – самок от самцов.

Note: statistically significant differences <sup>1</sup> – from indicators of intact animals; <sup>2</sup> – from indicators in the previous study period; <sup>3</sup> – from indicators in the corresponding period in the group without treatment; <sup>c</sup> – females from males.

Результаты изучения факторов роста в ткани легкого самок крыс представлены в таблице 2.

Найдено, что количество VEGF-A в легких со злокачественным процессом у самок из контрольной группы было выше, чем у интактных животных: через 4 недели — в 2,4 раза, через 5 недель — в 3,1 раза (табл. 2). Содержание sVEGF-R1 в эти сроки исследования уменьшалось в 1,7–1,8 раза ( $p < 0,05$ ), а sVEGF-R2, напротив, увеличивалось в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Величина VEGF-A/sVEGF-R1 и VEGF-A/sVEGF-R2 становилась больше, чем у интактных крыс: VEGF-A/sVEGF-R1 через 4 недели — в 4,4 раза ( $671,4 \pm 74,3$  против  $153,7 \pm 14,6$ ), через 5 недель — в 5,2 раза ( $833,3 \pm 91,7$  против  $153,7 \pm 14,6$ ); VEGF-A/sVEGF-R2 через 4 недели — в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) ( $578,8 \pm 40,7$  против  $336,7 \pm 32,2$ ), через 5 недель — в 2,2 раза ( $747,1 \pm 55,3$  против  $336,7 \pm 32,2$ ).

У самок без лечения уровень TGF- $\beta$  в легком на фоне развития опухоли уменьшался: через 4 недели — в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), через 5 недель — в 3,3 раза (табл. 2). Концентрация sTGF $\beta$ R2 через 4 недели от начала эксперимента не изменялась, тогда как через 5 недель — увеличивалась в 1,6 раза (табл. 2). Соотношение TGF- $\beta$ /sTGF $\beta$ R2 через 4 недели не имело значимых отличий от интактных крыс соответствующего пола, а через 5 недель — было снижено в 5,1 раза ( $1,8 \pm 0,2$  против  $9,1 \pm 1,0$ ).

На фоне лечения через 4 и 5 недель от момента перевивки у большей части самок опухоли в лёгких не развивались, при этом содержание VEGF-A в ткани лёгкого соответствовало интактному уровню, а через 8 недель — увеличивалось в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). Концентрации sVEGF-R1 и sVEGF-R2 через 4 недели соответствовали интактным цифрам. Через 5–8 недель уровень sVEGF-R1 возрастал относительно показателя у интактных животных в 4,4 раза и 5,3 раза соответственно (табл. 2). Соотношение VEGF-A/sVEGF-R1 в легких крыс-самок из основной группы через 4 недели от начала эксперимента не изменялось, через 5 и 8 недель уменьшалось в среднем в 3,5 раза ( $44,6 \pm 5,8$  против  $153,7 \pm 14,6$  и  $43,4 \pm 3,7$  против  $153,7 \pm 14,6$ ).

Через 4 недели эксперимента в ткани легкого самок основной группы содержание TGF- $\beta$  не изменялось, тогда как через 5 недель двукратно увеличивалось, сохраняя этот уровень и через 8 недель (табл. 2). Уровень sTGF $\beta$ R2 через 4 недели был снижен в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), а через 5 и 8 недель — не отличался от показателя у интактных самок. В этой связи соотношение TGF- $\beta$ /sTGF $\beta$ R2 через 4 недели возрастало в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) ( $13,9 \pm 0,9$  против  $9,1 \pm 1,0$ ), через 5 и 8 недель в среднем в 2,5 раза ( $21,6 \pm 2,2$  против  $9,1 \pm 1,0$  и  $23,3 \pm 2,5$  против  $9,1 \pm 1,0$ ).

При сравнении исследуемых факторов в лёгких у интактных животных разного пола обращает на

себя внимание в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) большее содержание VEGF-A и в 3,3 раза меньшее количество sVEGF-R1 у самцов по сравнению с самками (табл. 1, 2). У контрольных самок через 4–5 недель количество sVEGF-R2 становилось в среднем в 2,5 раза больше, чем у самцов из-за разнонаправленной динамики этого показателя, возникающей на фоне развития злокачественного процесса в лёгких: у самцов — редукция, у самок — рост. Количество TGF- $\beta$  и его рецептора у крыс разного пола отличалось только через 4 недели от момента перевивки — у самок было в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) меньше, чем у самцов (табл. 1, 2). У самок на фоне приёма Стелланина через 4 недели содержалось в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) больше sVEGF-R2, через 5 недель — в 2,0 раза больше sVEGF-R1, чем у самцов; количество sTGF $\beta$ R2, напротив, во все сроки исследования было выше у самцов в среднем в 1,6 раза (табл. 1, 2).

VEGF-A является наиболее широко изученной молекулой суперсемейства VEGF, он может образовывать гетеродимерные комплексы с другими членами семейства, активируя рецепторы VEGF и модулируя передачу сигналов. VEGFR2 рассматривается многими как основной сигнальный рецептор для биоактивности VEGF [12]. Он широко экспрессируется в сосудистом русле, где, по-видимому, является критическим для нормального развития в некоторых неэндотелиальных клетках, в том числе в макрофагах легких [13] и клетках альвеолярного эпителия типа II [14]. VEGFR1 представляет собой гликопротеин 180–185 кДа, который также существует в виде альтернативно сплайсированной растворимой изоформы. Растворимые рецепторы-ловушки обычно короче и не охватывают клеточную мембрану, но могут связывать те же лиганды, что и трансмембранные рецепторы, не вызывая сигнальный ответ. Оба рецептора: sVEGFR1 и sVEGFR2 принимают VEGF-A в качестве лиганда [15].

Прежде, чем перейти к обсуждению основных полученных результатов, хочется отметить, что в данной работе была установлена исходная количественная специфика компонентов системы VEGF в лёгких у интактных крыс, зависящая от их пола: у самцов, содержалось больше VEGF-A и меньше sVEGF-R1, чем у самок. Такая особенность, на наш взгляд, обусловлена обеспечением эстрогенами: дефицитом у самцов и большим количеством у самок. Известно, что после овариэктомии — при недостатке эстрогенов, в лёгких крыс содержится больше VEGF, чем у крыс с нормальным функционированием яичников [16].

Развитие неопластического процесса в лёгких, как у самцов, так и у самок сопровождалось накоплением VEGF-A. При этом динамика рецепторов VEGF зависела от пола животных. Так, на фоне злокачественного роста стирались половые различия в содержании

sVEGFR1: исходно низкий уровень рецептора у самцов увеличивался, а исходно высокий уровень у самок — уменьшался. Динамика sVEGFR2 была диаметрально противоположной: у самцов его количество уменьшалось, у самок — увеличивалось. При этом сигнальные пути VEGFR1 и VEGFR2 в легком у контрольной группы крыс обоего пола мало ингибировались рецепторами-приманками.

Установлено, что большое количество опухолей экспрессируют VEGFA и его рецепторы, все они служат предикторами быстрой прогрессии, рецидивирования и метастазирования злокачественных новообразований: почек, мочевого пузыря, головы и шеи, ротовой полости, гортани, пищевода, желудка, колоректальной области, молочной железы, эндометрия, шейки матки, яичников, легких, щитовидной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, меланомы и других [17, 18, 19]. VEGFA, высвобождаемый опухолью или её стромальными клетками, увеличивает разветвление сосудов и делает опухолевые сосуды ненормальными, повышает способность опухолевых клеток к инвазии за счёт активации урокиназы и коллагеназы, в результате чего происходит лизис эндотелиального матрикса [19].

Вместе с тем, действие Стелланина в легком самцов и самок оказывал однонаправленное действие, а именно, ингибирование ангиогенеза. Помимо отчетливого влияния на снижение уровня VEGF-A, препарат вызывал активацию sVEGFR1, который, в свою очередь, еще больше ингибировал образование новых сосудов путем связывания лиганда, действуя как приманка для VEGF и уменьшая количество свободного VEGF для рецепторов, фиксированных на мембранах, тем самым способствуя их инактивации [20].

Хотя первоначально предполагалось, что TGF-β стимулирует пролиферацию клеток, как и многие

факторы роста, быстро стало известно, что он является бифункциональным регулятором, который либо ингибирует, либо стимулирует пролиферацию клеток. В настоящее время общепризнано, что TGF-β регулирует множество ключевых событий в нормальном развитии, а нарушение передачи сигналов TGF-β было вовлечено в патогенез таких заболеваний, как нарушения соединительной ткани, фиброз и рак [21]. Было установлено, что три изоформы TGF-β являются одними из самых сильных ингибиторов роста и подавляют пролиферацию большинства типов клеток. Вероятно, в ткани легкого животных основной группы, получавших Стелланин, TGF-β и оказывал тормозящее на рост опухоли действие. Причем на всех животных препарат действовал одинаково — активировал TGF-β без активации его растворимого рецептора. Противоположный процесс мы наблюдали при росте опухоли в легком без воздействия Стелланина. У животных обоего пола в динамике роста опухоли регистрировалась редукция TGF-β, усугубляемая дополнительным ингибированием роста sTGFβR2.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стелланин предупреждает развитие злокачественного процесса в лёгких путём угнетения неоангиогенеза (дефицит VEGF-A и избыток sVEGF-R1) и подавления пролиферации злокачественных клеток (рост TGF-β).

Исследования на животных проводились с соблюдением принципов гуманности, которые изложены в Директиве Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Исследование одобрено на заседании биоэтического комитета по работе с животными ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 28.01.2015 г., протокол этического комитета № 3/5.

### Участие авторов:

Франциянц Е.М. — разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Каплиева И.В. — анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Трепитики Л.К. — проведение эксперимента, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

### Authors contribution:

Frantsiyants E.M. — concept and design development, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript for publication.

Kaplieva I.V. — data analysis and interpretation, verification of critical intellectual content.

Trepitaki L.K. — conducting an experiment, collecting, analyzing and interpreting the data, and preparing the article.

### Список литературы

1. Shankar A, Dubey A, Saini D, Singh M, Prasad CP, Roy S, et al. Environmental and occupational determinants of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2019 May;8(Suppl 1):S31–49. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.03.05>
2. Kessler JH. The effect of supraphysiologic levels of iodine on patients with cyclic mastalgia. *Breast J.* 2004 Aug;10(4):328–336. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122X.2004.21341.x>
3. Mendieta I, Nuñez-Anita RE, Nava-Villalba M, Zambrano-Es-

- trada X, Delgado-González E, Anguiano B, et al. Molecular iodine exerts antineoplastic effects by diminishing proliferation and invasive potential and activating the immune response in mammary cancer xenografts. *BMC Cancer.* 2019 Mar 22;19(1):261. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5437-3>
4. Winje IM, Sheng X, Hansson K-A, Solbrå A, Tennøe S, Saatcioglu F, et al. Cachexia does not induce loss of myonuclei or muscle fibres during xenografted prostate cancer in mice. *Acta Physiol*

- (Oxf). 2019;225(3):e13204. <https://doi.org/10.1111/apha.13204>
5. Zambrano-Estrada X, Landaverde-Quiroz B, Dueñas-Bocanegra AA, De Paz-Campos MA, Hernández-Alberto G, Solorio-Perusquia B, et al. Molecular iodine/doxorubicin neoadjuvant treatment impair invasive capacity and attenuate side effect in canine mammary cancer. *BMC Vet Res*. 2018 Mar 12;14(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1411-6>
  6. Bontempo A, Ugalde-Villanueva B, Delgado-González E, Rodríguez ÁL, Aceves C. Molecular iodine impairs chemoresistance mechanisms, enhances doxorubicin retention and induces downregulation of the CD44+/CD24+ and E-cadherin+/vimentin+ subpopulations in MCF-7 cells resistant to low doses of doxorubicin. *Oncol Rep*. 2017 Nov;38(5):2867–2876. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5934>
  7. Moreno-Vega A, Vega-Riveroll L, Ayala T, Peralta G, Torres-Martel JM, Rojas J, et al. Adjuvant Effect of Molecular Iodine in Conventional Chemotherapy for Breast Cancer. Randomized Pilot Study. *Nutrients*. 2019 Jul 17;11(7):1623. <https://doi.org/10.3390/nu11071623>
  8. Сидоренко Ю.С., Франциянц Е.М., Ткаля Л.Д. Способ воспроизведения злокачественного процесса в эксперименте. Патент №2388064. Дата начала действия: 11.08.2010. Опубликовано: 27.04.2010, Бюлл. №12.
  9. Шихлярова А.И., Франциянц Е.М., Непомнящая Е.М., Комарова Е.Ф., Погорелова Ю.А. Особенности структурных изменений в легких крыс-самцов и самок при внутривенной перевивке саркомы-45. *Вопросы онкологии*. 2010;56(5):632–637.
  10. Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Шевченко А.Н., Каплиева И.В., Трипитакис Л.К. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(1):20–23.
  11. Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трeпитакис Л.К., Страдомский Б.В. Способ профилактики метастатического поражения легких в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018;81(10):20–24. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-10-24-28>
  12. Matsumoto T, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signal transduction. *Sci STKE*. 2001 Dec 11;2001(112):re21. <https://doi.org/10.1126/stke.2001.112.re21>
  13. 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>
  14. Barratt SL, Flower VA, Pauling JD, Millar AB. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and Fibrotic Lung Disease. *Int J Mol Sci*. 2018 Apr 24;19(5):1269. <https://doi.org/10.3390/ijms19051269>
  15. Logan SM, Storey KB. Angiogenic signaling in the lungs of a metabolically suppressed hibernating mammal (*Ictidomys tridecemlineatus*). *PeerJ*. 2019;7:e8116. <https://doi.org/10.7717/peerj.8116>
  16. Abib Abib AL de O, Correia C de J, Armstrong-Jr R, Ricardoda-Silva FY, Ferreira SG, Vidal-Dos-Santos M, et al. The influence of female sex hormones on lung inflammation after brain death – an experimental study. *Transpl Int*. 2020 Mar;33(3):279–287. <https://doi.org/10.1111/tri.13550>
  17. Gupta DK, Singh N, Sahu DK. TGF-β Mediated Crosstalk Between Malignant Hepatocyte and Tumor Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Growth Metastasis*. 2014;7:1–8. <https://doi.org/10.4137/CGM.S14205>
  18. Кит О.И., Франциянц Е.М., Колесников Е.Н., Черярина Н.Д., Козлова Л.С., Погорелова Ю.А. и др. Факторы роста в ткани рака пищевода различного гистогенеза. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(2):12.
  19. Трапезникова М.Ф., Глыбин П.В., Туманян В.Г., Герштейн Е.С., Дутов В.В., Кушлинский Н.Е. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор второго типа в сыворотке крови и в опухоли больных раком почки. *Клиническая геронтология*. 2011;(9-10):14–19.
  20. Thielemann A, Baszczuk A, Koczyński Z, Koczyński P, Grodecka-Gazdecka S. Clinical usefulness of assessing VEGF and soluble receptors sVEGFR-1 and sVEGFR-2 in women with breast cancer. *Ann Agric Environ Med*. 2013;20(2):293–297.
  21. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF-β and the TGF-β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016 May 2;8(5):a021873. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021873>

## References

1. Shankar A, Dubey A, Saini D, Singh M, Prasad CP, Roy S, et al. Environmental and occupational determinants of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2019 May;8(Suppl 1):S31–49. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.03.05>
2. Kessler JH. The effect of supraphysiologic levels of iodine on patients with cyclic mastalgia. *Breast J*. 2004 Aug;10(4):328–336. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122X.2004.21341.x>
3. Mendieta I, Nuñez-Anita RE, Nava-Villalba M, Zambrano-Estrada X, Delgado-González E, Anguiano B, et al. Molecular iodine exerts antineoplastic effects by diminishing proliferation and invasive potential and activating the immune response in mammary cancer xenografts. *BMC Cancer*. 2019 Mar 22;19(1):261. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5437-3>
4. Winje IM, Sheng X, Hansson K-A, Solbrå A, Tennøe S, Saatcioglu F, et al. Cachexia does not induce loss of myonuclei or muscle fibres during xenografted prostate cancer in mice. *Acta Physiol (Oxf)*. 2019;225(3):e13204. <https://doi.org/10.1111/apha.13204>
5. Zambrano-Estrada X, Landaverde-Quiroz B, Dueñas-Bocanegra AA, De Paz-Campos MA, Hernández-Alberto G, Solorio-Perusquia B, et al. Molecular iodine/doxorubicin neoadjuvant treatment impair invasive capacity and attenuate side effect in canine mammary cancer. *BMC Vet Res*. 2018 Mar 12;14(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1411-6>
6. Bontempo A, Ugalde-Villanueva B, Delgado-González E, Rodríguez ÁL, Aceves C. Molecular iodine impairs chemoresistance mechanisms, enhances doxorubicin retention and induces

- downregulation of the CD44+/CD24+ and E-cadherin+/vimentin+ subpopulations in MCF-7 cells resistant to low doses of doxorubicin. *Oncol Rep.* 2017 Nov;38(5):2867–2876. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5934>
7. Moreno-Vega A, Vega-Riveroll L, Ayala T, Peralta G, Torres-Martel JM, Rojas J, et al. Adjuvant Effect of Molecular Iodine in Conventional Chemotherapy for Breast Cancer. Randomized Pilot Study. *Nutrients.* 2019 Jul 17;11(7):1623. <https://doi.org/10.3390/nu11071623>
8. Sidorenko YuS, Frantsiyants EM, Tkalya LD. A Method for reproducing the malignant process in an experiment. Patent No. 2388064. Effective date: 11.08.2010. Published: 27.04.2010, Byull. No. 12. (In Russian).
9. Shikhlyarova AI, Frantsiyants EM, Nepomnyashchaya EM, Komarova EF, Pogorelova YuA. Features of structural changes in the lungs of male and female rats with intravenous inoculation of sarcoma-45. *Journal of Oncology Issues.* 2010;56(5):632–637. (In Russian).
10. Kit OI, Frantsiyants EM, Dimitriadi SN, Shevchenko AN, Kaplieva IV, Trepitaki LK. Neoangiogenesis and fibrinolytic system biomarkers expression in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats. *Journal of Experimental and Clinical Urology.* 2015;(1):20–23. (In Russian).
11. Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Stradomskiy BV. Method of lung metastasis prevention in experiment. *Journal of Experimental and Clinical Pharmacology.* 2018;81(10):20–24. (In Russian). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-10-24-28>
12. Matsumoto T, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signal transduction. *Sci STKE.* 2001 Dec 11;2001(112):re21. <https://doi.org/10.1126/stke.2001.112.re21>
13. 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>
14. Barratt SL, Flower VA, Pauling JD, Millar AB. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and Fibrotic Lung Disease. *Int J Mol Sci.* 2018 Apr 24;19(5):1269. <https://doi.org/10.3390/ijms19051269>
15. Logan SM, Storey KB. Angiogenic signaling in the lungs of a metabolically suppressed hibernating mammal (*Ictidomys tridecemlineatus*). *PeerJ.* 2019;7:e8116. <https://doi.org/10.7717/peerj.8116>
16. Abib Abib AL de O, Correia C de J, Armstrong-Jr R, Ricardo-da-Silva FY, Ferreira SG, Vidal-Dos-Santos M, et al. The influence of female sex hormones on lung inflammation after brain death – an experimental study. *Transpl Int.* 2020 Mar;33(3):279–287. <https://doi.org/10.1111/tri.13550>
17. Gupta DK, Singh N, Sahu DK. TGF- $\beta$  Mediated Crosstalk Between Malignant Hepatocyte and Tumor Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Growth Metastasis.* 2014;7:1–8. <https://doi.org/10.4137/CGM.S14205>
18. Kit OI, Frantsiyants EM, Kolesnikov EN, Cheryarina ND, Kozlova LS, Pogorelova YuA, et al Growth factors in tissues of esophageal cancer of different histogenesis. *Journal of Modern problems of science and education.* 2016;(2):12. (In Russian).
19. Trapeznikova MF, Glybin PV, Tumanyan VG, Gershtein ES, Dutov VV, Kushlinskii NE. Vascular endothelial growth factor and its second type receptor in serum in patients with kidney cancer. *Journal of Clinical Gerontology.* 2011;(9-10):14–19. (In Russian).
20. Thielemann A, Baszczuk A, Kopczyński Z, Kopczyński P, Grodecka-Gazdecka S. Clinical usefulness of assessing VEGF and soluble receptors sVEGFR-1 and sVEGFR-2 in women with breast cancer. *Ann Agric Environ Med.* 2013;20(2):293–297.
21. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- $\beta$  and the TGF- $\beta$  Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016 May 2;8(5):a021873. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021873>

#### Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, ResearcherID: Y-1491-2018

Каплиева Ирина Викторовна\* – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, ResearcherID: AAE-3540-2019

Трепитики Лидия Константиновна – лаборант-исследователь лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, ResearcherID: NAAG-9218-2019

#### 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, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, ResearcherID: Y-1491-2018

Irina V. Kaplieva\* – Dr. Sci. (Med.), senior researcher at the laboratory for the study of malignant tumors pathogenesis National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, ResearcherID: AAE-3540-2019

Lidiya K. Trepitaki – laboratory assistant-researcher of the laboratory for the study of malignant tumors pathogenesis National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, ResearcherID: NAAG-9218-2019



## КАЧЕСТВЕННАЯ И КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗНЫХ ТИПОВ ОПУХОЛЕВЫХ МИКРОСОСУДОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

М.А.Сеньчукова<sup>1,2</sup>, Е.В.Макарова<sup>1,2\*</sup>, Е.И.Шурыгина<sup>1,2</sup>, Н.Н.Волченко<sup>3</sup>

1. ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 460000, Российская Федерация, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6
2. ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», 460021, Российская Федерация, г. Оренбург, просп. Гагарина, д. 11
3. МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

### Резюме

**Цель исследования.** Дать качественную и количественную оценку разным типам опухолевых микрососудов в зависимости от гистологического типа рака шейки матки (РШМ).

**Материал и методы.** Объектом исследования служили образцы опухоли 76 пациенток с РШМ I–IIA стадии, получивших первым этапом хирургическое лечение. Иммуногистохимическое исследование проведено с использованием антител к CD34 и подопланину. Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием программы Statistica 6.0.

**Результаты.** При РШМ выделены следующие типы опухолевых микрососудов: обычные микрососуды, дилатированные капилляры (ДК) с обычной эндотелиальной выстилкой, ДК со слабо выраженной экспрессией CD34, ДК контактного типа, капилляры в солидном компоненте опухоли, атипичные дилатированные капилляры (АДК), структуры с частичной эндотелиальной выстилкой, лимфатические капилляры в лимфоидных и полиморфноклеточных инфильтратах. Установлено, что с прогнозом заболевания при раннем РШМ коррелировали ДК со слабо выраженной экспрессией CD34 ( $p=0,0005$ ), ДК контактного типа ( $p=0,000005$ ) и капилляры в солидном компоненте опухоли ( $p=0,006$ ). Частота выявления этих типов опухолевых микрососудов, была ниже при прогностически благоприятном плоскоклеточном неороговевающем РШМ, тогда как для прогностически неблагоприятных плоскоклеточном ороговевающем РШМ и аденокарциноме шейки матки были характерны более высокие значения ДК со слабо выраженной экспрессией CD34 ( $p=0,004$  и  $p=0,005$ , соответственно) и ДК контактного типа ( $p=0,02$  и  $p=0,14$ , соответственно).

**Заключение.** Считаем целесообразным дальнейшее изучение связи разных типов опухолевых микрососудов с клинико-морфологическими характеристиками и прогнозом РШМ.

### Ключевые слова:

рак шейки матки, аденокарцинома, плоскоклеточный рак, ангиогенез, опухолевые микрососуды, прогноз.

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Сеньчукова М.А., Макарова Е.В., Шурыгина Е.И., Волченко Н.Н. Качественная и количественная характеристика разных типов опухолевых микрососудов в зависимости от гистологического типа рака шейки матки. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(4): 36–50. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-4>

### Для корреспонденции

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

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

Адрес: 460021, Российская Федерация, г. Оренбург, просп. Гагарина, д. 11

E-mail: malena2419@yandex.ru

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

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

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

Получено 29.08.2020, Рецензия (1) 11.10.2020, Рецензия (2) 18.10.2020, Принята к печати 21.12.2020

## QUALITATIVE AND QUANTITATIVE CHARACTERISTICS OF DIFFERENT TYPES OF TUMOR MICROVESSELS DEPENDING ON THE HISTOLOGICAL TYPE OF CERVICAL CANCER

M.A.Senchukova<sup>1,2</sup>, E.V.Makarova<sup>1,2\*</sup>, E.I.Shurygina<sup>1,2</sup>, N.N.Volchenko<sup>3</sup>

1. Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460000, Russian Federation
2. Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary, 11 Gagarin ave., Orenburg, 460021, Russian Federation
3. P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 3 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation

### Abstract

**Purpose of the study.** To give a qualitative and quantitative assessment of different types of tumor microvessels depending on the histological type of cervical cancer (CC).

**Material and methods.** The tumor samples from 76 patients with CC stage I–IIA who received the surgical treatment on the first phase were the object of study. The immunohistochemical study was performed using antibodies to CD34 and podoplanin. Statistical analysis of the data was performed using the Statistica 6.0 software.

**Results.** In CC, the following types of tumor microvessels have been identified: normal microvessels, dilated capillaries (DCs) with a normal endothelial lining, DCs with a weak expression of CD34, DCs of contact type, capillaries in the solid component of tumor, the atypical dilated capillaries (ADCs), the structures with partial endothelial lining and the lymphatic capillaries in lymphoid and polymorphic cell infiltrates. It was found that DCs with a mild expression of CD34 ( $p=0.0005$ ), DCs of contact type ( $p=0.000005$ ), and capillaries in the solid component of tumor ( $p=0.006$ ) were correlated with the prognosis in early CC. The detection frequency of this tumor microvessels was lower in more prognostically favorable squamous non-keratinizing CC, while in the prognostically unfavorable squamous cell keratinizing CC and adenocarcinoma of the cervix uteri, the higher DCs values with a mild expression of CD34 ( $p=0.004$  and  $p=0.005$ , respectively) and DC of contact type ( $p=0.02$  and  $p=0.14$ , respectively) were typical.

**Conclusion.** We consider it is expedient to further study the relationship of different types of tumor microvessels with clinical and morphological characteristics and prognosis of cervical cancer.

### Keywords:

cervical cancer, adenocarcinoma, squamous cervical cancer, angiogenesis, tumor microvessels, prognosis.

### For citation

Senchukova M.A., Makarova E.V., Shurygina E.I., Volchenko N.N. Qualitative and quantitative characteristics of different types of tumor microvessels depending on the histological type of cervical cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(4): 36-50. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-4>

### For correspondence

Elena V. Makarova – PhD student of the radiation diagnostics, radiation therapy, oncology department, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation, doctor of the department of ultrasound, Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary, Orenburg, Russian Federation.  
Address: 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460000, Russian Federation  
Address: 11 Gagarin ave., Orenburg, 460021, Russian Federation  
E-mail: malena2419@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5796-3719>

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

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

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак шейки матки (РШМ) серьезная проблема здравоохранения. Согласно данным мировой статистики, это заболевание является четвертым наиболее часто диагностируемым раком и четвертой по значимости причиной смерти от рака у женщин [1]. В Российской Федерации (РФ) в 2018 году эта патология занимала первое место в структуре смертности от злокачественных новообразований женщин моложе 35 лет [2]. Преждевременная смерть женщин молодого, трудоспособного возраста является не только серьезной социальной проблемой, но и сопряжена со значительными экономическими потерями [3]. Таким образом, снижение смертности от РШМ является одной из приоритетных задач здравоохранения РФ.

Известно, что ранняя диагностика заболевания определяет успех его лечения. Однако особенности течения РШМ не всегда позволяют гарантировать благоприятный результат проводимой терапии даже при выявлении этой патологии на ранней стадии. Следовательно, выявление факторов, связанных с прогрессированием РШМ, важно как для точной оценки риска рецидива заболевания, так и для выбора оптимальной тактики лечения для каждой конкретной пациентки. [4–6]. Учитывая риск серьезных побочных эффектов лучевой и химиотерапии такие исследования представляют несомненный интерес [7, 8].

В настоящее время установлено, что такие клинико-морфологические характеристики как возраст пациенток, гистологический тип, глубина инвазии и размер опухоли, стадия заболевания, наличие метастазов в лимфоузлы, наличие параметральной и перинеуральной инвазии, наличие лимфоваскулярной инвазии, выраженность воспалительной инфильтрации стромы опухоли, наличие инфицирования вирусом папилломы человека, состояние линии резекции, наличие анемии, являются в разной степени значимыми факторами прогноза при оценке риска рецидива РШМ [9–13]. Одним из ключевых факторов, определяющим тактику лечения РШМ, является гистологическая структура опухоли. Согласно Международной гистологической классификации (классификация ВОЗ, 4-е издание, 2014 г.) основными гистологическими типами РШМ являются: плоскоклеточный ороговевающий рак (ПОР), плоскоклеточный неороговевающий рак (ПНР) и аденокарцинома (АК). Другие гистологические подтипы РШМ, такие как железисто-плоскоклеточный, нейроэндокринный, недифференцированный рак и другие, встречаются значительно реже. Разные подтипы РШМ отличаются как отдаленными результатами лечения, так и чувствительностью к лучевой терапии и химиотерапии. Так, большинство исследователей отметили, что

показатели общей и безрецидивной выживаемости значительно ниже при АК, чем при плоскоклеточном РШМ, что может быть связано с низкой чувствительностью АК к лучевой терапии, широко используемой в лечении этой патологии [14–16]. Однако, что лежит в основе отмеченных различий, на сегодняшний день изучено недостаточно.

В настоящее время, ангиогенез рассматривается как один из наиболее значимых факторов прогрессии злокачественных опухолей [17, 18]. При РШМ его количественная оценка, основанная на определении плотности микрососудов, выраженности экспрессии фактора роста эндотелия сосудов и других маркеров, не позволила получить однозначных результатов [19, 20]. Полагаем, что это связано с тем, что опухолевые микрососуды неоднородны по происхождению, морфологии и клинической значимости [21, 22]. При изучении особенностей ангиогенеза при раке желудка и раке молочной железы была предложена оригинальная классификация опухолевых микрососудов, которые отличались по морфологии и клинической значимости [23, 24]. На основании этой классификации, при плоскоклеточном РШМ были выделены следующие типы опухолевых микрососудов: обычные микрососуды, дилатированные капилляры (ДК) с обычной эндотелиальной выстилкой, ДК со слабо выраженной экспрессией CD34, ДК контактного типа, капилляры в солидном компоненте опухоли, атипичные дилатированные капилляры (АДК), структуры с частичной эндотелиальной выстилкой, лимфатические капилляры в лимфоидных и полиморфноклеточных инфильтратах [25]. Целью настоящего исследования явилась количественная оценка разных типов опухолевых микрососудов при различных гистологических подтипах РШМ, отличающихся чувствительностью к лучевой терапии и к химиотерапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При проведении данного ретроспективного исследования были изучены образцы опухолей 76 пациенток с РШМ, которым в период с мая 2008 года по март 2014 года было проведено хирургическое лечение в Оренбургском областном клиническом онкологическом диспансере. Информация о пациентках была получена из амбулаторных карт канцер регистра. Ни одна из пациенток, включенных в исследование, не получала предоперационную химиотерапию (ХТ) или лучевую терапию (ЛТ), не получала глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства и антигистаминные препараты, и не имела выраженной сопутствующей патологии в стадии декомпенсации. Пациентки были в возрасте от 21 до 76 лет (средний возраст  $45,6 \pm 13,8$  лет, медиана 45 лет).

У 7 (9,2%) пациенток в сроки от 5 до 43 месяцев после завершения лечения был диагностирован рецидив РШМ. Местный рецидив выявлен у 5 пациенток, системный — у 2-х (метастатическое поражение печени и метастатическое поражение легких), у 1 пациентки был выявлен и местный и системный

рецидив. Все эти пациентки умерли в сроки от 12 до 72 месяцев после окончания лечения. Медиана периода наблюдения составила 109 месяцев. Данные о распределении пациенток, включенных в исследование, в зависимости от клинико-морфологических характеристик РШМ представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Клинико-патологическая характеристика случаев рака шейки матки**  
**Table 1. Clinical and pathological characteristics of cervical cancer cases**

Клинико-патологические переменные / Clinical and pathological variables	n	%
<b>Возраст / Age</b>		
До 35 лет / till 35 years old	19	25,0
35-44 лет / 35-44 years old	15	19,7
45 и старше / 45 and older	42	55,2
<b>Менструальная функция / Menstrual function</b>		
Сохранена / maintained	51	67,1
Не сохранена / not maintained	25	32,8
<b>Стадия / Stage</b>		
IA	30	39,5
IB	37	48,7
IIA	9	11,8
<b>T</b>		
T1	68	89,5
T2	8	10,5
<b>Гистология / Histology</b>		
Плоскоклеточный ороговевающий / Squamous cell keratinizing	22	28,9
Плоскоклеточный неороговевающий / Squamous cell non-keratinizing	43	56,6
Аденокарцинома / Adenocarcinoma	11	14,5
<b>Степень дифференцировки опухоли (G) / Tumor differentiation grade (G)</b>		
G1	62	81,6
G2	6	7,8
G3	8	10,5
<b>Вид операции / Surgery type</b>		
Расширенная гистерэктомия с придатками / Extended hysterectomy with appendages	33	43,4
Расширенная гистерэктомия без придатков / Extended hysterectomy without appendages	14	18,4
Простая гистерэктомия с придатками / Simple hysterectomy with appendages	25	32,9
Расширенная трахелэктомия / Extended trachelectomy	4	5,2
<b>Адьювантная терапия / Adjuvant therapy</b>		
Лучевая терапия / Radiation therapy	37	48,7
Химиотерапия / Chemotherapy	7	9,2

Морфологическое исследование было выполнено на архивных парафиновых блоках. Срезы толщиной 4–5 мкм депарафинировали, гидратировали, а затем окрашивали гематоксилином Майера и эозином (Лилли Р., 1969 г.). Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) выполняли с использованием следующих антител: моноклональное антитело к CD34, разведение 1:100 (Cloud-Clone Corp®, Техас, США); поликлональное антитело к подопланину (PDPN), разведение 1:50 (Cloud-Clone Corp®, Техас, США). Процедура окрашивания проводилась в соответствии с протоколами производителей с использованием Autostainer 480 (Thermo Fisher Scientific Ltd., Вантаа, Финляндия). Система визуализации включает набор для обнаружения полимеров Novolink™ (Leica Biosystems, Ньюкасл, Великобритания). Для срезов отрицательного контроля первичные антитела были заменены физиологическим раствором с фосфатным буфером и обработаны таким же образом. Позитивным контролем для антител к CD34 служило окрашивание эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, для антител к Podoplanin — окрашивание сосудов ткани рака шейки матки без элементов красной крови.

Препараты изучали с помощью с помощью цифрового микроскопа Levenhuk D740T, оснащенного видеокамерой 5,1 Мпикс (Levenhuk, Россия). В образцах оценивали следующие показатели:

— плотность микрососудов (ПМС) оценивали на площади 0,30x0,22 мм<sup>2</sup>, принятой за условную единицу площади (УЕП), в точках максимальной васкуляризации, путем подсчета среднего количества капилляров и отдельных клеток, экспрессирующих CD34 на УЕП [26]. При увеличении X200, выявляли по 5 участков с максимальной васкуляризацией («горячие точки»), при увеличении X800 выполняли снимки выбранных объектов.

При увеличении X200 оценивали:

— абсолютное количество дилатированных капилляров (ДК), атипичных ДК (АДК) и структур с частичной эндотелиальной выстилкой определяли в трех выбранных «горячих точках», путем подсчета среднего количества сосудов и структур на площади 1,2x0,88 мм<sup>2</sup> (принятой за УЕП), за вычетом солидного компонента, с дальнейшим пересчетом среднего количества сосудов на УЕП;

— наличие капилляров в солидном компоненте опухоли, ДК контактного типа, ДК со слабовыраженной экспрессией CD34 и лимфатических капилляров в лимфоидных и полиморфноклеточных инфильтратах (нет, есть);

Исследование одобрено Комитетом по этике Оренбургского государственного медицинского университета. В соответствии с требованиями о конфиденциальности, принятых в ГБУЗ «ООКОД», кон-

фиденциальность пациентов была защищена путем декодирования данных. Все гистопрепараты были оценены без знания клинических и патологических характеристик пациенток.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием программы Statistica 6.0. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости  $p=0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как было отмечено, при РШМ нами описаны несколько типов опухолевых микрососудов, различающихся по морфологии и клинической значимости [25].

**Обычные микрососуды.** К этому типу были отнесены капилляры размером 5–40 мкм с четкими, ровными контурами. Клетки их эндотелиальной выстилки имели уплощенные гиперхромные ядра, экспрессия маркера CD34 в цитоплазме была равномерной и интенсивной (рис. 1А). Аналогичные капилляры, размером 5–40 мкм были выявлены при окраске антителами к подопланину. ПМС при окраске антителами к CD34 составила 10,8±8,5 (от 4,2 до 66,9 на УЕП, медиана 9,5), а при окраске антителами к подопланину 3,3±1,4 (от 1,0 до 9,8 на УЕП, медиана 3,2). Разность в плотности кровеносных и лимфатических микрососудов была статистически достоверна ( $p<0,0001$ ). Достоверных различий в ПМС при ПОР и ПНР не отмечено, тогда как при АК — ПМС была достоверно выше (рис. 1В)

**Дилатированные капилляры.** К данному типу были отнесены сосуды диаметром 40 мкм и больше, имеющие четкие, ровные контуры. Экспрессия маркера CD34 в цитоплазме их эндотелиальных клеток равномерная. В зависимости от особенностей эндотелиальной выстилки было выделено три типа ДК:

**Дилатированные капилляры с обычной эндотелиальной выстилкой,** образованной клетками с уплощенными, гиперхромными ядрами (рис. 2). Данный тип сосудов имел как правильную овальную форму, так и неправильную, угловатую (рис. 2А). Содержимое сосудов было представлено, как эритроцитами, так и клетками лейкоцитарного ряда. Часть сосудов этого типа окрашивалась антителами к подопланину (рис. 2В). В 90,8% исследованных образцов РШМ встречались сосуды с характерной периваскулярной муфтой (рис. 2С). Различий в плотности ДК в зависимости от гистологического типа РШМ не отмечено (рис. 2D).

**Дилатированные капилляры со слабо выраженной экспрессией CD34** были выявлены в 33 (43,4%) изученных образцах. Сосуды этого типа наблюдались преимущественно в рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани перитуморальной

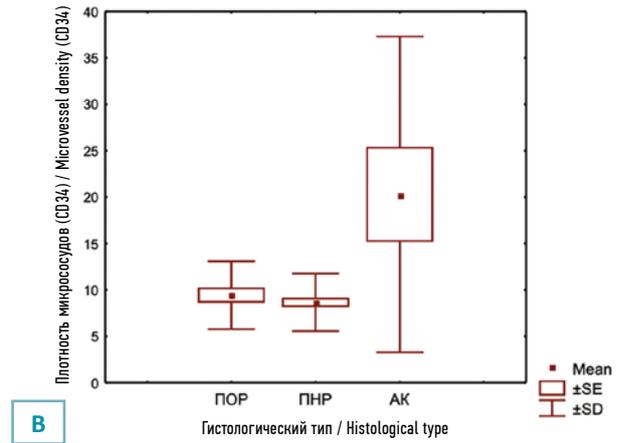
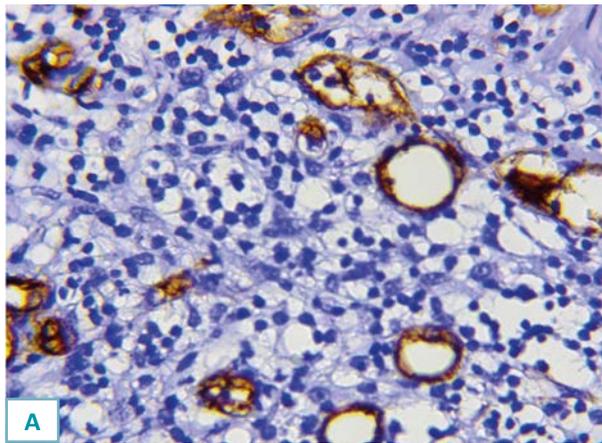


Рис. 1. А: Капилляры обычного строения. ИГХ окраска с антителами к CD34, X800, В: Плотность капилляров обычного строения в зависимости от гистологического типа РШМ ( $p=0,01$ ).

Fig. 1. A: Capillaries have the usual structure. IHC staining is with CD34, X800 antibodies, B: the Density of capillaries have the usual structure, depending on the histological type of CC ( $p=0.01$ ).

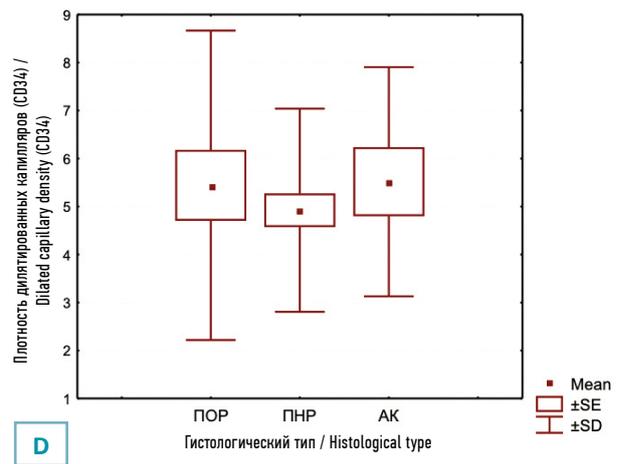
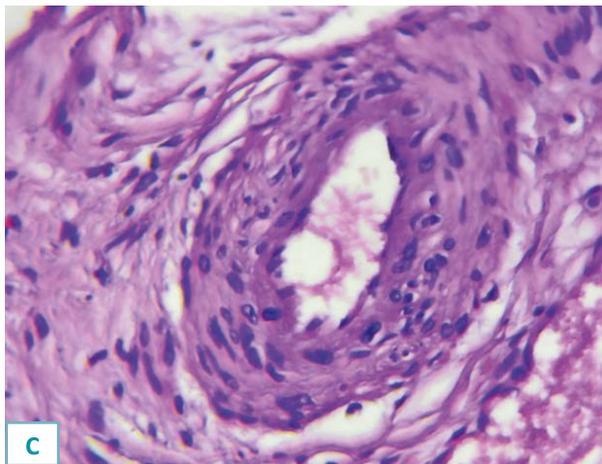
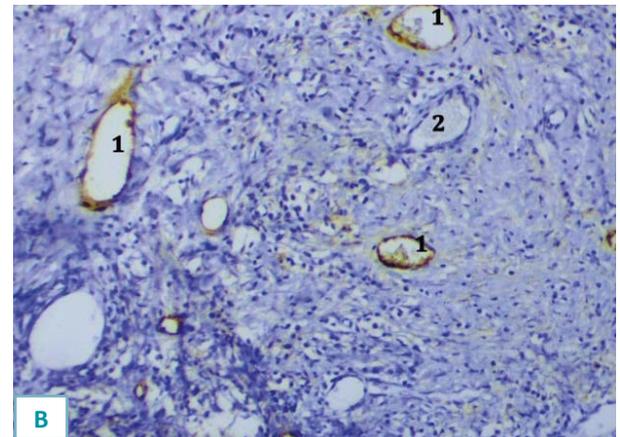
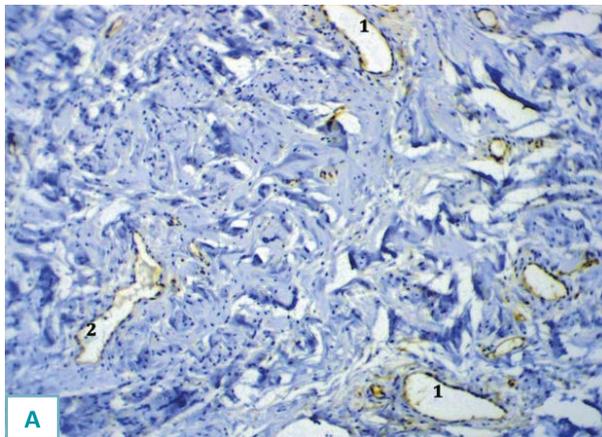


Рис. 2. А: ДК с обычной эндотелиальной выстилкой: 1 – правильной формы, 2 – неправильной угловатой формы. ИГХ окраска с антителами к CD34, X200, В: ДК с обычной эндотелиальной выстилкой: 1 – лимфатические капилляры, 2 – кровеносные капилляры. ИГХ окраска с антителами к подоплаину, X200, С: ДК с периваскулярной муфтой. Окраска гематоксилином Майера и эозином, X800, D: Плотность ДК с обычной эндотелиальной выстилкой в зависимости от гистологического типа рака шейки матки ( $p=0,45$ ).

Fig. 2. A: DC with normal endothelial lining: 1 – regular shape, 2 – irregular angular shape. IHC color with antibodies to CD34, X200, B: DC with normal endothelial lining: 1 – lymphatic capillaries, 2 – blood capillaries. IHC color with antibodies to podoplanin, X200, C: DC with perivascular coupling. Staining with Mayer hematoxylin and eosin, X800, D: density of DC with normal endothelial lining depending on the histological type of cervical cancer ( $p=0.45$ ).

стромы, имеющей характерное «ячеистое» строение и богатой клетками с крупными светлыми ядрами с нежно-сетчатой структурой хроматина (рис. 3А). Форма этих сосудов правильная, контуры ровные. Экспрессия маркера CD34 в них была выражена слабо (рис. 3В), экспрессии подопланина не отмечено, следовательно, сосуды данного типа являются кровеносными. Анализ показал, что описанные сосуды достоверно реже наблюдались при ПНР. Они были выявлены при ПОР в 63,3%, при ПНР — в 25,6% и при АК — в 72,7% случаев ( $p=0,001$ ).

**ДК «контактного типа»** были выявлены в 13 (20,3%) случаях. Их отличительной особенностью является отсутствие соединительнотканной прослойки между стенкой сосуда и опухолевыми клетками (рис. 4А). Сосуды данного типа имели четкие, ровные контуры, тонкие стенки. Их средний диаметр составил  $48,7 \pm 10,5$  мкм. Экспрессия маркера CD34 была равномерной, средней интенсивности (рис. 4В). Несмотря на то, что в просвете сосудов этого типа содержимое чаще всего отсутствовало или было представлено клетками лейкоцитарного ряда, экспрессии подопланина в них не отмечено, что свидетельствует о том, что описанные сосуды являются кровеносными. Описанные сосуды были выявлены при ПОР<sup>1</sup> в 31,8%, при ПНР<sup>2</sup> — в 16,3% и при АК<sup>3</sup> — в 36,4% случаев ( $p^{2-3}=0,15$ ).

**Капилляры в солидном компоненте опухоли.** Данный тип капилляров наблюдался только при плоскоклеточном РШМ. Сосуды имели четкие, ровные контуры, равномерно экспрессировали маркер CD34 и были негативны при окраске антителами к подопланину. Этот тип сосудов был выявлен в 26 (34,2%) исследованных образцах плоскоклеточного РШМ.

Часть капилляров, непосредственно контактировала с опухолевыми клетками (рис. 5А). Средний диаметр сосудов этого типа составил  $64,3 \pm 12,7$  мкм. В просвете сосудов этого типа содержимое чаще всего отсутствовало или было представлено эритроцитами. В ряде случаев наблюдались капилляры с ретракцией эндотелия от опухолевых клеток. Сосуды с ретракцией были представлены спавшимися капиллярами линейной формы, эндотелий которых интенсивно экспрессировал маркер CD34 (рис. 5В). Описанные сосуды достоверно реже наблюдались при ПНР. При ПОР они были выявлены в 63,6%, а при ПНР — в 28,6% случаев ( $p=0,03$ ).

**Атипичные дилатированные капилляры.** Характерной особенностью АДК, отличающей их от остальных микрососудов, было хаотичное расположение эндотелиальных клеток, имеющих неправильную форму и неравномерно экспрессирующих маркер CD34, за счет чего контуры сосудов выглядели нечеткими и неровными (рис. 6А). Сосуды этого типа значительно чаще наблюдались в перитуморальной, чем в интратуморальной строме. В их просвете часто наблюдались опухолевые эмболы (рис. 6В). Некоторые сосуды этого типа были позитивны при ИГХ окраске антителами к подопланину (рис. 6С). Достоверных различий в плотности АДК в зависимости от гистологического типа РШМ не отмечено (рис. 6D).

**Структуры с частичной эндотелиальной выстилкой.** Описанные структуры определялись при ИГХ окраске, как с использованием антител к CD34, так и к подопланину. Также как АДК, они отличались хаотичным расположением эндотелиальных клеток, имеющих неправильную форму, нечеткие контуры и неравномерную экспрессию маркеров CD34 и подо-

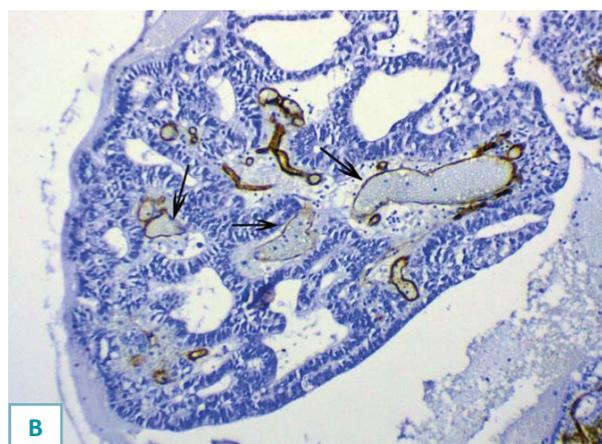
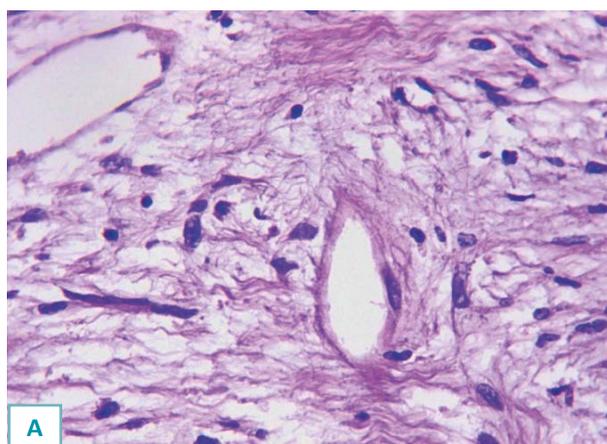


Рис. 3. А. ДК в перитуморальной строме, имеющей характерное «ячеистое» строение. Окраска гематоксилином Майера и эозином, X800, В: Слабая экспрессия CD34 в ДК (стрелки), расположенных в рыхлой неоформленной соединительной ткани, имеющей характерное «ячеистое» строение. ИГХ окраска с антителами к CD34, X200.

Fig. 3. A. DC in the peritumoral stroma, which has a characteristic "cellular" structure. Staining with Mayer hematoxylin and eosin, X800, B: Weak expression of CD34 in DC (arrows) located in loose unformed connective tissue with a characteristic "cellular" structure. IHC color with antibodies to CD34, X200.

планина (рис. 7А). Плотность структур с частичной эндотелиальной выстилкой была достоверно выше при ПОР, чем при АК (рис. 7В).

**Лимфатические капилляры в лимфоидных и полиморфно-клеточных инфильтратах.** В 26 (34,2%) образцах в лимфоидных и полиморфно-клеточных инфильтратах стромы опухоли были выявлены лимфатические сосуды, имеющие очень тонкую, иногда чуть заметную эндотелиальную выстилку (рис. 8А, В). В их просвете часто наблюдались лимфоциты и другие лейкоцитарные клетки, часто с ядерной экспрессией подопланина. При окраске гематоксилином Майера и эозином описанные сосуды обычно не визуализировались.

Сосуды данного типа выявлялись достоверно чаще при ПОР, чем при ПНР и АК (в 54,6%, 25,6% и 27,3% случаев соответственно при ПОР<sup>1</sup>, ПНР<sup>2</sup> и АК<sup>3</sup>,  $p^{1-2}=0,02$ ).

Было установлено, что с прогнозом заболевания, при раннем РШМ, коррелировали следующие типы опухолевых микрососудов: ДК со слабовыраженной экспрессией CD34 ( $p=0,0005$ ), ДК контактного типа ( $p=0,000005$ ) и капилляры в солидном компоненте опухоли ( $p=0,006$ ). Различия в плотности микрососудов, ДК, АДК, структур с частичной эндотелиальной выстилкой и частоте выявления ДК со слабовыраженной экспрессией CD34, ДК контактного типа, капилляров в солидном компоненте опухоли и лимфатических капилляров в лимфоидных и полиморфноклеточных инфильтратах представлены на рисунке 9.

Эти данные наглядно свидетельствуют, что у пациентов с рецидивом РШМ частота выявления ДК со слабовыраженной экспрессией CD34 ( $p=0,02$ ), ДК контактного типа ( $p=0,002$ ), капилляров в солидном

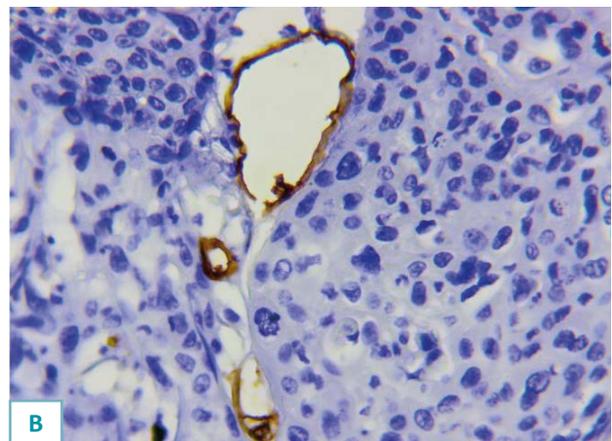
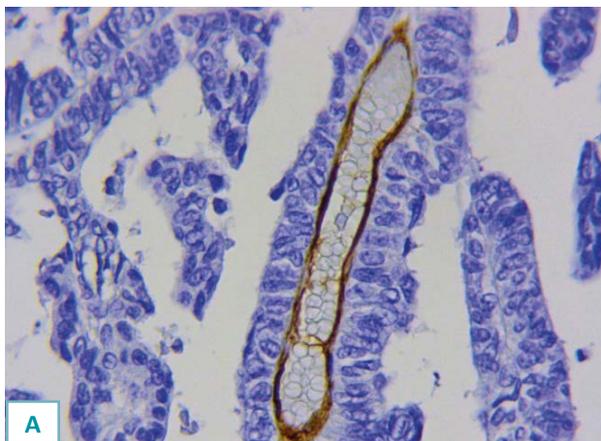


Рис. 4. ДК контактного типа. А: Аденокарцинома шейки матки, В: Плоскоклеточный рак шейки матки. ИГХ окраска с антителами к CD34, X800.

Fig. 4. DC of contact type. A: cervical Adenocarcinoma, B: squamous-cell carcinoma of the cervix. IHC color with antibodies to CD34, X800.

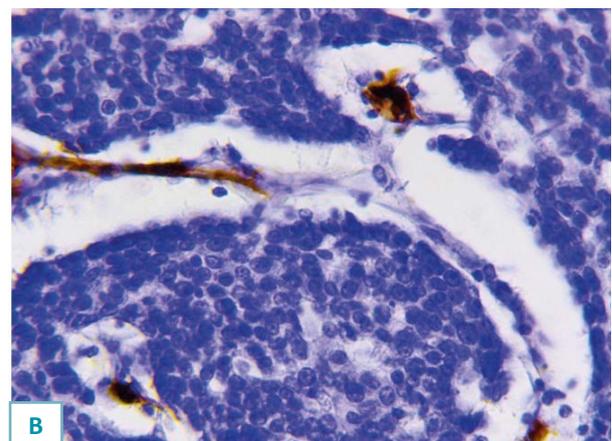
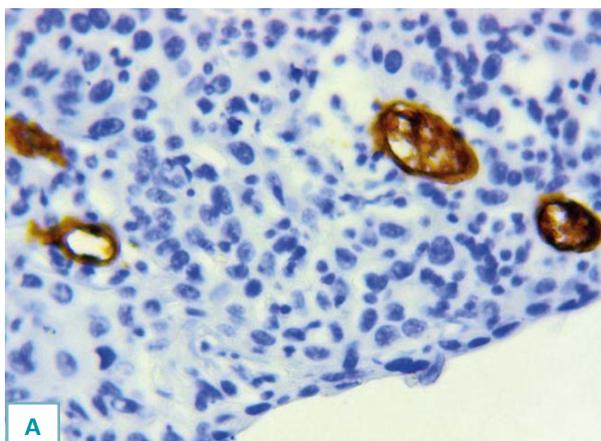


Рис. 5. Капилляры в солидном компоненте опухоли. А: непосредственно контактирующие с опухолевыми клетками, В: С ретракцией сосудов от опухолевых клеток. ИГХ окраска с антителами к CD34, X800.

Fig. 5. Capillaries in the solid component of the tumor. A: directly in contact with tumor cells, B: retraction of blood vessels from tumor cells. IHC color with antibodies to CD34, X800.

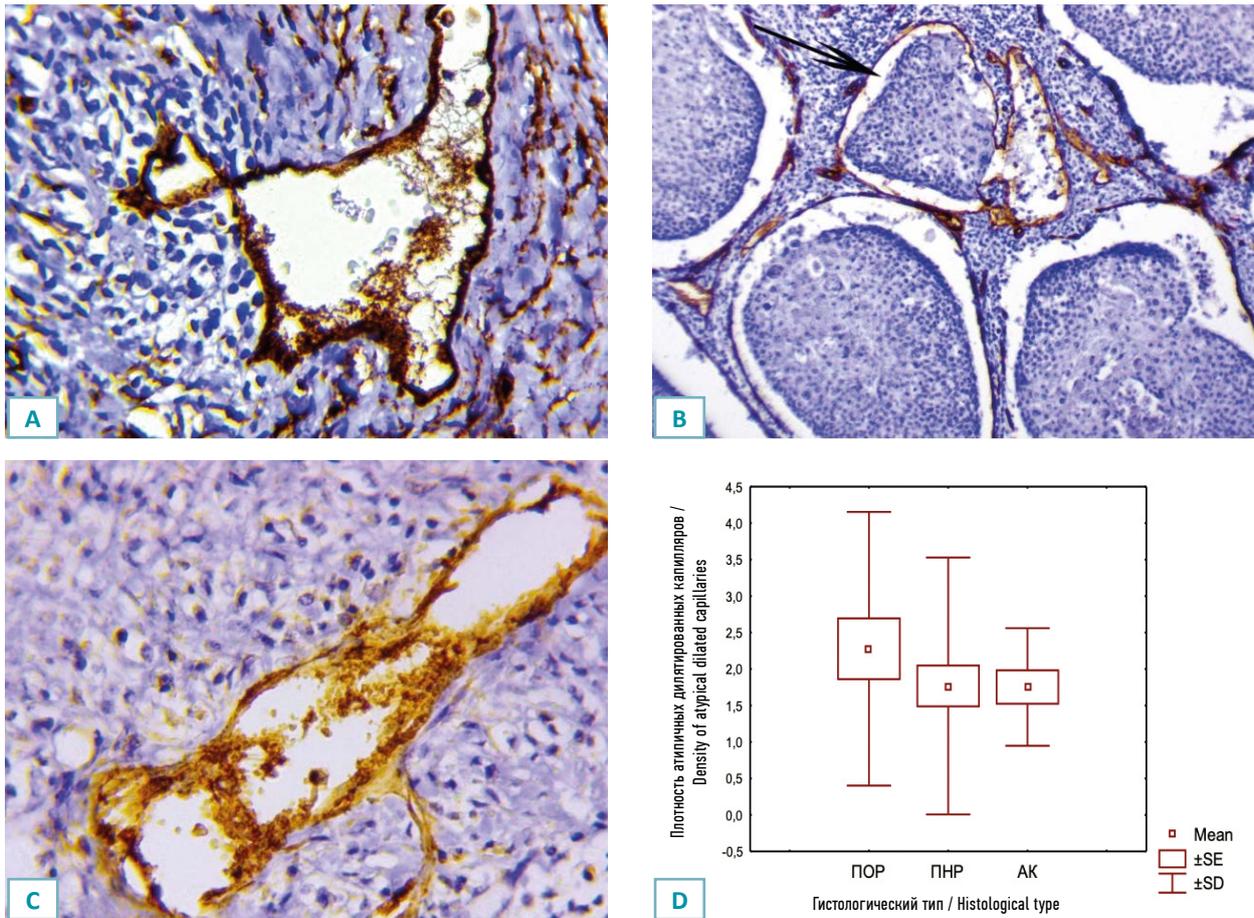


Рис. 6. А: АДК. ИГХ окраска с антителами к CD34, X800, В: Опухолевый эмбол в просвете АДК. ИГХ окраска с антителами к CD34, X200, С: Атипичный дилатированный лимфатический капилляр. ИГХ окраска с антителами к подопланину, X800; D: Плотность АДК в зависимости от гистологического типа РШМ ( $p=0,45$ ).

Fig. 6. A: ADC. IHC staining is with antibodies to CD34, X800, B: Tumor embolus in the ADC lumen. IHC staining with antibodies to CD34, X200, C: Not typical dilated lymph capillary. IHC staining with antibodies to podoplanin, X800; D: ADC Density depending on the histological type of CC ( $p=0.45$ ).

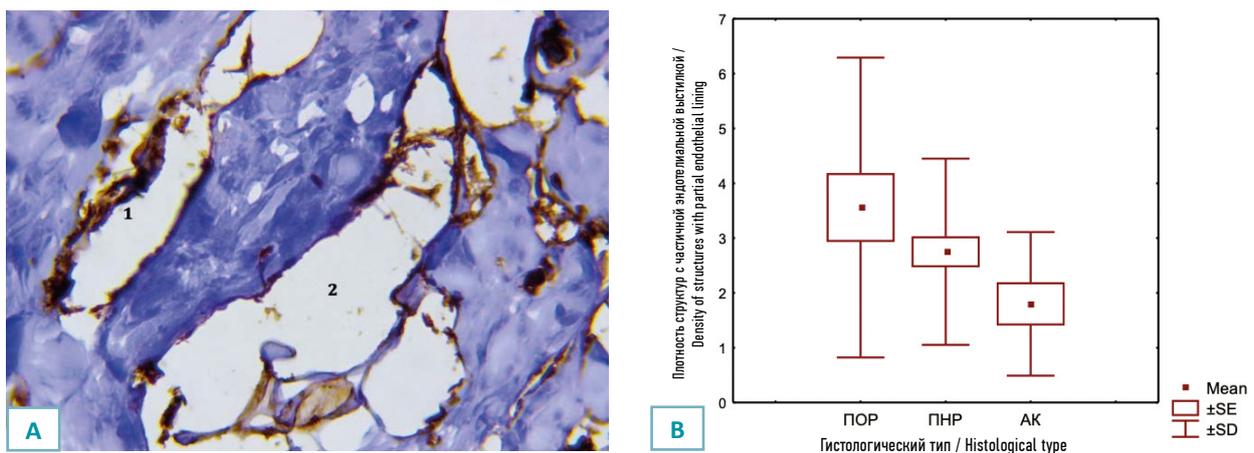


Рис. 7. А: Структуры с частичной эндотелиальной выстилкой и АДК. 1 – АДК, 2 – структура с частичной эндотелиальной выстилкой. ИГХ окраска с антителами к подопланину, X800, В: Плотность структур с частичной эндотелиальной выстилкой в зависимости от гистологического типа РШМ ( $p=0,03$ ).

Fig. 7. A: Structure with a partial endothelial lining, and ADC. 1 – ADC, 2 – structure with partial endothelial lining. IHC color with antibodies to podoplanin, X800, B: Density of structures with partial endothelial lining depending on the histological type of CC ( $p=0.03$ ).

компоненте опухоли ( $p=0,05$ ) была достоверно выше, чем при его отсутствии.

Следует отметить, отдаленные результаты лечения, непосредственно связаны с выбором оптимальной тактики лечения. Несмотря на то, что в исследование были включены пациентки только с ранним РШМ (IA–IIA стадии), исследованная группа существенно различалась как по лечебным подходам, так и по прогнозу заболевания. Пациенткам с IA стадией, как правило, выполняли только хирургическое лечение, тогда как при IB–IIA стадиях лечение чаще было комбинированным, с использованием адъювантной лучевой терапии (в 78,3% случаев) и адъювантной химиотерапии (в 15,2% случаев). Учитывая, что реци-

див рака шейки матки достоверно чаще наблюдался, при ПОР и АК (в 18,2%, 2,3% и 18,2% случаев соответственно при ПОР, ПНР и АК,  $p=0,05$ ), был проведен анализ распределения пациенток по стадиям, степени дифференцировки и глубине инвазии опухоли в зависимости от гистологического типа РШМ. Данные представлены в таблице 2.

Согласно этим данным, пациентки с различными гистологическими типами РШМ были неоднородны по стадиям, степени дифференцировки и глубине инвазии опухоли. В связи с этим, для сравнительного анализа особенностей ангиогенеза при разных гистологических типах РШМ, была проанализирована плотность и частота выявления разных типов опу-

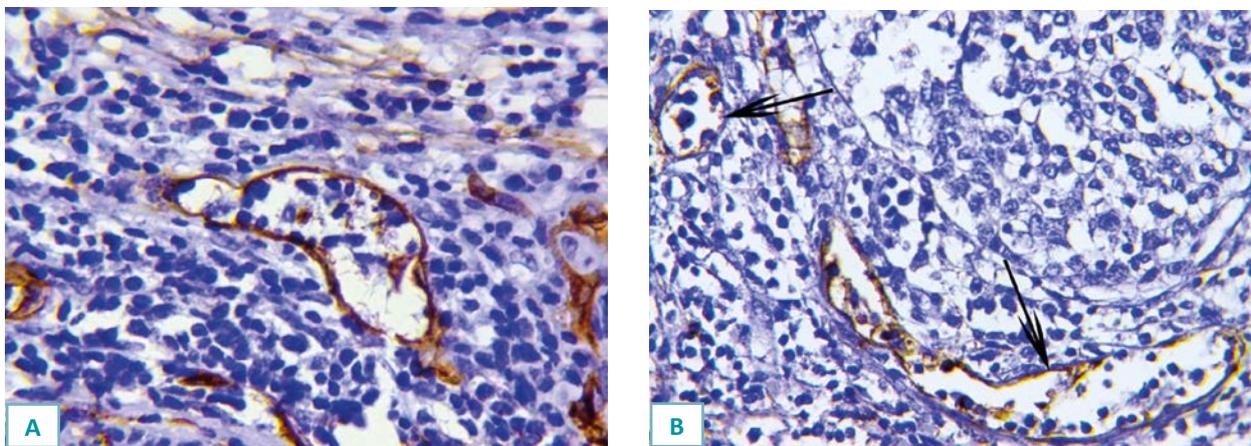


Рис. 8. Лимфатические капилляры в лимфоидных и полиморфно-клеточных инфильтратах. А: ИГХ окраска с антителами к CD34, X800, В: ИГХ окраска с антителами к подопланину, X800.

Fig. 8. Lymphatic capillaries in lymphoid and polymorphous cell infiltrates. A: IHC stained with antibodies to CD34, X800, B: IHC color with antibodies to podoplanin, X800.



Рис. 9. А: Плотность микрососудов, ДК, АДК, структур с частичной эндотелиальной выстилкой при наличии и отсутствии рецидива РШМ, В: Частота выявления ДК со слабовыраженной экспрессией CD34, ДК контактного типа, капилляров в солидном компоненте опухоли и лимфатических капилляров в лимфоидных и полиморфноклеточных инфильтратах при наличии и отсутствии рецидива РШМ.

Fig. 9. A: Density of microvessels, DC, ADC, structures with partial endothelial lining in the presence and absence of CC relapse, B: Frequency of detection of DC with weak CD34 expression, contact-type DC, capillaries in the solid component of the tumor, and lymphatic capillaries in lymphoid and polymorphocellular infiltrates in the presence and absence of CC relapse.

**Таблица 2. Распределение пациентов по стадиям, степени дифференцировки и глубине инвазии опухоли в зависимости от гистологического типа РШМ**  
**Table 2. The distribution of patients by stage, degree of differentiation and depth of tumor invasion depending on the histological type of CC**

Стадия / Stage	Гистологический тип рака шейки матки / Histological type of cervical cancer						p
	Плоскоклеточный ороговевающий рак / Squamous cell keratinizing cancer		Плоскоклеточный неороговевающий рак / Squamous cell non-keratinizing cancer		Аденокарцинома / Adenocarcinoma		
	n	%	n	%	n	%	
IA	3	13,6	25	58,1	2	18,2	0,02
IB	16	72,7	15	34,9	6	54,6	
IIA	3	13,6	3	7,0	3	27,3	
Степень дифференцировки опухоли (G) / Tumor differentiation grade (G)							
G1	16	72,7	40	93,0	6	54,5	0,02
G2	2	9,1	0	0	4	36,4	
G3	4	18,2	3	7,0	1	9,1	
Адьювантная лучевая терапия / Adjuvant radiotherapy							
Нет / Absent	9	41,0	27	62,8	3	27,3	0,06
Есть / exists	13	59,0	16	37,2	8	72,7	
Адьювантная химиотерапия / Adjuvant chemotherapy							
Нет / absent	21	95,5	41	95,4	7	63,6	0,02
Есть / exists	1	4,5	2	4,6	4	36,4	
Глубина инвазии опухоли (мм) / Tumor invasion depth (mm)							
	7,9±4,9		4,0±4,2		9,8±5,2		0,02

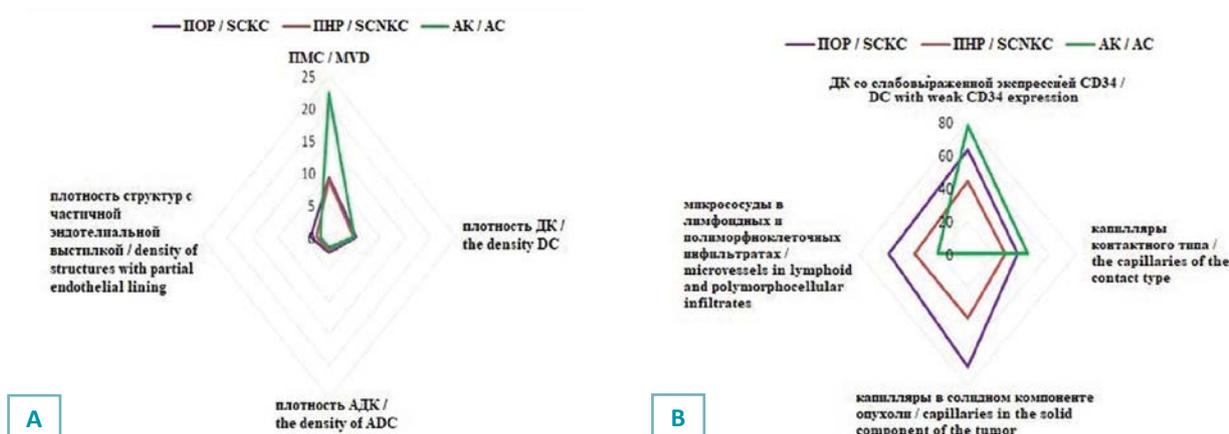


Рис. 10. А: Плотность микрососудов, ДК, АДК, структур с частичной эндотелиальной выстилкой в зависимости от гистологического типа РШМ, В: Частота выявления ДК со слабовыраженной экспрессией CD34, ДК контактного типа, капилляров в солидном компоненте опухоли и лимфатических капилляров в лимфоидных и полиморфноклеточных инфильтратах в зависимости от гистологического типа РШМ.

Fig. 10. A: Density of microvessels, DC, ADC, structures with partial endothelial lining depending on the histological type of CC, B: Frequency of detection of DC with weak CD34 expression, DC of contact type, capillaries in the solid component of the tumor, and lymphatic capillaries in lymphoid and polymorphocellular infiltrates depending on the histological type of CC.

холевых микрососудов только у пациенток с IB–IIA стадиями заболевания. Результаты проведенного анализа представлены на рисунке 10.

Полученные данные свидетельствуют о том, что разные гистологические типы РШМ различаются по частоте выявления опухолевых микрососудов, связанных с повышенным риском рецидива раннего РШМ. Плотность ДК, АДК и структур с частичной эндотелиальной выстилкой была практически идентична при разных гистотипах РШМ. ПМС при ПОР<sup>1</sup> и ПНР<sup>2</sup> была достоверно ниже, чем при АК<sup>3</sup> ( $p^{1-3}=0,005$ ,  $p^{2-3}=0,0002$ ), однако связи этого показателя с прогнозом раннего РШМ не отмечено. Частота выявления всех типов опухолевых микрососудов, связанных с неблагоприятным прогнозом, была ниже при ПНР, которому свойственно более благоприятное течение [27]. В тоже время, для ПОР были характерны более высокие значения ДК со слабовыраженной экспрессией CD34 ( $p^{1-2}=0,004$ ), ДК контактного типа ( $p^{1-2}=0,02$ ), капилляров в солидном компоненте опухоли ( $p^{1-2}=0,009$ ) и лимфатических капилляров в лимфоидных и полиморфно-клеточных инфильтратах ( $p^{1-2}=0,03$ ,  $p^{1-3}=0,15$ ), тогда как для АК более высокие значения были отмечены для ПМС ( $p^{1-3}=0,005$ ,  $p^{2-3}=0,0002$ ), ДК со слабовыраженной экспрессией CD34 ( $p^{2-3}=0,005$ ) и ДК контактного типа ( $p^{1-3}=0,14$ ).

Следует отметить, что актуальность поиска новых маркеров прогрессии раннего РШМ связана с тем, что именно при начальных стадиях особо остро стоит вопрос о показаниях к назначению адъювантной терапии. Рутинные факторы прогноза, такие как стадия заболевания, гистологический тип, глубина инвазии и степень дифференцировки опухоли не всегда позволяют определить риск прогрессии РШМ с достаточной достоверностью. Между тем, проведение лучевой или химиотерапии связано с риском развития серьезных осложнений, существенно влияющих на качество жизни пациенток [7, 8, 28]. В связи с этим, определение риска рецидива раннего РШМ остается серьезной проблемой современной онкогинекологии.

Одним из факторов, который может быть использован для оценки риска прогрессии злокачественных новообразований является ангиогенез. Однако, что касается РШМ, то в PubMed представлено весьма ограниченное число работ, связанных с исследованием особенностей ангиогенеза. Так, в мета-анализ Hu X. et al

(2018) были включены 13 исследований, датированных 1997–2009 годами [19]. Авторы отметили, что с отдаленными результатами лечения РШМ, коррелировала только ПМС в опухоли, оцененная с использованием фактора VIII в качестве эндотелиального биомаркера. Оценка активности ангиогенеза с использованием антител к CD31, CD34 или CD105, связи ПМС с прогнозом РШМ не выявила. В исследовании A Y. et al (2018), авторы отметили повышение уровня VEGF и ПМС в образцах плоскоклеточного рака, по сравнению с воспалительными изменениями и дисплазией шейки матки, однако связи этих маркеров со стадией РШМ не выявлено [20].

Полагаем, что отсутствие корреляций между количеством разных типов сосудов и прогнозом заболевания связано с тем, что сосуды в опухоли неоднородны. Результаты проведенного исследования подтвердили, что при РШМ опухолевые микрососуды имеют разную морфологию, встречаются с различной частотой при разных гистологических типах РШМ и связаны с различным риском рецидива заболевания. При раннем РШМ с повышенным риском рецидива заболевания было связано наличие ДК контактного типа, капилляров в солидном компоненте опухоли и ДК со слабовыраженной экспрессией CD34. Частота выявления сосудов данных типов была значимо ниже при более прогностически благоприятном ПНР, чем при ПОР и АК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что при РШМ опухолевые микрососуды отличаются по морфологии и клинической значимости. Полагаем, что определение в ткани опухоли наличия ДК контактного типа, капилляров в солидном компоненте опухоли и ДК со слабовыраженной экспрессией CD34 позволит более точно оценивать риск рецидива раннего РШМ с целью уточнения показаний к проведению адъювантной терапии. Учитывая, что при РШМ результаты лечения определяются не только клинико-морфологическими характеристиками опухоли, но и ее чувствительностью к проводимой терапии, считаем целесообразным дальнейшее изучение связи разных типов опухолевых микрососудов с маркерами химио- и радиорезистентности злокачественных новообразований, такими как выраженность гипоксии и эпителиально-мезенхимальной трансформации.

### Участие авторов:

Сеньчукова М.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, научное редактирование.

Макарова Е.В. – сбор, анализ и интерпретация данных, обработка материала, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Шурыгина Е.И. – сбор, анализ и интерпретация данных, обработка материала.

Волченко Н.Н. – научное редактирование.

### Authors contribution:

Senchukova M.A. – research concept and design, text writing, scientific editing.

Makarova E.V. – collection, analysis and interpretation of data, material processing, technical editing, bibliography design, preparation of illustrations.

Shurygina E.I. – collection, analysis and interpretation of data, material processing.

Volchenko N.N. – scientific editing.

## Список литературы

- Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191–e203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
- Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ радиологии» Минздрава России, 2017, 236 с.
- Журман В.Н., Елисеева Е.В., Гулевич А.П., Слободенюк Е.В. Социально-экономические последствия смертности женщин от злокачественных новообразований женских половых органов. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016;(1):89–91.
- Гатагажева З.М., Дикке Г.Б., Узденова З.Х., Цаллагова Л.В., Зеленова О.В., Мисирова М.М. и др. Организационные и экономические аспекты оптимизации программы скрининга рака шейки матки в Республике Ингушетия. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(1):151–157. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-1-151-157>
- Kubota S, Kobayashi E, Kakuda M, Matsuzaki S, Ueda Y, Yoshino K, et al. Retrospective analysis for predictors of parametrial involvement in IB cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Mar;45(3):679–685. <https://doi.org/10.1111/jog.13855>
- Matsuo K, Shimada M, Saito T, Takehara K, Tokunaga H, Watanabe Y, et al. Risk stratification models for para-aortic lymph node metastasis and recurrence in stage IB–IIB cervical cancer. *J Gynecol Oncol*. 2018 Jan;29(1):e11. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e11>
- Machida H, Matsuo K, Furusawa A, Kita T, Kitagawa R, Mikami M. Profile of treatment-related complications in women with clinical stage IB–IIB cervical cancer: A nationwide cohort study in Japan. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210125. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210125>
- Tsuchida K, Murakami N, Kato T, Okuma K, Okamoto H, Kashi-hara T, et al. Postoperative pelvic intensity-modulated radiation therapy reduced the incidence of late gastrointestinal complications for uterine cervical cancer patients. *J Radiat Res*. 2019 Oct 23;60(5):650–657. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrz041>
- Гуськова Е.А., Неродо Г.А., Гуськова Н.К., Порываев Ю.А., Черникова Н.В. Факторы, влияющие на частоту рецидивирования рака шейки матки. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;(10-1):87–91.
- Anfinan N, Sait K. Indicators of survival and prognostic factors in women treated for cervical cancer at a tertiary care center in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2020 Feb;40(1):25–35. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2020.25>
- Tang M, Liu Q, Yang X, Chen L, Yu J, Qi X, et al. Perineural invasion as a prognostic risk factor in patients with early cervical cancer. *Oncol Lett*. 2019 Jan;17(1):1101–1107. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9674>
- Bishop AJ, Allen PK, Klopp AH, Meyer LA, Eifel PJ. Relationship between low hemoglobin levels and outcomes after treatment with radiation or chemoradiation in patients with cervical cancer: has the impact of anemia been overstated? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Jan 1;91(1):196–205. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.09.023>
- Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Ибрагимова М.К., Литвяков Н.В. Особенности папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска у больных местно-распространенным раком шейки матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(3):21–28. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-3-21-28>
- Cao L, Wen H, Feng Z, Han X, Wu X. Distinctive clinicopathologic characteristics and prognosis for different histologic subtypes of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(8):1244–1251. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000556>
- Bean LM, Ward KK, Plaxe SC, McHale MT. Survival of women with microinvasive adenocarcinoma of the cervix is not improved by radical surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):332.e1–332.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.05.021>
- Gadducci A, Guerrieri ME, Cosio S. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Mar;135:103–114. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.01.006>
- Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem*. 1992 Jun 5;267(16):10931–10934
- Bielenberg DR, Zetter BR. The Contribution of Angiogenesis to the Process of Metastasis. *Cancer J*. 2015 Aug;21(4):267–273. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000138>
- Hu X, Liu H, Ye M, Zhu X. Prognostic value of microvessel density in cervical cancer. *Cancer Cell Int*. 2018;18:152. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0647-3>
- A Y, Li Y, Zhao S. The expression and underlying angiogenesis effect of DPC4 and VEGF on the progression of cervical carcinoma. *Oncol Lett*. 2018 Feb;15(2):2534–2540. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7580>
- Nagy JA, Chang S-H, Shih S-C, Dvorak AM, Dvorak HF. Heterogeneity of the tumor vasculature. *Semin Thromb Hemost*. 2010 Apr;36(3):321–31. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1253454>
- Castro PR, Barbosa AS, Pereira JM, Ranfley H, Felipetto M, Gonçalves CAX, et al. Cellular and Molecular Heterogeneity Associated with Vessel Formation Processes. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6740408. <https://doi.org/10.1155/2018/6740408>
- Senchukova M, Kiselevsky MV. The “Cavitary” Type of Angiogenesis by Gastric Cancer. *Morphological Characteristics and Prognostic Value*. *J Cancer*. 2014 Mar 20;5(5):311–319. <https://doi.org/10.7150/jca.8716>
- Senchukova MA, Nikitenko NV, Tomchuk ON, Zaitsev NV, Stadnikov AA. Different types of tumor vessels in breast cancer: morphology and clinical value. *Springerplus*. 2015;4:512. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1293-z>
- Senchukova MA, Makarova EV, Shurygina EI, Volchenko NN. Morphological Characteristics and Clinical Significance of Dif-

ferent Types of Tumor Vessels in Patients with Stages I-IIA of Squamous Cervical Cancer. *J Oncol.* 2020;2020:3818051. <https://doi.org/10.1155/2020/3818051>

26. Goddard JC, Sutton CD, Furness PN, Kockelbergh RC, O'Byrne KJ. A computer image analysis system for microvessel density measurement in solid tumours. *Angiogenesis.* 2002;5(1-2):15–20. <https://doi.org/10.1023/a:1021518315757>

## References

1. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., de Sanjosé S., Saraiya M., Ferlay J. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020 Feb;8(2):e191-e203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6).
2. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyuRossii v 2018 godu. [The status of cancer care for the population of Russia in 2018]. Ed by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Moscow: MNII them. P.A. Herzen branch of the FSBI "NIIRTS" Ministry of Health of Russia. 2019.-p.236. ISBN 978-5-85502-250-6(In Russian).
3. Zhurman VN, Eliseeva EV, Gulevich AP, Slobodenyuk EV. Socio-economic effects of women mortality from female genitals malignant tumors. *Far East Medical Journal.* 2016(1):89-91. (In Russian).
4. Gatagazheva ZM, Dikke GB, Uzdenova ZKh, Tsallagova LV, Zelenova OV, Misirova MM. Organizational and economic aspects of optimization of a cervical cancer screening programme in the Republic of Ingushetia. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2020;19(1):151–157. (In Russian). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-1-151-157>
5. Kubota S, Kobayashi E, Kakuda M, Matsuzaki S, Ueda Y, Yoshino K, et al. Retrospective analysis for predictors of parametrial involvement in IB cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Mar;45(3):679–685. <https://doi.org/10.1111/jog.13855>
6. Matsuo K, Shimada M, Saito T, Takehara K, Tokunaga H, Watanabe Y, et al. Risk stratification models for para-aortic lymph node metastasis and recurrence in stage IB-IIB cervical cancer. *J Gynecol Oncol.* 2018 Jan;29(1):e11. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e11>
7. Machida H, Matsuo K, Furusawa A, Kita T, Kitagawa R, Mikami M. Profile of treatment-related complications in women with clinical stage IB-IIB cervical cancer: A nationwide cohort study in Japan. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210125. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210125>
8. Tsuchida K, Murakami N, Kato T, Okuma K, Okamoto H, Kashi-hara T, et al. Postoperative pelvic intensity-modulated radiation therapy reduced the incidence of late gastrointestinal complications for uterine cervical cancer patients. *J Radiat Res.* 2019 Oct 23;60(5):650–657. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrz041>
9. Guskova EA, Nerodo GA, Guskova NK, Poryvaev YA, Chernikova NV. Factors influencing the frequency of recurrence of cervical cancer. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2015;10(1):87-91. (In Russian).

10. Anfinan N, Sait K. Indicators of survival and prognostic factors in women treated for cervical cancer at a tertiary care center in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2020 Feb;40(1):25–35. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2020.25>
11. Tang M, Liu Q, Yang X, Chen L, Yu J, Qi X, et al. Perineural invasion as a prognostic risk factor in patients with early cervical cancer. *Oncol Lett.* 2019 Jan;17(1):1101–1107. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9674>
12. Bishop AJ, Allen PK, Klopp AH, Meyer LA, Eifel PJ. Relationship between low hemoglobin levels and outcomes after treatment with radiation or chemoradiation in patients with cervical cancer: has the impact of anemia been overstated? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Jan 1;91(1):196–205. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.09.023>
13. Churuksaeva ON, Kolomiets LA, Ibragimova MK, Litvyakov NV. Specificities of high-risk papillomavirus infection in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2019;18(3):21–28. (In Russian). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-3-21-28>
14. Cao L, Wen H, Feng Z, Han X, Wu X. Distinctive clinicopathologic characteristics and prognosis for different histologic subtypes of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(8):1244–1251. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000556>
15. Bean LM, Ward KK, Plaxe SC, McHale MT. Survival of women with microinvasive adenocarcinoma of the cervix is not improved by radical surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):332.e1–332.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.05.021>
16. Gadducci A, Guerrieri ME, Cosio S. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019 Mar;135:103–114. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.01.006>
17. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem.* 1992 Jun 5;267(16):10931–10934
18. Bielenberg DR, Zetter BR. The Contribution of Angiogenesis to the Process of Metastasis. *Cancer J.* 2015 Aug;21(4):267–273. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000138>
19. Hu X, Liu H, Ye M, Zhu X. Prognostic value of microvessel density in cervical cancer. *Cancer Cell Int.* 2018;18:152. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0647-3>
20. A Y, Li Y, Zhao S. The expression and underlying angiogenesis effect of DPC4 and VEGF on the progression of cervical carcinoma. *Oncol Lett.* 2018 Feb;15(2):2534–2540. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7580>

21. Nagy JA, Chang S-H, Shih S-C, Dvorak AM, Dvorak HF. Heterogeneity of the tumor vasculature. *Semin Thromb Hemost*. 2010 Apr;36(3):321–31. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1253454>
22. Castro PR, Barbosa AS, Pereira JM, Ranfley H, Felipetto M, Gonçalves CAX, et al. Cellular and Molecular Heterogeneity Associated with Vessel Formation Processes. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6740408. <https://doi.org/10.1155/2018/6740408>
23. Senchukova M, Kiselevsky MV. The "Cavitary" Type of Angiogenesis by Gastric Cancer. Morphological Characteristics and Prognostic Value. *J Cancer*. 2014 Mar 20;5(5):311–319. <https://doi.org/10.7150/jca.8716>
24. Senchukova MA, Nikitenko NV, Tomchuk ON, Zaitsev NV, Stadnikov AA. Different types of tumor vessels in breast cancer: morphology and clinical value. *Springerplus*. 2015;4:512. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1293-z>
25. Senchukova MA, Makarova EV, Shurygina EI, Volchenko NN. Morphological Characteristics and Clinical Significance of Different Types of Tumor Vessels in Patients with Stages I-IIA of Squamous Cervical Cancer. *J Oncol*. 2020;2020:3818051. <https://doi.org/10.1155/2020/3818051>
26. Goddard JC, Sutton CD, Furness PN, Kockelbergh RC, O'Byrne KJ. A computer image analysis system for microvessel density measurement in solid tumours. *Angiogenesis*. 2002;5(1-2):15–20. <https://doi.org/10.1023/a:1021518315757>
27. McCluggage WG. Towards developing a meaningful grading system for cervical squamous cell carcinoma. *J Pathol Clin Res*. 2018 Apr;4(2):81–85. <https://doi.org/10.1002/cjp2.98>
28. Yamada T, Ishihara S, Kawai M, Itoh Y, Naganawa S, Ikeda M. Analysis of late adverse events and their chronological changes after radiation therapy for cervical cancer. *Nagoya J Med Sci*. 2018 Nov;80(4):487–496. <https://doi.org/10.18999/nagjms.80.4.487>

#### Информация об авторах:

Сенчукова Марина Алексеевна – д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург, Российская Федерация, врач-онколог хирургического торакального отделения, ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», г. Оренбург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8371-740X>, SPIN: 9877-8828, AuthorID: 583884, Scopus Author ID: 56084387100, ResearcherID: W-6584-2018

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

Шурыгина Елена Ивановна – ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург, Российская Федерация, врач патологоанатомического отделения ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», г. Оренбург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0571-2803>

Волченко Надежда Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая отделом онкоморфологии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4873-4455>, AuthorID: 290657

#### Information about authors:

Marina A. Senchukova – Dr. Sci. (Med.), professor of the radiation diagnostics, radiation therapy, oncology department, Orenburg State Medical University; physician -oncologist of the surgical thoracic department, Orenburg Regional Oncology Dispensary. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8371-740X>, SPIN: 9877-8828, AuthorID: 583884, Scopus Author ID: 56084387100, ResearcherID: W-6584-2018

Elena V. Makarova\* – PhD student of the radiation diagnostics, radiation therapy, oncology department, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation, physician of the department of ultrasound, Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary, Orenburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5796-3719>

Elena I. Shurygina – department of pathology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation, physician at the department of pathology Orenburg Regional Oncology Dispensary, Orenburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0571-2803>

Nadezhda N. Volchenko – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the tumor morphology department, P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4873-4455>, AuthorID: 290657



## ИНФОРМАТИВНОСТЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОТОКОЛА ДИФфуЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ В ОЦЕНКЕ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ПОЛИНЕОПЛАЗИЯХ

В.Н.Диомидова<sup>2\*</sup>, М.А.Сафонова<sup>1,2</sup>, О.В.Захарова<sup>3</sup>, А.Н.Дмитриева<sup>1,2</sup>, О.А.Ефимова<sup>1,2</sup>

1. АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, 428020, Российская Федерация, г. Чебоксары, ул. Гладкова, д. 31
2. ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова», 428015, Российская Федерация, г. Чебоксары, Московский пр-т, д. 15
3. ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить диагностическую информативность магнитно-резонансной томографии (МРТ) с оценкой диффузионно-взвешенных изображений и измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в диагностике опухолевого поражения эндометрия (ОПЭ) при первично-множественных злокачественных новообразованиях (ПМЗН).

**Материалы и методы.** Представлены результаты исследования пациентов с ПМЗН синхронного и метатхронного характера, находившихся в АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики с 2014 г. по 2018 г.. Всем была проведена магнитно-резонансная томография на аппарате Excelart Vantage Atlas («Toshiba», Япония, 1,5 Тл), ультразвуковые исследования (Aplio, Xario и Nemio, «Toshiba», Япония; Sono Scape, КНР), рентгеновская компьютерная томография на аппаратах Light Speed VEX Plus и Light Speed RT 16 («GE», США). Все результаты МРТ сопоставлены с морфологическими данными, полученными после гистоморфологическими исследованиями послеоперационного материала. Различия считались достоверными при значениях  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** Выявлено 80 случаев ОПЭ при ПМЗН (N1a), что составило 44,7% от всех случаев ПМЗН основной группы (N1;  $n=179$ ), из них метатхронные полинеоплазии установлены у 56 (70,0%), синхронные — у 11 (13,7%), сочетанные — у 13 (16,3%) больных. Информативность МРТ в диагностике злокачественных новообразований с поражением эндометрия при ПМЗН составила: чувствительность — 91,3%, специфичность — 82,4%, точность — 89,7% ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Магнитно-резонансная томография с применением протокола диффузионно-взвешенных изображений с оценкой измеряемого коэффициента диффузии показал высокую информативность как в диагностике первичного опухолевого поражения эндометрия при первично-множественных злокачественных новообразованиях, так и в установлении стадии опухолевого процесса и в диагностике последующих злокачественных опухолей.

### Ключевые слова:

магнитно-резонансная томография, диффузионно-взвешенные изображения, эндометрий, первично-множественные злокачественные новообразования.

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Диомидова В.Н., Сафонова М.А., Захарова О.В., Дмитриева А.Н., Ефимова О.А. Информативность магнитно-резонансной томографии с применением протокола диффузионно-взвешенных изображений в оценке эндометрия при полинеоплазиях. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(4): 51-61. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-5>

### Для корреспонденции

Диомидова Валентина Николаевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова» г. Чебоксары, Российская Федерация.

Адрес: 428015, Российская Федерация, г. Чебоксары, Московский пр-т, д. 15

E-mail: diomidovavn@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>

SPIN: 7628-8435, AuthorID: 512571

ResearcherID: E-4076-2018

ScopusID: 56195523600

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

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

Получено 07.07.2020, Рецензия (1) 15.10.2020, Рецензия (2) 16.10.2020, Принята к печати 21.12.2020

## THE INFORMATIVE VALUE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING WITH THE APPLICATION OF THE PROTOCOL OF DIFFUSION-WEIGHTED IMAGES IN THE ASSESSMENT OF THE ENDOMETRIUM WHEN MULTIPLE NEOPLASIAS

V.N.Diomidova<sup>2\*</sup>, M.A.Safonova<sup>1,2</sup>, O.V.Zakharova<sup>3</sup>, A.N.Dmitrieva<sup>1,2</sup>, O.A.Efimova<sup>1,2</sup>

1. Republican Clinical Oncological Dispensary,  
31 Gladkova str., Cheboksary, Russian Federation, 428020
2. Chuvash State University named after I.N.Ulyanov,  
15 Moskovsky ave., Cheboksary 428015, Russian Federation
3. I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

### Abstract

**Purpose of the study.** To study the diagnostic informativeness of magnetic resonance imaging (MRI) with the assessment of diffusion-weighted images and the measured diffusion coefficient in the diagnosis of endometrial tumor lesions in polyneoplasias.

**Materials and methods.** The article presents the results of a study of patients with synchronous and metachronous polyneoplasias who were in the AU "Republican clinical oncological dispensary" of the Ministry of health of the Chuvash Republic from 2014 to 2018. All were performed magnetic resonance imaging on Excelart Vantage Atlas (Toshiba, Japan, 1.5 T), ultrasound (Aplio, Xario and Nemio, Toshiba, Japan; Sono Scape, China), x-ray computed tomography on Light Speed VEX Plus and Light Speed RT 16 (GE, USA). All MRI results were compared with morphological data obtained after histomorphological examination of the postoperative material. The differences were considered significant at values  $p \leq 0.05$ .

**Results.** 80 cases of endometrial tumor lesions in polyneoplasias (N1a) were detected, which was 44.7% of all cases of the main group (N1;  $n=179$ ), of which metachronous polyneoplasias were found in 56 (70.0%), synchronous — in 11 (13.7%), combined — in 13 (16.3%) patients. The informative value of MRI in the diagnosis of malignant neoplasms with lesions of the endometrium when multiple neoplasias were: sensitivity of 91.3%, specificity — 82,4%, accuracy was 89.7% ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** Magnetic resonance imaging using the diffusion-weighted image Protocol with an assessment of the measured diffusion coefficient has shown high information both in the diagnosis of primary endometrial tumor lesions in primary multiple malignancies, and in establishing the stage of the tumor process and in the diagnosis of subsequent malignancies.

### Keywords:

magnetic resonance imaging, diffusion-weighted images, endometrium, primary multiple malignancies.

### For citation

Diomidova V.N., Safonova M.A., Zakharova O.V., Dmitrieva A.N., Efimova O.A. The informative value of magnetic resonance imaging with the application of the Protocol of diffusion-weighted images in the assessment of the endometrium when multiple neoplasias. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(4): 51-61. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-5>

### For correspondence

Valentina N. Diomidova – Dr. Sci. (Med.), professor, head of internal medicine Department with a course of radiation diagnostics Chuvash State University named after I.N.Ulyanov, Cheboksary, Russian Federation.

Address: 15 Moskovsky ave., Cheboksary 428015, Russian Federation

E-mail: diomidovavn@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>

SPIN: 7628-8435, AuthorID: 512571

ResearcherID: E-4076-2018

ScopusID: 56195523600

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

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

Received 07.07.2020, Review (1) 15.10.2020, Review (2) 16.10.2020, Accepted 21.12.2020

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В течение последних 10 лет рак эндометрия как самостоятельное заболевание стойко сохраняет первое место в структуре злокачественных новообразований женских генитальных органов [1–3]. По данным статистической отчетности, в России за 2018 г. заболеваемость опухолевым поражением тела матки составила 7,0% от общей заболеваемости злокачественными новообразованиями (в 2017 г. — 7,1%) [4, 5].

Интерес к изучению первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН) в последнее годы заметно возрос в виду ежегодного увеличения случаев полинеоплазий [6–9]. Среди женщин, страдающих ПМЗН, наиболее часто отмечается опухолевое поражение женских генитальных органов. По литературным данным, частота опухолевых поражений эндометрия (ОПЭ) при этом колеблется от 13,8 до 35,6% [10].

На сегодняшний день как специалистами лучевой диагностики, так и онкогинекологами не всегда уделяется достаточное внимание своевременному диагностированию опухолевого поражения эндометрия при ПМЗН, хотя немало информации в публикациях о возможностях МРТ [11–14]. Использование методики диффузионно-взвешенной МРТ с изучением измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) различных структур, качественных и количественных показателей диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) расширяет диагностические возможности МРТ, что отражено в результатах исследователей [15–17]. Научный и практический интерес к изложенной проблеме связан с поиском оптимальной тактики ведения пациентов и своевременным специализированным лечением с целью увеличению показателей 5-летней выживаемости женщин с ПМЗН [18–21]. Необходимо отметить, что все еще сохраняет свою актуальность проблема создания оптимизированного протокола магнитно-резонансной томографии органов малого таза, который позволил бы диагностировать или исключить злокачественное новообразование эндометрия как последующую опухоль при ПМЗН.

**Цель исследования:** изучить диагностическую информативность магнитно-резонансной томографии (МРТ) с оценкой диффузионно-взвешенных изображений и измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в диагностике опухолевого поражения эндометрия (ОПЭ) при первично-множественных злокачественных новообразованиях.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлены результаты исследования пациентов с полинеоплазиями, которые проходили обследование и лечение в АУ «Республиканский клини-

ческий онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики в период 2014–2018 гг.. Из группы женщин с ПМЗН (N1; n=179), злокачественные новообразования эндометрия были диагностированы у 44,7% (N1a; n=80), возрастной диапазон — 30,0–91,9 года (медиана — 60,0 лет, референтный интервал — 95-й перцентиль).

Контрольная группа (N2) была представлена 30 здоровыми женщинами, диапазон возраста — 20,6–62,7 года (медиана — 40,0 лет, 95-й перцентиль).

Всем пациентам была проведена МРТ органов малого таза с использованием оптимизированного протокола сканирования и с обязательным применением протокола ДВИ с b фактором 0; 400; 800 с/мм<sup>2</sup> (магнитно-резонансный томограф Excelart Vantage Atlas, «Toshiba», Япония, 1,5 Тл), с использованием натальной катушки при средней степени наполнения мочевого пузыря. Производилась оценка всех структур органов малого таза, региональных лимфоузлов, костно-суставной системы с указанием размеров и распространенности патологического образования эндометрия, инвазии в миометрий и в окружающие органы и клетчатку малого таза.

Исследование начиналось с получения скаутов органов малого таза в трех взаимно перпендикулярных проекциях, уточняющих состояние органов малого таза, их топографического расположения, на основе которых производились последующие плоскости сканирования. Был использован следующий протокол магнитно-резонансного сканирования органов малого таза: T2 ВИ TSE sag; T2 ВИ TSE axial; T1 ВИ TSE axial; T2 Fatsat ВИ TSE axial; T2 ВИ TSE cor, соотношение сигнал/шум 1, толщина среза 3–4 мм, с общим временем сканирования 25–30 мин.. Сканирование органов малого таза при подозрении на ОПЭ при ПМЗН всегда проводилось в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях, для лучшей визуализации тела матки применялись косые проекции, ориентированные параллельно и перпендикулярно зоне интереса (срединным структурам тела матки).

Дифференцировка стадии опухолевого поражения эндометрия проводилось на основании клинической классификации Международной федерации общества акушеров и гинекологов — International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO, 2009 г.) и TNM (UICC, 8-й пересмотр).

УЗИ с проведением стандартного протокола исследования органов малого таза в различных режимах визуализации (двухмерном серошкальном, цветовом доплеровском картировании) проводились на сканерах Aplio, Xario и Nemio («Toshiba», Япония), Sono Scape (КНР) с использованием датчиков с частотой от 3,5 до 13,0 МГц чрескожным и интервагинальным доступами.

Достоверность полученных результатов в каждом случае сопоставлялась с данными гистоморфологической верификации послеоперационного материала. Статистическая обработка была выполнена с использованием стандартных методов медицинской статистики (STATISTICA 10,0; вычисление среднего арифметического ( $M$ ), ошибки среднего значения ( $m$ ),  $t$ -критерия Стьюдента, непараметрического  $U$ -критерия Манна–Уитни, критерия  $\chi^2$  с учетом поправки Йетса; для признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения — медиана, 2,5–97,5 перцентилей). При  $p \leq 0,05$  значения считались достоверными. Работа проводилась с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2013 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациенток с ОПЭ при ПМЗН (N1a; n=80) было выявлено при МРТ всего 176 злокачественных новообразований, что в среднем составило 2,2 опухоли на одну пациентку. Среди них доля пациенток с 2-мя опухолями составила 83,8% (у 67 женщин), с 3-мя — 12,5% (у 10 женщин), с 4-мя — 3,7% (у 3 пациенток). В соответствии с классификацией ПМЗН в зависимости от интервала возникновения между первой и второй самостоятельными опухолями, опухоли эндометрия метакронного варианта развития в N1a были диагностированы у 56 (70,0%), синхронно-метакронного варианта (сочетанные) — у 13 (16,3%), синхронного — у 11 пациенток (13,7%).

Большее количество случаев ОПЭ выявлен в возрастной группе 50–59 лет ( $n=33$ ; 18,8%). Медиана возраста при диагностике первой злокачественной опухоли у пациенток с ПМЗН пришлась на 58,6 года, второй — на 66,9, третьей — 68,5, четвертой — 68,3 (здесь и далее — 95-й перцентиль). Медиана временного интервала между выявлением последующего синхронного злокачественного новообразования в группе N1a составила 2,04 месяца. Временной интервал (медиана) между возникновением метакронных опухолей составил 8,3 года (диапазон 1,2–24,0 года), между второй и третьей опухолями — 1,4 года (0–14,3 лет), третьей и четвертой — 4,6 года (0,2–9,7 лет), ( $p < 0,05$ ).

Из всех комбинаций опухолевых поражений эндометрия при ПМЗН наиболее частое сочетание было выявлено с опухолевым поражением молочной железы ( $n=26$ ; 32,5%), желудочно-кишечного тракта — желудка, ободочной и прямой кишки ( $n=20$ ; 25,0%), кожи ( $n=12$ ; 15,0%), ( $p < 0,05$ ).

Анализ полученных высококонтрастных МРТ

изображений органов малого таза на T2 ВИ позволял проследить расположение генитальных органов, их взаимоотношение, рассмотреть контуры и границы, оценить маточно-пузырное и маточно-прямокишечное пространство, а также выявить выпот в малом тазу. Предметный анализ тела матки с акцентом на эндометрий позволял визуализировать его опухолевое поражение, которое имело гипер- или гипоинтенсивный магнитно-резонансный сигнал. Структура ОПЭ при ПМЗН относительно функционального эндометрия в 53,8% случаев была представлена гетерогенным магнитно-резонансным сигналом на T2 ВИ и T2 Fatsat ВИ импульсных последовательностях (который хорошо дифференцировался у женщин репродуктивного возраста при отсутствии его тотального поражения), а в 66,3% — гипоинтенсивный сигнал в тех же последовательностях.

Сканирование в сагиттальной плоскости в режиме T2 ВИ при ОПЭ при ПМЗН позволило точнее измерить размеры тела матки. В 47,5% случаев злокачественные новообразования эндометрия сопровождалась увеличением размеров тела матки (длина тела матки  $65,2 \pm 2,1$  мм, передне-задний размер —  $52,2 \pm 2,5$  мм, поперечный —  $67,9 \pm 2,2$  мм), которые достоверно не отличались при синхронных и метакронных полинеоплазиях (соответственно — продольный  $p=0,492$ ; передне-задний  $p=0,921$ ; поперечный  $p=0,792$ ). Ширина срединных структур тела матки лучше оценивалась в режимах T2 ВИ (sag. и obl. срезы) и T2 STIR (cor. проекция). В 38,8% случаев количественное значение ширины срединных структур тела матки при ОПЭ при ПМЗН составили  $15,7 \pm 2,0$  мм, что соответствовало стадии T1 злокачественного новообразования ( $p=0,0011$ ).

МРТ оценка целостности или фрагментация соединительной зоны у женщин репродуктивного возраста позволила оценить степень инвазии ОПЭ при ПМЗН ( $n=15$ ; 18,6%). Трудности оценки инвазии возникали у женщин в периоде менопаузы в виду нечеткой визуальной границы между эндометрием и миометрием, а также при растяжении полости тела матки экзофитнорастущими опухолями больших размеров и истончении миометрия. В таких случаях импульсные последовательности 2D градиентного эха с получением T1 ВИ подавлением жира на фоне динамического контрастного усиления позволяло уточнить степень инвазии ОПЭ в миометрий (у 39 женщин — 21,8%). Количественная оценка магнитно-резонансной диффузии проводилась методом построения карт ИКД (клинический пример представлен на рис. 1).

В 5% ( $n=4$ ) при злокачественном новообразовании эндометрия больших размеров неоднородность опухоли была более выражена за счет наличия зон геморрагического пропитывания, которые хорошо

дифференцировались на T1 ВИ, и зон некроза и кистозной трансформации опухоли, которые четко определялись на T2 ВИ и T2 Fatsat ВИ. Участки некроза в опухолевой ткани эндометрия по визуальным магнитно-резонансным характеристикам и ДВИ были аналогичны с характеристиками простой жидкости и имели высокие значения ИКД (от  $1,1 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  до  $2,6 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ).

Практически у трети женщин в N1a было диагностировано ОПЭ при ПМЗН с преобладанием солидного компонента опухоли, которые имели преимущественно гипоинтенсивный магнитно-резонансный сигнал во всех последовательностях (31,3%,  $p=0,0011$ ) (рис. 2).

Сложности возникали в некоторых случаях при ранней стадии ОПЭ в МРТ-дифференции обычной гиперплазии эндометрия от опухолевого поражения эндометрия в стадии T1a/IA (соответственно по TNM и FIGO), когда опухоль располагалась в пределах эндометрия (46,3% женщин). При этом основным диагностическим критерием считалось выявление нарушения целостности базального слоя эндометрия и переходо-соединительной зоны. Злокачественные новообразования эндометрия при ПМЗН характеризовались яркими сигналами на ДВИ и высокой контрастностью опухоли эндометрия по отношению к миометрию, что делало изображения с высокими факторами взвешенности информативными в опре-

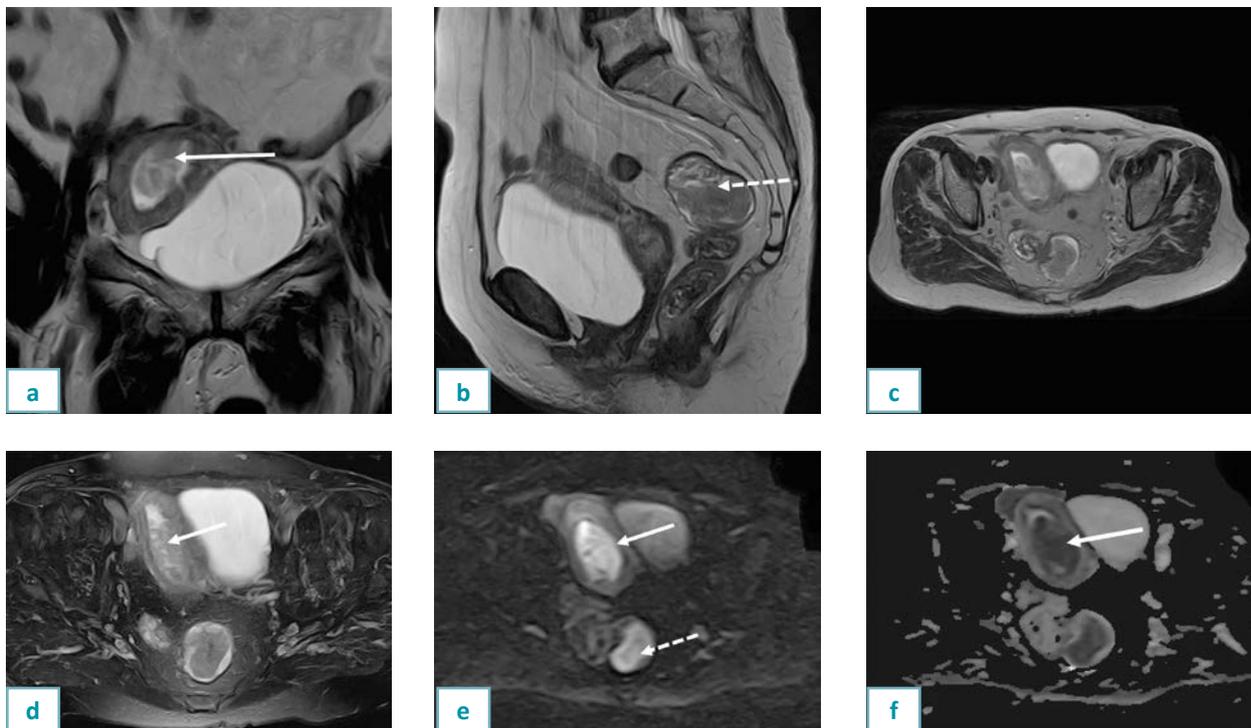


Рис. 1. Больная Л., 63 года. Диагноз: ПМСЗН. Рак тела матки, T2N0M0, ст. II. Рак среднеампулярного отдела прямой кишки, T2N0M0, ст. I. Магнитно-резонансная томография: а – T2ВИ, корональная плоскость; б – T2ВИ, сагиттальная плоскость; в – T2ВИ, аксиальная плоскость; д – T2 Fsat VI, аксиальная плоскость; е, ф – DWI с ADC картой, аксиальная плоскость.

Рак эндометрия с наличием инвазии в миометрий на  $\frac{1}{2}$  толщины и распространением на цервикальный канал и строму шейки матки (белая стрелка). Объемное образование в средней трети прямой кишки с четкими неровными контурами (белая пунктирная стрелка). На DWI и ADC карте определяются МР-признаки ограничения диффузии (умеренно гиперинтенсивный МР-сигнал от эндометрия и ЗНО прямой кишки на DWI и гипоинтенсивный на ADC карте). ИКД  $0,760-1,000 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ .

ПГИ № 5045 от 12.02.16: 1) тело матки – железисто-плоскоклеточный рак, Grade III с прорастанием в миометрий на  $\frac{1}{2}$  глубины и распространением на цервикальный канал и строму шейки матки; 2) опухоль кишки – аденокарцинома высокой степени дифференцировки с прорастанием в мышечный слой.

Fig. 1. Patient L., 63 years old. Diagnosis: PMSZN. Uterine corpus cancer, T2N0M0, art. II. Cancer of the mid-ampullary rectum, T2N0M0, art. I. Magnetic resonance imaging: a – T2VI, coronal plane; b – T2VI, sagittal plane; c – T2VI, axial plane; d – T2 Fsat VI, axial plane; e, f – DWI with ADC map, axial plane.

Endometrial cancer with invasion of the myometrium by  $\frac{1}{2}$  of the thickness, spreading to the cervical canal and the stroma of the cervix (white arrow). Volume formation in the middle third of the rectum, with clear uneven contours (white dotted arrow). On the DWI and ADC map, MRI-signs of diffusion restriction are determined (a moderately hyper intensive MRI signal from the endometrium and rectal ESR on the DWI and a hypo intensive one on the ADC map). ICD  $0.760-1,000 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ .

PGI №5045 from 12.02.16: 1) the body of the uterus-glandular squamous cell cancer and the stroma of the cervix, Grade III with sprouting into the myometrium at  $\frac{1}{2}$  depth and spreading to the cervical canal; 2) intestinal tumor – adenocarcinoma of a high degree of differentiation, sprouting into the muscle layer.

делении степени инвазии злокачественного новообразования и границ опухоли.

Была проведена оценка диффузионно-взвешенных изображений с ИКД срединных структур матки: в подгруппе N1a — средние показатели ИКД при опухолевом поражении эндометрия при ПМЗН составили  $0,961 \pm 0,014 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  ( $p < 0,05$  в сравнении с данными подгруппы N2). Не было выявлено достоверных различий ИКД срединных структур матки между синхронными ( $0,947 \pm 0,014 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) и метасинхронными ( $0,963 \pm 0,022 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) ОПЭ при ПМЗН ( $p = 0,54131$ ). Средние показатели ИКД срединных структур тела матки с преобладанием мягкотканного компонента имели достоверные различия при T1aN0M0/IA с T1bN0M0/IB и с T2aN0M0/IIA стадиями опухолевого процесса ( $p = 0,0028$  и  $p = 0,0017$ , соответственно), при T1bN0M0/IB с T2aN0M0/II и с T2bN1M0/IIIC достоверных различий не было выявлено ( $p = 0,3402$  и  $p = 0,9773$ , соответственно).

Использование ДВИ в определении степени инвазии ОПЭ при ПМЗН позволяло подтвердить границы злокачественной опухоли: на стадиях T1a и T1b — у 55 пациенток (68,8%), T2 — у 20 (25,0%), T3–5 (6,2%). При интерпретации ДВИ ОПЭ при полинеоплазиях у 20,0% пациенток со стадией T1aN0M0/IA достоверно выявлено отсутствие инвазии опухоли в миометрий, у 26,3% — поражение до 1/2 толщины миометрия;

при T1bN0M0/IB стадии — у 22,5% была инвазия более 1/2 толщины миометрия, у 20,0% — распространение на шейку матки ( $p < 0,05$ ). Так как в норме секретирующий эндометрий также дает ограничение диффузии на ДВИ, у 5 пациенток репродуктивного возраста со стадией T1a ОПЭ магнитно-резонансное исследование было проведено строго в пролиферирующую фазу цикла. Наличие нарушения целостности базального слоя эндометрия и неровности контуров переходо-соединительной зоны были основными диагностическими критериями в выявлении злокачественных новообразований эндометрия. ДВИ с количественной оценкой ИКД в данных случаях помогало дифференцировать опухолевое поражение эндометрия от инволютивного миометрия по контрастности магнитно-резонансного изображения, которое было представлено гиперинтенсивным сигналом на изотропных изображениях ДВИ и гипоинтенсивным сигналом на ADC картах (рис. 3).

Оценка инвазии злокачественного новообразования эндометрия в окружающие структуры малого таза проводилась на импульсных последовательностях T2 VI, T1 VI, T2 FatSat VI в сагиттальной, аксиальной и косых плоскостях сканирования генитальных органов у женщин. Четкость контуров тела матки на фоне характерного магнитно-резонансного сигнала

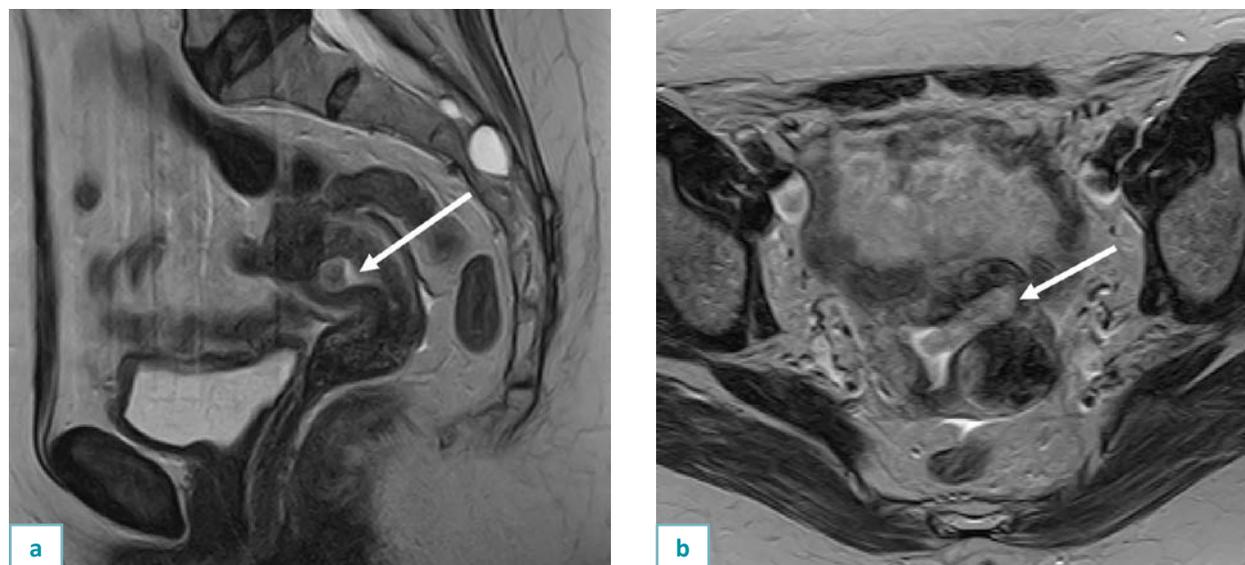


Рис. 2. Больная Ч., 59,9 года. Диагноз: ПММЗН. Рак тела матки T1bN0M0, Ib ст. (в анамнезе рак правой молочной железы 1,5 г назад). Магнитно-резонансная томография: а – T2 ВИ, сагиттальная плоскость; б – T2 ВИ, аксиальная плоскость. Определяется расширение полости матки до 16 мм с наличием объемного образования, умеренно гиперинтенсивного на T2 ВИ относительно миометрия тела матки, размерами 36x12 мм (стрелка). Образование распространяется в левый маточно-трубный угол, деформируя его, инвазия на 1/2 стенки матки не исключается. Зональное строение тела матки четко не прослеживается.

Fig. 2. Patient CH., 59.9 years old. Diagnosis: PMMZN. Uterine body cancer T1bN0M0, IB art. (a history of right breast cancer 1.5 g ago). Magnetic resonance imaging: a – T2-weighted images, sagittal plane; b – T2-weighted images, axial plane. The expansion of the uterine cavity to 16 mm is determined with the presence of a volume formation, moderately hyper intensive on the T2 VI relative to the myometrium of the uterine body, the size of 36x12 mm. The Formation extends to the left uterine-tubal angle, deforming it, invasion of the 1/2 wall of the uterus is not excluded. The zonal structure of the uterus body is not clearly traced.

жировой клетчатки малого таза позволяла в 100,0% исключить наличие инвазии в параметрий и окружающие органы.

Оценка ДВИ с ИКД в протоколе магнитно-резонансного сканирования структур матки у женщин с ОПЭ при ПМЗН позволило добиться следующей диагностической информативности МРТ: чувствительность — 91,3%, специфичность — 82,4%, точность — 89,7%, прогностическая ценность положительного результата — 96,1%, прогностическая ценность отрицательного результата — 66,7% ( $p < 0,001$ ). Анализ магнитно-резонансного протокола с ДВИ и количественная оценка ИКД не показали достоверных различий между значением ИКД и гистоморфологическим типом злокачественного новообразования эндометрия при ПМЗН — у 90,2% женщин с аденокарциномой различной степени дифференцировки и у 3,8% пациенток с железисто-папиллярным раком были выявлены пониженные значения ИКД с наличием умеренно гипоинтенсивного МР-сигнала на ADC картах.

Прослеживалась определенная зависимость количественных значений ИКД эндометрия от стадии опухолевого процесса эндометрия при ПМЗН: с увеличением стадии ЗНО эндометрия значения ИКД эндометрия имели меньшие значения, чем таковые на ранних стадиях опухолевого процесса ( $p = 0,00166 - 0,00276$ ). При этом значения ИКД эндометрия не имели зависимости от синхронного или метасинхронного варианта развития злокачественной опухоли эндометрия при ПМЗН.

Был проведен анализ ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic) и расчет площади под ROC-кривыми (AUC — area under the curve) МР-томографических визуальных характеристик с оценкой количественных значений ИКД эндометрия в случаях ОПЭ при ПМЗН. При этом площадь под кривой AUC составила  $0,855 \pm 0,042$  (асимптотический 95% доверительный интервал —  $0,773 - 0,937$ ). Так как AUC представляет интегральную меру диагностической эффективности используемого метода, полученные результаты позволяют утверждать о достаточно высокой диагностической возможности оптимизированного протокола магнитно-резонансной томографии с оценкой диффузионно-взвешенных изображений и измеряемого коэффициента диффузии в диагностике опухолевого поражения эндометрия при первично-множественных злокачественных новообразованиях.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в онкогинекологии при опухолевом поражении эндометрия используется широкий спектр современных технологий лучевой диагностики. В работе А. Д. Каприна и соавт. (2017 г.) на основе целевого анализа комплекса исследований, отмечена значимость методов лучевой диагностики (в т.ч. и МРТ) в установлении первичного и метастатического поражения различных органов опухолью и динамического наблюдения за их состоянием при этом [22].



Рис. 3. Больная Л., 63 года. Диагноз: ПМСЗН. Рак тела матки, T2N0M0, II ст. Рак среднеампулярного отдела прямой кишки, T2N0M0, I ст. Магнитно-резонансная томография: а – T2 VI, сагиттальная плоскость; б – DWI, b=800; в – ADC карта. Рак эндометрия с наличием инвазии в миометрий на ½ толщины и распространением процесса на цервикальный канал и строму шейки матки (стрелки). ИКД =  $0,827 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . ПГИ № 5045 тело матки – железисто-плоскоклеточный рак, Grade III с прорастанием в миометрий на 1/2 глубины и распространением на цервикальный канал и строму шейки матки.

Fig. 3. Patient L., 63 years old. Diagnosis: PMSZN. Uterine body cancer, T2N0M0, II art. Middle-ampulla rectum cancer, T2N0M0, I art. Magnetic resonance imaging: a – T2 VI, sagittal plane; b – DWI, b = 800; c – ADC map. Endometrial cancer with invasion of the myometrium by ½ of the thickness and spread of the process to the cervical canal and the stroma of the cervix. ICD =  $0.827 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . PGI №5045 uterine body – glandular squamous cell carcinoma, Grade III with sprouting into the myometrium at 1/2 depth and spreading to the cervical canal and the stroma of the cervix.

В публикациях отечественных и зарубежных исследователей отмечено, что для оценки степени инвазии и распространенности злокачественного новообразования эндометрия матки из всех методов лучевой диагностики рекомендуется МРТ в виду хорошей диагностической информативности метода МРТ (чувствительность — 71–88%, специфичность — 85–91%, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов — 77% и 83%, соответственно) [12, 14, 15, 23].

Однако, несмотря на имеющиеся нераскрытые проблемы, в доступной литературе немного нашлось работ, посвященных изучению ПМЗН с поражением женских генитальных органов. В своих исследованиях Ю. Г. Паяниди с соавт. (2016) сообщают результаты длительного комплексного анализа 653 больных с опухолевым поражением генитальных органов при ПМЗН. Авторами было выявлено, что при метастатических ПМЗН шейки и тела матки и толстой кишки в 85,6% и в 84,0% случаях, соответственно, рак толстой кишки развивался после проведенной лучевой терапии по поводу рака шейки матки и рака тела матки [10].

В доступных источниках отечественных и зарубежных исследователей нам не удалось найти детального описания диагностических возможностей МРТ при выявлении опухолевого поражения эндометрия при ПМЗН. Среди них лишь были публикации, в которых описываются некоторые особенности и преимущества МРТ органов малого таза над иными методами лучевой диагностики или приводится детальный разбор конкретного клинического случая [7, 16].

Анализ результатов нашего исследования о возможностях МРТ в диагностике опухолевого поражения эндометрия за период наблюдения за больными с полинеоплазиями показал в целом рост количества выявленных случаев подобных больных с помощью представленных МР — технологий. ДВИ с количественной оценкой ИКД при опухолевом поражении эндометрия при ПМЗН позволяло получать дополнительную диагностическую информацию без использования инвазивной методики.

В публикациях имеется информация, что оптимальной и наиболее информативной последовательностью для визуализации и оценки местной распространенности рака тела и шейки матки является импульсная последовательность T2 ВИ [11]. Наиболее оптимальными при этом указаны сагиттальная и аксиальная плоскости сканирования. В работах Н. А. Рубцовой с соавт. (2012, 2013) отмечено, что аксиальная плоскость сканирования в режиме T2 ВИ перпендикулярно оси тела матки считается наиболее значимой и оптимальной в оценке глубины инвазии рака эндометрия [11, 12].

Полученные нами результаты позволяют утверждать, что для исключения диагностических ошибок в случаях ПМЗН с целью своевременного установления поражения эндометрия опухолью синхронного или метастатического вариантов развития, необходимо своевременное проведение МРТ матки с оценкой ИКД и с оптимально подобранными для конкретной пациентки импульсными последовательностями и техническими параметрами сканирования, исходя из конкретной клинической ситуации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимизированный протокол проведения магнитно-резонансной томографии женских генитальных органов показал высокую информативность в оценке структуры эндометрия. При этом дополнение протокола МРТ режимом ДВИ с количественной оценкой ИКД исследуемых структур матки позволило улучшить выявляемость злокачественных новообразований эндометрия с возможностью оценки местной распространенности опухоли, определением степени инвазии опухолевого процесса в структуры соседних органов, своевременно диагностировать вторую и/или последующие злокачественные опухоли при ПМЗН синхронного и метастатического вариантов развития.

Достоверным качественным МРТ критерием ОПЭ при ПМЗН было выявление характерного магнитно-резонансно-томографического сигнала — гиперинтенсивного на высоких факторах ДВИ, гипоинтенсивного на ADC-картах структур матки, что в 86,2% случаев позволило диагностировать ЗНО эндометрия, в 34,0% — выявить инвазию ЗНО эндометрия в шейку матки.

Статистически значимым ранним критерием в диагностике ОПЭ при ПМЗН была оценка количественного показателя ИКД на ADC-картах ДВИ: установлено статистически значимое различие и снижение количественных показателей ИКД эндометрия в случаях ОПЭ при ПМЗН (ИКД  $0,961 \pm 0,014 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с,  $p=0,000002$ ), чем у здоровых женщин из контрольной группы ( $1,496 \pm 0,025 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с).

С целью своевременной диагностики опухолевого поражения эндометрия у онкологических пациенток с первично верифицированным злокачественным новообразованием молочной железы, желудочно-кишечного тракта, кожи в процессе динамического мониторинга рекомендуется проводить МРТ матки в виду наиболее частого сочетанного опухолевого поражения синхронного и/или метастатического характера данных органов при ПМЗН.

**Участие авторов:**

Диомидова В.Н. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, научное редактирование.

Сафонова М.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

Захарова О.В. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Дмитриева А.Н., Ефимова О.А. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

**Authors contribution:**

Diomidova V.N. – research concept and design, text writing, material processing, scientific editing.

Safonova M.A. – research concept and design, text writing, material processing, technical editing, bibliography design, illustration preparation, data collection, analysis and interpretation, article preparation.

Zakharova O.V. – technical editing, bibliography design, illustrations preparation.

Dmitrieva A.N., Efimova O. A. – data collection, analysis and interpretation, article preparation.

**Список литературы**

1. Рубцова Н.А., Новикова Е.Г., Синицын В.Е. Роль диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в диагностике рецидивных опухолей матки. *Радиология-практика*. 2012;(4):41–54.
2. Hricak H, Oguz A, Sala E. Diagnostic imaging: Gynecology. *Amirsys*, 2007, 830 p.
3. Сафонова М.А., Диомидова В.Н., Захарова О.В., Ионов А.М., Сиordia А.А. Поражение женских репродуктивных органов в структуре первично-множественных злокачественных новообразований. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016;15(3):48–53.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018, 236 с.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019, 236 с.
6. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2012, 85–106 с.
7. Маховский В.З., Юрин С.В., Маховский В.В. Синхронное первично-множественное злокачественное поражение толстой кишки и яичника с исходом в острую кишечную непроходимость. *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова*. 2016;4:67–69. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016467-69>
8. Чудина А.П., Львов А.А., Крутикова И.П., Некрасова Е.А., Савлунинская Л.А. Первично-множественные злокачественные новообразования при онкологической отягощенности семейного анамнеза. *Онкология. Журнал им. П.А.Герцена*. 2017;6(2):29–32. <https://doi.org/10.17116/onkolog20176229-32>
9. Степанова Ю.А., Калинин Д.В., Вишневский В.А. Первично-множественные опухоли (обзор литературы). *Медицинская визуализация*. 2015;(6):93–102.
10. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Паукер В., Сельчук В.Ю., Казубская Т.П. Первично-множественные злокачественные новообразования органов репродуктивной системы и толстой кишки у женщин. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2016;27(2):108–112.
11. Рубцова Н.А., Новикова Е.Г. Ошибки магнитно-резонансной томографии в диагностике рака шейки матки и эндометрия. *Лучевая диагностика и терапия*. 2013;(3):71–76.
12. Рубцова Н.А., Новикова Е.Г., Синицын В.Е., Востров А.Н., Степанов С.О. Рак эндометрия: предоперационное стадирование. Сопоставление информативности ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2012;(4):33–41.
13. Zandrino F, La Paglia E, Musante F. Magnetic resonance imaging in local staging of endometrial carcinoma: diagnostic performance, pitfalls, and literature review. *Tumori*. 2010 Aug;96(4):601–608.
14. Yahata T, Aoki Y, Tanaka K. Prediction of myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging, transvaginal ultrasonography, and gross visual inspection. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;28(3):193–195.
15. Padhani DM, Padhani AR, Collins DJ. Technology insight: water diffusion MRI – a potential new biomarker of response to cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008 Apr;5(4):220–233. <https://doi.org/10.1038/ncponc1073>
16. Heunser T-A, Kuemmel S, Koeninger A, Hamami ME, Hahn S, Quinsten A, et al. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) compared to FDG PET/CT for whole-body breast cancer staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jun;37(6):1077–1086. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1399-z>
17. Ikeda Y, Saku M, Kishihara F, Maehara Y. Effective follow-up for recurrence or a second primary cancer in patients with early gastric cancer. *Br J Surg*. 2005 Feb;92(2):235–239. <https://doi.org/10.1002/bjs.4758>
18. Wu C-W, Lo S-S, Chen J-H, Hsieh M-C, Li AFY, Lui W-Y. Multiple primary cancers in patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2006 Jun;53(69):463–467.
19. Сафонова М.А., Диомидова В.Н. Комплексная лучевая диагностика опухолевого поражения органов малого таза при синхронных полинеоплазиях. *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2015;(6-4):88–90.
20. Куталия П.З., Сельчук В.Ю., Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Шелепова В.М., Захарова Т.И. Злокачественные новообразования яичников и полинеоплазии: клиника, диагностика, закономерности развития, прогноз. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2011;(1):80–85. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2011-0-1-80-85>
21. Жук Е.Г., Косенко И.А., Дударев В.С., Карман А.В., Василевский А.П., Шиманец С.В. Определение последовательности методов комплексной лучевой диагностики в оценке рас-

пространенности рака эндометрия. Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований: сб. науч. работ Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию каф. онкологии. Под общ. ред. А.В. Прохорова. Минск: БГМУ, 2014, 30–31 с.

22. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого

уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск. 2017;26(2):26–40.

<https://doi.org/10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40>

23. Petsuksiril J, Jaishuen A, Pattaranutaporn P, Chansilpa Y. Advanced imaging applications for locally advanced cervical cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(5):1713–1718.

<https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.5.1713>

## References

1. Rubtsova NA, Novikova EG, Sinitsyn VE. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine cancer relapsed. Radiology-Practice. 2012;(4):41–54. (in Russian).

2. Hricak H, Oguz A, Sala E. Diagnostic imaging: Gynecology. Amirsys, 2007, 830 p.

3. Safonova MA, Diomidova VN, Zakharova OV, Ionov AM, Siordiya A.A. Affection of female reproductive organs in the structure of multiple primary malignant neoplasms. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2016;15(3):48–53. (in Russian).

4. The status of cancer treatment for the population of Russia in 2017. Ed. by A.D.Kaprin, V.V.Starinsky, G.V.Petrova. Moscow: MNIOI named after P.A. Gertzen – a Branch of the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2018, 236. (In Russian).

5. The status of cancer treatment for the population of Russia in 2018. Ed. by A.D.Kaprin, V.V.Starinsky, G.V.Petrova. Moscow: MNIOI named after P.A. Gertzen – a Branch of the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2019, 236. (In Russian).

6. Aksel E. M., Davydov M. I. statistics of morbidity and mortality from malignant neoplasms in 2000. Malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2000. Moscow: N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 2012, 85–106 p. (in Russian).

7. Makhovskii VZ, Yurin SV, Makhovskii VV. Synchronous primary multiple malignancies of colon and ovary followed by acute intestinal obstruction. Surgery. Journal named after N.I.Pirogov. (in Russian). 2016;4:67–69.

<https://doi.org/10.17116/hirurgia2016467-69>

8. Chudina AP, Lvov AA, Krutikova IP, Nekrasova EA, Savluchinskaya LA. Primary multiple malignant neoplasms with a family history of cancer. Oncology. Journal named after P.A.Herzen. 2017;6(2):29–32.

<https://doi.org/10.17116/onkolog20176229-32>

9. Stepanova YuA, Kalinin DV, Vishnevsky VA. Multiple Primary Neoplasms (Literature Review). Medical Visualization. 2015;(6):93–102. (in Russian).

10. Payanidi YuG, Zhordaniya KI, Pauker V, Selchuk VYu, Kazubskaya TP. Primary Multiple Malignant Neoplasms Bodies Reproductive System and Colon in Women. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. 2016;27(2):108–112. (in Russian).

11. Rubtsova NA, Novikova EG. Errors of magnetic resonance imaging in the diagnosis of cervical and endometrial cancer. Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2013;(3):71–76.

12. Rubtsova NA, Novikova EG, Sinitsyn VE, Vostrov AN, Stepanov SO. Endometrial cancer: Preoperative staging. The informative value of ultrasound study versus magnetic resonance imaging. Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2012;(4):33–41. (in Russian).

13. Zandrino F, La Paglia E, Musante F. Magnetic resonance imaging in local staging of endometrial carcinoma: diagnostic performance, pitfalls, and literature review. Tumori. 2010 Aug;96(4):601–608.

14. Yahata T, Aoki Y, Tanaka K. Prediction of myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging, transvaginal ultrasonography, and gross visual inspection. Eur J Gynaecol Oncol. 2007;28(3):193–195.

15. Padhani DM, Padhani AR, Collins DJ. Technology insight: water diffusion MRI – a potential new biomarker of response to cancer therapy. Nat Clin Pract Oncol. 2008 Apr;5(4):220–233. <https://doi.org/10.1038/ncponc1073>

16. Heunser T-A, Kuemmel S, Koeninger A, Hamami ME, Hahn S, Quinsten A, et al. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) compared to FDG PET/CT for whole-body breast cancer staging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Jun;37(6):1077–1086.

<https://doi.org/10.1007/s00259-010-1399-z>

17. Ikeda Y, Saku M, Kishihara F, Maehara Y. Effective follow-up for recurrence or a second primary cancer in patients with early gastric cancer. Br J Surg. 2005 Feb;92(2):235–239.

<https://doi.org/10.1002/bjs.4758>

18. Wu C-W, Lo S-S, Chen J-H, Hsieh M-C, Li AFY, Lui W-Y. Multiple primary cancers in patients with gastric cancer. Hepatogastroenterology. 2006 Jun;53(69):463–467.

19. Safonova MA, Diomidova VN. Comprehensive radiation diagnosis of tumor lesion of pelvic organs in synchronous polyneoplasia. Current trends in the development of science and technology. 2015;(6-4):88–90. (in Russian).

20. Kutalia PZ, Selchuk VYu, Payanidi YuG, Zhordania KI, Shelepova VM, Zakharova TI. Ovarian malignancies and polyneoplasias: clinical presentation, diagnosis, mechanisms of development, prognosis. Tumors of Female Reproductive System. 2011;(1):80–85. (in Russian).

<https://doi.org/10.17650/1994-4098-2011-0-1-80-85>

21. Zhuk EG, Kosenko IA, Dudarev VS, Karman AV, Vasilevsky AP, Shimanets SV. Determining the sequence of integrated radiation diagnostic methods in assessing the prevalence of endometrial

cancer. In: Topical issues of diagnosis and treatment of malignant neoplasms: collection of scientific works REP. scientific-practical Conf., dedicated. 40th anniversary of the conf. oncologies. Under the General editorship of A.V. Prokhorov. Minsk: Belarusian state medical University, 2014, 30–31 p. (in Russian).

22. Kaprin AD, Galkin VN, Zhavoronkov LP, Ivanov VK, Ivanov SA, Romanko YuS. Synthesis of fundamental and applied research-the basis for ensuring a high level of scientific results

and their implementation in medical practice. Radiation and risk. 2017;26(2):26–40.

<https://doi.org/10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40>.

Petsuksiril J, Jaishuen A, Pattaranutaporn P, Chansilpa Y. Advanced imaging applications for locally advanced cervical cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(5):1713–1718.

<https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.5.1713>

#### Информация об авторах:

Диомидова Валентина Николаевна\* – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова» г. Чебоксары, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>, SPIN: 7628-8435, ResearcherID: E-4076-2018, ScopusID: 56195523600

Сафонова Марина Анатольевна – заведующая отделением рентгенодиагностики, АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, г. Чебоксары, Российская Федерация, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова», г. Чебоксары, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8578-6449>

Захарова Оксана Владимировна – к.м.н., врач акушер-гинеколог Университетской клинической больницы № 2, ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3728-963X>

Дмитриева Анастасия Николаевна – врач рентгенолог отделения рентгенодиагностики, АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, г. Чебоксары, Российская Федерация, аспирантка кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова» г. Чебоксары, Российская Федерация. SPIN: 3470-8585, AuthorID: 1072559

Ефимова Оксана Алексеевна – врач рентгенолог отделения рентгенодиагностики, АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, г. Чебоксары, Российская Федерация, аспирантка кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова», г. Чебоксары, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0624-4992>, SPIN: 6765-5784, AuthorID: 930191

#### Information about authors:

Valentina N. Diomidova\* – Dr. Sci. (Med.), professor, head of internal medicine department with a course of radiation diagnostics Chuvash State University named after I.N.Ulyanov, Cheboksary, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>, SPIN: 7628-8435, ResearcherID: E-4076-2018, ScopusID: 56195523600

Marina A. Safonova – head of X-ray diagnostics department, Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russian Federation, assistant of internal medicine department with a course of radiation diagnostics, Chuvash State University named after I.N.Ulyanov, Cheboksary, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8578-6449>

Oksana V. Zacharova – Cand. Sci. (Med.), obstetrician-gynecologist at the University clinical hospital № 2, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3728-963X>

Anastasia N. Dmitrieva – radiologist at the x-ray diagnostics Department, Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russian Federation, PhD student of the Department of obstetrics and gynecology, Chuvash State University named after I.N.Ulyanov, Cheboksary, Russian Federation. SPIN: 3470-8585, AuthorID: 1072559

Oksana A. Efimova – radiologist at the X-ray diagnostics department, Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russian Federation, PhD student at the obstetrics and gynecology department Chuvash State University named after I.N.Ulyanov, Cheboksary, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0624-4992>, SPIN: 6765-5784, AuthorID: 930191



## ОПТИМАЛЬНАЯ ТЕХНИКА РЕКОНСТРУКЦИИ СОННОЙ АРТЕРИИ ПРИ ЕЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ

В.В.Ахметов<sup>1\*</sup>, В.И.Дунаева<sup>1</sup>, Ф.А.Врыганов<sup>1</sup>, С.В.Ордынец<sup>1,2</sup>, И.П.Дуданов<sup>1,2</sup>

1. ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», 185910, Российская Федерация, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33
2. СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», 191014, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56

### Резюме

**Цель исследования.** Сравнить результаты различных методик выполнения классической КЭАЭ у больных с ишемическим инсультом.

**Материалы и методы.** В ретроспективном исследовании мы собрали данные по 1242 пациентам, которым была выполнена КЭАЭ в период с января 2011 г. по декабрь 2019 г. КЭАЭ с использованием заплатки для закрытия артериотомического отверстия выполнена в 239 случаях. В 1003 — закрытие артериотомического отверстия осуществлялось первичным швом. Использовали 3 методики закрытия артериотомии с применением заплатки и три методики обвивного шва. Мужчин было 848, женщин 394. Средний возраст составил 63,16 года. Все больные были симптомными. У 49,2% пациентов было преходящее нарушение мозгового кровообращения (ТИА), ишемический инсульт перенесли 50,8% больных. У всех пациентов имелся стеноз сонной артерии. После операции у 5 (0,4%) пациентов развился ишемический инсульт, у 1 (0,08%) — повреждение n.hypoglossus, у 3 (0,24%) — послеоперационная гематома. При выполнении КЭАЭ использование внутрипросветного шунта не потребовалось. Всем больным после операции выполнялось дуплексное исследование через 1, 3, 6, 12 месяцев. Далее — каждый год. Пристально оценивалась область реконструкции: состояние геометрии артерии в дистальной и проксимальных частях артериотомии, особенности кровотока по артерии, наличие и степень нарастания неоптимальности. Развитие рестеноза сравнивались между группами в течение 36 месяцев наблюдения.

**Результаты.** При оценке геометрических изменений в группе с наложением заплатки отмечено, что наихудшие результаты получены при использовании методики с П-образным фиксирующим швом на дистальную часть заплатки и применением широкой заплатки. При применении узкой заплатки геометрические изменения по ширине наименьшие. Основной причиной частых геометрических изменений в дистальной части заплатки явилось подворачивание заплатки внутрь артерии с образованием дубликатуры. Применение модифицированной методики закрытия артериотомии заплаткой позволило сократить количество искажений в зоне операции, избежать образования стенозов артерии в месте наложения заплатки, предотвратить изменения геометрии бифуркации внутренней сонной артерии. Наилучшие результаты при наложении первичного краевого шва получены при методике закрытия артериотомии встречным краевым швом с прецизионным контролем наложения. Применение П-образного шва по краям артериотомии позволило избежать деформаций в этом месте. Контроль вкола иглы за счет расправления и подъема края стенки обеспечило отсутствие деформаций шва.

**Заключение.** Техника закрытия после КЭАЭ влияет на гемодинамический профиль. Использование заплатки для закрытия артериотомии приводит к изменению нативной геометрии бифуркации сонной артерии, приводит к развитию рестенозов в большей степени, чем при использовании обвивного шва. При выполнении обвивного шва необходимо использовать прецизионную технику самого шва. Линейный прецизионный шов остается методом выбора ушивания артериотомии.

### Ключевые слова:

хирургическая техника, сонные артерии, стеноз сонной артерии, цереброваскулярное кровообращение, техника эндартерэктомии, обвивной шов.

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Ахметов В.В., Дунаева В.И., Врыганов Ф.А., Ордынец С.В., Дуданов И.П. Оптимальная техника реконструкции сонной артерии при ее атеросклеротическом поражении. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(4): 62–78. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-6>

### Для корреспонденции

Ахметов Владимир Вениаминович – к.м.н., докторант кафедры общей и факультетской хирургии, врач отделения сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Российская Федерация.

Адрес: 185910, Российская Федерация, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33

E-mail: avv60@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7625-9156>

SPIN: 7141-1401, AuthorID: 940347

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

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

Получено 07.08.2020, Рецензия (1) 18.09.2020, Рецензия (2) 03.10.2020, Принята к печати 21.12.2020

## OPTIMUM TECHNIQUE OF CAROTID ARTERY RECONSTRUCTION IN HER ATHEROSCLEROTIC LESION

V.V.Akhmetov<sup>1\*</sup>, V.I.Dunayeva<sup>1</sup>, F.A.Vryganov<sup>1</sup>, S.V.Ordynets<sup>1,2</sup>, I.P.Dudanov<sup>1,2</sup>

1. Petrozavodsk state University,  
33 Lenin ave., Petrozavodsk, 185910, Russian Federation
2. City Mariinsky hospital,  
56 Liteyny ave., Saint Petersburg, 191014, Russian Federation

### Abstract

**Purpose of the study.** Was to compare the early and long-term results of different variants of the classical KEAE.

**Materials and methods.** In a retrospective study, we collected data on 1.242 patients who transferred KEA from January 2011 to December 2019, using a patch was performed in 239 cases in 1003 — primary suture closure. We used 3 methods of arteriotomy closure with the use of a patch. There were 848 men and 394 women, the average age was 63.16 years, all of them were symptomatic. Most patients had a transient disorder (49.2%) or ischemic stroke (50.8%). All patients had significant (moderate to severe) carotid stenosis. After the operation 5 (0.4%) patients had ischemic stroke, 1 (0.08%) had n. hypo-glossus damage, 3 (0.24%) had postoperative hematoma. The usual endarterectomy was performed without a shunt in all cases. All arteriotomies were mostly open. Early and late results of this procedure with a period of observation of at least 36 months were analyzed: technical aspects of arteriotomy, features of restoration of the integrity of the vessel, changes in the "geometry" of the vessel, the use of zaplat. We studied the state of hemodynamics and complications in the early (30 days) and late postoperative period, the development of restenosis was compared between groups during the 36 months of observation.

**Results.** When assessing the geometrical changes in the group with the patching, it was noted that the worst results were obtained using the technique with a U-shaped fixation suture on the distal part of the patch and the use of a wide patch. When using a narrow patch geometric changes in the width of the patch are the smallest. The main reason of the frequent geometrical changes in the distal part of the patch was the patch wrapping inside the artery with the formation of a duplicate. The application of the modified technique of patch closure allowed to reduce the number of distortions in the operation area, to avoid the formation of artery stenoses in the place of patch imposition, to prevent changes in the bifurcation geometry of the internal carotid artery. The best results in the application of the primary edge suture were obtained by the method of closing the arteriotomy with the counter edge suture with the precision control of the application. The application of the U-shaped suture along the edges of the arteriotomy allowed avoiding deformations in this place. Control of needle injection by means of straightening and lifting of the wall edge ensured absence of deformations in the suture.

**Conclusions.** The post-CEAE closure technique affects the hemodynamic profile. Sewing patching does not seem to create favorable flow dynamics. Consideration should be given to the elective use of the patch to improve disturbed flows. However, the linear precision suture remains the method of choice for suturing the arteriotomy.

### Keywords:

endarterectomy technique, carotid arteries, cerebrovascular blood circulation, cause of stenosis re-currence.

### For citation

Akhmetov V.V., Dunayeva V.I., Vryganov F.A., Ordynets S.V., Dudanov I.P. Optimum technique of carotid artery reconstruction in her atherosclerotic lesion. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(4): 62-78. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-6>

### For correspondence

Vladimir V. Akhmetov – Cand. Sci. (Med.), doctoral student of the department of general and faculty surgery, doctor of the department of vascular surgery, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation.  
Address: 33 Lenin ave., Petrozavodsk, 185910, Russian Federation  
E-mail: [avv60@mail.ru](mailto:avv60@mail.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7625-9156>  
SPIN: 7141-1401, AuthorID: 940347

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

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

Основной причиной ишемического поражения головного мозга является распад атеросклеротической бляшки в области бифуркации сонной артерии или развитие гемодинамически значимого стеноза в ней. Каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) является самым эффективным методом профилактики развития ОНМК или улучшения кровоснабжения головного мозга. В мире накоплен огромный опыт лечения ишемии головного мозга методом КЭАЭ [1–4]. Несмотря на, казалось бы, отработанную технику закрытия артериотомического отверстия после удаления бляшки [5], какой метод является предпочтительным все еще остается предметом дебатов [6, 7].

Послеоперационный период часто связан с гиперплазией неоинтимы [8] или прогрессированием атеросклероза в зоне артериальных реконструкций [9], что связано с воспалительным процессом за счет инородных материалов при сосудистой реконструкции [10]. Простой обвивной шов (первичное закрытие) — самый простой способ закрыть артериотомию, но он может приводить к уменьшению диаметра артерии и повышению «жесткости» структуры. Поэтому для снижения числа рестенозов, развития инсульта рядом авторов рекомендуется рутинное использование заплаты [11, 12]. Ангиопластика снижает риск послеоперационных осложнений, приводит к увеличению диаметра сонной артерии, значительно снижает рестеноз сосудов и частоту окклюзии [13], особенно у женщин [14].

Согласно статистическому исследованию Mannheim и др. [10], 2-летний рестеноз составляет 97,6% при заплатной ангиопластике против 90,9% при закрытии

первичным швом. Тем не менее, общая смертность или заболеваемость одинаковы для всех способов закрытия артериотомии [11–14]. Поэтому использование заплат сегодня выборочно ориентировано только на пациентов с очень маленькими (<4 мм) или сильно суженными и извилистыми сосудами [7, 12]. Согласно всем этим исследованиям, случаи с первичным швом имели лучшие гемодинамические параметры по сравнению с закрытием артериотомии заплатой.

Основная цель операции при стенозирующем поражении сонной артерии — убрать субстрат редукции мозгового кровотока, источника дистальной эмболизации, восстановить адекватную перфузию головного мозга нормализацией кровотока по артерии. Удаление бляшки должно быть максимально полным с минимальной травмой артерии и сохранением нативной геометрии бифуркации.

У больных с ишемией головного мозга имеется распространенное поражение бифуркации сонной артерии. Атеросклеротическая бляшка «начинается» в ОСА с распространением на ампулу и устье ВСА, также с поражением устья НСА. При таком поражении эверсионная КЭАЭ не дает полного и гарантированного удаления бляшки [14]. Для удаления бляшки из ОСА и НСА необходимо продлевать разрез в проксимальном направлении ОСА и, в последующем, выполнять ангиопластику низведенной частью ВСА. Ушивание такой артериотомии часто сопряжено с определенными техническими сложностями и, строго говоря, уже не является эверсионной эндартерэктомией [15, 16]. Поэтому такую методику мы применяем крайне редко. При ее выполнении техника не отличается от



Рис. 1. Схема наложения шва по первой методике.

Fig. 1. Scheme of suturing according to the first method.

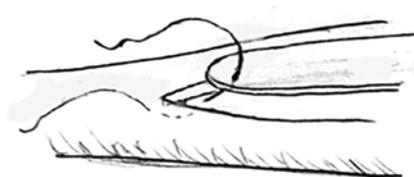


Рис. 2. Схема наложения шва по второй методике.

Fig. 2. Scheme of suturing according to the second method.

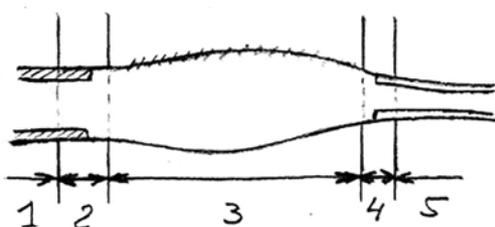


Рис. 3. Области интереса при оценке эффективности КЭАЭ.

Fig. 3. The area of interest when evaluating the efficiency of the CEAE.

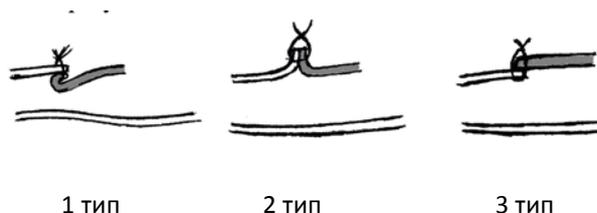


Рис. 4. Типы сочленения артерия-заплата.

Fig. 4. Types of artery-patch articulation.

общепринятой. При распространенном поражении бифуркации сонной артерии больше показана классическая каротидная эндартерэктомия с закрытием артериотомии заплатой или обвивным швом [15]. Разработке оптимальной техники при таких операциях и посвящена эта работа.

**Цель исследования:** сравнить результаты различных методик выполнения классической КЭАЭ у больных с ишемическим инсультом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективном исследовании мы собрали данные по 1242 пациентам, перенесшим КЭАЭ в период с января 2011 г. по декабрь 2019 г. Операция использованием заплаты выполнена в 239 случаях, в 1003 — применялся обвивной шов.

На ранних этапах нашей работы отработка различных методик проходила на меньшем количестве больных. После получения промежуточных и окончательных результатов на малочисленных группах «отработки методики», наилучшую методику применяли к большой группе больных. Методики динамического наблюдения оставались исходными.

Было 848 мужчин и 394 женщины, средний возраст составил 63,16 года, все больные были симптомными, ранее перенесли эпизод ишемии головного мозга. У 49,2% пациентов было преходящее нарушение мозгового кровообращения, у 50,8% ишемический инсульт. У всех пациентов имелся стеноз сонной артерии. После операции у 5 (0,4%) пациентов развился ишемический инсульт, у 1 (0,08%) — повреждение п.

hypoglossus, у 3 (0,24%) — послеоперационная гематома. Применение шунта при выполнении КЭАЭ не потребовалось.

Всем больным после операции выполнялось дуплексное исследование через 1, 3, 6, 12 месяцев. Далее каждый год.

Первую группу больных составили больные, у которых при закрытии артериотомии использовалась заплата. В качестве материала для заплаты использовалась заплата фирмы Gore-Tex.

Использовали 3 методики закрытия артериотомии с применением заплаты.

**Первая методика.** На концы заплаты сначала накладывали П-образный фиксирующий шов с последующим обвивным швом по длиннику заплаты. Схематически данная методика представлена на рисунке 13. Ширина заплаты от 7 до 11 мм. Соотношение длины заплаты к ее ширине —  $1/2-1/4$ . Такая методика применена у 41 больного.

**Вторая методика:** на концы заплаты сначала накладывали простой фиксирующий шов с последующим обвивным швом по длиннику заплаты. Схематически данная методика представлена на рисунке 14. Ширина заплаты 5–7 мм. Соотношение длины заплаты к ее ширине — больше, чем  $1/3$ . Такая методика применена у 39 больных.

**Третья методика:** на боковую поверхность заплаты, не доходя 3–4 мм до дистальной части заплаты, накладывали простой фиксирующий шов с последующим обвивным швом по длиннику заплаты. Ширина заплаты 5 мм. Соотношение длины заплаты к ее



Рис. 5. Схема наложения швов на края артериотомии по первой методике.

Fig. 5. Scheme of suturing the edges of arteriotomy according by the first method.



Рис. 6. Схема наложение швов на края артериотомии по второй методике.

Fig. 6. Scheme of suturing the edges of arteriotomy by the second method.

ширине — как при второй методике. Такая методика применена у 16 больных.

В качестве метода контроля использовалось дуплексное ультразвуковое исследование. Дуплекс проводили на аппарате фирмы Siemens, Sonoline Omnia используя мультисекторный датчик 3,5–7 МГц. Исследование выполняли до операции, а также через 1, 3, 6, 12 месяцев после операции, далее — каждый год.

Выделили 5 областей интереса при визуализации места операции. Схематически эти области представлены на рисунке 3.

1 — ОСА на протяжении 5 мм до проксимальной части заплаты,

2 — область проксимальной части заплаты,

3 — область заплаты на протяжении,

4 — область дистальной части заплаты,

5 — ВСА на протяжении 3–5 мм за дистальной частью заплаты.

При визуализации оценивали: толщину комплекса медиа-интима (КМИ) в 1 и 5 областях, толщину неинтимы в месте удаления бляшки, геометрию сочленения заплаты с артерией в 2 и 4 областях, степень стеноза, соотношение диаметров ОСА и диаметра в средней части заплаты, изменение диаметра в месте наложения заплаты от нативного диаметра артерии.

Выделили 3 типа сочленения заплаты с артерией во 2 и 4 областях с различной геометрией расположения краев стенки сосуда и заплаты. Первый тип — подворачивание заплаты с образованием «дубликатуры» заплатой. Второй тип — равномерное сочленение по типу буквы «Л», третий тип — нахлест заплаты на артерию. Схематически типы сочленения представлены на рисунке 4.

При динамическом дуплексном исследовании пристально оценивалась область реконструкции: состояние геометрии артерии в дистальной и проксимальных частях артериотомии, особенности кровотока по артерии, наличие и степень нарастания неинтимы. Развитие рестеноза сравнивались между группами в течение 36 месяцев наблюдения.

Вторую группу больных составили больные, у которых при закрытии артериотомии использовался обвивной шов.

Использовали три методики выполнения обвивного шва.

*Первая методика* — поперечный фиксирующий шов на края отверстия с последующим «растягиванием» его по длиннику за фиксирующие нити и обвивной встречный шов на протяжении. На рисунке 5 схематически представлена методика выполнения обвивного шва по первой методике, использована в выполнении 11 операций.

*Вторая методика* — П-образный фиксирующий

шов на края артериотомии, расстояние между вколами не более 1–1,5 мм с последующим растягиванием его по длиннику за нити и обвивной встречный шов на протяжении, использована в 16 операциях.

На рисунке 6 схематически представлена методика выполнения обвивного шва по второй методике.

*Третья методика* — П-образный фиксирующий шов на края артериотомии, расстояние между вколами не более 1 на ВСА и до 1,5 мм на ОСА. Обвивной шов с обязательным подъемом вверх края стенки, вкол иглы на расстоянии не более 1,0 мм от края стенки на ВСА и до 1,5 мм на ОСА, — методика использована в выполнении 29 вмешательств.

Качество шва оценивали визуально во время операции и по данным дуплексного ультразвукового исследования после вмешательства по методике, описанной выше для больных с закрытием артериотомии заплатой.

По степени уменьшения диаметра артерии после закрытия артериотомии обвивным швом выделили следующие группы: 1 степень — без изменения диаметра артерии; 2 степень — уменьшение диаметра на 1 мм; 3 степень — уменьшение диаметра на 2 мм; 4 степень — уменьшение диаметра на 3 мм и более.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Группа больных с использованием заплаты для закрытия артериотомии.

В таблице 1 представлена толщина комплекса медиа-интима (КМИ) в 1 и 5 областях.

У большинства больных операция не отразилась на состоянии артериальной стенки. Отсутствие увеличения КМИ до и после операции говорит о правильности данного утверждения. У 30% больных

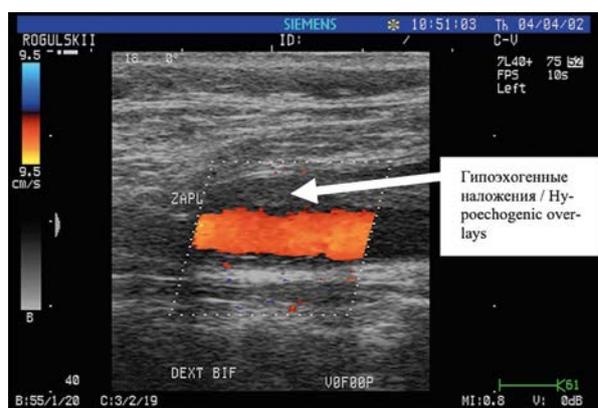


Рис. 7. Образование гипоэхогенных наложений в области «карманов» широкой заплаты по длиннику.

Fig. 7. The formation of hypoechoic overlays in the "pockets" of a wide patch along the spine.

артериальная стенка отреагировала на оперативное вмешательство. Увеличение КМИ, в основном, было отмечено в области операции. Особенно это увеличение отмечено в месте расположения сосудистых зажимов. Вполне объяснимое и прогнозируемая реакция сосудистой стенки.

В среднем у 13% больных отмечено значительное увеличение КМИ. У этих больных такая реакция связана с прогрессированием атеросклеротического процесса, как в самой зоне операции, так и в других артериальных бассейнах. У них клинически отмечено сокращение дистанции перемежающейся хромоты или увеличение процента стеноза в общих бедренных артериях. Больные с подобной реакцией требовали коррекции консервативной терапии и назначения вазоактивных препаратов после операции (плавикс).

В таблице 2 представлена толщина неоинтимы в месте удаления бляшки.

Как видно из таблицы 2, у большинства больных в послеоперационном периоде в месте удале-

ния бляшки образовывалась нормальной толщины неоинтима без тенденции к ее увеличению за время наблюдения.

В среднем у 30% больных во всех группах отмечено образование неоинтимы до 2,5 мм в первые месяцы после операции. У большинства больных за время наблюдения толщина неоинтимы пришла к нормальным показателям. У ряда больных потребовалась коррекция терапии, назначение вазоактивных препаратов. После проведения терапии толщина неоинтимы пришла в норму. У всех больных с подобной местной реакцией имелось увеличение диаметра в зоне заплаты по отношению к диаметру ОСА.

У ряда больных имелось значительное увеличение толщины неоинтимы в области расположения заплаты. В 1 группе самое большое количество больных имели такую реакцию, наименьшее количество больных было в 3 группе. Практически у всех больных 1 группы с подобной реакцией имелась широкая и короткая заплатка, которая образовывала «карманы» по

**Таблица 1. Толщина комплекса медиа-интима в 1 и 5 областях зоны реконструкции**  
**Table 1. thickness of the media - intima complex in 1 and 5 regions of the reconstruction zone**

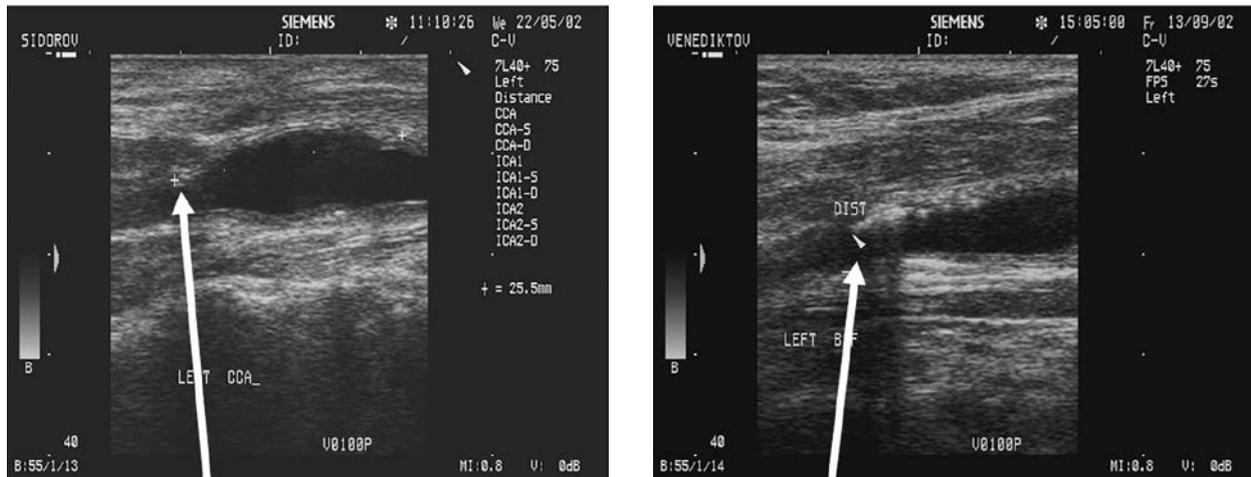
Показатели Indicators	1 группа / the 1 <sup>st</sup> group	2 группа / the 2 <sup>nd</sup> group	3 группа / the 3 <sup>rd</sup> group	
Комплекс медиа-интима в 1 и 5 областях / media - intima complex in 1 and 5 regions	< 1,5 мм / <1.5 mm	23 (56,1%)	23 (58,9%)	10 (62,3%)
	1,5 – 2,5	12 (29,3%)	11 (28,3%)	5 (34,6%)
	> 2,5 мм / >2.5 mm	6 (14,6%)	5 (12,8%)	1 (3,1%)

**Таблица 2. Толщина неоинтимы в области удаления бляшки**  
**Table 2. The thickness of neointima in the removal of plaque**

Показатели Indicators	1 группа / the 1 <sup>st</sup> group	2 группа / the 2 <sup>nd</sup> group	3 группа / the 3 <sup>rd</sup> group	
Толщина неоинтимы в 3 области / Neointima thickness in the 3 <sup>rd</sup> area	< 1,5 мм / < 1.5 mm	19 (46,2%)	22 (56,4%)	10 (62,3%)
	1,5 – 2,5	11 (26,8%)	12 (30,7%)	5 (31,25%)
	> 2,5 мм / > 2.5 mm	11 (26,6%)	5 (12,8%)	1 (6,25%)

**Таблица 3. Варианты сочленения заплаты и артерии**  
**Table 3. Options articulation patches and arteries**

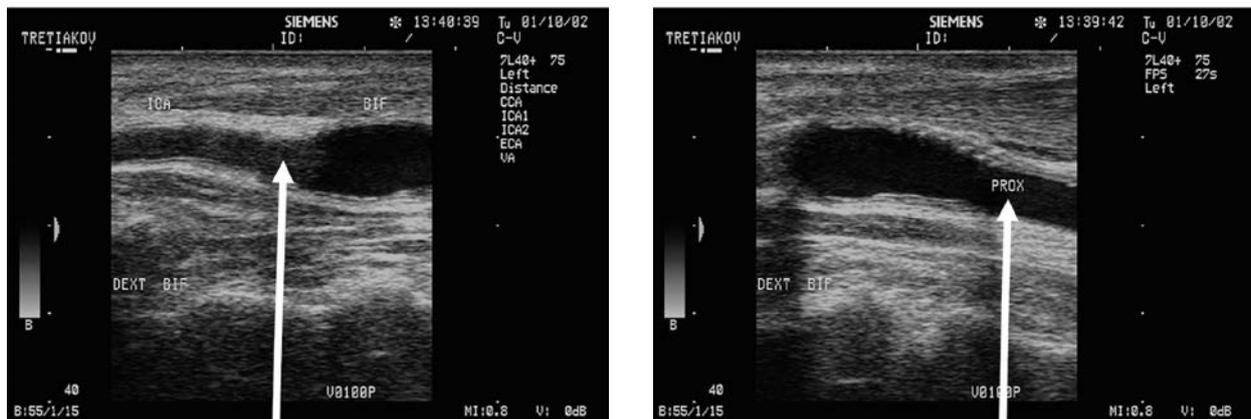
Показатели Indicators	1 группа / the 1 <sup>st</sup> group	2 группа / the 2 <sup>nd</sup> group	3 группа / the 3 <sup>rd</sup> group	
Сочленение заплаты и артерии в 4 области / Patch and artery articulation in the 4 <sup>th</sup> area	1 тип / type 1	19 (46,3%)	0	0
	2 тип / type 2	22 (53,7%)	17 (43,6%)	5 (31,2%)
	3 тип / type 3	0	22 (56,4%)	11 (68,8%)



*«Подворачивание» заплата в дистальной части артериотомии с образованием стеноза / "Twisting" of the patch in the distal part of the arteriotomy with the formation of stenosis*

Рис. 8. Сочленение заплата и артерии по 1 типу при 1-й методике наложения шва.

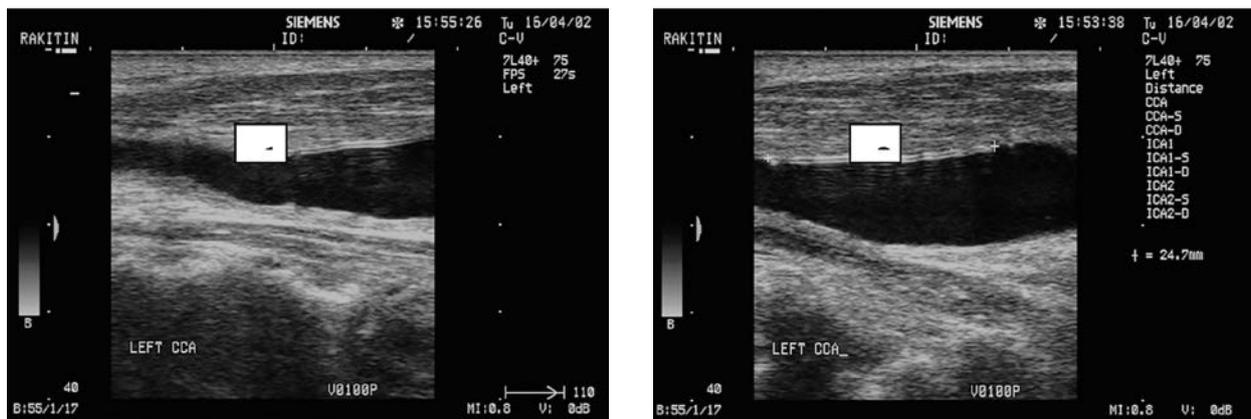
Fig. 8. Junction of the patch and artery by type 1 with the 1st suture technique.



*«Наплыв» заплата на артерию в дистальной и проксимальной части артериотомии. Отсутствие стенозов в этих областях / "Influx" of the patch on the artery in the distal and proximal parts of the arteriotomy. The absence of stenosis in these areas*

Рис. 9. Сочленение артерии и заплата по 3 типу при использовании 2-й методики наложения заплата.

Fig. 9. articulation of the artery and patch type 3 in the 2nd method of applying the patch.



*Отсутствие стеноза в дистальной части артериотомии при второй методике наложения заплата: 1 - дистальная область артериотомии; 2 - заплата из протеза Gore-Tex / Absence of stenosis in the distal part of the arteriotomy during the second method of patching: 1 - distal area of the arteriotomy; 2 - patch from the Gore-Tex prosthesis*

Рис. 10. Дуплексное исследование места реконструкции по второй методике.

Fig. 10. Duplex study of the reconstruction site due to the second method.

длинные заплатки. В этих областях и образовывалась толстая неоинтима, часто, с рыхлыми гипоехогенными наложениями, представленная на рисунке 7.

В таблице 3 представлены варианты сочленения заплатки и артерии в 4 области.

Использование П-образного фиксирующего шва на краю заплатки отразилось и на соответствующей геометрии сочленения артерии и заплатки. При применении такого фиксирующего шва имелись типы сочленения или первого, или второго типа. Не отмечено «наплывов» заплатки на стенку артерии.

При применении простого фиксирующего шва не отмечено образования сочленений по 1 типу. Имелось сочленение по 2 или 3 типу. Приблизительно такая же картина распределения сочленений в 3 группе. На рисунке 8 представлена ультразвуковая картина при использовании первой методики наложения шва.

На рисунке 9 представлена ультразвуковая картина при использовании 2-й методики наложения заплатки.

В таблице 4 представлена степень стеноза в 4 области.

У всех больных 1 группы выявлены стенозы в области дистальной части заплатки. Основная масса больных имела стенозы до 50%, но у 22% отмечены стенозы до 60%. У этих 9 больных 1 группы имелось неблагоприятное сочетание ряда факторов, которые и привели к большому геометрическому стенозу: использовалась заплатка из толстого протеза Gore-Tex и дистальная часть заплатки располагалась за окончанием ампулы ВСА, на самой ВСА.

У больных 2 и 3 групп имелись, в основном, малые стенозы в дистальной части заплатки. У больных со стенозами в 30–50% применялась заплатка из «толстого» протеза, что и привело к таким результатам. На рис. 10 представлена ультразвуковая картина реконструкции после КЭАЭ с закрытием заплатой из протеза Gore-Tex по второй методике.

В таблице 5 представлено соотношение диаметров ОСА и диаметра артерии в средней части заплатки.

При оценке геометрических изменений после наложения заплатки отмечено, что наибольшее увеличение диаметра зоны реконструкции к ОСА имелось в 1 группе. При применении узкой заплатки геометрические изменения по ширине наименьшие.

#### Группа больных с использованием обвивного шва

В следующих таблицах представлены данные визуальной оценки области артериотомии при различных методах обвивного шва (таблицы 6, 7, 8).

В дальнейшем были проанализированы отдаленные результаты 76 реконструкций за 2016 г. (наблюдение 48 мес.). Использовалась третья методика обвивного шва (таблица 9).

### ОБСУЖДЕНИЕ

#### Для больных с использованием заплатки

При сравнении различных методик выполнения КЭАЭ с закрытием артериотомии заплатой наилучшие результаты получены при использовании методики

**Таблица 4. Степень стеноза в 4 области**  
**Table 4. The level of stenosis in the 4<sup>th</sup> area**

Показатели Indicators	1 группа / the 1 <sup>st</sup> group	2 группа / the 2 <sup>nd</sup> group	3 группа / the 3 <sup>rd</sup> group
0 – 30%	11 (26,8%)	33 (84,6%)	15 (93,7%)
Степень стеноза в 4 области / The level of stenosis in the 4 <sup>th</sup> area			
31 – 50%	21 (51,2%)	6 (15,4%)	1 (6,3%)
50 – 60%	9 (22,0%)	0	0

**Таблица 5. Соотношение диаметров ОСА и ВСА в средней трети заплатки**  
**Table 5. Ratio of CCA and ICA diameters in the middle third of the patch**

Показатели Indicators	1 группа / the 1 <sup>st</sup> group	2 группа / the 2 <sup>nd</sup> group	3 группа / the 3 <sup>rd</sup> group
Соотношение 1 к 1 / 1 to 1 ratio	1 (2,4%)	27 (69,2%)	14 (87,4%)
Отношение диаметра ОСА к диаметру в с/3 заплатки / Ratio of CCA diameter in the middle third of the patch			
От 1/1 до 1,5 / from 1/1 up to 1,5	14 (34,2%)	12 (30,8%)	2 (12,6%)
Больше 1,5 / more than 1,5	26 (63,4%)	0	0

**Таблица 6. Изменение диаметра артерии в 2, 3, 4 областях при использовании первой методики**  
**Table 6. The diameter changes of the artery in 2, 3, 4 areas during the first method**

Изменение диаметра артерии / The artery diameter changes	2 область / 2 <sup>nd</sup> area	3 область / 3 <sup>rd</sup> area	4 область / 4 <sup>th</sup> area
1 степень – нет изменений / 1 <sup>st</sup> stage – no changes	0	0	0
2 степень – уменьшение диаметра на 1 мм / 2 <sup>nd</sup> stage – decreased diameter for 1mm	0	3	0
3 степень – уменьшение диаметра на 2 мм / 3 <sup>rd</sup> stage – decreased diameter for 2mm	3	8	7
4 степень – уменьшение диаметра на 3 мм / 4 <sup>th</sup> stage – decreased diameter for 3mm	8	0	4
Всего / Total	11	11	11 (21,6%)

**Таблица 7. Изменение диаметра артерии в 2, 3, 4 областях при использовании второй методики**  
**Table 7. The diameter changes of the artery in 2, 3, 4 areas during the second method**

Изменение диаметра артерии / The artery diameter changes	2 область / 2 <sup>nd</sup> area	3 область / 3 <sup>rd</sup> area	4 область / 4 <sup>th</sup> area
1 степень – нет изменений / 1 <sup>st</sup> stage – no changes	5	2	11
2 степень – уменьшение диаметра на 1 мм / 2 <sup>nd</sup> stage – decreased diameter for 1mm	6	8	3
3 степень – уменьшение диаметра на 2 мм / 3 <sup>rd</sup> stage – decreased diameter for 2mm	4	6	2
4 степень – уменьшение диаметра на 3 мм / 4 <sup>th</sup> stage – decreased diameter for 3mm	1	0	0
Всего / Total	16	16	16

**Таблица 8. Изменение диаметра артерии в 2, 3, 4 областях при использовании третьей методики**  
**Table 8. The diameter changes of the artery in 2, 3, 4 areas during the third method**

Изменение диаметра артерии / The artery diameter changes	2 область / 2 <sup>nd</sup> area	3 область / 3 <sup>rd</sup> area	4 область / 4 <sup>th</sup> area
1 степень – нет изменений / 1 <sup>st</sup> stage – no changes	11	22	18
2 степень – уменьшение диаметра на 1 мм / 2 <sup>nd</sup> stage – decreased diameter for 1mm	14	5	10
3 степень – уменьшение диаметра на 2 мм / 3 <sup>rd</sup> stage – decreased diameter for 2mm	4	2	1
4 степень – уменьшение диаметра на 3 мм / 4 <sup>th</sup> stage – decreased diameter for 3mm	0	0	0
Всего / Total	29	29	29

**Таблица 9. Изменение диаметра артерии в 2, 3, 4 областях за 2016 г. (n=76)**  
**Table 9. changes in artery diameter in 2,3,4 areas in 2016 (n=76)**

Изменение диаметра артерии / The artery diameter changes	2 область / 2 <sup>nd</sup> area	3 область / 3 <sup>rd</sup> area	4 область / 4 <sup>th</sup> area
1 степень – нет изменений / 1 <sup>st</sup> stage – no changes	57 (75%)	70 (92%)	57 (75%)
2 степень – уменьшение диаметра на 1 мм / 2 <sup>nd</sup> stage – decreased diameter for 1mm	16 (21%)	6 (8%)	19 (25%)
3 степень – уменьшение диаметра на 2 мм / 3 <sup>rd</sup> stage – decreased diameter for 2mm	3 (4%)	0	0
4 степень – уменьшение диаметра на 3 мм / 4 <sup>th</sup> stage – decreased diameter for 3mm	0	0	0
Всего / Total	76	76	76

с П-образным фиксирующим швом на дистальную часть заплата и применением широкой заплата (первая методика). Основной причиной частых геометрических изменений в дистальной части заплата явилось подворачивание заплата внутрь артерии с образованием дубликатуры. Такой стеноз является технической особенностью данной методики. Избежать образования большого стеноза в дистальной части заплата позволило изменение техники операции. Широкая и короткая заплата создавала дополнительные расширения по длиннику заплата, «выпячивания», в которых отсутствовал ламинарный кровоток. Все это создавало условия для отложения в них фибрина и тромботических масс. Только изменением геометрических параметров заплата удалось избежать подобной картины после операции.

Неудовлетворенность полученными результатами после операций по 1 методике, возникновение большого количества «геометрических» искажений, больших стенозов артерии в зоне операции заставили искать другую технику закрытия артериотомии заплатами.

Применение 2 и 3 методики закрытия артериотомии заплатами позволило значительно сократить количество геометрических искажений в зоне операции, избежать образования стенозов артерии в месте наложения заплата, предотвратить изменение гео-



Рис. 11. Схема образования «дубликатуры» стенки на краю артериотомии при использовании второй методики ушивания.

Fig. 11. Diagram of the formation of a "duplicate" wall at the edge of the arteriotomy in the second method of suturing.

метрии бифуркации сонной артерии и геометрии внутренней сонной артерии.

При сравнении 2 и 3 методики следует отметить их большое сходство. При использовании 3 методики, для достижения хорошего результата, требуется хорошая пространственная ориентация у хирурга и слаженная работа хирурга и ассистента. При наложении бокового фиксирующего шва очень важно правильно определить длину заплата от места фиксации до окончания артериотомии. При малом вылете заплата возникают грубые деформации артерии в дистальной части заплата или прорезывание швов в этом месте. При большом вылете заплата возникает необходимость или ее укорочения, или продления артериотомии в дистальном направлении, что также может привести к деформации артерии в дистальной части заплата.

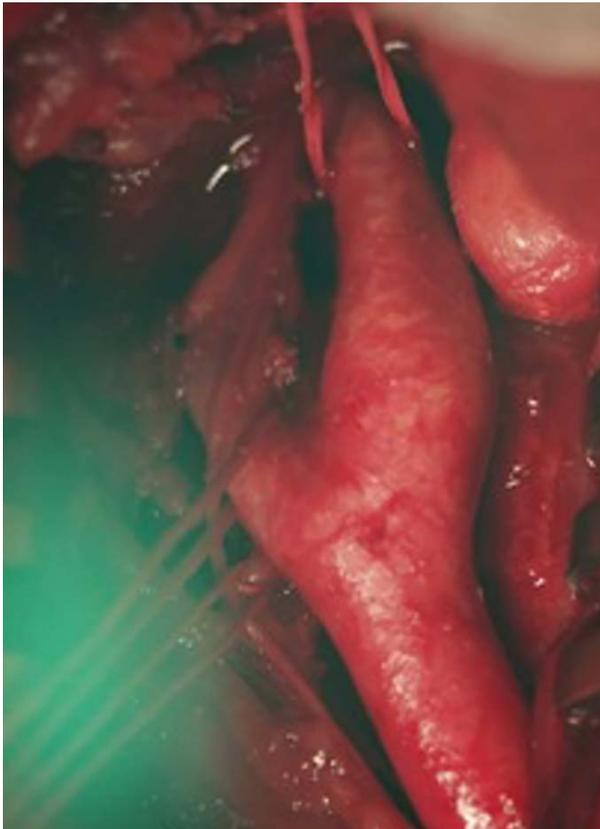
В наших наблюдениях были больные с быстрым прогрессированием атеросклеротического процесса после операции. Это индивидуальные особенности течения самого процесса у конкретного больного, практически не связанного с техникой операции. Определение степени активности атеросклеротического процесса сложная задача, практически не решаемая при экстренном поступлении больного в стационар. Динамическое дуплексное обследование позволяет выявить таких больных, к сожалению, после операции. Такие больные требуют соответствующей коррекции послеоперационной консервативной терапии, назначения вазоактивных препаратов (плавикс) и более пристального внимания.

#### Для больных с использованием обвивного шва

Уменьшение диаметра сосуда от исходного принято выражать в процентах. В таблице 10 наглядно представлено, как уменьшение диаметра сосуда в абсолютных значениях (миллиметрах) отражается на степени ее стеноза. Какому проценту сужения артерии соответствует уменьшение ее диаметра в зависимости от диаметра артерии.

**Таблица 10. Соотношение степени уменьшения диаметра артерии к процентному ее сужению**  
**Table 10. The ratio of the degree of reduction in the diameter of the artery to the percentage of its narrowing**

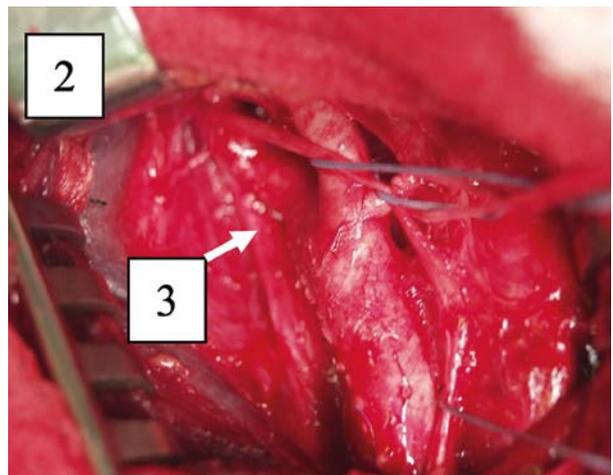
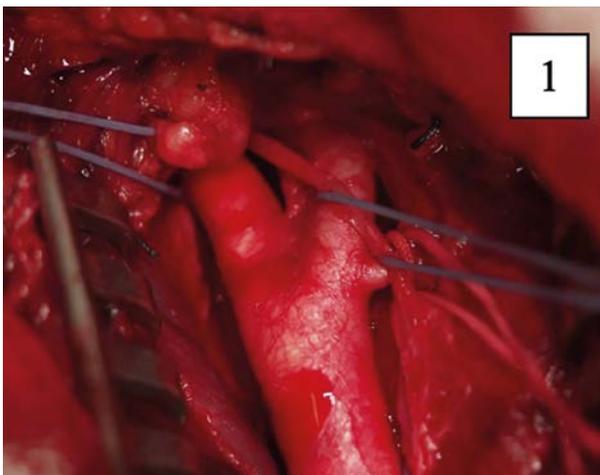
Исходный диаметр артерии (мм) / Initial diameter of the artery (mm)	Уменьшение диаметра на 1 мм / Decrease in diameter for 1 mm	Уменьшение диаметра на 2 мм / Decrease in diameter fore 2 mm	Уменьшение диаметра на 3 мм / Decrease in diameter for 3 mm
10	10%	20%	30%
9	12%	23%	33%
8	13%	25%	37%
7	14%	29%	43
6	17%	33%	50%
5	20%	40%	60%



*Отсутствие деформаций дистальной и проксимальной частей артериотомии и на протяжении обвивного шва / Absence of deformations of the distal and proximal parts of the arteriotomy and throughout the wound suture*

Рис. 12. Обвивной шов по третьей методике.

Fig. 12. Wrapping suture according to the third method.



*1 – геометрия бифуркации до операции; 2 – геометрия бифуркации после выполнения КЭАЭ; 3 – сужение в дистальной части артериотомии / 1 – geometry of bifurcation before surgery; 2 – geometry of bifurcation after CEAE; 3 – narrowing in the distal part of arteriotomy*

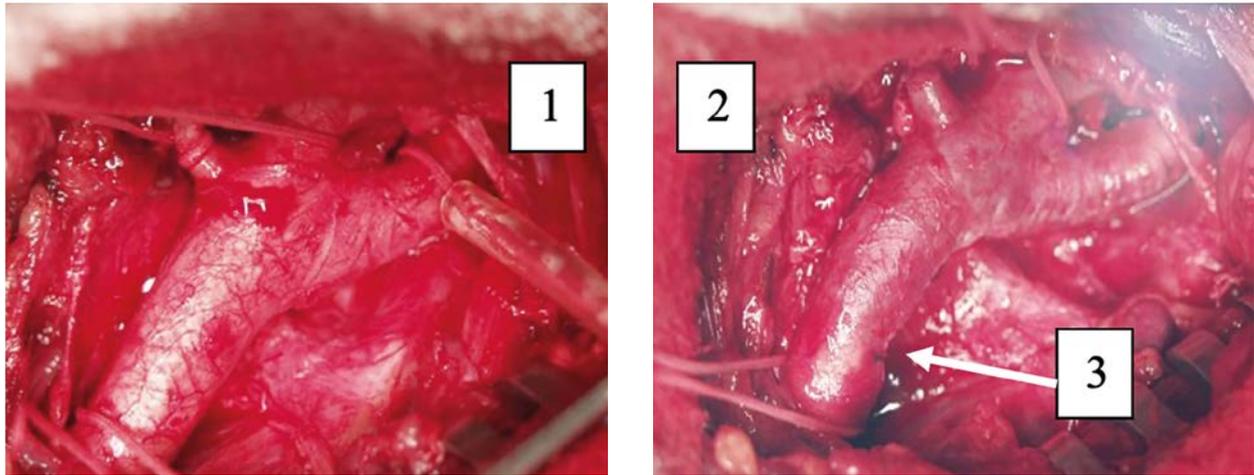
Рис. 13. Сужение в области дистального отдела шва при второй методике.

Fig. 13. Narrowing in the area of the distal suture in the second method.

Как видно из таблиц в этой главе наибольшие изменения диаметра артерии происходит при использовании первой методики. Это вполне объяснимо. При такой технике шва полукруглая игла проходит поперек артерии. Для полноценного шва необходимо чтобы игла проходила через все слои артерии, входила в просвет артерии и далее, также через все слои артерии выходила наружу артерии. Учитывая кривизну иглы, толщину стенки, расстояние между

входом и выходом иглы из артерии получается достаточно большое. Завязывание фиксирующего шва при таком большом расстоянии и приводит к образованию выраженного сужения артерии в этом месте.

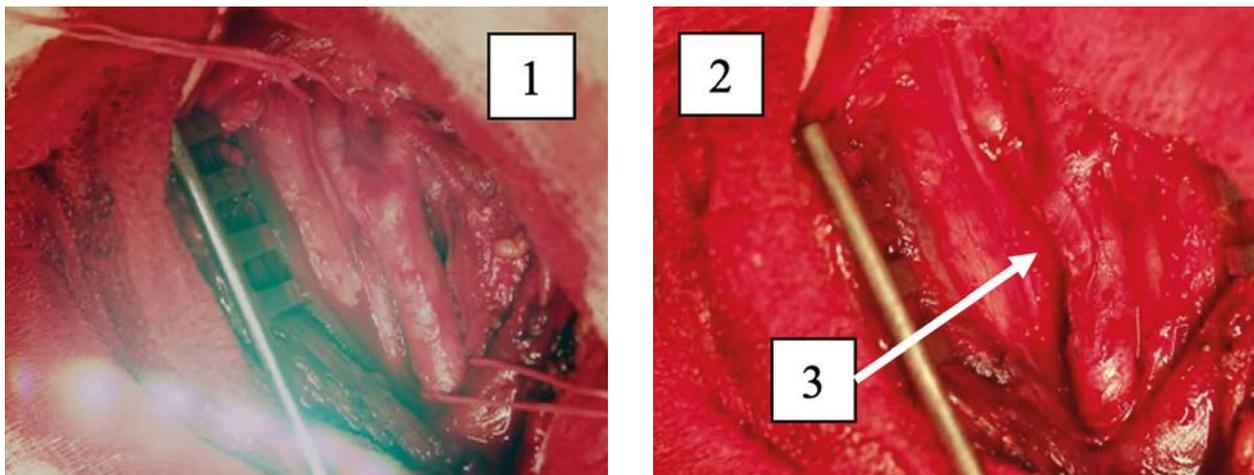
Учитывая, что средний диаметр ОСА составляет 8 мм, сужение артерии в 1 мм приводит к образованию стеноза как минимум в 13%. Сужение артерии в 3 мм приводит к образованию стеноза в 37%. А если в шов захватывается чуть больше артерии, то стеноз



1 – геометрия бифуркации до операции; 2 – геометрия бифуркации после выполнения КЭАЭ; 3 – сужение в проксимальной части артериотомии / 1 – geometry of bifurcation before surgery; 2 – geometry of bifurcation after CEAE; 3 – narrowing in the proximal part of arteriotomy

Рис. 14. Сужение в области проксимального отдела шва при использовании второй методики.

Fig. 14. Narrowing in the area of the proximal suture in the second method.



1 – геометрия бифуркации до операции; 2 – геометрия бифуркации после выполнения КЭАЭ; 3 – сужение на протяжении артериотомии / 1 – bifurcation geometry before surgery; 2 – bifurcation geometry after CEAE; 3 – narrowing during arteriotomy

Рис. 15. Сужение на протяжении шва при использовании второй методики.

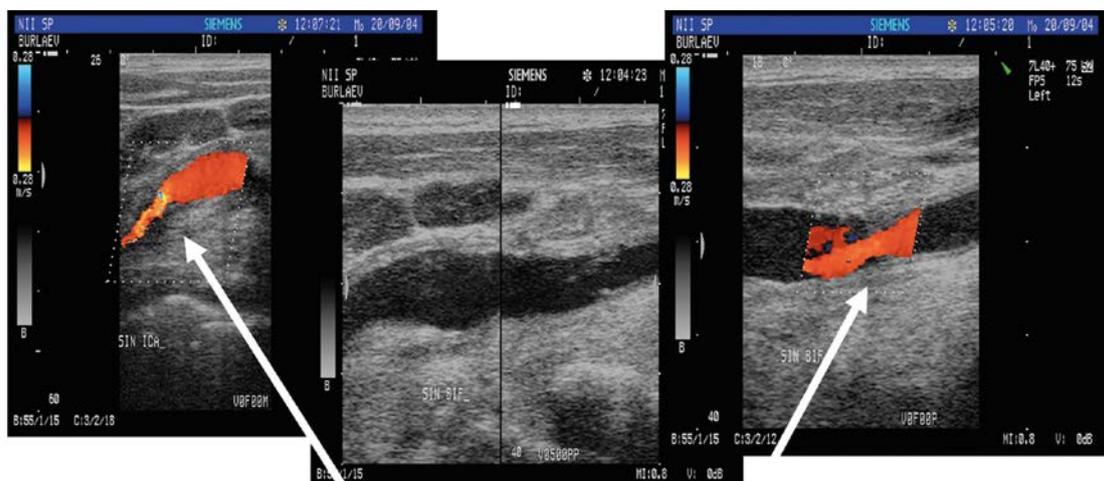
Fig. 15. Narrowing throughout the suture in the second method.

превышает 40–50%. Поскольку стеноз локальный и циркулярный, то в этой области возникает турбулентный поток с возможностью образования тромба и наложений фибрина в дистальном направлении артерии.

Применение П-образного шва по краям артериотомии при второй методике позволяет контролировать расстояние между вколами. Наиболее оптимальным расстоянием между вколами оказалось расстояние в 1 мм. В зависимости от толщины стенки можно ориентировать выколы в поперечном или продольном направлении артерии. Визуальный контроль между вколами позволил избежать грубой деформации

в области концевых фиксирующих швов, что хорошо отражено в таблицах 6, 7, 8.

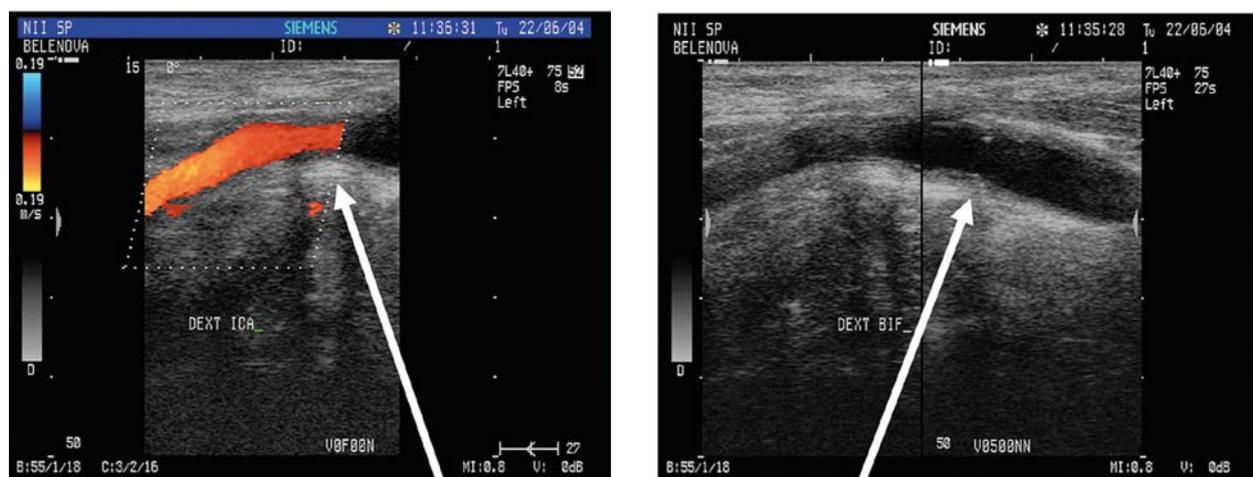
Другой проблемой при использовании первой и второй методик оказался шов по длиннику артериотомии. При растягивании артериотомии за фиксирующие швы происходит «складывание» края тонкой после эндартерэктомии стенки артерии с образованием своеобразной ее дубликатуры. Схематически это представлено на рисунке 12. При этом адекватно оценить расстояние вкола иглы от края стенки без использования увеличения достаточно затруднительно. В шов входит двойная длина стенки артерии. Происходит сужение артерии по длиннику артерии. Это



*Грубая деформация в дистальном и в проксимальном отделе артериотомии / Gross deformity in the distal and proximal arteriotomy*

Рис. 16. Динамическое исследование обвивного шва по первой методике с использованием дуплексного сканирования.

Fig. 16. Dynamic study of the wound suture using the first method using duplex scanning



*Сужение в дистальной части артериотомии и по длиннику артерии / Narrowing in the distal part of the arteriotomy and along the length of the artery*

Рис. 17. Динамическое исследование обвивного шва по второй методике с использованием дуплексного сканирования.

Fig. 17. Dynamic study of the wound suture using the second method using duplex scanning.

хорошо отражено в таблицах 6 и 7. Грубой деформации, деформации более 3 мм, в наших наблюдениях не отмечалось. Но сужение артерии до 2 мм отмечено почти в половине случаев.

Наилучшие результаты получены при использовании третьей методики закрытия артериотомии. Применение П-образного шва по краям артериотомии позволило избежать деформаций в этом месте. Контроль вкола иглы за счет расправления и подъема края стенки обеспечило отсутствие деформаций шва.

С 2013 г. закрытие артериотомии выполняем по третьей методике. Как видно из таблицы 8 мы имеем минимальный процент сужений в зоне реконструкции. На следующих интраоперационных фотографиях показаны результаты закрытия артериотомии обвивным швом по рассмотренным трем методикам.

Данные ультразвукового контроля представлены на рисунках 16, 17, 18.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основная цель операции при поражении сонной артерии — улучшить мозговой кровоток, предотвратить развитие инсульта. Удаление бляшки должно быть максимально полным, с минимальной травмой артерии и сохранением геометрии бифуркации.

При распространенном поражении бифуркации сонной артерии больше показана классическая каротидная эндартерэктомия с закрытием артериотомии заплатой или обвивным швом. При всей внешней простоте операции каротидной эндартерэктомии, она остается сложной и имеет мно-

жество тонкостей, строгое соблюдение которых позволяет получить хорошие отдаленные результаты. Ее можно отнести к разряду прецизионных. При выделении бифуркации сонной артерии необходимо выделять ОСА на 4–5 см в проксимальном направлении. При подозрении на наличие бляшки в проксимальной части ОСА, артерию выделяют до этой бляшки. В наших наблюдениях выделение ОСА в проксимальном направлении проводилось до 8 см от бифуркации. ВСА мы стараемся выделить в дистальном направлении минимум на 2–3–4 см выше окончания ампулы ВСА. Такое широкое выделение бифуркации позволяет полноценно оценить распространение атеросклеротического процесса в сонных артериях, исключить ошибки ультразвукового исследования, выполнить пережатие артерий вне области поражения, с минимальной травмой стенки самой артерии.

Артериотомию начинаем с ОСА, в области наименьшего атеросклеротического поражения. Сначала скальпелем выполняется артериотомия через весь слой длиной 2–3 мм. Проводится оценка ретроградного кровотока. Далее ножницами артериотомия продолжается через ампулу ВСА. Важным моментом оказался уровень окончания артериотомии в ампуле ВСА. В наших исследованиях, оптимальным уровнем окончания артериотомии в ампуле ВСА явилась граница ее средней и верхней трети. Такой уровень окончания артериотомии позволяет гарантированно удалить дистальную часть бляшки. Обычно она отделяется от стенки артерии в месте перехода ампулы ВСА в ее дистальную часть. При таком уровне окончания артериотомии дистальная часть ВСА хорошо



Отсутствие изменений просвета артерии после каротидной эндартерэктомии / No changes in the arterial lumen after carotid endarterectomy

Рис. 18. Динамическое исследование обвивного шва по третьей методике с использованием дуплексного сканирования.

Fig. 18. Dynamic study of the wound suture using the third method with duplex scanning.

визуализируется, удаление бляшки выполняется под контролем зрения. При распространении бляшки в дистальном направлении артериотомия может быть продлена далее на ВСА. Но такая ситуация, по нашим данным, сопряжена с большим процентом стеноза в дистальной части артериотомии, так как первые стежки при ушивании расположены на ВСА, диаметр которой обычно около 3–5 мм.

При удалении самой бляшки мы стараемся это сделать единым блоком, без «кускования». Такое удаление позволяет сократить время на ее удаление, обеспечить чистое отделение от адвентиции. Артериотомия ушивается нитью 6/0–7/0. Использование более толстых нитей оставляет грубый шов. Использование более тонких нитей приводит к ослаблению шва, увеличивает время наложения, чаще приводит к разрыву нити. Ушивание артериотомии начинаем с дистального края. Оптимальная техника шва изложена выше.

Нашими исследованиями было показано, что использование заплат при ушивании артериотомии практически всегда приводит к изменению нативной геометрии артерии не в лучшую сторону. Расширение артерии и ее деформация создают турбулентные потоки, которые ухудшают отдаленные результаты в области реконструкции. Поэтому мы отказались от рутинного использования их при каротидной энд-артерэктомии.

При использовании обвивного шва для закрытия артериотомического отверстия после КЭАЭ необходимо по краям артериотомии использовать П-образный фиксирующий шов с последующим обвивным швом по длиннику артериотомии. При наложении обвивного шва необходимо визуально контролировать расстояние от края артерии до вкола иглы атрауматической нити на всем протяжении шва при каждом стежке.

#### Участие авторов:

Ахметов В.В. – концепция исследования, обработка материала, написание текста.

Врыганов Ф.А. – техническое редактирование, оформление библиографии.

Дунаева В.И. – сбор и анализ данных, ассистенция на операциях.

Ордынец С.В. – техническое редактирование, оформление библиографии.

Дуданов И.П. – научное редактирование, работа над дизайном исследования, подготовка статьи.

#### Authors contribution:

Akhmetov V.V. – the research concepts, material processing, and text writing.

Dunayeva V.I. – technical editing, bibliography design.

Vryganov F.A. – the collection and analysis of data, assistance during operations.

Ordynets S.V. – technical editing, bibliography design.

Dudanov I.P. – scientific editing, work on the design of the study, drafting of the article.

#### Список литературы

- Ahmed SB, Daniel G, Benezit M, Ribal J-P, Rosset E. Eversion carotid endarterectomy without shunt: concerning 1385 consecutive cases. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2017 Aug;58(4):543–550. <https://doi.org/10.23736/S0021-9509.16.08495-0>
- Skelly CL, Meyerson SL, Curi MA, Desai TR, Bassiouny HS, McKinsey JF, et al. Routine early postoperative duplex scanning is unnecessary following uncomplicated carotid endarterectomy. *Vasc Endovascular Surg*. 2002 Apr;36(2):115–122. <https://doi.org/10.1177/153857440203600206>
- Chen GZ, Wu YZ, Diao PY, Ma L, Yan S, Chen XY, et al. Comparison of Eversion Carotid Endarterectomy and Patch Carotid Endarterectomy: A Retrospective Study of 6 Years of Experience. *Med Sci Monit*. 2018 Aug 21;24:5820–5825. <https://doi.org/10.12659/MSM.907762>
- McBride R, Porter J, Al-Khaffaf H. The modified operative technique of partial eversion carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2017 Jan;65(1):263–266. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.10.057>
- Tsantilas P, Kühnl A, Kallmayer M, Pelisek J, Poppert H, Schmid S, et al. A short time interval between the neurologic index event and carotid endarterectomy is not a risk factor for carotid surgery. *J Vasc Surg*. 2017 Jan;65(1):12–20.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.07.116>
- Howell SJ. Carotid endarterectomy. *Br J Anaesth*. 2007 Jul;99(1):119–131. <https://doi.org/10.1093/bja/aem137>
- Baram A, Majeed G, Subhi Abdel-Majeed A. Carotid endarterectomy: neither shunting nor patching technique. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2018 Jul;26(6):446–450. <https://doi.org/10.1177/0218492318788777>
- Zarins CK. Carotid endarterectomy: the gold standard. *J Endovasc Surg*. 1996 Feb;3(1):10–15. [https://doi.org/10.1583/1074-6218\(1996\)003<0010:CETGS>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1583/1074-6218(1996)003<0010:CETGS>2.0.CO;2)
- Avrahami I, Raz D, Bash O. Biomechanical Aspects of Closing Approaches in Postcarotid Endarterectomy. *Comput Math Methods Med*. 2018;2018:4517652. <https://doi.org/10.1155/2018/4517652>
- Mannheim D, Weller B, Vahadim E, Karmeli R. Carotid endarterectomy with a polyurethane patch versus primary closure: a prospective randomized study. *J Vasc Surg*. 2005 Mar;41(3):403–407; discussion 407–408. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.11.036>
- Al-Rawi PG, Turner CL, Waran V, Ng I, Kirkpatrick PJ. A randomized trial of synthetic patch versus direct primary closure in carotid endarterectomy. *Neurosurgery*. 2006 Oct;59(4):822–828; discussion 828–829. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000232640.11438>

12. Rerkasem K, Rothwell PM. Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD000160. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000160.pub3>
13. MaertensV, Maertens H, Kint M, Coucke C, Blomme Y. Complication Rate after Carotid Endarterectomy Comparing Patch Angioplasty and Primary Closure. *Ann Vasc Surg.* 2016 Jan;30:248–252. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2015.07.045>
14. Bond R, Rerkasem K, Naylor AR, Aburahma AF, Rothwell PM. Systematic review of randomized controlled trials of patch angioplasty versus primary closure and different types of patch

- materials during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2004 Dec;40(6):1126–1135. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.08.048>
15. Ho KJ, Nguyen LL, Menard MT. Intermediate-term outcome of carotid endarterectomy with bovine pericardial patch closure compared with Dacron patch and primary closure. *J Vasc Surg.* 2012 Mar;55(3):708–714. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.10.007>
16. Domanin M, Buora A, Scardulla F, Guerciotti B, Forzenigo L, Biondetti P, et al. Computational Fluid-Dynamic Analysis after Carotid Endarterectomy: Patch Graft versus Direct Suture Closure. *Ann Vasc Surg.* 2017 Oct;44:325–335. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.04.016>

## References

1. Ahmed SB, Daniel G, Benezit M, Ribal J-P, Rosset E. Eversion carotid endarterectomy without shunt: concerning 1385 consecutive cases. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2017 Aug;58(4):543–550. <https://doi.org/10.23736/S0021-9509.16.08495-0>
2. Skelly CL, Meyerson SL, Curi MA, Desai TR, Bassiouny HS, McK-insey JF, et al. Routine early postoperative duplex scanning is unnecessary following uncomplicated carotid endarterectomy. *Vasc Endovascular Surg.* 2002 Apr;36(2):115–122. <https://doi.org/10.1177/153857440203600206>
3. Chen GZ, Wu YZ, Diao PY, Ma L, Yan S, Chen XY, et al. Comparison of Eversion Carotid Endarterectomy and Patch Carotid Endarterectomy: A Retrospective Study of 6 Years of Experience. *Med Sci Monit.* 2018 Aug21;24:5820–5825. <https://doi.org/10.12659/MSM.907762>
4. McBride R, Porter J, Al-Khaffaf H. The modified operative technique of partial eversion carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2017 Jan;65(1):263–266. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.10.057>
5. Tsantilas P, Kühnl A, Kallmayer M, Pelisek J, Poppert H, Schmid S, et al. A short time interval between the neurologic index event and carotid endarterectomy is not a risk factor for carotid surgery. *J Vasc Surg.* 2017 Jan;65(1):12-20.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.07.116>
6. Howell SJ. Carotid endarterectomy. *Br J Anaesth.* 2007 Jul;99(1):119–131. <https://doi.org/10.1093/bja/aem137>
7. Baram A, Majeed G, Subhi Abdel-Majeed A. Carotid endarterectomy: neither shunting nor patching technique. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2018 Jul;26(6):446–450. <https://doi.org/10.1177/0218492318788777>
8. Zarins CK. Carotid endarterectomy: the gold standard. *J Endovasc Surg.* 1996 Feb;3(1):10–15. [https://doi.org/10.1583/1074-6218\(1996\)003<0010:CETGS>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1583/1074-6218(1996)003<0010:CETGS>2.0.CO;2)
9. Avrahami I, Raz D, Bash O. Biomechanical Aspects of Closing Approaches in Postcarotid Endarterectomy. *Comput Math Methods Med.* 2018;2018:4517652. <https://doi.org/10.1155/2018/4517652>
10. Mannheim D, Weller B, Vahadim E, Karmeli R. Carotid endarterectomy with a polyurethane patch versus primary closure: a prospective randomized study. *J Vasc Surg.* 2005 Mar;41(3):403–407; discussion 407–408. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.11.036>
11. Al-Rawi PG, Turner CL, Waran V, Ng I, Kirkpatrick PJ. A randomized trial of synthetic patch versus direct primary closure in carotid endarterectomy. *Neurosurgery.* 2006 Oct;59(4):822–828; discussion 828–829. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000232640.11438>
12. Rerkasem K, Rothwell PM. Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD000160. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000160.pub3>
13. MaertensV, Maertens H, Kint M, Coucke C, Blomme Y. Complication Rate after Carotid Endarterectomy Comparing Patch Angioplasty and Primary Closure. *Ann Vasc Surg.* 2016 Jan;30:248–252. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2015.07.045>
14. Bond R, Rerkasem K, Naylor AR, Aburahma AF, Rothwell PM. Systematic review of randomized controlled trials of patch angioplasty versus primary closure and different types of patch materials during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2004 Dec;40(6):1126–1135. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.08.048>
15. Ho KJ, Nguyen LL, Menard MT. Intermediate-term outcome of carotid endarterectomy with bovine pericardial patch closure compared with Dacron patch and primary closure. *J Vasc Surg.* 2012 Mar;55(3):708–714. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.10.007>
16. Domanin M, Buora A, Scardulla F, Guerciotti B, Forzenigo L, Biondetti P, et al. Computational Fluid-Dynamic Analysis after Carotid Endarterectomy: Patch Graft versus Direct Suture Closure. *Ann Vasc Surg.* 2017 Oct;44:325–335. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.04.016>

## Информация об авторах:

Ахметов Владимир Вениаминович\* – к.м.н., докторант кафедрой общей и факультетской хирургии, врач отделения сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7625-9156>, SPIN: 7141-1401, AuthorID: 940347

Дунаева Виктория Игоревна – аспирант кафедры общей и факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9388-9931>

Врыганов Федор Александрович – аспирант кафедрой общей и факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0268-8561>

Ордынец Станислав Витальевич – к.м.н., докторант кафедрой общей и факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Российская Федерация. Врач отделения сосудистой хирургии СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9348-618X>

Дуданов Иван Петрович – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой общей и факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Российская Федерация. Руководитель Регионального сосудистого центра СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0629-6581>, SPIN: 7617-9535, AuthorID: 107304

#### Information about authors:

Vladimir V. Akhmetov\* – Cand. Sci. (Med.), doctoral student of the department of general and faculty surgery, doctor of the department of vascular surgery, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7625-9156>, SPIN: 7141-1401, AuthorID: 940347

Viktoriya I. Dunaeva – fellow student of the Department of General and faculty surgery, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9388-9931>

Fedor A. Vryganov – fellow student of the Department of General and faculty surgery, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0268-8561>

Stanislav V. Ordynets – Cand. Sci. (Med.), doctoral student at the Department of General and faculty surgery, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation. Doctor of vascular surgery Department City Mariinsky hospital, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9348-618X>

Ivan P. Dudanov – Dr. Sci. (Med.), professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Department of General and faculty surgery, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation. Head of the Regional vascular center City Mariinsky hospital, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0629-6581>, SPIN: 7617-9535, AuthorID: 107304



## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГОРМОНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОПЫТ РЕГИОНА

П.Г.Березин<sup>1\*</sup>, В.В.Милованов<sup>1</sup>, А.А.Иванников<sup>1</sup>, Н.А.Огнерубов<sup>1,2</sup>

1. ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», 392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Московская, д. 29В
2. ФБГОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р.Державина», 392036, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Интернациональная, д. 33

### Резюме

**Цель исследования.** Определение эффективности антиандрогенной терапии 10-летней общей и опухоль-специфической выживаемости (ОВ, ОСВ) в зависимости от вида гормональной терапии, стадии заболевания, риска прогрессирования.

**Пациенты и методы.** Материалом для исследования послужил ретроспективный анализ 100 пациентов, страдающих раком предстательной железы (РПЖ) локализованной, местнораспространенной и метастатической стадией заболевания за период 2008–2018 г.г..

Оценка проводилась в 2019 году. Все больные получили антиандрогенное лечение в виде кастрационной терапии ( $n=59$ ) и комбинированного (комплексного) лечения ( $n=41$ ) в различных вариантах и режимах проведения на протяжении более 5 лет. Больные имели 100-процентную 5-летнюю выживаемость. Контрольной точкой исследования явилась общая и опухоль-специфическая выживаемость, а также факторы прогноза, определяющие указанную выживаемость.

**Результаты.** К моменту окончания исследования осталось в живых 53 (53%), умерло 8 (8%), цензурировано 39 (39%) пациентов.

Наиболее высокий процент 10-летней общей выживаемости достигнут при локализованных стадиях заболевания и составил 52% (31 пациент) — 1стадия, 38% (22 пациента) — 2стадия. Опухоль специфическая выживаемость (1–2стадии) — 62% (33 пациента). При 3 стадии — 30% (14 пациентов) и 51% (21 пациент) а при 4 стадии 18% (1 пациент) и 32% (2 пациента) соответственно.

В зависимости от риска прогрессирования (индекс Глисона) высокие показатели как общей, так и опухоль специфической выживаемости достигнуты при низком Глисон (2–5), и умеренном риске прогрессирования Глисон (6–7), и составили 85% и 62% соответственно.

Наиболее эффективным методом лечения, определяющим 10-летнюю общую выживаемость, явилось проведение комбинированной (гормоно-лучевой) терапии, что позволило добиться результата у 75% пациентов. Опухоль-специфическая выживаемость составила более 80%.

**Заключение.** В реальной клинической практике использование антидепривационной терапии в различных вариантах и режимах позволяет получить у 75% и более чем у 80% больных 10-летнюю общую и опухоль-специфическую выживаемость. Стратификация пациентов по группам риска формирует персонализированный подход в лечении каждого пациента. Использование в работе схем лечения исследований

STAMPEDE, CHAARTED позволяет увеличить общую выживаемость больных с метастатической стадией заболевания.

### Ключевые слова:

рак предстательной железы, гормонотерапия, индекс Глисона, 10-летняя общая и опухоль-специфическая выживаемость, виды лечения.

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Березин П.Г., Милованов В.В., Иванников А.А., Огнерубов Н.А. Эффективность гормонотерапии больных раком предстательной железы. Опыт региона. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(4): 79–93. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-7>

### Для корреспонденции

Березин Петр Георгиевич – врач онкоуролог ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация. Адрес: 392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Московская, д. 29В  
E-mail: [berezinpetr@yandex.ru](mailto:berezinpetr@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3229-6884>  
SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266

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

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

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие об участии в исследовании.

Получено 26.06.2020, Рецензия (1) 22.08.2020, Рецензия (2) 24.08.2020, Принята к печати 21.12.2020

## EFFECTIVENESS OF HORMONE THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER. REGIONAL EXPERIENCE

P.G.Berezin<sup>1\*</sup>, V.V.Milovanov<sup>1</sup>, A.A.Ivannikov<sup>1</sup>, N.A.Ognerubov<sup>1,2</sup>

1. Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, 29V Moskovskaya str., Tambov 392000, Russian Federation
2. Tambov State University named after G.R.Derzhavin, 33 Internatsionalnaya str., Tambov 392036, Russian Federation

### Abstract

**Purpose of the study.** To determine the effectiveness of antiandrogenic therapy — 10-year General and tumor-specific survival (OV, OSV) depending on the type of hormone therapy, the stage of the disease, and the risk of progression.

**Patients and methods.** The study was based on a retrospective analysis of 100 patients with localized, locally advanced, and metastatic prostate cancer over the period 2008–2018.

The assessment was conducted in 2019. All patients received antiandrogenic treatment in the form of castration therapy ( $n=59$ ) and combined (complex) treatment ( $n=41$ ) in various variants and modes for more than 5 years. Patients had a 100% 5-year survival rate. The control point of the study was General and tumor-specific survival, as well as prognostic factors that determine this survival.

**Results.** By the end of the study, 53 (53%) patients were alive, 8 (8%) died, and 39 (39%) patients were censored. The highest percentage of 10-year overall survival was achieved in localized stages of the disease and was 52% (31 patients) — stage 1, 38% (22 patients) — stage 2. Tumor specific survival rate (1–2 stages) — 62% (33 patients). At stage 3–30% (14 patients) and 51% (21 patients) and at stage 4–18% (1 patient) and 32% (2 patients), respectively.

Depending on the risk of progression (Gleason index), high rates of both General and tumor-specific survival were achieved with low Gleason (2–5), and moderate risk of Gleason progression (6–7), and were 85% and 62%, respectively. The most effective method of treatment that determines the 10-year overall survival was combined (hormone radiation) therapy, which allowed to achieve results in 75% of patients. The tumor — specific survival rate was more than 80%.

**Conclusion.** In real clinical practice, the use of antideprivation therapy in various variants and modes allows to obtain a 10-year General and tumor-specific survival rate in 75% and more than 80% of patients. Stratification of patients by risk groups forms a personalized approach to the treatment of each patient. Use of research treatment regimens in the work STAMPEDE, CHARTED allows to increase the overall survival of patients with metastatic stage of the disease.

### Keywords:

prostate cancer, hormone therapy, Gleason index, 10-year General and tumor-specific survival, types of treatment.

### For citation

Berezin P.G., Milovanov V.V., Ivannikov A.A., Ognerubov N.A. Effectiveness of hormone therapy in patients with prostate cancer. Regional experience. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(4): 79–93. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-7>

### For correspondence

Peter G. Berezin – oncology doctor Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation.

Address: 29V Moskovskaya str., Tambov 392000, Russian Federation

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3229-6884>

SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266

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

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

**Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study.

Received 26.06.2020, Review (1) 22.08.2020, Review (2) 24.08.2020, Accepted 21.12.2020

## ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологических заболеваний мужского населения Российской Федерации рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2 место после рака легких. В 2018 году абсолютное число впервые выявленных пациентов РПЖ составило 42518. Прирост показателя заболеваемости в России за 10 лет составил 57,88% [1, 2]. Смертность мужчин от РПЖ — 7,9% и занимает 3 место после рака легких и желудка [1]. Прогноз заболевания тесно связан со стадией. Доля впервые выявленных пациентов РПЖ в 2018 г. составила: локализованная стадия — 1 ст. — 13,5%; 2 ст. — 45,1%; местнораспространенная стадия — 3 ст. — 21,5%; метастатическая стадия — 4 ст. — 18,9%. По Тамбовской области: 1 ст. — 7,1%; 2 ст. — 63,0%; 3 ст. — 18,8%; 4 ст. — 10,4% [1]. Процент больных РПЖ, состоящих на учете в онкологических учреждениях в России более 5 лет в 2018 г. составил 41,3%. По Тамбовской области — 47,1%. Для сравнения: пятилетняя выживаемость при РПЖ в США составляет 95% [3].

С учетом интенсивного ежегодного темпа прироста показателя заболеваемости, уровня смертности, а также высокой частоты выявления местнораспространенного и метастатического рака предстательной железы, лечение пациентов представляется актуальным, особенно в региональных условиях, где внедрение в практику результатов клинических испытаний происходит с некоторым запозданием.

Тактика ведения пациентов РПЖ определяется распространенностью опухолевого процесса и стадией заболевания при первичном обращении. По оценкам пяти клинических научных центров г. Москвы РПЖ относится к группе наиболее затратных онкологических заболеваний, особенно в стадии метастатической кастрационной резистентности, требующей проведения дорогостоящей терапии препаратами нового поколения (абиратерон, энзалутамид), включающих также рак молочной железы, толстой кишки, меланому кожи и почечноклеточный рак [4, 5].

На современном этапе развития здравоохранения России алгоритмы лечения РПЖ наиболее часто включают комбинированные подходы, что позволяет улучшить результаты терапии пациентов, одним из которых является лекарственная терапия, при этом в стандарты лечения РПЖ прочно вошли гормональная, лучевая, химиотерапия, сопутствующая терапия, особенно при распространенных формах РПЖ. Такой подход позволяет добиться стойкой стабилизации процесса и увеличения продолжительности жизни пациентов.

Учитывая социальные возможности оказания специализированной медпомощи, распространенность процесса, значительно меньшему количеству больных

удается провести радикальное лечение, что в дальнейшем приводит к инвалидизации и снижению качества жизни. Кроме того, известно, что пик заболеваемости РПЖ приходится на 6 и 7 десятилетия жизни. Как правило, у многих мужчин в этом возрасте имеются сопутствующие заболевания, которые не позволяют провести радикальное лечение. Альтернативой является проведение гормонотерапии в различных вариантах, а также в сочетании с другими методами лечения [6]. История и развитие гормональной терапии начинается с 1941 г. когда Чарлз Хаггинс (Charles Huggins) с соавторами выявили зависимость роста клеток предстательной железы от уровня андрогенов, а в 1971 г. Эндрю Шалли (Andrew V/Schally) выделил и определил структуру, а в дальнейшем и синтезировал гонадотропин-релизинг-гормон, за что в 1977 г. вместе с Роджером Гийменом (Roger Guillemin) получил Нобелевскую премию [7]. Лечебная тактика у больных РПЖ определяется стадией заболевания на момент постановки диагноза. Поскольку РПЖ является андрогенно-зависимой опухолью, то в группах высокого риска хирургическая или медикаментозная кастрация определяет успех лечения [7]. Необходимость проведения гормонотерапии показана в работе M.V. Meng et al., где определено, что 50% пациентов с РПЖ получают гормонотерапию на определенных этапах проведения лечения [8]. Выделяют различные виды гормональной терапии: хирургическая кастрация, монотерапия аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ), такими как гозерилин, лейпрорелин, трипторелин, бусерилин, антагонист ЛГРГ — дегареликс; монотерапия антиандрогенами: флутамид, бикалутамид, нилутамид, ципротерон — ацетат, комбинация аналогов ЛГРГ и антиандрогенов, орхидэктомия + антиандрогены — МАБ (максимальная андрогеновая блокада); терапия эстрогенами (синестрол), но из-за выраженной кардиоваскулярной, печеночной токсичности и высокого риска развития тромбозомболических осложнений в качестве 1 линии терапии они не применяются [9–11]. В семидесятих годах введено понятие 5-летней общей выживаемости [12] и внедрен в практику термин «излечение от рака». Если продолжительность жизни больного онкологическим заболеванием от момента установления диагноза и начала терапии сопоставима с показателями средней продолжительности жизни здоровых лиц, то можно условно говорить об излечении больного от рака. Таким образом, описывая 5–10-летнюю достигнутую общую выживаемость допустим применение термина «выздоровление» больного.

В отечественной печати мало работ посвященных выживаемости больных РПЖ в зависимости от вида гормональной терапии, особенно в регионах, результаты различны [13, 14], поэтому **целью исследования**

явилось определение 10-летней общей и опухолевидной выживаемости в зависимости от вида гормональной терапии, стадии заболевания, риска прогрессирования.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен ретроспективный анализ результатов лечения у 100 пациентов РПЖ в период 10 лет (2008–2018 гг.). Периоды наблюдения 2008–2013 гг. и 2014–2018 гг. Локализованная стадия — 53 (53%), местнораспространенная — 41 (41%), метастатическая — 6 (6%). Анализ данных проводился в 2019 г. Перед включением в исследование все пациенты получили андрогендепривационную терапию в различных вариантах и уже имели 100% 5-летнюю выживаемость. Период наблюдения 2008–2013 гг. Радикальное хирургическое лечение не выполнялось из-за наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, отказа больных от хирургического лечения и желания больного получать лекарственное лечение.

Популяция пациентов включала мужчин от 57 до 92 лет. Медиана — 73 года (среднеквадратичное отклонение — 6,7). Пациенты имели разный период включения в исследование: 2008 г. — 46, 2009 г. — 20, 2010 г. — 8, 2011 г. — 1, 2012 г. — 8, 2013 г. — 15, 2014 г. — 2 пациента.

Основная концепция исследования определялась наличием события (конечная точка интереса — смерть, а также цензурированных случаев (отсутствие контакта с пациентом), нецензурированных наблюдений (наблюдение до конца исследования) и вероятностью события (смерть), насколько оно произойдет.

С целью определения стадии заболевания до начала лечения обследовали по стандартам клинических рекомендаций: объем поражения опухолью предстательной железы и лимфоузлов посредством МРТ и УЗИ, определение исходного уровня ПСА. Морфологическая верификация выявлялась методом трансректальной биопсии предстательной железы. Наличие метастатического поражения — методами сканирования костей скелета, компьютерной томографией (КТ, ПЭТ/КТ) легких и брюшной полости, МРТ малого таза с контрастированием.

По результатам исследования биопсийного материала — высокий риск прогрессирования (Глисон 8–10 баллов) был в 5 случаях, промежуточный (Глисон 6–7) — в 69, низкий (Глисон 2–5) — в 26 случаях. 1 стадия заболевания установлена у 31 пациента, 2 стадия — у 22 пациентов, 3 стадия — у 41 и 4 стадия — у 6 больных, имеющих единичные асимптомные метастазы в кости и регионарные лимфоузлы.

Лечение пациентов определялось распространенностью опухоли, индексом Глисона, уровнем ПСА, клиническим течением заболевания, исходным показателем качества жизни, возрастом, информированностью больного о методе лечения и его выборе, которое проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Европейской ассоциации урологов [15].

Статистический анализ и иллюстрацию результатов выполняли с помощью стандартного пакета программ SPSS Statistica по версии 20. Анализ выживаемости по методу Каплан-Майера. Различия между показателями считали статистически значимыми при достоверности 95%.

**Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (ретроспективный анализ), n=100**  
**Table 1. Characteristics of the patients included in the study (retrospective analysis), n = 100.**

Показатели / Indicators	Значение абс, % / Definition abs, %
Периоды наблюдения / Observation period	2008-2013 гг., 2014-2018 гг. / 2008-2013, 2014-2018
Возраст пациентов (межквартильный интервал) лет / Age of patients (interquartile range) years	От 57–92 года (Среднее значение – 73 года) / From 57–92 years (Average – 73 years)
Медиана уровня ПСА / Median PSA level	437,5–6,4 нг/мл (Среднее значение – 215,5) / 437.5–6.4 ng / ml (Average value – 215.5)
Локализованный РПЖ (T1-T2) / Localised PGC (T1-T2)	53
Местнораспространенный (T3-T4) / Locally advanced (T3-T4)	41
Метастатический (M1-N1) / Metastatic (M1-N1)	6
Группы риска по индексу Глисона: / Gleason index risk groups:	
Высокий (8-10 баллов) / High (8-10 points)	5
Промежуточный (6-7 баллов) / Intermediate (6-7 points)	69
Низкий (2-5 баллов) / Low (2-5 points)	26

**Таблица 2. Характеристика проведенного лечения в зависимости от стадии заболевания, индекса Глисона, 5- и 10-летняя выживаемость****Table 2. Characteristics of the treatment performed depending on the stage of the disease, Gleason index, 5- and 10-year survival**

Вид лечения / Treatment type	Возрастная группа (годы) / Age groups (years)	Число пациентов n=100 (100%) / number of patients n=100 (100%)	5-ти летняя выживаемость n=100 (100%) / 5-year survival rate n=100 (100%)	Локализованная стадия (Т1-2) Глисон 2-5 n=53 (53%) / Localized stage (T1-2) Gleason 2-5 n=53 (53%)	Местнораспространенная стадия (Т3-4) Глисон 6-7 n=41 (41%) / Locally advanced stage (T3-4) Gleason 6-7 n=41 (41%)	Метастатическая стадия (N1, M1) Глисон 8-10 n=6 (6%) / Metastatic stage (N1, M1) Gleason 8-10 n=6 (6%)	10-летняя выживаемость с учетом цензурированных и умерших больных (n=53) / 10-year-old survival rate including censored and deceased patients (n=53)
Кастрационная терапия / Castration therapy		n=59 (59%)	Да / Yes	n=31 (58,5%)	n=25 (60,9%)	n=3 (50%)	n=23 (23%)
МАБ-агонисты ЛГРГ+антиандрогены / MAB-LHRN agonists+antiandrogens	69-88	16 (27,1%)	Да / Yes	5 (16,1%)	8 (32%)	3 (50%)	
Хирургическая кастрация / Surgical castration	65-70	3 (5%)	Да / Yes	3 (9,6%)			
МАБ-хирургическая кастрация +антиандрогены / MAB-surgical castration +antiandrogens	67-83	13 (22%)	Да / Yes	2 (6,4%)	11 (44%)		
Монотерапия агонистами ЛГРГ / LHRN agonist monotherapy	64-83	15 (25,4%)	Да / Yes	10 (32,3%)	5 (20%)		
Монотерапия антиандрогенами / Monotherapy with antiandrogens	77-92	12 (20%)	Да / Yes	11 (35,5%)	1 (4%)		
Комбинированная терапия: / Combined therapy:		n=41 (41%)		n=22 (41,5%)	n=16 (39%)	n=3 (50%)	n=30 (30%)
Агонисты ЛГРГ+лучевая терапия (68-70 Гр) / LHRN agonists+radiation therapy (68-70 Gy)	57-84	29 (70,7%)	Да / Yes	14 (63,6%)	14 (87,5%)	1 (33,3%)	
Аденомэктомия+ агонисты ЛГРГ / Adenomectomy+ LHRN agonists	64-80	4 (9,8%)	Да / Yes	4 (18,2%)			
Аденомэктомия +агонисты ЛГРГ +лучевое лечение (70 Гр) / Adenomectomy +LHRN agonists +radiation treatment (70 Gy)	69-78	2 (4,9%)	Да / Yes	2 (9,1%)			
Орхидэктомия +лучевая терапия (68-70 Гр) / Orchidectomy +radiotherapy (68-70 Gy)	75-85	3 (7,3%)	Да / Yes	1 (4,5%)	2 (12,5%)		
Агонисты ЛГРГ +химиотерапия +антиандрогены с учетом данных исследований (STAMPEDE, CHAARTED) / LHRN agonists +chemotherapy +antiandrogens based on research data (STAMPEDE, CHAARTED)	59-60	2 (4,9%)	Да / Yes			2 (66,7%)	
Режим проведения / Mode of carrying out:							
Постоянный / Permanent		29 (29%)					
Прерывистый / Intermittent		71 (71%)					

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование проведено в Тамбовском областном онкологическом клиническом диспансере. Набор данных для анализа был основан на результатах лечения 100 пациентов на протяжении 10 лет (2008–2018 гг.). На момент окончания исследования осталось в живых 53 (53%) пациента. Умерло 8 (8%) — 4% от прогрессирования, остальные 4% по другим причинам, — цензурированных — 39 (39%).

Все больные имели 100% активность. ECOG –0,6 — пациентов, имеющие единичные метастазы в кости и регионарные лимфоузлы не требовали назначения анальгетиков, т.к. клиническое течение метастатического поражения было асимптомным. Ни один больной не отказался от лечения. В исследовании преобладали пациенты, имеющие промежуточный риск — Глисон (6–7 баллов) 69 (69%) пациентов. Все пациенты нахо-

дились под наблюдением специалиста — онкоуролога с обязательным мониторингом уровня ПСА. При необходимости проводилось дополнительное исследование ПЭТ/КТ с холином. С целью предупреждения остеопороза назначались препараты кальция.

В лечении использовалась кастрационная, комбинированная, комплексная терапия. Кастрационную терапию получили 59 (59%) пациентов в различных вариантах, комбинированную — 41 (41%). Варианты лечения представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, группа пациентов получивших кастрационную терапию в виде лекарственной МАБ (максимальная андрогенная блокада) и монотерапии агонистами ЛГРГ примерно одинакова — 16 (27,1%) и 15 (25,4%). Также примерно одинаковы группы больных, получавших лечение в виде, хирургической кастрации + антиандрогены 13 (22%) и в виде монотерапии антиандрогенами — 12 (20%). Хирурги-

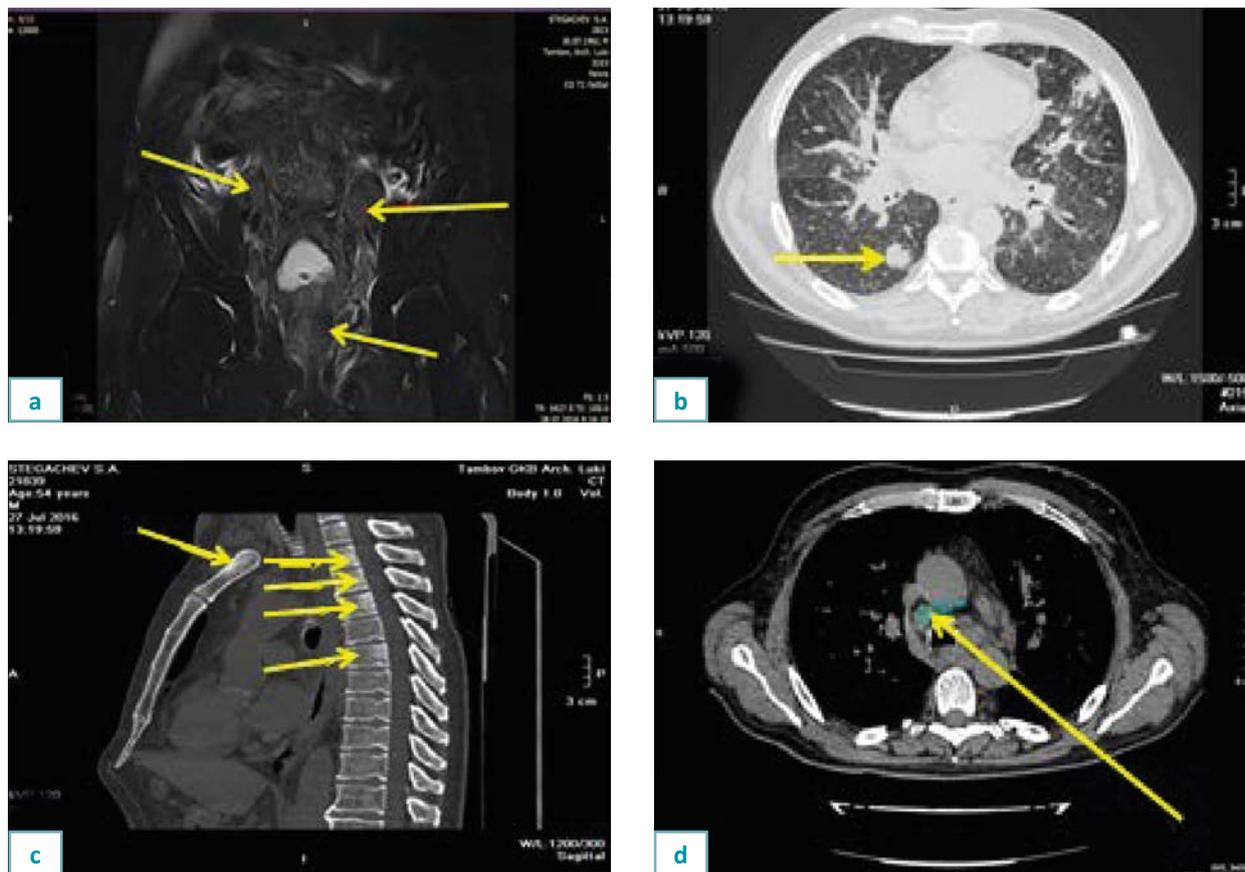


Рис. 1. Первичное обращение: (август 2016 г.) рак предстательной железы, стадия 4, T3bN1M1b: а – МТС в регионарные лимфоузлы – МРТ; б – легкие-аксиальная КТ; с – кости-сагиттальная КТ (позвоночник, грудина); д – лимфоузлы средостения – сагиттальная КТ. Гистология – умеренно-дифференцированная аденокарцинома. Глисон 6 (3+3). Исходный уровень ПСА – 1123,3 нг/мл. Желтые стрелки указывают очаги поражения.

Fig. 1. Initial appeal: (August 2016) prostate cancer, stage 4, T3bN1M1b: a – MTS b-regional lymph nodes – MRI, b – lungs-axial CT, c-bones-sagittal CT (spine, sternum), d – mediastinal lymph nodes – sagittal CT. Histology – moderate differentiated adenocarcinoma. Gleason 6 (3+3). The initial PSA level is – 1123.3 ng/ml. Yellow arrows indicate lesions.

ческая кастрация выполнена 3-м (5%) пациентам. Из группы комбинированного лечения 41 (41%), более половины 29 (70,7%) получили агонисты ЛГРГ+лучевое лечение в дозе 68–70 Гр. Комплексное — аденомэктомия в сочетании с агонистами ЛГРГ — 4 (9,8%), с агонистами ЛГРГ + лучевая терапия (70 Гр) — 2 (4,9%) пациента, с орхидэктомией — 1 (2,4%) с орхидэктомией +лучевой терапией 70 Гр — 3 (7,3%) и 2 (4,9%) боль-

ных — лекарственная МАБ+ химиолечение [16, 17].

В зависимости от стадии заболевания, в группу локализованного рака с низким риском прогрессирования (Глисон 2–5) вошли 53 (53%) исследуемых — это более половины больных, 31 (58,5%) получили кастрационную терапию: монотерапия агонистами ЛГРГ —10 (32,3%) и монотерапией антиандрогенами 11 (35,5%), остальные 10 пациентов — в виде лекар-

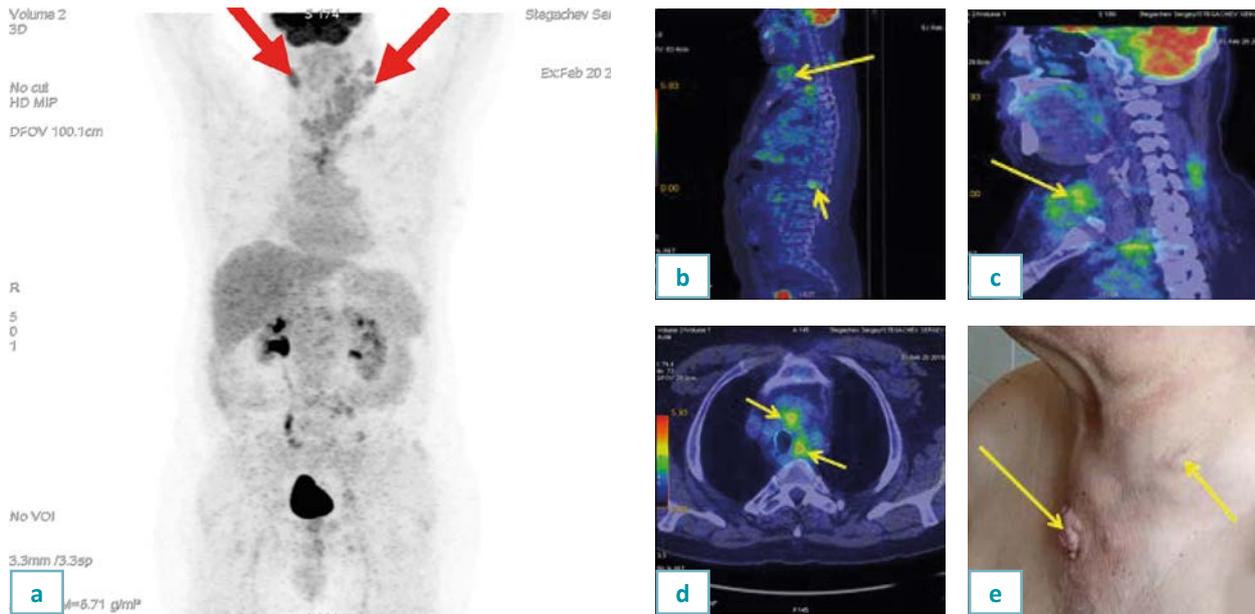


Рис. 2. Прогрессирование: (февраль 2018 г.) а – метастазы в шейные лимфоузлы-МIP/ПЭТ (проекция максимальной интенсивности); б – новый очаг костного метастаза в поясничном отделе позвоночника; с – метаболически активный мягкотканый метастаз в области рукоятки грудины; д – увеличение метаболической активности лимфоузлов средостения – ПЭТ/КТ проекции; е – визуальный эффект наличия МТС в шейные лимфоузлы и мягкотканый компонент метастаза в грудину. Красные и желтые стрелки указывают очаги поражения. Лечение: 2-ая линия терапии – доцетаксел.

Fig. 2. Progression: (February 2018) a – metastases to the cervical lymph nodes-MIP/PET (maximum intensity projection), b – a new focus of bone metastasis in the lumbar spine, c – metabolically active soft tissue metastasis in the sternum handle, d – increased metabolic activity of mediastinal lymph nodes – PET/CT projections. e – visual effect of the presence of MTS in the cervical lymph nodes and soft tissue component of metastasis in the sternum. Red and yellow arrows indicate the lesions. Treatment: the 2nd line of therapy is docetaxel.



Рис. 3. Результаты гормонотерапии (доцетаксел): (февраль 2018 – июль 2018) а – стабилизация со стороны лимфоузлов средостения; б – полный ответ со стороны метастатических очагов легкого-фиброз (ПЭТ/КТ проекции); с – отсутствие роста опухолевой массы со стороны метастатических очагов в лимфоузлы шеи слева. Очаги поражения показаны желтыми стрелками.

Fig. 3. Results of hormone therapy (docetaxel): (February 2018 – July 2018) a – stabilization from mediastinal lymph nodes, b – complete response from metastatic foci of the lung-fibrosis (PET/CT projections), c – no growth of tumor mass from metastatic foci to the left neck lymph nodes. Lesions are indicated by yellow arrows.

ственной и хирургической кастрации — 5 (16,1%) и 3 (9,6%), хирургической кастрации +антиандрогены — 2 (6,4%), т.е. 67,8% получили гормонолечение в монорежиме (агонисты ЛГРГ или антиандрогены). Это объясняется как низким риском прогрессирования, так и возрастной группой от 64 лет до 92 лет, так как известно, что в пожилом возрасте течение РПЖ менее агрессивное.

Из 22 (41,5%) получивших комбинированное лечение более половины 14 (63,6%) получили ком-

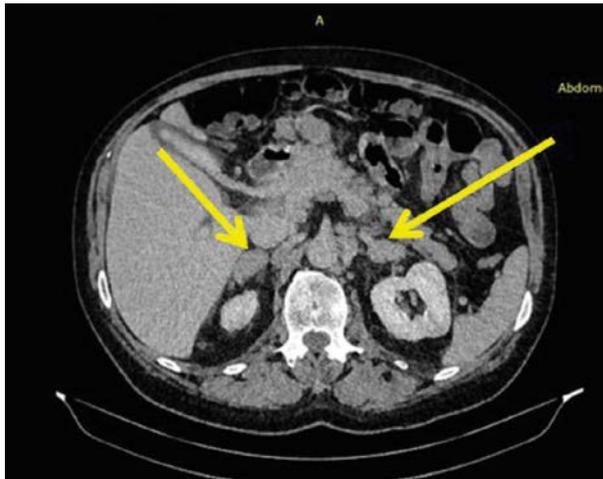


Рис. 4. Прогрессирование (январь 2020 г.) – метастазы в надпочечники, КТ исследование с контрастом. Назначена 4 линия терапии кабазитакселом. Желтыми стрелками показаны очаги поражения.

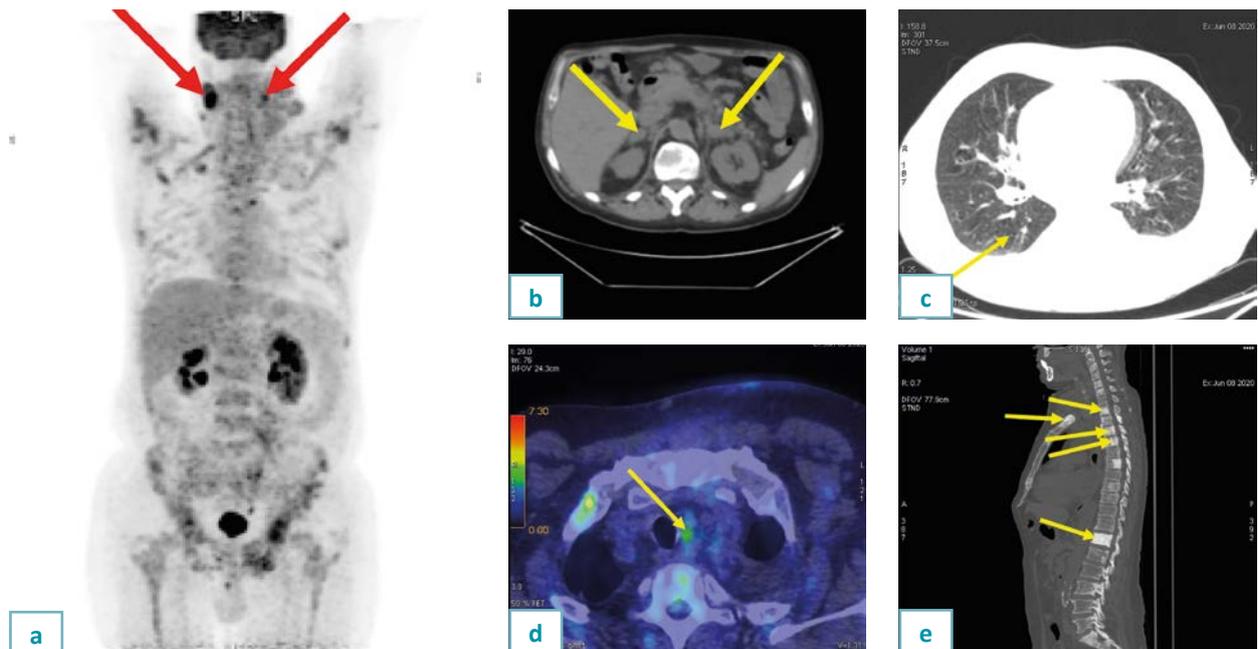
Fig. 4. Progression (January 2020) – metastases to the adrenal glands, CT study with contrast. The 4th line of therapy cabazitaxel was prescribed. Yellow arrows show the lesions.

бинацию агонистов ЛГРГ+ лучевого лечения в дозе 70 Гр. Из 41 (41%) пациента с местнораспространенным РПЖ с промежуточным риском Глисон-6–7, более половины  $n=25$  (60,9%), получили кастрационную терапию в виде МАБ (максимальная андрогеновая блокада) и 16 (39%) — комбинированное лечение, из которых 14 (87,5%) — агонисты ЛГРГ + лучевая терапия 68–70 Гр и 2 (12,5%) — орхидэктомия + лучевая терапия 68–70 Гр. Распределение вариантов лечения у больных с метастазами в кости и лимфоузлах следующее: 6 (6%) — кастрационная терапия в виде лекарственной МАБ: 3 (50%) пациента, — комбинированная терапия в виде агонистов ЛГРГ + лучевая терапия на первичный очаг в дозе 70 Гр у 1 (33,3%), т.к. клиническое течение метастатического процесса неагрессивное, 2 (66,6%) получили химиотерапию с абиратероном, эффективность которых показана в клиническом примере.

Так, у пациента при умеренном риске прогрессирования (Глисон 6) и большой площади метастатического поражения (рис. 1), проведение гормональной терапии позволило получить стабилизацию процесса в течении 18 мес.

Лечение: Гормонотерапия в режиме МАБ. 20.09.2016 г. консультация в МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Заключение: рак предстательной железы стадия 4, MTS в регионарные лимфоузлы, лимфоузлы средостения, кости, легкие. В процессе гормонотерапии. Рекомендации: продолжение гормонотерапии в режиме МАБ, бисфосфонаты.

Результатом проведенной гормонотерапии явилась стабилизация процесса в течение 18 месяцев. (август



2016 г. — январь 2018 г.) При прогрессировании заболевания (рис. 2) проведение гормональной терапии в сочетании с доцетакселом обеспечило выраженный объективный ответ в виде стабилизации заболевания со стороны лимфоузлов средостения и полного ответа (фиброз) со стороны легкого, отсутствие роста метастатических очагов лимфоузлов шеи (рис. 3).

При установленной катрационнорезистентной стадии (январь 2019 г.) назначение в 3 линии лечения-абиратерон в комбинации агонистами ЛГРГ обеспечило — положительный ответ в течении 11 месяцев (январь — декабрь 2019 г.), 2020 г. — прогрессирование (рис. 4).

Таким образом, проведенное лечение, а именно: 1 линия терапии — МАБ+бисфосфонаты в течении 18 месяцев (август 2016 — январь 2018 гг.), 2 линия — доцетакселом в течение 6 месяцев (февраль 2018 — июль 2018 гг.), гормонотерапия в течении 5 месяцев (август 2018 — декабрь 2018 гг.), абиратерон в 3 линии в течении 11 месяцев (январь — декабрь 2019 гг.) и кабазитаксел в 4 линии лечения по настоящее время позволили получить объективный ответ и выживаемость у данного больного в течение 47 месяцев (рис. 5).

#### Анализ выживаемости по данным исследования:

10-летняя общая (ОВ) и опухоль специфическая выживаемость (ОСВ), в зависимости от стадии (рис. 6, 7), дифференцировки опухоли (рис. 8, 9), вида лечения (рис. 10, 11, 12) показана графиками Каплана Майера, где отражена доля пациентов у которых изучаемый исход не произошел к определенному

моменту времени 2018 г.. Каждое событие отражается ступенькой вниз, когда меняется значение функции дожития (доля выживших), а форма кривой меняется в зависимости от числа случаев и времени их возникновения.

**Анализ результатов** проведенного лечения больных РПЖ показал, что проводимые методы и виды терапии пациентов, представляющих группу исследования, позволили получить 10-летнюю общую выживаемость при 1 стадии — 52%, 2 стадии — 38%, 3 стадии — 30%, 4 стадии — 18% больных. Опухоль-специфическая выживаемость составила: локализованная стадия — 62%, местнораспространенная стадия — 51%, метастатическая стадия — 32% больных (рис. 7).

При низком риске прогрессирования (Глисон 2–5) 10-летняя общая выживаемость — 85%, умеренный риск (Глисон 6–7) — 38%, высокий риск не определен из-за малого количества событий (рис. 8). При умеренном риске прогрессирования опухоль-специфическая выживаемость составила: 62% — Глисон 6 баллов, 45% — Глисон 7 баллов (рис. 9). При оценке общей и опухоль-специфической 10-летней выживаемости в зависимости от метода лечения установлено, что 70% пациентов имели указанную выживаемость при комплексном варианте лечения (рис. 10). Комбинированное (операция + гормонотерапия) у 37% пациентов, монотерапия (лучевая или гормонотерапия) у 18% пациентов, гормонотерапия — у 75% больных, а опухоль специфическая выживаемость составила более 80% в группе больных, получающих гормонотерапию (рис. 11, 12).

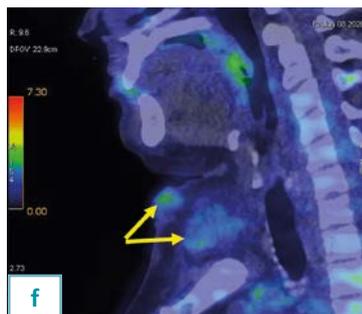


Рис. 5. Результаты эффективности проведенного лечения.

а — стабилизация метаболической активности и размеров МТС в лимфоузлах шеи слева, увеличение метаболической активности в лимфоузлах шеи справа. (МIP/ПЭТ проекция);  
 б — стабилизация метаболической активности в надпочечниках. (ПЭТ/КТ проекция);  
 с — отсутствие метастатического очага в легких, фиброз. (ПЭТ/КТ проекция);  
 д — отсутствие нарастания метаболической активности в лимфоузлах средостения. (ПЭТ/КТ проекция);  
 е — стабилизация метастатических очагов в позвонках. (ПЭТ/КТ- сагиттальное);  
 ф — стабилизация метаболической активности мягкотканного компонента со стороны рукоятки грудины. (ПЭТ/КТ проекция);  
 г — визуальный эффект стабилизации процесса со стороны лимфоузлов шеи слева и мягкотканного компонента рукоятки грудины.

Fig. 5. Results of the effectiveness of the treatment.

a — stabilization of metabolic activity and size of MTS in the left neck lymph nodes, increase in metabolic activity in the right neck lymph nodes. (MIP/PET projection).  
 b — stabilization of metabolic activity in the adrenal glands. (PET/CT projection).  
 c — absence of a metastatic lesion in the lungs, fibrosis. (PET/CT projection).  
 d — no increase in metabolic activity in mediastinal lymph nodes. (PET/CT projection).  
 e — stabilization of metastatic foci in the vertebrae. (PET/CT – sagittal).  
 f — stabilization of the metabolic activity of the soft tissue component on the side of the sternum handle. (PET/CT projection).  
 g — visual effect of stabilization of the process from the left side of the neck lymph nodes and the soft-tissue component of the sternum handle.

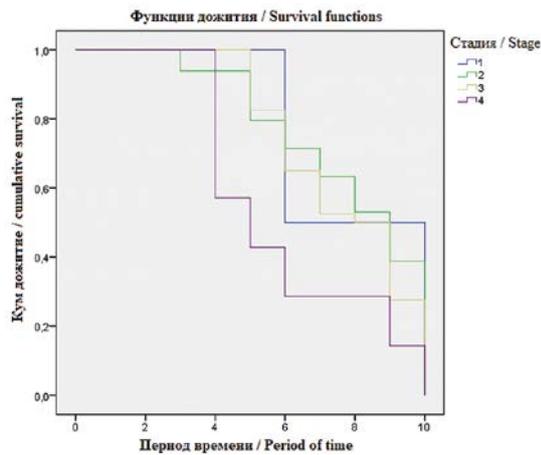


Рис. 6. Общая выживаемость (кумулятивное дожитие) при локализованной стадии составила: 1 ст. – 52%, 2 ст. – 38%. Местнораспространенная стадия: 3 ст. – 30%, 4-метастатическая ст. – 18%. Период времени 10 лет. Как видно из графика, наибольшая 10-летняя выживаемость – у пациентов локализованной стадии заболевания.

Fig. 6. Overall survival (cumulative survival) in the localized stage was: 1 st – 52%, 2 st – 38%. Locally advanced stage: 3 st – 30%, 4-metastatic – 18%. The time period is 10 years. As can be seen from the graph, the highest 10-year survival rate in patients with a localized stage of the disease. glands, CT study with contrast. The 4th line of cabazitaxel therapy was prescribed. Yellow arrows show the lesions.

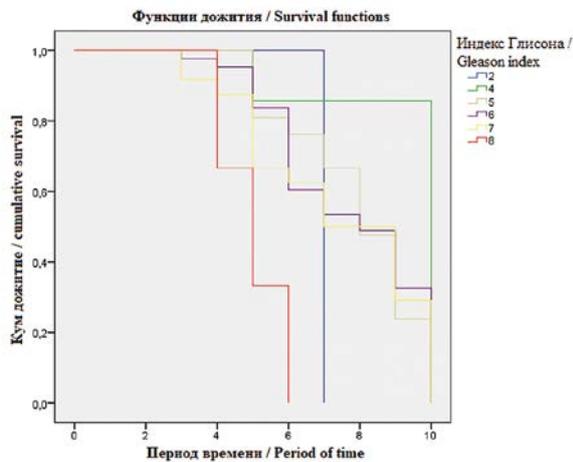


Рис. 8. От дифференцировки опухоли – индекс Глисона. Общая (кумулятивная выживаемость) в зависимости от дифференцировки опухоли – индекса Глисона: низкий риск – 2-4 балла – 85%, умеренный – 5-7 – 38%, высокий – 8-10 баллов – не определена из-за малого количества событий. Период времени 10 лет. Наиболее высокий процент – 85, у пациентов низкого риска прогрессирования.

Fig. 8. Out of tumor differentiation is the Gleason index. Overall (cumulative survival) depending on tumor differentiation – Gleason index: low risk – 2-4 points – 85%, moderate – 5-7 – 38%, high – 8-10 points – not determined due to the small number of events. The time period is 10 years. The highest percentage – 85, in patients with low risk of progression.

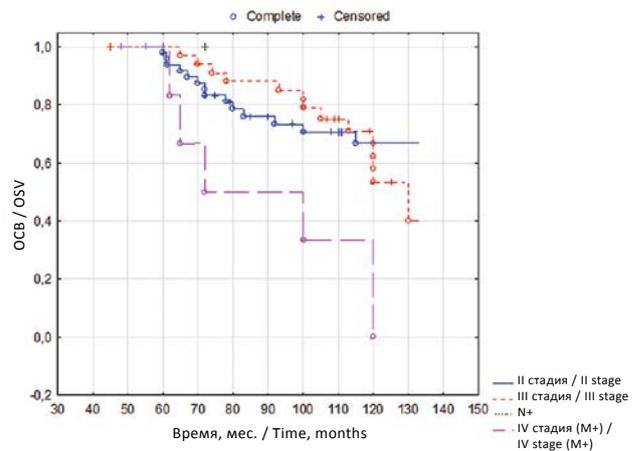


Рис. 7. Опухоль-специфическая выживаемость (ОСВ). Локализованная 1-2 ст. – 62%, Местнораспространенная 3 ст. – 51%, метастатическая 4 ст. – 32%. Более 60% ОСВ имела у больных с локализованной стадией.

Fig. 7. Tumor specific survival rate (OSV). Localized stage 1-2 st – 62%, Locally advanced stage 3 st – 51%, metastatic stage 4 st – 32%. More than 60% of OSV was present in patients with a localized stage.

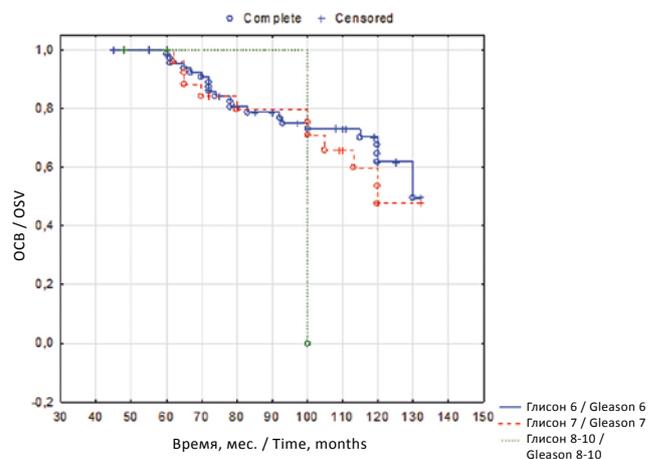


Рис. 9. ОСВ (опухоль-специфическая выживаемость).

Fig. 9. OSV (tumor specific survival).

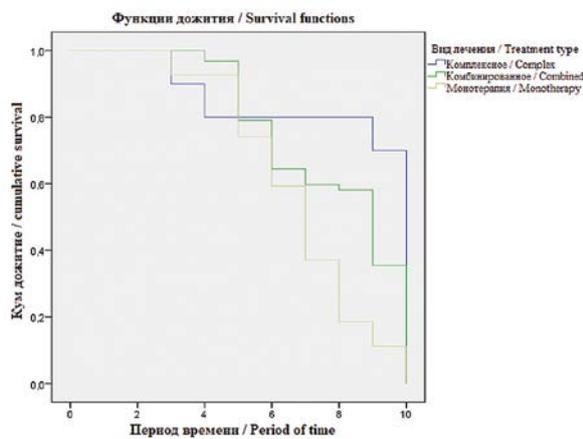


Рис 10. Общая выживаемость – комплексное (операция + лучевое + гормонолечение) – 70%, комбинированное (операция + гормонолечение) – 37%, монотерапия (гормонолечение или лучевая терапия) – 18%. Период времени 10 лет. Комплексное лечение значительно повышает процент 10-летней выживаемости больных.

Fig. 10. Overall survival – complex (surgery + radiation + hormone treatment) – 70%, combined (surgery + hormone treatment) – 37%, monotherapy (hormone treatment or radiation therapy) – 18%. The time period is 10 years. Complex treatment significantly increase.

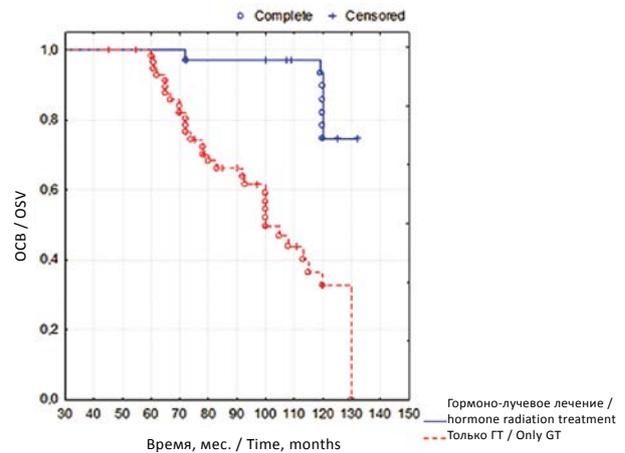


Рис. 11. Общая выживаемость в зависимости от примененного метода терапии (ГТ или ГТ+ДЛТ),  $p<0,0001$ . Преимущество в группе ГТ+ДЛТ составило 75%. 10-летняя выживаемость существенно выше в группе гормон-лучевой терапии и составила 75% по отношению к группе гормонолечения, которая составляет 32%.

Fig. 11. Overall survival rate depending on the treatment method used (GT or GT+DDT).  $p<0.0001$ . The advantage in the GT+DDT group was 75%. The 10-year survival rate is significantly higher in the hormone therapy group and is 75% compared to the hormonal therapy group, which is about 32%

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из статистического отчета о состоянии онкологической помощи населению России в 2018 г., доля больных РПЖ, состоявших на учете в онкологических учреждениях России 5 лет и более с момента установления диагноза на конец отчетного года в 2008–2018 гг. возросла с 30,2% до 41,3% [2]. Это объясняется расширением диагностических возможностей выявления РПЖ на ранних стадиях и проведения радикальных методов лечения. Следует подчеркнуть, что в проведенном исследовании опыт применения различных методов антидепривационной терапии в рутинной клинической практике позволяет дать объективную оценку эффективности проводимого лечения в отношении выживаемости пациентов [18, 19], поскольку в рандомизированных клинических исследованиях имеют место строгие критерии отбора пациентов. Так в исследовании RTOG 9202 ( $n=1554$ ) проводилось сравнение эффективности гормонолечения в монорежиме и комбинация агонистов ЛГРГ с лучевой терапией. При анализе общей выживаемости (ОВ) достоверных различий между группами не выявлено (53,9 и 51,6%,  $p=0,36$ ), но в группе высокого риска — Глисон 8–10 выявлено преимущество проведения адъювантной гормонотерапии в отношении увеличения общей выживаемости

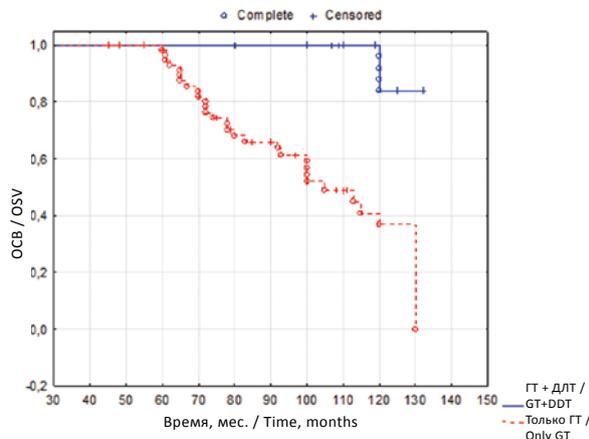


Рис. 12. ОСВ (опухоль специфическая выживаемость),  $p<0,0001$ . Группа гормонотерапии – 35%. Группа гормонотерапии + лучевая терапия – более 80%. При сравнении: более чем у 80% ОСВ имелась у пациентов, получивших гормон-лучевую терапию.

Fig. 12. OSV (tumor specific survival)  $p<0.0001$ . Hormone therapy group – 35%. Group hormone therapy + radiation therapy more than 80%. By comparing: more than 80% of OSV was present in patients who received hormone radiation therapy.

(45,1 и 31,5%,  $p=0,0061$ ). Данные исследования RTOG 8610 так же показали преимущество в выживаемости при сочетании лучевой и неадрьювантной гормонотерапии по сравнению только с лучевой терапией (43% против 34%) [20]. Статистически значимое увеличение общей выживаемости комбинированного лечения показаны в работе D'Amico AV с соавторами. Отмечено статистически значимое увеличение 8-летней общей выживаемости у мужчин, получивших лучевую терапию с АДТ (антиандрогенная депривационная терапия) по сравнению с лучевой терапией ( $p=0,01$ ) (74% — 94% ДИ: 64%, 82% против 61%, 95% ДИ: 49%, 71%) [21].

В нашем анализе 71 (71%) пациентов получали лечение в прерывистом или интермиттирующем режиме (ИГТ), 29 (29%) — в постоянном режиме. В настоящее время в рекомендациях Европейской ассоциации урологов ИГТ признана стандартом лечения больных РПЖ [15]. В 2009 г. Calais da Silva et al. опубликовал данные сравнения режимов ИГТ и постоянного режима у 766 больных местнораспространенным и метастатическим РПЖ [22]. Результаты анализа показали, что прогрессирование, общая смертность не отличались в обеих группах, но в группе ИГТ отмечено выше качество жизни пациентов в виде сохранения половой функции в период отсутствия терапии. Медиана времени без назначения гормональных препаратов в группе ИГТ составили 52 недели. В крупном рандомизированном исследовании Юго-западной онкологической группы (SWOG 9346) участвовало 3040 больных РПЖ. В анализ было включено 1535 пациента [23]. Анализ результатов лечения подгрупп показал, что в подгруппе пациентов с метастатическим РПЖ при проведении ИГТ общая выживаемость составила 5 лет, а в подгруппе ИГТ (непрерывная гормонотерапия) — 4,4 года. Медиана периода наблюдения — 9,8 лет.

2 (4,9%) пациента с высокой метастатической нагрузкой получили лечение в соответствии с протоколами исследований STAMPEDE, где изучалась эффективность доцетаксела в комбинации с АДТ (антиандрогенная терапия), в сравнении с АДТ в монорежиме, основной задачей которого являлась ОВ. В исследование включены больные с метастатическим РПЖ, а также с местнораспространенным или

рецидивным РПЖ, с высоким риском прогрессирования. При анализе результатов лечения 2962 больных рандомизированных на 4 группы: 1 группа — только АДТ, 2 группа — АДТ+доцетаксел, 3 группа — АДТ+золендроновая кислота, 4 группа — АДТ+золендроновая кислота+ доцетоксел, было установлено что добавление доцетаксела к стандартному лечению (медиана наблюдения 42 мес) привело к увеличению общей выживаемости пациентов на 10 мес (группа гормонотерапии 67 мес, группа гормонотерапии + доцетаксел 77 мес). В подгруппе с метастазами увеличение ОВ составило 22 мес. (43 мес. в группе гормонотерапии и 65 мес. в группе гормонотерапия + доцетаксел). В исследовании CHAARTED (E3805) так же изучалась эффективность доцетаксела с АДТ у больных метастатическим РПЖ. Исследование включало 790 больных. Пациентов рандомизировали на 2 группы: 66,2% — только АДТ, 63,6% — АДТ + доцетаксел. Обе группы имели большой объем метастатического поражения, который определяли по наличию висцеральных метастазов или более 4 костных очагов. Более 60% больных в каждой группе имели высокий риск прогрессирования, индекс Глисона 8 и более. При медиане наблюдения 28,9 мес. общая выживаемость в группе комбинированного лечения на 13,6 мес. была выше чем в группе АДТ (57,6 мес. и 44 мес. соответственно), а при стратификации больных по объему метастатического поражения, увеличение продолжительности жизни пациентов с большим объемом метастазов отмечено при добавлении к АДТ доцетаксела, оно составило 17 мес. (49,2 мес. в группе АДТ + доцетаксел и 32,2% в группе только АДТ) [16, 17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что для увеличения продолжительности жизни пациентов РПЖ следует стратифицировать по группам риска. Наиболее значимыми факторами, влияющими на общую выживаемость, являются стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли, вид и метод проводимого лечения; а персонализированный подход к каждому пациенту позволяет определить конечный результат исхода заболевания.

### Участие авторов:

Березин П. Г. — концепция, дизайн, сбор данных, написание текста, обработка материала.

Милованов В.В. — общее руководство исследованием.

Иванников А.А. — организация и помощь в диагностических исследованиях с целью оценки эффективности лечения.

Огнерубов Н.А. — научное редактирование, помощь в анализе полученных данных.

### Authors contribution:

Berezin P.G. — concept, design, data collection, text writing, material processing.

Milovanov V.V. — the general management of the study.

Ivannikov A.A. — organization and assistance in diagnostic research to assess the effectiveness of treatment.

Ognerubov N.A. — scientific editing, assistance in analyzing the received data.

## Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019, 250 с.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019, 236 с.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. (2010) GLOBOCAN 2008 V 1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.10. International Agency for Research on Cancer, Lyon. Доступно по: <http://globocan.iarc.fr>. Дата обращения: 02.05.2020.
4. Полякова К.И., Фисун А.Г., Говоров А.В., Крысанова С.В., Андреев Д.А., Ермолаева Т.Н. и др. Современная лекарственная терапия рака предстательной железы на примере г. Москвы. Онкоурология. 2019;15(2):77–85. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-2-77-85>
5. Poliakova K, Ermolaeva T, Holownia M, Bashlakova E, Khachanova N, Andreev D и др. Cost of illness analysis: a comparison of the costs of drug therapy for patients with prostate cancer, breast cancer, colon cancer, melanoma and renal cell carcinoma in Moscow. 2017;20(9):PA429. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.181>
6. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Роль гормонотерапии у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы при использовании радикальных методов лечения. Онкоурология. 2005;1(2):54–58. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2005-1-2-54-58>
7. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по диагностике и лечению рака предстательной железы. Онкоурология. 2007;3(4):41–44. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2007-3-4-41-44>
8. Meng MV, Grossfeld GD, Sadetsky N, Mehta SS, Lubeck DP, Carroll PR. Contemporary patterns of androgen deprivation therapy use for newly diagnosed prostate cancer. Urology. 2002 Sep;60(3 Suppl 1):7–11; discussion 11–12. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)01560-1](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01560-1)
9. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Каприна А.Д. Аналогилютеинизирующего гормона рилизинг-гормона в терапии больных раком предстательной железы. Медицинский Совет. 2018;(19):96–100. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-19-96-100>
10. Бабаев Э.Р., Матвеев В.Б., Волкова М.И. Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком предстательной железы, получающих гормонотерапию. Онкоурология. 2011;7(2):78–83. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2011-7-2-78-83>
11. Бабаев Э.Р., Матвеев В.Б., Волкова М.И. Влияние гормонотерапии на качество жизни больных распространенным раком предстательной железы. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2011;2(11):6.
12. Bolla M, Van Poppel H. Management of prostates cancer: a multedisciplinatory approach. Springer International Publishing Switzerland 2017, 357–377 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-42769-0>
13. Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED, Thompson IM, Hirano D, Eisenberger M, et al. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. Clin Prostate Cancer. 2003 Jun;2(1):41–45. <https://doi.org/10.3816/cgc.2003.n.011>
14. Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS, et al. Gleason score and lethal prostate cancer: does 3 + 4 = 4 + 3? J Clin Oncol. 2009 Jul 20;27(21):3459–3564. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.4669>
15. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol. 2008 Jan;53(1):68–80. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.09.002>
16. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet. 2016 Mar 19;387(10024):1163–1177. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5)
17. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. J Clin Oncol. 2018 10;36(11):1080–1087. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3657>
18. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Гормональная терапия больных раком предстательной железы. Онкоурология. 2007;3(3):57–62. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2007-3-3-57-62>
19. Соков Д.Г., Русаков И.Г. Влияние агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона на уровень тестостерона и качество жизни у больных местно-распространенным и генерализованным раком предстательной железы. Российский онкологический журнал. 2011;(1):633–636.
20. Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Русаков И.Г. Возможности неoadъювантной и адъювантной гормональной терапии в комбинированном лечении рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология. 2013;(2):86–95.
21. D'amico AV, Chen M-H, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA. 2008 Jan 23;299(3):289–295. <https://doi.org/10.1001/jama.299.3.289>
22. Calais da Silva FEC, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JAP, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group. Eur Urol. 2009 Jun;55(6):1269–1277. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.02.016>
23. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). J Clin Oncol. 2006 Aug 20;24(24):3984–3990. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.4246>

## References

- Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. by A.D.Kaprin, V.V.Starinsky, G.V.Petrova. Moscow: P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 2019, 250 p.
- State of cancer care in Russia in 2019. Ed. by A.D.Kaprin, V.V.Starinsky, G.V.Petrova. Moscow: P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 2019, 236 p.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. (2010) GLOBOCAN 2008 V 1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.10. International Agency for Research on Cancer, Lyon. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed: 02.05.2020.
- Polyakova KI, Fisun AG, Govorov AV, Krysanova VS, Andreev DA, Ermolaeva TN, et al. Modern drug therapy of prostate cancer through the example of Moscow. *Cancer Urology*. 2019;15(2):77–85. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-2-77-85>
- Poliakova K, Ermolaeva T, Holownia M, Bashlakova E, Khachanova N, Andreev D, et al. Cost of illness analysis: a comparison of the costs of drug therapy for patients with prostate cancer, breast cancer, colon cancer, melanoma and renal cell carcinoma in Moscow. 2017;20(9):PA429. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.181>
- Matveev VB, Volkova MI. The role of hormone therapy in patients with localized and locally advanced prostate cancer when using radical methods of treatment. *Oncourology*. 2005;1(2):54–58. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2005-1-2-54-58>
- Alekseyev BY, Nyushko KM. The European Association of Urology guidelines for the diagnosis and management of prostate cancer. *Cancer Urology*. 2007;3(4):41–44. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2007-3-4-41-44>
- Meng MV, Grossfeld GD, Sadetsky N, Mehta SS, Lubeck DP, Carroll PR. Contemporary patterns of androgen deprivation therapy use for newly diagnosed prostate cancer. *Urology*. 2002 Sep;60(3 Suppl 1):7–11; discussion 11–12. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)01560-1](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01560-1)
- Alexeev BY, Nyushko KM, Kaprin AD. Luteinizing hormone releasing hormone analogues in the treatment of patients with prostate cancer. *Medical Council*. 2018;(19):96–100. (In Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-19-96-100>
- Babaev ER, Matveev VB, Volkova MI. Predictors of survival in disseminated prostate cancer patients receiving hormonal therapy. *Cancer Urology*. 2011;7(2):78–83. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2011-7-2-78-83>
- Babaev ER, Matveev VB, Volkova MI. Impact of hormone therapy on quality of patient life at prostate cancer. *Bulletin of the Russian scientific center of radiology of the Ministry of health of Russia*. 2011;2(11):6.
- Bolla M, Van Poppel H. Management of prostates cancer: a muetdistiplinary approach. Springer International Publishing Switzerland 2017, 357–377 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-42769-0>
- Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED, Thompson IM, Hiarano D, Eisenberger M, et al. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Prostate Cancer*. 2003 Jun;2(1):41–45. <https://doi.org/10.3816/cgc.2003.n.011>
- Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS, et al. Gleason score and lethal prostate cancer: does 3 + 4 = 4 + 3? *J Clin Oncol*. 2009 Jul 20;27(21):3459–3564. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.4669>
- Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2008 Jan;53(1):68–80. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.09.002>
- James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 19;387(10024):1163–1177. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5)
- Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018 10;36(11):1080–1087. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3657>
- Alekseyev BY, Nyushko KM. Hormonal therapy for prostate cancer. *Cancer Urology*. 2007;3(3):57–62. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2007-3-3-57-62>
- Sokov DG, Rysakov IG. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonists on the testosterone levels and quality of life in patients with locally advanced and generalized prostate cancer. *Russian Cancer Journal*. 2011;(1):633–636. (In Russian).
- Gritskevich AA, Mishugin SV, Rusakov IG. Capabilities of the neoadjuvant and adjuvant hormonal therapy in the combination treatment of the prostate cancer. *Journal Experimental and Clinical Urology*. 2013;(2):86–95. (In Russian).
- D'amico AV, Chen M-H, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2008 Jan 23;299(3):289–295. <https://doi.org/10.1001/jama.299.3.289>
- Calais da Silva FEC, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JAP, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group. *Eur Urol*. 2009 Jun;55(6):1269–1277. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.02.016>
- Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3984–3990. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.4246>

**Информация об авторах:**

Березин Петр Георгиевич – врач онкоуролог ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3229-6884>, SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266

Милованов Владимир Васильевич – главный врач ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация. SPIN: 5970-7170, AuthorID: 934565

Иванников Андрей Андреевич – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация.

Огнерубов Николай Алексеевич – д.м.н., заместитель главного врача по КЭР ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р.Державина», г. Тамбов, Российская Федерация. SPIN: 3576-3592, AuthorID: 632250

**Information about authors:**

Peter G. Berezin – oncurology doctor Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3229-6884>, SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266

Vladimir V. Milovanov – head physician Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation. SPIN: 5970-7170, AuthorID: 934565

Andrey A. Ivannikov – Deputy chief medical officer Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation.

Nikolay A. Ognerubov – Dr. Sci. (Med.), Deputy chief medical officer for CEW Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation, head of the Department of Oncology, Tambov State University named after G.R.Derzhavin, Tambov, Russian Federation. SPIN: 3576-3592, AuthorID: 632250



## ОСОБЕННОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: ЛЕЧЕНИЕ ДО ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ («TREAT TO TARGET»)

В.Б.Филимонов, Р.В.Васин\*, В.Н.Панченко

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
390026, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

### Резюме

**Цель исследования.** Улучшить результаты лечения доброкачественной гиперплазии предстательной с симптомами нижних мочевых путей на фоне сопутствующего метаболического синдрома.

**Материалы и методы.** В исследование включено 103 пациента в возрасте от 42 до 75 лет с достоверным диагнозом ДГПЖ и признаками МС, согласно критериям ВНОК (2009 г.). Пациенты были рандомизированы на две сопоставимые группы: 1-я группа включала 52 мужчины, которым назначался тамсулозин в сочетании с целевой коррекцией метаболических нарушений; 2-я группа состояла из 51 мужчины, которым проводилась монотерапия тамсулозином. Через 6 и 12 мес. исследования в каждой группе пациентов оценивалась динамика метаболических показателей, объема предстательной железы, объема остаточной мочи, максимальной скорости потока мочи, суммарного балла IPSS и QoL.

**Результаты.** Установлена прямая корреляция между выраженностью метаболических нарушений и прогрессированием ДГПЖ/СНМП по основным оцениваемым показателям. Применение комбинированной терапии метформином, иАПФ/АРА и статинами в сочетании с тамсулозином показало большую эффективность через 6 и 12 мес. исследования по сравнению с монотерапией тамсулозином. В основу лечения положен принцип T2T («Treat to Target») — лечение до достижения цели): поддержание целевых уровней АД, глюкозы, липидных параметров крови, коррекция массы тела. На фоне коррекции МС у пациентов с ДГПЖ/СНМП отмечались достоверно лучшие показатели уменьшения объема предстательной железы, снижения объема остаточной мочи, увеличения максимальной скорости потока мочи и улучшения качества жизни, чем у таких же пациентов без коррекции метаболических расстройств.

**Заключение.** Избыточная масса тела, артериальная гипертензия, атерогенный профиль дислипидемии и гипергликемия являются факторами риска более выраженного прогрессирования ДГПЖ/СНМП и ухудшения качества жизни пациентов. Исследование IMSYPА показало эффективность патогенетически обоснованной комплексной терапии, направленной на устранение метаболического дисбаланса с целью лечения ДГПЖ/СНМП у пациентов с МС.

### Ключевые слова:

доброкачественная гиперплазия предстательной железы, симптомы нижних мочевых путей, метаболический синдром, коморбидность, ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия, лечение до достижения цели.

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Филимонов В.Б., Васин Р.В., Панченко В.Н. Особенности консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пациентов с метаболическим синдромом: лечение до достижения цели («Treat to Target»). Исследования и практика в медицине. 2020; 7(4): 94–104. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-8>

### Для корреспонденции

Васин Роман Викторович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом хирургических болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, Российская Федерация.  
Адрес: 390026, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9  
E-mail: [www.rw@mail.ru](mailto:www.rw@mail.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0216-2375>  
SPIN: 2212-3872, AuthorID: 763346

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

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

Получено 26.06.2020, Рецензия (1) 03.09.2020, Рецензия (2) 08.09.2020, Принята к печати 21.12.2020

## FEATURES OF CONSERVATIVE THERAPY OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME: "TREAT TO TARGET"

V.B.Filimonov, R.V.Vasin\*, V.N.Panchenko

I.P.Pavlov Ryazan State Medical University,  
9 Vysokovolt'naya str., Ryazan 390026, Russian Federation

### Abstract

**Purpose of the study.** To improve the results of treatment of benign prostatic hyperplasia with symptoms of the lower urinary tract in the presence of concomitant metabolic syndrome.

**Materials and methods.** The investigation included 103 patients aged 42 to 75 years with a reliable diagnosis of BPH and signs of MS, according to the criteria of GFCF (2009). Patients were randomized into two comparable groups: Group 1 included 52 men who were prescribed tamsulosin in combination with targeted correction of metabolic disorders; Group 2 consisted of 51 men who were prescribed tamsulosin monotherapy. After 6 and 12 months of the study, the dynamics of metabolic parameters, prostate volume, residual urine volume, maximum urine flow rate, and total IPSS and QoL score were evaluated in each group of patients.

**Results.** A direct correlation was established between the severity of metabolic disorders and the progression of BPH / LUTS in the main assessed indicators. The use of combination therapy with metformin, ACE inhibitors / ARA and statins in combination with tamsulosin showed efficacy after 6 and 12 months of the study compared with tamsulosin monotherapy. The treatment is based on the principle of T2T ("Treat to Target"): maintaining target levels of blood pressure, glucose, blood lipid parameters, and body weight correction.

**Conclusion.** Overweight, arterial hypertension, the atherogenic profile of dyslipidemia and hyperglycemia are risk factors for more pronounced progression of BPH / LUTS and a deterioration in the quality of life of patients. The investigation IMSYPA showed the effectiveness of pathogenetically based complex therapy aimed at eliminating metabolic imbalance.

### Keywords:

benign prostatic hyperplasia, low urinary tract symptoms, metabolic syndrome, comorbidity, obesity, insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia, arterial hypertension, treat to target.

### For citation

Filimonov V.B., Vasin R.V., Panchenko V.N. Features of conservative therapy of benign prostatic hyperplasia in patients with metabolic syndrome: "Treat to Target". Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(4): 94–104. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-8>

### For correspondence

Roman V. Vasin – Cand. Sci. (Med.), assistant professor of urological department with a course of surgical diseases, I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

Address: 9 Vysokovolt'naya str., Ryazan 390026, Russian Federation

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0216-2375>

SPIN: 2212-3872, AuthorID: 763346

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

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

## ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространённых урологических заболеваний, которое при отсутствии эффективной терапии приводит к прогрессированию инфравезикальной обструкции, развитию осложнений и значительному ухудшению качества жизни пациентов.

Гистологически доказанная ДГПЖ выявляется у мужчин 31–40 лет в 8%; в более старших возрастных группах этот показатель увеличивается до 40–50% у мужчин 51–60 лет и свыше 80% — старше 60 лет [1]. По данным выполненного в 2017 г. систематического и мета-анализа распространённости ДГПЖ в различных странах мира в среднем заболеваемость ДГПЖ в общей популяции составляет 26,2% [2], что, безусловно, определяет социально-экономическую значимость этой патологии.

Так как предстательная железа является гормонально-зависимым органом, находящимся под контролем гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, её рост, развитие и функция непосредственно зависят от уровня тестостерона плазмы крови. Морфологическая дифференцировка простатического эпителия находится в строго определённой зависимости от обмена тестостерона. Нарушение механизмов регуляции в функциональной системе гипоталамус-гипофиз-гонады-предстательная железа, влекущее за собой изменения гормональных соотношений, нарушение активности фермента 5-альфа-редуктазы, переводящей тестостерон в биологически более активный метаболит — дигидротестостерон, рассматривается как основное триггерное звено в патогенезе ДГПЖ [3, 4].

На развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы оказывают влияние не только андрогены, но и эстрогены, которые способны стимулировать в мужском организме клетки половых желез, гладкие миоциты, соединительную ткань и клетки железистого эпителия [5, 6].

На развитие гиперплазии предстательной железы способно оказывать влияние нарушение баланса факторов роста. Эпидермальный фактор, трансформирующий фактор роста альфа и основной фактор роста фибробластов стимулируют пролиферацию стромальных элементов и эпителиальных клеток; трансформирующий фактор роста бета оказывает ингибирующее действие [5, 7]. Сбой в системе регуляции нормального роста и апоптоза ведёт к гиперплазии железистой ткани [5, 7, 8].

В настоящее время сформировался новый подход к пониманию этио-патогенеза ДГПЖ, основанный на доказательной междисциплинарной медицине [9, 10].

Результаты мировых исследований последних лет свидетельствуют о влиянии на динамику роста предстательной железы и выраженности симптомов нижних мочевых путей (СНМП) комплекса изменений состояния организма и его метаболизма, входящих в современное понятие «Метаболический синдром» (МС) [11].

По современным представлениям, МС рассматривается как каскад метаболически взаимосвязанных нарушений в системе транспорта липидов и липопротеидов крови, а также в обмене углеводов, ассоциированных с висцеральным ожирением и артериальной гипертензией (АГ) [12].

Распространённость МС в популяции достигает 30–40% и увеличивается с возрастом, чаще он встречается у мужчин. В его развитии играют роль низкая физическая активность, нерациональная диета, генетическая предрасположенность (гены инсулинового рецептора, белков-транспортёров глюкозы, ангиотензин-превращающего фермента) [12, 13, 14]. Ведущим фактором ожирения и других проявлений МС является инсулинорезистентность (ИР), т.е. нарушение (снижение) нормальной реакции инсулинчувствительных тканей (мышечной, жировой тканей и гепатоцитов) на инсулин при его достаточной концентрации, приводящее к хронической компенсаторной базальной гиперинсулинемии [11, 12].

Помимо прямого митогенного действия инсулин способен стимулировать пролиферацию клеток предстательной железы опосредованно через другие метаболиты, например, стимулируя синтез инсулиноподобного фактора роста в печени, который также ведёт к увеличению размеров предстательной железы [15, 16].

Имеются данные, что инсулин может усиливать пролиферативное действие тестостерона на предстательную железу [17].

Отечественные и зарубежные исследования подтверждают, что такие компоненты МС как ожирение, ИР и андрогенный дефицит ускоряют развитие клинических проявлений ДГПЖ/СНМП, и их действие [15, 18, 19].

Жировая ткань, по современным представлениям, обладает эндокринными свойствами и способна продуцировать не только огромное количество цитокинов и адипоцитокинов, но и эстрогенов [13, 20]. При ожирении возникает дисбаланс между андрогенами и эстрогенами, что приводит к снижению уровня общего и свободного тестостерона, что рассматривается как один из ключевых патофизиологических механизмов реализации негативного влияния различных компонентов МС на предстательную железу [18].

Нельзя исключить в развитии и прогрессировании ДГПЖ такой фактор, как ухудшение кровоснабжения тазовых органов на фоне артериальной гипертензии,

атеросклероза магистральных артерий (в результате атерогенной дислипидемии) и эндотелиальной дисфункции, приводящих к усилению вазоконстрикторных воздействий [19].

С другой стороны, снижение концентрации тестостерона в крови, обладающего прямым вазодилатирующим эффектом [21, 22], может повышать тонус артериол, снабжающих тазовые органы [23].

Хроническая ишемия не только стимулирует пролиферацию клеток, в т.ч. элементов стромы предстательной железы, но и является причиной повышения активности 5-альфа-редуктазы, т.к. кофактором этого фермента является НАФН+, концентрация которого при ишемии повышается.

Таким образом, в развитии ДГПЖ при МС участвуют как минимум 3 фактора: хроническая ишемия, усиление тканевых андрогенных воздействий и гиперинсулинемия.

Мультифакторный характер ДГПЖ и МС, проблема коморбидности диктуют необходимость комплексного подхода к обследованию и лечению таких пациентов.

С целью оптимизации консервативной терапии пациентов, страдающих ДГПЖ/СНМП в сочетании с МС, и улучшения качества их жизни проведено исследование IMSYPA (Influence of Metabolic Syndrome on Prostate Adenoma).

**Цель исследования:** улучшить результаты лечения доброкачественной гиперплазии предстательной с симптомами нижних мочевых путей на фоне сопутствующего метаболического синдрома.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 103 пациента в возрасте от 42 до 75 лет с достоверным диагнозом ДГПЖ. У всех пациентов имелись признаки МС, согласно установленным критериям ВНОК (2009 г.).

Критериями исключения являлись: возраст старше 75 лет; тяжёлые хронические заболевания, ХСН III–IV ФК по NYHA, инфаркт миокарда давностью до 6 мес., клинически значимые пороки сердца, атрио-вентрикулярные блокады 2-й и 3-й степени и другие жизнеугрожающие аритмии, почечная и печёночная недостаточность, болезни системы крови; сахарный диабет 1-го типа и сахарный диабет 2-го типа, не поддающийся коррекции метформином; заболевания паращитовидных и щитовидной желез; психические и неврологические заболевания, сопровождающиеся когнитивными нарушениями.

Всем больным до начала лечения и в процессе наблюдения проводилась стандартное клиническое, лабораторное (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови) и инструментальное обследование (ТРУЗИ предстательной железы, урофлоуметрия).

Клинические методы обследования включали антропометрические данные: вес, рост, окружность талии, индекс массы тела (ИМТ); измерение АД методом Короткова, пальцевое ректальное исследование (ПРИ).

У всех пациентов определяли уровень гликемии натощак, показатели липидного спектра: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ЛПВП и ЛПНП, креатинина крови и мочевой кислоты.

МС диагностировали на основании критериев ВНОК (2009 г.) [24]. Абдоминальное ожирение (ОТ > 94 см для мужчин) рассматривали как главный компонент МС. К остальным признакам относились гипергликемия > 5,6 ммоль/л, гипертриглицеридемия > 1,7 ммоль/л, низкий уровень ХС ЛПВП < 1 ммоль/л, АГ >130/85 мм рт. ст..

Уровень гликемии определялся глюкозо-оксидазным методом. Пероральный глюкозотолерантный тест проводился для уточнения степени нарушения углеводного обмена по современным правилам и критериям.

Концентрации ОХС, ХС ЛПВП, ТГ определяли стандартными ферментативными методами. ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда:  $ХС\ ЛПНП = ХС - ТГ/5 - ХС\ ЛПВП$ . Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывался по формуле Климова:  $(ОХС - ЛПВП) / ЛПВП$ .

ИМТ рассчитывался по формуле Кетле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$

Биохимические показатели исследовались с помощью биохимического автоматического анализатора Sapphire-400 (Япония).

Ультразвуковое исследование предстательной железы и остаточной мочи проводилось на аппарате Esaote MyLab™ ClassC (Италия).

Для определения максимальной скорости потока мочи ( $Q_{\text{max}}$ ) использовался метод урофлоуметрии на урофлоуанализаторе MMS Flowstar (Нидерланды).

Для оценки выраженности симптомов нарушения мочеиспускания и оценки качества жизни применялись Международная шкала IPSS (International Prostate Symptom Score) и QoL (Quality of Life).

При выявлении симптомов хронического простатита в предстательной железе проводился курс противовоспалительной терапии минимум за 3 недели до начала исследования IMSYPA.

Клинико-лабораторное и инструментальное обследование было выполнено до начала лечения, а затем через 6 и 12 мес. терапии. Все показатели регистрировались при каждом обследовании больных в специально разработанных картах (анкетах).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ TIBCO Statistica™ Trial for Windows (США) и Microsoft Excel 2010. Результаты представлены в виде медианы, средних значе-

ний и стандартных отклонений. Для оценки средних значений совокупностей использовался t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$  во всех случаях.

Пациенты с достоверным диагнозом ДГПЖ и сопутствующим МС были рандомизированы на 2 равнозначные группы (табл. 1)

1-я группа (основная) — пациенты, которым был назначен тамсулозин в сочетании с комплексной терапией пероральным сахароснижающим средством группы бигуанидов — метформином, иАПФ/АРА и статинами, им были обозначены целевые значения АД, уровня гликемии и липидов крови; снижение массы тела не менее 7% от исходной и 2-я группа (сравнение) — пациенты, которым назначалась монотерапия тамсулозином без коррекции метаболических расстройств. Однако пациенты 2-й группы получали ранее назначенную гипотензивную терапию. Длительность наблюдения за пациентами в каждой из групп составила 12 мес.

Данные таблицы 1 свидетельствуют, что исследуемые группы были сопоставимы по всем показателям; статистически значимых различий между ними не зарегистрировано.

1-я группа (основная) включала 52 мужчин в возрасте от  $59,44 \pm 8,14$  лет. 2-ю группу составили 51 человек в возрасте  $60,90 \pm 8,33$  лет.

Из всех пациентов, включенных в исследование, I стадию имели 56 (54,3%) мужчин II стадию — 47 (45,7%) человек. В основной группе количество пациентов с I стадией — 26 (50%) человек, со II стадией — 26 (50%) человек. В группе сравнения I стадия выявлена у 28 (53,8%) мужчин, II стадия — у 23 (46,2%) мужчин.

Уровни общего ПСА плазмы крови определялись однократно в начале исследования и были в пределах нормы (до 4 нг/мл).

Средний показатель объема предстательной железы в начале исследования составил в основной группе пациентов  $52,86 \pm 10,14$  см<sup>3</sup>, в группе сравнения —  $52,93 \pm 11,69$  см<sup>3</sup>.

Средний показатель  $Q_{max}$  в основной группе —  $13,35 \pm 1,73$  мл/сек. В группе сравнения мл/сек —  $13,28 \pm 2,25$  мл/сек.

Средний балл IPSS к началу исследования в основной группе —  $13,8 \pm 2,69$ ; в группе сравнения —  $13,41 \pm 3,31$ . Средний балл QoL составил  $3,96 \pm 0,86$  в 1-й группе и  $3,86 \pm 0,87$  во второй.

**Таблица 1. Клиническая характеристика групп на начало исследования**  
**Table 1. Clinical characteristics of groups at the beginning of the study**

Контролируемые параметры (M±δ) / Controlled parameters (M±δ)	1-я группа (основная) / 1 <sup>st</sup> group (main)	2-я группа (сравнение) / 2 <sup>nd</sup> group (comparison)
Число пациентов (n) / Patients' number (n)	52	51
Возраст (лет) / Age (years old)	$59,44 \pm 8,14$	$60,90 \pm 8,33$
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) / BMI (kg/ m <sup>2</sup> )	$35,71 \pm 3,91$	$34,62 \pm 5,16$
САД (мм рт. ст.) / SBP (mm Hg)	$154,4 \pm 23,67$	$158,43 \pm 15,24$
ДАД (мм рт. ст.) / DBP (mm Hg)	$95 \pm 10,47$	$98,13 \pm 11,57$
Гликемия (ммоль/л) / Blood glucose (mmol/l)	$6,79 \pm 0,63$	$6,54 \pm 0,40$
Общий ХС (ммоль/л) / Total CS	$6,44 \pm 0,93$	$6,03 \pm 0,89$
ХС ЛПНП (ммоль/л) / LDL cholesterol (mmol/l)	$4,16 \pm 0,88$	$3,90 \pm 0,88$
ХС ЛПВП (ммоль/л) / HDL cholesterol (mmol/l)	$1,37 \pm 0,23$	$1,34 \pm 0,17$
Триглицериды (ммоль/л) / Triglycerides (mmol/l)	$1,92 \pm 0,40$	$1,8 \pm 0,4$
Коэффициент атерогенности / Atherogenic coefficient	$3,78 \pm 0,96$	$3,61 \pm 0,93$
V простаты (см <sup>3</sup> ) / Prostatic V (cm <sup>3</sup> )	$52,86 \pm 10,14$	$52,93 \pm 11,69$
V остаточной мочи (см <sup>3</sup> ) / Residual urine V (cm <sup>3</sup> )	$45,9 \pm 22,21$	$44,7 \pm 28,13$
Q <sub>max</sub> (мл/сек) / Q <sub>max</sub> (ml/sec)	$13,35 \pm 1,73$	$13,28 \pm 2,25$
IPSS (баллы) / IPSS (points)	$13,8 \pm 2,69$	$13,41 \pm 3,31$
QoL (баллы) / QoL (points)	$3,96 \pm 0,86$	$3,86 \pm 0,87$

Примечание: Достоверность различий —  $p < 0,05$ . Note: The significance of differences —  $p < 0,05$

Пациентам обеих групп была рекомендована диета с ограничением жиров, углеводов, пуринов и физические упражнения/лечебная физкультура не менее 30 минут в день.

Все включённые в исследование пациенты не принимали ингибиторы 5-альфа-редуктазы, М-холинолитики и ингибиторы фосфодиэстеразы на протяжении всего наблюдения.

В обеих группах пациентам был назначен блокатор альфа1 А-адренорецепторов тамсулозин в дозе 0,4 мг/сут на весь период наблюдения.

Пациенты основной группы также получали метформин в дозе от 1000 мг до 2000 мг/сут в зависимости от уровня гликемии (целевые значения < 5,6 ммоль/л); ингибитор АПФ (лизиноприл или периндоприл); дозы подбирались индивидуально в зависимости от уровня АД; целевые значения АД < 130/85 мм рт.ст.; при непереносимости иАПФ назначался антагонист рецепторов ангиотензина-2 (АРА) — лозартан или валсартан, так же с подбором дозы препарата в зависимости от уровня АД. С целью коррекции дислипидемии назначен ингибитор ГМГ-Ко-А-редуктазы — аторвастатин в дозе 20–40 мг/сут в зависимости от значения ХС ЛПНП и КА (целевые значения <2,5 ммоль/л и <3 соответственно) [25]. Применялся принцип T2T («Treat to Target» — лечение до достижения цели). Целью терапии являлась коррекция выявленных метаболических нарушений и улучшение урологических показателей у больных с ДГПЖ/СНМП и МС.

Главным требованием к пациентам основной группы было строгое выполнение лечебных рекомендаций, что было достигнуто персонализированным подходом к каждому больному.

По окончании исследования IMSYPA второй группе пациентов из этических соображений назначалась такая же патогенетическая терапия с коррекцией МС, как и в первой.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты завершили 12-месячное исследование IMSYPA. Результаты наблюдения приведены в таблице 2 и на рисунках 1 и 2.

По среднестатистической оценке в 1-й группе пациентов на фоне лечения было отмечено достоверное уменьшение ИМТ через 6 мес. — на 10,2% (Примечание: здесь и далее показатели сравниваются с исходными величинами), через 12 мес. — на 11,5%; снижение САД через 6 мес. — на 7%, через 12 мес. — на 17%; снижение ДАД на 11,12% через 6 и 12 мес.; снижение уровня гликемии через 6 мес. — на 12,69%, через 12 мес. — на 19,41%; снижение уровня ОХС через 6 мес. — на 11,5%, через 12 мес. — на 19,48%; снижение уровней ХС ЛПНП через 6 мес. —

на 21,31%, через 12 мес. — на 34,15%; коэффициент атерогенности снизился через 6 мес. — на 31,67%, через 12 мес. — на 50,67%.

Соответственно, по всем исследуемым урологическим показателям также отмечается положительная динамика (по оценке среднестатистических данных): уменьшение объёма предстательной железы через 6 мес. — на 5,77%, через 12 мес. — на 15,39%; уменьшение объёма остаточной мочи через 6 мес. — на 37,50%, через 12 мес. — на 72,92%; увеличение максимальной скорости потока мочи через 6 мес. — на 15,38%, через 12 мес. — на 30,76%; снижение суммарного балла IPSS через 6 мес. — на 29,57%, через 12 мес. — на 53,57% (рис. 1).

Во 2-й группе пациентов по среднестатистическим данным за 12 мес. исследования были зафиксированы следующие результаты: ИМТ практически не изменился; отмечается снижение САД на 6,25% за весь период исследования; ДАД через 6 мес. снизилось на 10%, через 12 мес. показатель остался прежним, в течение всего периода наблюдения АД сохранялось выше целевых значений; уровень глюкозы крови через 6 мес. снизился на 0,16%, а через 12 мес. увеличился на 5,90%; ОХС за первые 6 мес. увеличился на 3,46%, через 12 мес. — на 7,42%; уровень ЛПНП увеличился к 6-му месяцу — на 6,23%, к 12-му месяцу — на 8,05%; рост коэффициента атерогенности через 6 мес. составил 2,70%, а к концу исследования 13,51%.

Соответственно, по всем исследуемым урологическим показателям во 2-й группе пациентов также отмечается отрицательная динамика (среднестатистические данные): увеличение объёма предстательной железы за 6 мес. на 1,69%, за 12 мес. — на 4,90%; увеличение объёма остаточной мочи за 6 мес. на 2,22%, за 12 мес. — на 6,66%; уменьшение максимальной скорости потока мочи к концу исследования на 7,15%; повышение среднего суммарного балла IPSS через 6 мес. — на 7,14%, через 12 мес. — на 14,28% (рис. 2, 3).

Средний показатель оценки качества жизни QoL пациентов в 1-й группе на момент включения в исследование составил 4 балла, через 6 мес. — 3 балла, через 12 мес. — 2 балла.

Средний показатель оценки качества жизни QoL пациентов во 2-й группе на начало исследования составил 4 балла, через 6 мес. — 4 балла, через 12 мес. — 5 баллов (таблица 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование IMSYPA показало преимущество комплексной терапии пациентов, страдающих симптоматической ДГПЖ в сочетании с метаболическим синдромом, которая включала метформин, иАПФ/АРА, препарат из группы статинов и альфа-1 адре-

ноблокатор (тамсулозин). В основу лечения данной группы пациентов был положен принцип T2T («Treat to Target» — лечение до достижения цели): снижение АД < 130/85 мм рт.ст., уменьшение массы тела не менее 7% от исходного уровня, снижение уровня гликемии < 5,6 ммоль/л и улучшение липидного спектра (ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л, КА < 3).

Медиана снижения объёма предстательной железы в этой группе пациентов составила 8 см<sup>3</sup>/год

(15,3%), снижение объёма остаточной мочи на 35 мл/год (73%), увеличение максимальной скорости потока мочи на 4 мл/сек за год (31%), снижение показателей IPSS и QoL на 7,5 и 2 балла/год соответственно. У 52 пациентов (98%) основной группы к концу исследования установлена I стадия ДГПЖ/СНМП, у 1 пациента (2%) — II стадия, в то время как на момент начала исследования эти показатели составляли 50% с I стадией и 50% со II стадией заболевания.

**Таблица 2. Динамика основных показателей в группах сравнения через 6 и 12 мес. исследования IMSYPA**  
**Table 2. Dynamics of the main indicators in the comparison groups in 6 and 12 months of the IMSYPA study**

Контролируемые параметры (M±δ) / Controlled parameters (M±δ)	Через 6 мес. / In 6 months		Через 12 мес. / In 12 months	
	1-я группа (основная) (n=52) / 1 <sup>st</sup> group (main) (n=52)	2-я группа (сравнение) (n=51) / 2 <sup>nd</sup> group (Comparison) (n=51)	1-я группа (основная) (n=52) / 1 <sup>st</sup> group (main) (n=52)	1-я группа (основная) (n=51) / 1 <sup>st</sup> group (main) (n=51)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) / BMI (kg/m <sup>2</sup> )	33,54 ± 3,65	34,78 ± 5,13	31,76 ± 3,36	34,72 ± 5,58
САД (мм рт. ст.) / SBP (mm Hg)	138,92 ± 19,77	148,33 ± 14,44	124,62 ± 15,10	147,55 ± 14,36
ДАД (мм рт. ст.) / DBP (mm Hg)	86,82 ± 6,71	92,15 ± 6,72	80,86 ± 4,04	91,6 ± 8,64
Гликемия (ммоль/л) / Blood glucose (mmol/l)	6,01 ± 0,59	6,63 ± 0,42	5,36 ± 0,37	6,88 ± 0,61
Общий ХС (ммоль/л) / total CS (mmol/l)	5,50 ± 0,84	6,27 ± 0,75	4,90 ± 0,67	6,28 ± 0,83
ХС ЛПНП (ммоль/л) / LDL cholesterol (mmol/l)	3,19 ± 0,77	4,03 ± 0,79	2,58 ± 0,70	4,15 ± 0,83
ХС ЛПВП (ммоль/л) / HDL cholesterol (mmol/l)	1,56 ± 0,19	1,29 ± 1,19	1,72 ± 0,22	1,23 ± 0,19
Триглицериды (ммоль/л) / Triglycerides (mmol/l)	1,7 ± 0,3	1,75 ± 0,44	1,51 ± 0,27	1,87 ± 0,50
Коэффициент атерогенности / Atherogenic coefficient	2,53 ± 1,63	3,90 ± 1,04	1,82 ± 0,56	4,11 ± 1,11
V простаты (см <sup>3</sup> ) / Prostatic V (cm <sup>3</sup> )	48,53 ± 10,11	54,45 ± 12,13	44,60 ± 9,91	56,04 ± 12,85
V остаточной мочи (см <sup>3</sup> ) / residual urine V (cm <sup>3</sup> )	28,5 ± 19,1	49,3 ± 29,2	13,5 ± 14,03	54,55 ± 28,7
Qmax (мл/сек) / Qmax (ml/sec)	14,98 ± 1,57	12,86 ± 2,2	16,61 ± 1,64	12,52 ± 2,09
IPSS (баллы) / IPSS (points)	10,28 ± 2,65	14,39 ± 3,51	7,01 ± 3,04	15,47 ± 3,60
QoL (баллы) / QoL (points)	2,94 ± 0,66	4,01 ± 0,9	2,15 ± 0,69	4,35 ± 1,05

Примечание: Достоверность различий – p<0,05. Note: The significance of differences – p<0.05

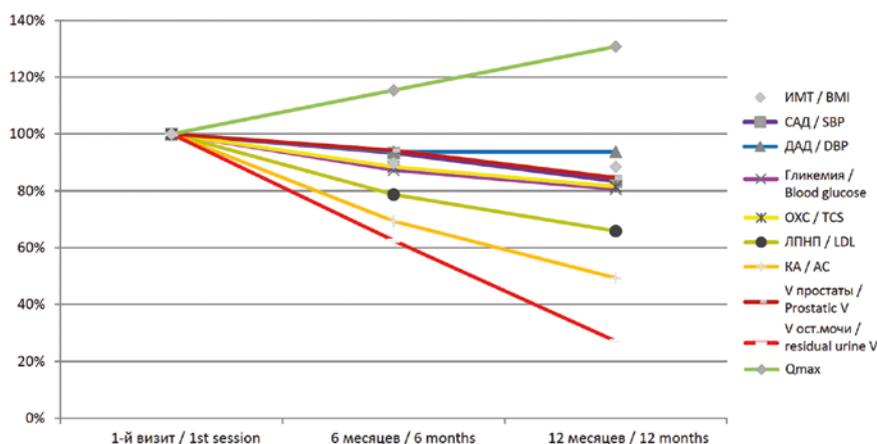


Рис. 1. Динамика основных показателей ДГПЖ/СНМП и МС в 1-й группе пациентов через 6 и 12 мес. исследования IMSYPA, %.

Fig. 1. Dynamics of the main indicators of BPH/LUTS and MS in the 1st group of patients after 6 and 12 months of IMSYPA study, %.

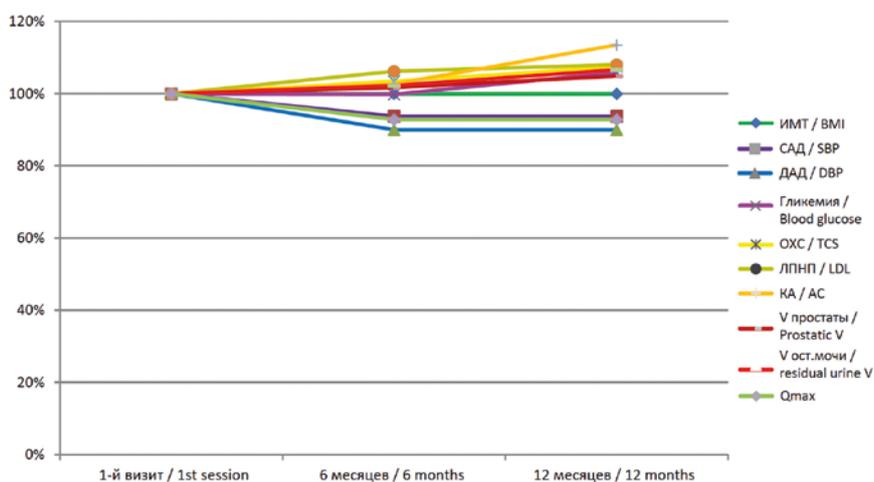


Рис. 2. Динамика основных показателей ДГПЖ/СНМП и МС во 2-й группе пациентов через 6 и 12 мес. исследования IMSYPA, %.

Fig. 2. Dynamics of the main indicators of BPH/LUTS and MS in the 2nd group of patients after 6 and 12 months of the IMSYPA study, %.

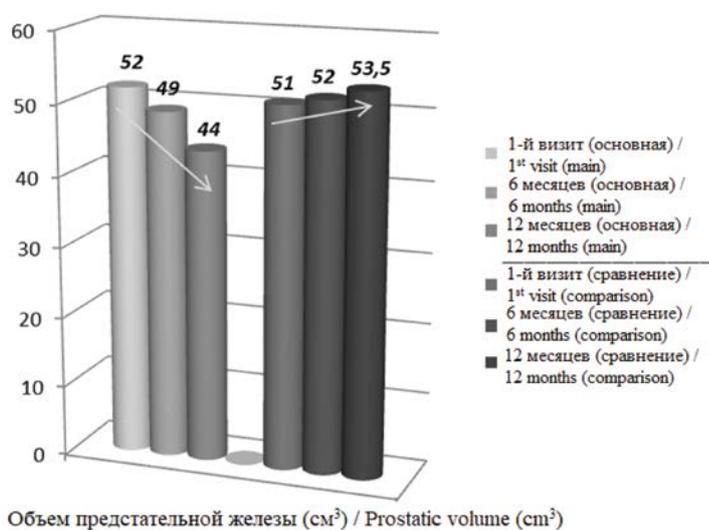


Рис. 3. Изменение объема предстательной железы в 1-й и 2-й группах.

Fig. 3. changes in the volume of the prostate gland in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups.

Анализ результатов 2-й группы пациентов, получавших лечение тамсулозином без коррекции метаболических расстройств, демонстрирует постепенное ухудшение урологических показателей через 6 и 12 мес.

У пациентов с I и II стадией ДГПЖ монотерапия тамсулозином оказывала лишь временный положительный эффект.

Снижая ИР и гиперинсулинемию, возможно достигнуть уменьшения стимулирующего действия инсулина на пролиферацию клеток предстательной железы и на инсулиноподобный и фибробластический факторы роста, что в итоге приводит к частичной регрессии объёма простаты или замедлению её роста [11, 19].

Нормализация липидного профиля и снижение артериального давления до целевого уровня способствует стабилизации эндотелия, предупреждению развития атеросклероза артерий, питающих предстательную железу, уменьшению вазоконстрикторных эффектов, и, как следствие, к улучшению кровоснабжения предстательной железы, устранению гипоксии и ишемии органа. Это способствует снижению активности 5-альфа-редуктазы и восстановлению нормальных процессов митоза и апоптоза клеток предстательной железы [11].

Уменьшение избыточной массы тела ведет к снижению инсулинорезистентности и гиперинсулиемии, уменьшению секреции эстрогенов жировой тканью и частичному восстановлению баланса андрогены/эстрогены, а также улучшению метаболизма и энергетике в клетках детрузора и улучшению сократительной функции мочевого пузыря, что в конечном итоге редуцирует выраженность обструктивной и ирритативной симптоматики у такой группы больных [9–11].

При сравнении групп больных ДГПЖ в сочетании с МС в зависимости от методов лечения установлено, что при отсутствии адекватной коррекции метаболических нарушений наблюдается рост предстательной железы, увеличение объема остаточной мочи, прогрессирование СНМП и ухудшение качества жизни пациентов (рис. 4–6).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные представления об этиопатогенезе ДГПЖ позволяют трактовать эту патологию как мультифакторное возраст-ассоциированное заболевание, характеризующееся высокой коморбидностью в особенности с метаболическим синдромом.

Избыточная масса тела, артериальная гипертензия, атерогенный профиль дислипидемии и гипергликемия являются факторами риска более выраженного прогрессирования ДГПЖ/СНМП и ухудшения качества жизни пациентов.

Исследование IMSYPA показало эффективность патогенетически обоснованной комплексной терапии, направленной на устранение метаболического дисбаланса. В качестве стратегии лечения таких пациентов мы использовали принцип T2T («Treat to Target» — лечение до достижения цели): поддержание целевых уровней АД, глюкозы, липидных параметров крови, коррекция массы тела.

Лечение пациентов, страдающих ожирением, имеет определенные сложности. Важно понимать, что подход к лечению должен быть персонализированным и учитывать не только имеющиеся у пациента заболевания, но и его желание следовать всем врачебным предписаниям.

### Участие авторов:

Все авторы принимали участие в разработке концепции и плана исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

### Authors contribution:

All authors participated in the development of the research concept and plan and in the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

### Список литературы

1. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in america project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2008 May;179(5 Suppl):S75-80. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.141>
2. Lee SWH, Chan EMC, Lai YK. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017 11;7(1):7984. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06628-8>
3. Назаренко Г.И., Хитрова А.Н. Ультразвуковая диагностика предстательной железы в современной урологической практике. М.: Издательский дом Видар-М, 2012, 288 с.
4. Damiano R, Di Lorenzo G, Cantiello F, De Sio M, Perdonà S, D'Armiento M, et al. Clinicopathologic features of prostate adenocarcinoma incidentally discovered at the time of radical cystectomy: an evidence-based analysis. *Eur Urol.* 2007 Sep;52(3):648–657. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.06.016>

5. Ablin RJ. The Great Prostate Mistake. *New York Times.* 2010 Jan 1.
6. Merrill RM, Feuer EJ, Warren JL, Schussler N, Stephenson RA. Role of transurethral resection of the prostate in population-based prostate cancer incidence rates. *Am J Epidemiol.* 1999 Oct 15;150(8):848–860. <https://doi.org/10.1093/oxford-journals.aje.a010090>
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009 Aug;59(4):225–249. <https://doi.org/10.3322/caac.20006>

8. Godlee F. Milestones on the long road to knowledge. *BMJ*. 2007 Jan 6;334 Suppl 1:s2–3. <https://doi.org/10.1136/bmj.39062.570856.94>
9. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А., Ворслов Л.О., Фомин А.М., Тишова Ю.А. Метаболический синдром и доброкачественная гиперплазия предстательной железы: единство патофизиологических механизмов и новые перспективы патогенетической терапии. *Consilium Medicum* 2012;14(7):19–24.
10. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Калинин С.Ю. Варианты клинического течения и морфометрических параметров доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом. *Урология*. 2015;(5):66–69.
11. Севрюков Ф.А., Камаев И.А., Гриб М.Н., Перевезенцев Е.А., Малинина О.Ю., Елина Ю.А. Факторы риска и качество жизни больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2011;19(3):48–52.
12. Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Метаболический синдром при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология* 2013;51(3):302–312.
13. Метаболический синдром. Под ред. чл.-корр. РАМН Г.Е. Ройтберга, М.: МЕДпресс-информ, 2007, 224 с.
14. Cornier M, Dabelea D, Hernandez T et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008; 29: 777–822.
15. Wang Z, Olumi AF. Diabetes, growth hormone-insulin-like growth factor pathways and association to benign prostatic hyperplasia. *Differentiation*. 2011 Dec;82(4–5):261–271. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2011.04.004>
16. Ceylan C, Serel A, Doluoglu OG, Armağan A, Yüksel S. Prostatic fluid free insulin-like growth factor-1 in relation to benign prostatic hyperplasia: a controlled study. *Urol J*. 2014 Jan 4;10(4):1067–1071.
17. Vikram A, Jena G, Ramarao P. Insulin-resistance and benign prostatic hyperplasia: the connection. *Eur J Pharmacol*. 2010 Sep 1;641(2-3):75–81. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.05.042>
18. Тюзиков И.А., Братчиков О.И., Михайлов Д.В., Шумакова Е.А., Чураев С.А. Роль возрастного андрогенного дефицита в патогенезе аденомы предстательной железы. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2016;(1):14–18.
19. Кирпатовский В.И., Чочуев О.С., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Кудрявцева Л.В., Фролова Е.В. и др. Экспериментально вызванный метаболический синдром у крыс: патогенез развития ДГПЖ и дисфункции мочеиспускания. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(4):32–37.
20. Гольдшмид А.Е., Мартынова Е.Ю., Потешкин Ю.Е. Ожирение: современная концепция диагностики и лечения. *Терапия*. 2017; 5(15):30–36.
21. Shibata Y, Kashiwagi B, Ono Y, Fukabori Y, Suzuki K, Honma S, et al. The evaluation of rat prostate blood flow using a laser speckle flowmetry: a comparative study using the microsphere method in castrated and androgen-replenished rats. *Urol Res*. 2004 Feb;32(1):44–48. <https://doi.org/10.1007/s00240-003-0375-5>
22. Navarro-Dorado J, Orensanz LM, Recio P, Bustamante S, Benedito S, Martínez AC, et al. Mechanisms involved in testosterone-induced vasodilatation in pig prostatic small arteries. *Life Sci*. 2008 Oct 10;83(15-16):569–573. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.08.009>
23. Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Cellai I, et al. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. *J Endocrinol*. 2012 Jan;212(1):71–84. <https://doi.org/10.1530/JOE-11-0289>
24. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). М.: 2009;1–32.
25. Небогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (Национальные клинические рекомендации), Спб.: 2017.

## References

1. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in america project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2008 May;179(5 Suppl):S75–80. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.141>
2. Lee SWH, Chan EMC, Lai YK. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 11;7(1):7984. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06628-8>
3. Nazarenko GI, Khitrova AN. Ultrasound diagnostics of the prostate gland in modern urological practice. Moscow: Vidar-M Publishing House, 2012, 288 p. (In Russian).
4. Damiano R, Di Lorenzo G, Cantiello F, De Sio M, Perdonà S, D’Armiento M, et al. Clinicopathologic features of prostate adenocarcinoma incidentally discovered at the time of radical cystectomy: an evidence-based analysis. *Eur Urol*. 2007 Sep;52(3):648–657. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.06.016>
5. Ablin RJ. The Great Prostate Mistake. *New York Times*. 2010 Jan 1.
6. Merrill RM, Feuer EJ, Warren JL, Schussler N, Stephenson RA. Role of transurethral resection of the prostate in population-based prostate cancer incidence rates. *Am J Epidemiol*. 1999 Oct 15;150(8):848–860. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010090>
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009 Aug;59(4):225–249. <https://doi.org/10.3322/caac.20006>
8. Godlee F. Milestones on the long road to knowledge. *BMJ*. 2007 Jan 6;334 Suppl 1:s2–3. <https://doi.org/10.1136/bmj.39062.570856.94>
9. Kalinchenko SYu, Tyuzikov IA, Grekov EA, Vorslov LO, Fomin AM, Tishova YuA. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: unity of pathophysiological mechanisms

and new perspectives of pathogenetic therapy. *Consilium Medicum* 2012;14(7):19–24. (In Russian).

10. Tyuzikov IA, Grekov EA, Kalinchenko SYu. Variants of the clinical course and morphometric parameters of benign prostatic hyperplasia in men with metabolic syndrome and androgen deficiency. *Journal Urology*. 2015;(5):66–69. (In Russian).
11. Sevryukov FA, Kamaev IA, Grib MN, Perevezentsev EA, Malinina OYu, Elina YuA. Risk factors and quality of life in patients with benign prostatic hyperplasia. *Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov*. 2011;19(3):48–52. (In Russian).
12. Kondrateva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Scientific and practical rheumatology* 2013;51(3):302–312.
13. Metabolic syndrome. Ed. by member-correction of RAMS G.E.Roitberg, Moscow: Medpress-inform, 2007, 224 p. (In Russian).
14. Cornier M, Dabelea D, Hernandez T et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008; 29: 777–822.
15. Wang Z, Olumi AF. Diabetes, growth hormone-insulin-like growth factor pathways and association to benign prostatic hyperplasia. *Differentiation*. 2011 Dec;82(4–5):261–271. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2011.04.004>
16. Ceylan C, Serel A, Doluoglu OG, Armağan A, Yüksel S. Prostatic fluid free insulin-like growth factor-1 in relation to benign prostatic hyperplasia: a controlled study. *Urol J*. 2014 Jan 4;10(4):1067–1071.
17. Vikram A, Jena G, Ramarao P. Insulin-resistance and benign prostatic hyperplasia: the connection. *Eur J Pharmacol*. 2010 Sep 1;641(2-3):75–81. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.05.042>

18. Tyuzikov IA, Bratchikov OI, Michajlov DV, Schumakova EA, Churaev SA. The role of age-related androgen deficiency in the pathogenesis of prostate adenoma. *Pacific Medical Journal*. 2016;(1):14–18. (In Russian).
20. Goldshmid AE, Martynova EYu, Poteskin YuE. Obesity: modern concept of diagnosis and treatment. *Therapy*. 2017;5(15):30–36.
21. Shibata Y, Kashiwagi B, Ono Y, Fukabori Y, Suzuki K, Honma S, et al. The evaluation of rat prostate blood flow using a laser speckle flowmetry: a comparative study using the microsphere method in castrated and androgen-replenished rats. *Urol Res*. 2004 Feb;32(1):44–48. <https://doi.org/10.1007/s00240-003-0375-5>
22. Navarro-Dorado J, Orensanz LM, Recio P, Bustamante S, Benedito S, Martínez AC, et al. Mechanisms involved in testosterone-induced vasodilatation in pig prostatic small arteries. *Life Sci*. 2008 Oct 10;83(15-16):569–573. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.08.009>
23. Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Cellai I, et al. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. *J Endocrinol*. 2012 Jan;212(1):71–84. <https://doi.org/10.1530/JOE-11-0289>
24. Experimentally induced metabolic syndrome in rats: the pathogenesis of the development of benign prostatic hyperplasia and urination disorders (second revision). Moscow: 2009;1–32. (In Russian).
25. Nebogoda SV, Barykina IN, Salasyuk AS. Diagnostics, treatment, prevention of obesity and associated diseases (National clinical guidelines), Saint Petersburg: 2017.

#### Информация об авторах:

Филимонов Виктор Борисович – д.м.н., заведующий кафедрой урологии с курсом хирургических болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2199-0715>, SPIN: 7090-0428, AuthorID: 695390

Васин Роман Викторович\* – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом хирургических болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0216-2375>, SPIN: 2212-3872, AuthorID: 763346

Панченко Виталий Николаевич – аспирант кафедры урологии с курсом хирургических болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2366-032X>, SPIN: 5745-4772, AuthorID: 985658

#### Information about authors:

Viktor B. Filimonov – Dr. Sci. (Med.), headmaster of urological department with a course of surgical diseases, I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2199-0715>, SPIN: 7090-0428, AuthorID: 695390

Roman V. Vasin\* – Cand. Sci. (Med.), assistant professor of urological department with a course of surgical diseases, I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0216-2375>, SPIN: 2212-3872, AuthorID: 763346

Vitaliy N. Panchenko – postgraduate student of urological department with a course of surgical diseases, I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2366-032X>, SPIN: 5745-4772, AuthorID: 985658



## СТЕНТИРОВАНИЕ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ: СНИЗУ, СВЕРХУ, СБОКУ...

А.Б.Новиков<sup>1\*</sup>, В.П.Сергеев<sup>2</sup>, Д.В.Ергаков<sup>3</sup>, Э.А.Галлямов<sup>4</sup>, А.Г.Мартов<sup>3</sup>

1. Многопрофильный медицинский центр Банка России, 117593, Российская Федерация, г. Москва, Севастопольский просп., д. 66
2. ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России, 123098, Российская Федерация, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23
3. ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д.Плетнёва Департамент здравоохранения г. Москвы», 105077, Российская Федерация, г. Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32
4. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

### Резюме

Внутреннее стентирование верхних мочевыводящих путей — широко распространенная урологическая операция. Её частота в современной практике велика и продолжает расти вследствие широкого использования эндоурологических, перкутанных, лапароскопических вмешательств. Наличие стента в организме пациента зачастую приводит к снижению качества жизни вследствие возникновения так называемых стент-зависимых симптомов, что нередко требует urgentной госпитализации в стационар. По различным данным их регистрируют не менее чем у 80% пациентов. Наиболее частыми стент-зависимыми симптомами являются учащенное и/или болезненное мочеиспускание, позывы к микции (вплоть до императивных), ноктурия, боль в поясничной области, макрогематурия. По существующим данным изрядная доля ответственности в развитии данных симптомов лежит на дистальном (пузырном) завитке внутреннего стента, особенно при несоблюдении технологии его установки или неправильном подборе длины дренажа.

В обзоре описаны методы корректной инсталляции внутренних мочеточниковых стентов трансуретральным ретроградным, антеградным и лапароскопическим доступами, а также способ установки и удаления mono-pigtail дренажей. Процедура внутреннего дренирования является стандартной, поэтому акцент сделан на нюансах и деталях этой широко распространенной манипуляции. Приведенная когорта пациентов и спектр оперативных вмешательств свидетельствует о значительном опыте авторов в рассматриваемом вопросе. Все иллюстрации являются собственными авторскими и взяты из повседневного рабочего процесса.

Хочется отметить, что современное понимание процесса и технологическое оснащение обеспечивают корректное стентирование при выполнении любых вмешательств любыми доступами. Адекватный выбор способа установки и правильное позиционирование стента, знание несложных мелочей и «секретов» позволяют не только восстановить уродинамику, но и эффективно предотвратить развитие стент-зависимых симптомов, сохраняя тем самым качество жизни пациентов.

### Ключевые слова:

стентирование, мочеточник, стент-зависимые симптомы, эндоурология, лапароскопия, mono-pigtail, дренаж.

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Новиков А.Б., Сергеев В.П., Ергаков Д.В., Галлямов Э.А., Мартов А.Г. Стентирование верхних мочевых путей: снизу, сверху, сбоку... Исследования и практика в медицине. 2020; 7(4): 105-117. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-9>

### Для корреспонденции

Новиков Александр Борисович – заведующий урологическим отделением Многопрофильного медицинского центра Банка России, г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 117593, Российская Федерация, г. Москва, Севастопольский просп., д. 66

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

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1744-0681>

SPIN: 6404-5938, AuthorID: 1069933

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

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

Получено 07.06.2020, Рецензия (1) 09.10.2020, Рецензия (2) 27.10.2020, Принята к печати 21.12.2020

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-9>

## STENTING OF THE UPPER URINARY TRACT: FROM BOTTOM, FROM TOP, FROM SIDE...

A.B.Novikov<sup>1</sup>, V.P.Sergeev<sup>2</sup>, D.V.Ergakov<sup>3</sup>, E.A.Galliamov<sup>4</sup>, A.G.Martov<sup>3</sup>

1. Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia, 66 Sevastopolsky ave., Moscow, 117593, Russian Federation
2. State Scientific Center of the Russian Federation – A.I.Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, 23 Marshala Novikova str., Moscow, 123098, Russian Federation
3. D.D.Pletnev City Clinical Hospital Moscow Department of health, 32, 11-ya Parkovaya str., Moscow, 105077, Russian Federation
4. I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2/4 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

### Abstract

Internal stenting of the upper urinary tract is a widespread urological surgery. Its frequency in modern practice is high and continues to grow due to the widespread use of endourological, percutaneous, and laparoscopic interventions. The presence of a stent in the patient's body often leads to a decrease in the quality of life due to the occurrence of stent-dependent symptoms, which often requires urgent hospitalization. According to various data, they are registered in at least 80% of patients. The most common stent-dependent symptoms are frequent and / or painful urination, urge to mix (up to imperative), nocturia, pain in the lumbar region, macrohematuria. According to existing data, a fair share of responsibility for the development of these symptoms lies with the distal (vesicular) curl of the internal stent, especially if the technology of its installation is not followed or the length of the drainage is incorrectly selected.

The review describes methods for correct installation of internal ureteral stents by transurethral retrograde, antegrade, and laparoscopic approaches, as well as a method for installing and removing mono-pigtail drains. The internal drainage procedure is standard, so the focus is on the nuances and details of this widespread manipulation. The given cohort of patients and the range of surgical interventions indicate a significant experience of the authors in this issue. All illustrations are author's own and taken from the daily workflow.

It should be noted that the modern understanding of the process and technological equipment ensure correct stenting when performing any interventions with any access. An adequate choice of installation method and correct positioning of the stent, knowledge of simple details and "secrets" allow not only to restore urodynamics, but also to effectively prevent the development of stent-dependent symptoms, thereby preserving patients quality of life.

### Keywords:

ureter, stenting, stent-associated symptoms, endourology, laparoscopy, mono-pigtail, drainage tube.

### For citation

Novikov A.B., Sergeev V.P., Ergakov D.V., Galliamov E.A., Martov A.G. Stenting of the upper urinary tract: from bottom, from top, from side... Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(4): 105-117. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-9>

### For correspondence

Alexander B. Novikov – head of the urology department Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia, Moscow, Russian Federation.

Address: 66 Sevastopolsky ave., Moscow, 117593, Russian Federation

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

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1744-0681>

SPIN: 6404-5938, AuthorID: 1069933

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

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

Received 07.06.2020, Review (1) 09.10.2020, Review (2) 27.10.2020, Accepted 21.12.2020

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Внутреннее дренирование в урологии весьма распространено, так как обеспечивает возможность гарантированного адекватного отведения мочи и является одним из атрибутов fast-track хирургии, подразумевающей выписку пациентов из стационара в кратчайшие сроки, что нередко бывает затруднительно при использовании наружных дренажей [1]. Частота использования внутренних мочеточниковых стентов в урологической практике нарастает. Их установка, наряду с чрескожной пункционной нефростомией и катетеризацией мочеточника, является наиболее частой ургентной операцией, выполняемой для разрешения инфраренальной обструкции. Стенты устанавливаются после трансуретральных, перкутанных, лапароскопических, робот — ассистированных и открытых урологических операций на верхних мочевых путях. Внутреннее стентирование служит методом выбора при дренировании почек и у беременных, и детей, онкологических пациентов, имеет преимущества перед наружным [2, 3].

Вместе с тем, общее качество жизни пациентов с внутренними мочеточниковыми стентами остается невысоким. Предъявляемые ими жалобы носят типовой характер и поэтому называются стент-зависимыми или стент-ассоциированными симптомами. По различным данным их регистрируют не менее чем у 80% пациентов [4]. Наиболее частыми стент-зависимыми симптомами (СЗС) являются учащенное и/или болезненное мочеиспускание, позывы к микции (вплоть до императивных), ноктурия, боль в поясничной области, макрогематурия [5, 6].

Механизм развития симптомов до конца не изучен, однако большинство исследований указывает на роль дистального (пузырного) завитка стента, состояния мочевого пузыря, стент-ассоциированной инфекции, материала и конструкции дренажа в генезе подобных состояний [7–9].

Более двадцати лет назад были опубликованы критерии идеального стента, включающие в себя легкость установки, рентгенконтрастность, сочетание достаточной для комфортного нахождения в организме мягкости со способностью поддерживать заданные просвет и структуру, устойчивость к миграции, биологическую инертность, резистентность к инкрустации и контаминации микрофлорой, способность сохранять вышеуказанные свойства в течение всего срока дренирования [10]. Учитывая, что пациенты продолжают испытывать дискомфорт в то время, как ежегодно «на рынке» появляются новые модели, очевидно, что идеальный стент до сих пор не создан. За истекшие два десятилетия в клиническую практику было внедрено большое количество новых моде-

лей стентов [11–13]. Одним из возможных подходов является нивелирование механического раздражающего компонента путем устранения дистального завитка стента (так называемый mono-pigtail). Динамика развития СЗС после инсталляции и удаления дренажа также до конца не изучены [14]. Оценка их выраженности и частоты развития важна и с точки зрения возможного влияния на развитие стент-ассоциированных осложнений (пузырно-почечный рефлюкс, острый пиелонефрит), что имеет большое социально-экономическое значение.

Стентирование является базовой, несложной манипуляцией в урологической практике. Однако, невзирая на простоту, отчетливо прослеживается зависимость ее эффекта от «мелочей и деталей». Особое внимание уделяется правильному подбору длины дренажа и корректности его инсталляции, что и обеспечит в конечном итоге адекватное функционирование стента и не приведет к искусственному усилению СЗС [15, 16].

Все вышеперечисленное определяет актуальность проблемы качества жизни пациентов с внутренними стентами с практической точки зрения и необходимость более глубокого ее изучения, что и побудило нас провести собственную работу. Технические приемы, используемые в той или иной разновидности стентирования и явились сущностью данной статьи.

### Собственный опыт и основные методики внутреннего стентирования ВМП

В урологических отделениях ГКБ имени Д. Д. Плетнёва ДЗМ г. Москвы и Многопрофильного медицинского центра Банка России нами было проспективно и ретроспективно отобрано 408 пациентов (195 мужчин, 213 женщин), в возрасте от 18 до 81 лет (в среднем 48 лет), которым по тем или иным причинам было произведено внутреннее стентирование мочеточника. Разновидности операций, которые сопровождалась установкой внутренних стентов у данной группы больных представлены в таблице 1.

343 пациентам были установлены одинаковые double-pigtail внутренние стенты (с полным проксимальным и дистальным завитками) из полиуретана, размером 6 Ch, произведённые компанией «МИТ ЛТД» (Россия). 65 пациентам были установлены внутренние mono-pigtail стенты того же диаметра и из аналогичного материала, созданные путем отсечения 3–5 см дистального конца double-pigtail стента.

Подбор длины double-pigtail дренажа для пациентов нормостенического телосложения с нормальным строением верхних мочевыводящих путей осуществлялся в зависимости от их роста (таблица 2). Правильность расположения стента — на основании рентгенологического и ультразвукового исследований.

Для пациентов гиперстенического телосложения при нормальном строении верхних мочевыводящих путей в качестве подходящего выбирали стент на размер меньше, у астеников — на размер больше.

В случае наличия аномалий строения верхних мочевых путей или сомнений в выборе подходящего размера стента производился индивидуальный подбор. Последний осуществлялся путем прикладывания стента к экскреторной урограмме, распечатанной в формате 1:1, либо путем точного измерения

протяженности мочевых путей со стороны предполагаемого вмешательства на МСКТ в программе — просмотрщике. Окончательный выбор возможен и интраоперационно путем расположения стента на пациенте под рентгеноскопическим контролем. Примеры рентгеноскопического контроля расположения стента представлены на рисунке 1.

Мы использовали мочеточниковые double-pigtail стенты из полиуретана, диаметром 6 Ch, форма проксимального (почечного) и дистального (пузыр-

**Таблица 1. Причины стентирования мочеточника у отобранной когорты пациентов**  
**Table 1. Causes of ureteral stenting in a selected patient cohort**

Нозология / Disease	Операция / Surgery	Кол-во больных / Patients' number	%
Мочекаменная болезнь / Urolithiasis	Трансуретральная уретеролитотрипсия, уретеролитоэкстракция / Transurethral ureterolithotripsy, ureterolithoextraction	217	53,2
	Дистанционная литотрипсия / Distant lithotripsy	66	16,2
	Перкутанная «tubeless» нефролитотрипсия / Percutaneous "tubeless" nephrolithotripsy	33	8,1
	Лапароскопическая уретеролитотомия / Laparoscopic ureterolithotomy	8	2
Стриктура ЛМС / UPJ stricture	Лапароскопическая пиелолитотомия / Laparoscopic pyelolithotomy	6	1,5
	Трансуретральная эндопиелотомия / Transurethral endopyelotomy	23	5,6
Стриктура мочеточника / Ureteral stricture	Лапароскопическая пиелопластика / Laparoscopic pyeloplasty	26	6,4
	Трансуретральная эндоуретеротомия / Transurethral endoureterotomy	12	2,9
Опухоль мочеточника, лоханки / Tumor of the ureter, pelvis	Лапароскопический уретероуретероанастомоз / Laparoscopic ureteroureterostomy	5	1,2
	Трансуретральная абляция опухоли / Transurethral ablation of the tumor	10	2,4
Мочепузырно – влагалищный свищ / Urogenital-vaginal fistula	Лапароскопическая фистулопластика / Laparoscopic fistuloplasty	2	0,5
Всего / Total		408	100

**Таблица 2. Выбор длины double-pigtail стента для пациентов нормостенического телосложения без аномалий верхних мочевыводящих путей**  
**Table 2. The choice of the length of the double-pigtail stent for normosthenic patients without anomalies of the upper urinary tract**

Рост пациента (см) / Height of the patient (cm)	Длина стента (см) / The length of stent (cm)
Меньше 160 / Less than 160	22
161-170	24
171-180	26
Выше 181 / taller than 181	28

ного) завитков была одинакова. Стандартный набор для процедуры включал в себя дренаж, струну-проводник, толкатель (рис. 2).

Техника установки внутренних мочеточниковых стентов зависит от модификации катетера и от способа хирургического доступа (ретроградный трансуретральный, антеградный чресфистульный, лапароскопический). Стенты с обоими открытыми концами инсталлируют как антеградно, так и ретроградно по методике Сельдингера, аналогичной таковой при катетеризации сосудов. В настоящее время наблюдается четкая тенденция по снижению частоты использования стентов с закрытыми концами, даже при выполнении лапароскопических операций; мы не использовали стенты данного типа.

Наиболее часто в клинической практике применяют *трансуретральную (ретроградную) установку* внутреннего стента в мочеточник. Процедура должна выполняться в цистоскопическом кабинете или, что лучше, в специализированной рентгенооперационной, где имеются возможности сочетанного эндоскопического и рентгенологического контроля (рис. 3).

При выполнении трансуретральных операций для установки стента нередко используется уретеропиелоскоп, так как имеется возможность визуального контроля расположения струны-проводника в ЧЛС почки и в мочеточнике, что является профилактикой травмы последнего при подслизистом продвижении струны.

Первым этапом производится уретроцистоскопия, при которой визуализируются устья мочеточников, оценивается их форма, изменения слизистой, определяется мочеточниковый «выброс» и цвет выделяемой мочи. В подавляющем большинстве случаев струна может быть атравматично проведена через устье мочеточника в его интрамуральный отдел. Однако, при заболеваниях предстательной железы и мочевого пузыря, после перенесенной лучевой терапии или в результате предшествующих травматичных попыток катетеризации происходит сужение просвета мочеточника и возникают трудности при попытке продвижения струны через устье. На рисунке 4 изображена наиболее частая проекция просвета мочеточника при возникновении подобных клинических ситуаций.

При визуализации просвета, выполняют катетеризацию струной-проводником или торцевым мочеточни-

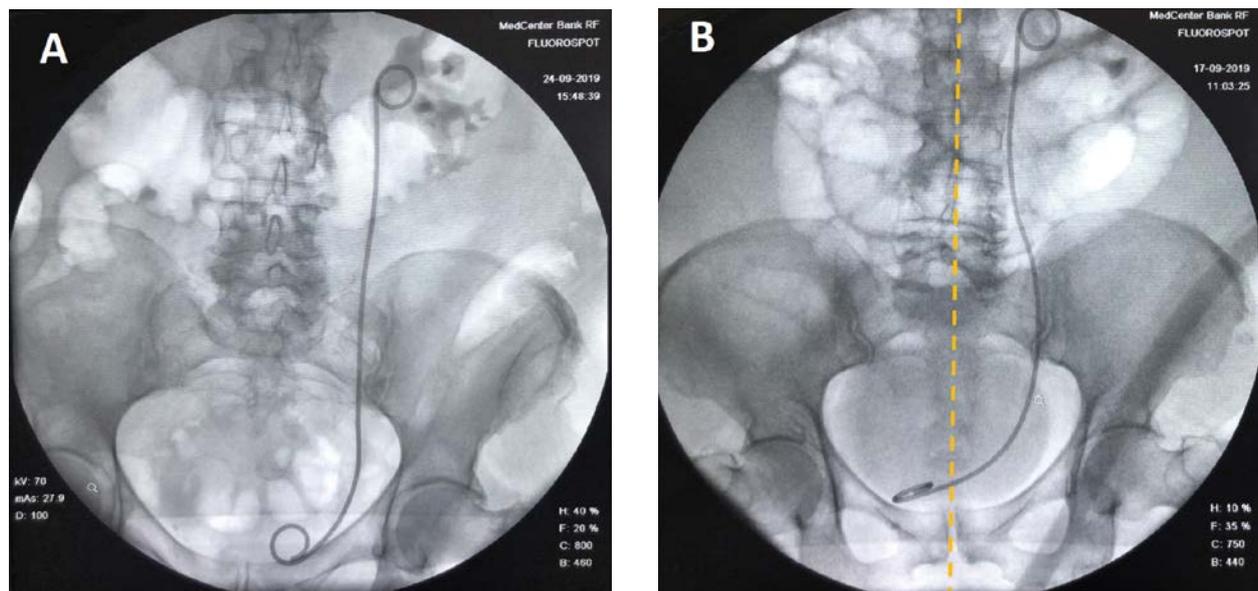


Рис. 1. Рентгеноскопический контроль расположения мочеточникового стента:

А – правильно, В – неправильно (оба завитка сформированы, но дистальный пересекает срединную линию пациента (обозначена пунктиром)).

Fig. 1. X-ray inspection of the location of the ureteric stent: A – right, B – wrong (both pig tails are formed, but the distal crosses the median line of the patient (indicated by a dotted line)).



Рис. 2. Стандартный набор для стентирования верхних мочевых путей компании «МИТ».

Fig. 2. «MIT» standard upper urinary stenting kit.

ковым катетером, после чего необходима контрольная рентгеноскопия (уретропиелография) для уточнения правильного их расположения. В случае использования торцевого мочеточникового катетера, струну продвигают по его просвету в лоханку. При отсутствии сомнений в адекватном расположении струны по ней в полостную систему почки проводится стент.

При наличии сомнений в расположении струны или клинической необходимости (например, из-за сложного хода мочеточника) выполняется рентгенконтрастная ретроградная уретеропиелография. При наличии обструкции или девиации мочеточника, ме-

сто ее преодолевается с помощью проводников или катетеров различных модификаций. В зависимости от ситуации возможно использование прямых либо изогнутых под различными углами (с различным радиусом кривизны мягкого конца) проводников, в том числе и сверхжестких типа Linderquist, диаметром 0,25–0,38 дюйма и длиной 120–145 см. Также в подобной ситуации для первичного продвижения по просвету мочеточника хорошо подходят атравматичные струны с сверхскользящим гидрофильным покрытием. При наличии выраженной коленообразной девиации мочеточника и, особенно, при сочетании ее с суже-



Рис. 3. Пример рентген-эндоурологического «рабочего места».

Fig. 3. An example of an x-ray endourological "workplace".

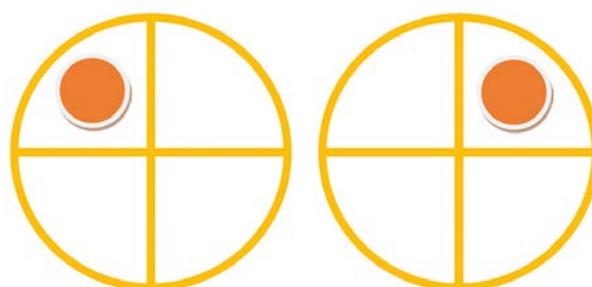


Рис. 4. Схема наиболее типичной локализации просвета мочеточника в его устье и интрамуральном отделе справа и слева.

Fig. 4. Scheme of the most typical localization of the lumen of the ureter in its orifice and intramural part on the right and left..

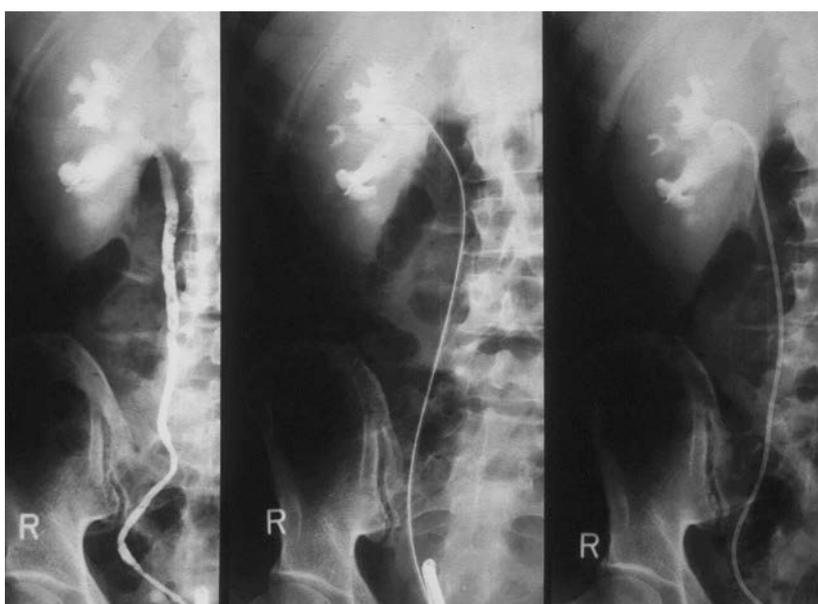


Рис. 5. Рентгенограммы основных этапов стентирования: ретроградной уретеропиелографии, струны-проводника в лоханке и установки дренажа.

Fig. 5. X-ray pictures of the main stages of stenting: retrograde ureteropyelography, guidewire in the pelvis and drainage installation.

нием последнего, используются торцевые направляющие катетеры, представляющие из себя полые трубки 5–7 Ch, концы которых длиной 0,6–0,8 см, имеют конусоподобное сужение и изогнуты под углами 30, 60 или 90 градусов. Сочетанное применение вышеописанных проводников и направляющих катетеров позволяет преодолеть практически любую девиацию.

После заведения проводника в лоханку или выбранную чашечку, катетер удаляется и под рентген- и цистоскопическим контролем проводится расправленный на струне стент, продвигаемый трубкой-толкателем по каналу цистоскопа.

Удаление проводника из системы «стент — толкатель» выполняется при условии правильной локализации почечного конца дренажа в лоханке или одной из чашечек почки (что контролируется рентгеноскопически) и под цистоскопическим контролем (позволяет оценить пузырный конец стента). По мере удаления струны проксимальный и дистальный концы принимают моделированную производителем форму pig tail.



Рис. 6. Обзорная урограмма пациента с корректно установленным внутренним mono-pigtail стентом..

Fig. 6. Patient's X-ray with correctly installed internal mono-pigtail stent.

Данная техника представляет из себя *классическую методику стентирования* (рис. 5) и является основной как для описанного выше ретроградного, так и для антеградного доступа.

При *антеградном дренировании* перкутанным доступом необходимо обращать внимание на проведение струны и затем стента в мочевой пузырь и лишь потом с помощью толкателя моделировать почечный завиток в лоханке или чашечке. Особое значение приобретает интраоперационный (при перкутанной хирургии) или послеоперационный (при лапароскопической или открытой) рентгенологический контроль. Критерием безопасности при этом является полное формирование пузырного и, особенно, почечного завитков, исключающее оставление части дренажа вне полости (например, в паренхиматозной части пункционного канала или в паранефральной клетчатке).

*Установка mono-pigtail стентов: техника и особенности ведения пациентов.*

Первые факты о том, что пузырный завиток стента ответственен за значительную часть стент-зависимых симптомов стали появляться, когда пациенты с антеградной миграцией стента не отмечали большей части тех жалоб, которые присутствовали у них при его правильном расположении. Mono-pigtail представляют из себя внутренний стент без дистального пузырного завитка. Они на 3–5 см короче, чем исходный размер double-pigtail.

В отличие от стандартных double-pigtail, которые можно установить и в цистоскопическом кабинете, инсталляция mono-pigtail подразумевает условия рентгенооперационной, т.к. данный вид дренирования более требователен и зависим от корректного положения катетера (рис. 6).



Рис. 7. Демонстрация системы установки mono-pigtail стента ex vivo.

Fig. 7. Ex vivo mono-pigtail stent installation system demonstration.

При выполнении манипуляции через цистоскоп, после первоначального трансуретрального проведения струны в ЧЛС почки и отсечения дистальных 3–5 см обычного стента (вместе с пузырьным завитком), последний по струне продвигается в выбранную чашку или лоханку. Далее, под цистоскопическим же контролем толкатель предпосылает дренаж в устье и интрамуральный отдел мочеточника, продвигая его до тех пор, пока в ЧЛС не сформируется завиток (что контролируется при рентгеноскопии). После чего удаляется проводник, а за ним и толкатель.

Учитывая, что мы применяли mono-pigtail преимущественно у больных без клинически значимых резидуальных фрагментов конкрементов (из-за боязни обструкции устья мочеточника ими ниже дистального конца стента), нередко, дренаж устанавливали с помощью уретеропиелоскопа при завершении эндоурологических операций (уретеролитоэкстракция, эндопиелотомия, лазерная абляция опухоли и т.д.), не прибегая к толкателю. На

рисунке 7 продемонстрирована инструментальная система для данной процедуры.

Алгоритм манипуляции следующий: первым этапом выполняется цистоскопия, визуализируется устье мочеточника, далее — уретероскопия. При этом принципиально важно максимально атравматично провести инструмент через интрамуральный отдел, так как повреждение слизистой на данном уровне является противопоказанием к mono-pigtail и требует установки «полного» стандартного стента. Затем инструмент проводится до лоханки, в случае выявления в процессе непреодолимых для него девиаций или сужений, выполняется ретроградная уретеропиелография. Затем по контрастированному контуру выше уровня девиации продвигается струна. Возможные к использованию при этом варианты катетеров и проводников описаны выше. После осуществления доступа, в зоне «хирургического интереса» проводится основной этап эндоурологической операции (извлечение камня, рассечение стриктуры, абляция опухоли

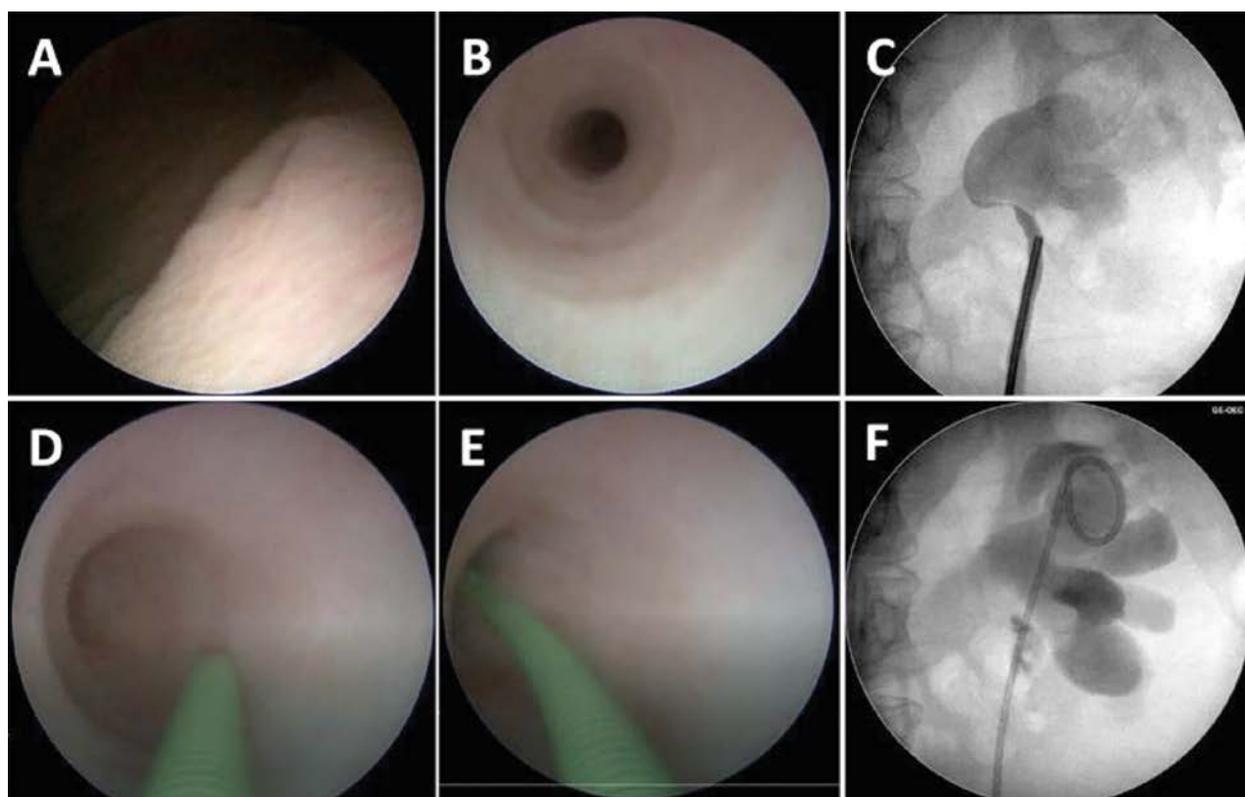


Рис. 8. Этапы операции с mono-pigtail стентом: А – визуализация устья мочеточника, В – уретероскопия: просвет мочеточника имеет адекватный диаметр, циркулярные складки слизистой в ответ на пассивную дилатацию инструментом, С – ретроградная уретеропиелография, визуализирована кривизна девиации и стриктура в ЛМС, D – струна проведена до девиации, E – струна продвинута проксимальнее через девиацию и стриктуру, F – ретроградная уретеропиелография после эндопиелотомии. Видна экстрavasация в зоне ЛМС, завиток стента расположен адекватно в верхней чашечке.

Fig. 8. Stages of operation with a mono-pigtail stent: A – visualization of the ureter's orifice, B – ureteroscopy: the lumen of the ureter has an adequate diameter, circular folds of the mucosa, C – retrograde ureteropyelography, visualized the deviation and stricture in UPJ, D – string held before deviation, E – the string is advanced proximal through deviation and stricture, F – retrograde ureteropyelography after endopyelotomy. Extravasation is visible in the UPJ, pig tail is located adequately in the upper calyx.

и т.д.) и затем устанавливаем mono-pigtail стент. Этапы его инсталляции те же, что и при классическом варианте. Рентгеноскопический контроль используется для оценки адекватности расположения проксимальной части дренажа и оттока контраста по нему (рис. 8).

Главным и принципиальным отличием является то, что роль толкателя выполняет уретероскоп, нанизанный на струну позади стента. Этот маневр позволяет продвигать дренаж в ЧЛС под визуальным контролем, оценивая при этом состояние интрамурального отдела мочеточника и уровень на котором следует остановиться. Удаление проводника также визуальным контролируется. При этом важно, чтобы дистальный «торец» стента не упирался в стенку мочеточника, а располагался параллельно ей. В противном случае в данном участке может образоваться зона пролиферации, которая потребует дополнительного пролонгированного стентирования уже обычным дренажом после удаления mono-pigtail. При выполнении любого вида литотрипсии (контактной, дистанционной) важно исключить наличие резидуальных фрагментов камня. Наиболее опасными нам представляются фрагменты размером около 3 мм, имеющие возможность и мигрировать из полостной системы почки параллельно стенту, а и вызвать обструкцию на уровне интрамурального отдела и устья мочеточника.

По окончании операции мочевой пузырь дренируется уретральным катетером, после удаления которого пациенту нет необходимости строго соблюдать режим микций, так как отсутствует опасность развития пузырно-почечного рефлюкса по стенту в связи с сохраненной функцией «замыкательного аппарата» устья. При соблюдении вышеописанных алгоритмов безопасного и атравматичного стентирования, повторного пролонгированного дренирования мочеточника не требуется в подавляющем большинстве случаев.

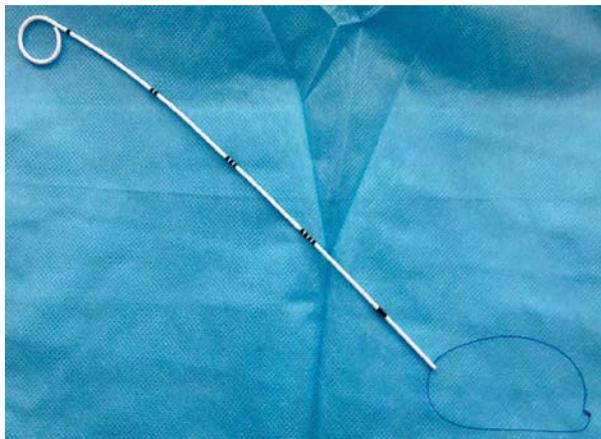


Рис. 7. Демонстрация системы установки mono-pigtail стента *ex vivo*.

Fig. 7. *Ex vivo* mono-pigtail stent installation system demonstration.

Обычно процедура удаления mono-pigtail выполняется с помощью уретеропиелоскопа и щипцов к нему, что требует условий операционной и анестезии. В процессе работы мы несколько модифицировали mono-pigtail для его более простого извлечения. Через отверстие на дистальном конце стента проводили «не рассасывающийся» тонкий (4,0–5,0) шовный материал и завязывали петлю, длиной около 10 см, которая свободно располагалась в просвете мочевого пузыря (рис. 9). Таким образом получали возможность извлечения дренажа за экстракционную нить путем обычной цистоскопии без наркоза.

*Техника стентирования при лапароскопических вмешательствах.*

Одним из решений, существующих и в настоящее время, является дренирование традиционным способом непосредственно перед операцией. Однако это увеличивает время анестезии, зачастую требует перемещения пациента или оборудования (С-дуга) между операционными, что значительно усложняет логистику. Кроме того, в ряде случаев невозможна корректная установка стента до устранения причины обструкции мочевых путей (например, при облитерации мочеточника или при конкременте К3–4, выполняющем всю полостную систему почки).

Установка стента интраоперационно во время лапароскопического вмешательства сложна и трудозатратна. Используемые при этом технические приемы специфичны и разнообразны, напрямую зависят от конкретной операции, ведь именно она и определяет уровень, на котором вскрыт просвет мочевыводящих путей, что и определяет антеградный или ретроградный вектор стентирования.

Процесс условно можно разделить на 2 этапа: доставка стента к зоне интереса и, собственно, его проведение в мочевые пути. Стент может быть завезён в брюшную полость через рабочий порт или непосредственно сквозь толщу передней брюшной стенки через отдельный прокол; или «в сборе», когда дренаж на проводнике, или отдельно, этапно. Последнее подразумевает классическую пошаговую методику Сельдингера, описанную выше в главе 3.1. Несоответствие внутреннего диаметра троакара и дренажа неизбежно приводит к утечке газа, ухудшению визуализации. Единственное достоинство доступа через отдельный прокол — возможность сохранить карбоксиперитонеум. Впрочем, при преодолении передней брюшной стенки стент нередко гофрируется, что усложняет дальнейшие действия с ним.

При любом из этих вариантов хирург, как правило, вынужден работать двумя руками, что заставляет его отвлекаться от лапароскопических инструментов. Позиционирование стента в брюшной полости — непростая задача, решать которую, зачастую, приходится асси-

стенту: конец дренажа нужно захватить инструментом, корректно (не подслизисто) направить в просвет мочевых путей и протолкнуть внутрь. И так как подобные вмешательства чаще всего выполняются бригадой из 2 человек, без «камермэна», то все три рабочие руки оказываются занятыми (и помочь, например, осушить поле аспиратором, некому), что приводит к многократному «перехватыванию» инструментов и требует филигранной согласованности действий.

Ниже описан *алгоритм манипуляции* и некоторые нюансы техники, выработанные собственным опытом [17]. Double-pigtail стент и его толкатель распо-

лагаем на струне, гибким концом вперёд. Заводим собранное в просвет импровизированного тубуса, вариантов которого существует множество (разобранные иглы, части лапароскопических инструментов, пластиковые кожухи от дренажей и т.д.), каждый хирург выбирает то, что ему кажется наиболее подходящим. Мы предпочитаем металлический буж Алкена № 2 из набора для перкутанного доступа (наружный диаметр 12Ch, беспрепятственно пропускает 7Ch). Проводим его вместе с внутренним содержимым в брюшную полость через 5 мм троакар, соответствующий оптимальному «углу атаки»

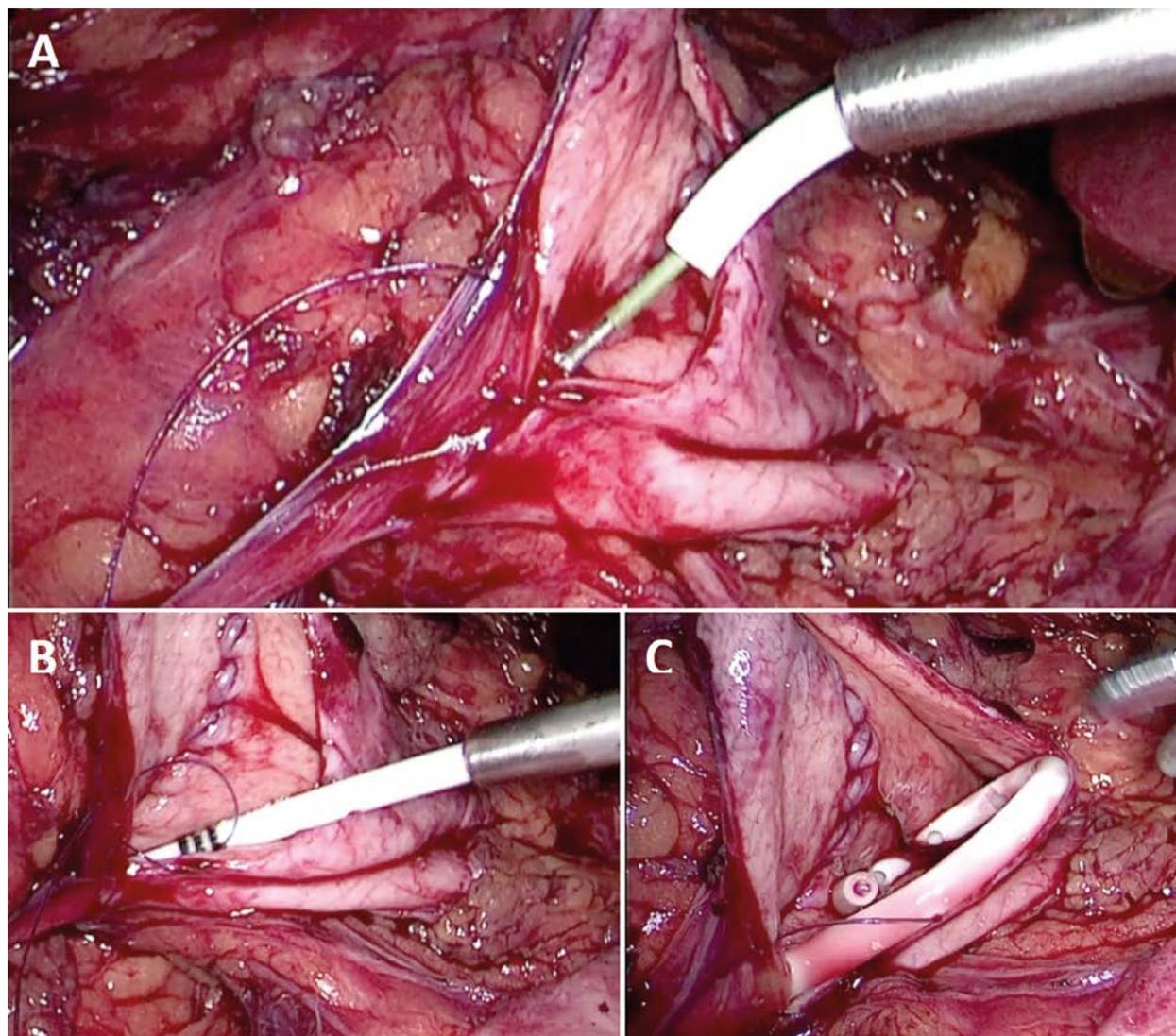


Рис. 10. Лапароскопическое антеградное стентирование мочеточника. Операция – пиелопластика справа. А – система доставки подведена к мочеточнику, смоделирован легкий изгиб кончика стента на струне, В – продвижение стента в мочеточник, С – проксимальный завиток в лоханке, видны швы пиелoureтеральной анастомоза.

Fig. 10. Laparoscopic antegrade stenting of the ureter. Operation – pyeloplasty on the right. A – the installation system is brought to the ureter, a slight bend of the stent tip on the guidewire is modeled; B – motion of the stent into the ureter; C – pig tail in the pelvis, sutures of the pyelourethral anastomosis are visible.

и продвигаем к доступу в мочевые пути. Разница диаметров собранной конструкции и внутреннего просвета троакара обеспечивает свободу движения, минимальные зазоры ограничивают потерю газа, а стальной кожух бужа предохраняет конструкцию от деформации в троакаре. Именно жесткий буж несёт и каркасную и направляющую функции, позволяя подвести конструкцию точно куда нужно, а благодаря своей адекватной длине — оставить достаточную для последующих действий, часть снаружи. Но самое главное — он предоставляет возможность управления завитком (по меньшей мере, в двух плоскостях). Так, манипулируя со стентом «по длине» в его просвете, достаточно просто изгибать кончик с мягкой частью струны от легкой кривизны до полного завитка. А вращение данной трубки вокруг оси позволяет ротировать внутреннее содержимое на 360 градусов. Таким образом, двигая стент в просвете кожуха вперёд–назад и крутя сам буж влево–вправо, можно подобрать наиболее подходящий угол и осуществить дальнейшее продвижение стента наиболее атравматично. При этом хирург использует одну руку, второй имеет возможность осуществлять тракцию, а ассистент — обеспечить необходимую визуализацию и чистоту операционного поля. После того как дренаж установлен в мочевые пути, система доставки извлекается из троакара. Отдельные моменты процесса представлены на рисунке 10.

Приведенная методика позволяет дренировать мочевые пути независимо от уровня их рассечения, и анте- и ретроградно. Установка стента при рассечении ВМП в средней трети мочеточника является наиболее сложным маневром. Специфика заключается в сложности заведения второй из частей стента, т.к. при данном доступе по струне возможно установить лишь первую из оных (проксимальный или дистальный конец). В этой ситуации мы прибегаем к следующему приему: по описанной выше методике через уретеротомную рану весь дренаж проводим в одну сторону (например, в лоханку), так, чтобы его противоположный кончик (дистальный) чуть показывался из угла раны. Удаляем систему доставки. Тем самым добиваемся расправления завитка внутри мочеточника. Начинаем низводить дренаж мелкими дробными тракциями, «упирая» завиток в стенку мочеточника, не давая ему

сформироваться раньше времени. Основная задача при этом — провести выпрямленный завиток через рану мочеточника. При дальнейшем низведении стенка мочеточника будет играть роль своеобразной «направляющей». Движения хирурга при этом не должны быть чересчур размашистыми. Обязателен контроль длины стента по его меткам для правильного позиционирования в лоханке и мочевом пузыре. При необходимости порядок может быть изменен на обратный: сначала дистальная часть стента с системой доставки — вниз, затем — проксимальная часть стента в расширенные верхние отделы мочеточника и лоханку.

Если этот способ покажется неприемлемым для хирурга, то нужно срезать часть завитка, сохранив лишь лёгкий его изгиб, превратив дренаж в *topopigtail*. При этом, стент «подобно лыже» проскользнет в нужное место.

Вышеуказанный алгоритм на наш взгляд является наилучшим, позволяет не только экономить время, но и соблюсти оптимальную логику и эргономику бригады.

Учитывая, что процедура проводится только под визуальным контролем, важно четко позиционировать дренаж без избыточной длины дистального завитка для профилактики развития СЗС. Кроме того, мы предпочитаем выполнять рентген — контроль положения стента в течение ближайших двух суток послеоперационного периода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предметом рассмотрения данной работы являлся не подробный анализ групп дренированных пациентов, а описание нюансов манипуляции, оцененных на достаточно большой когорте больных.

Хочется отметить, что современное понимание процесса и технологическое оснащение обеспечивают корректное стентирование при выполнении любых вмешательств любыми доступами. Хирургу следует помнить о нюансах и особенностях каждого из них. Адекватный выбор способа установки и правильное позиционирование стента позволяют не только восстановить уродинамику, но и эффективно предотвратить развитие стент-зависимых симптомов, сохраняя тем самым качество жизни пациентов.

### Участие авторов:

Новиков А.Б., Сергеев В.П., Ергаков Д.В. — концепция и дизайн исследования, выполнение операций, написание текста, обработка материала, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Галлямов Э.А., Мартов А.Г. — выполнение операций, научное редактирование.

### Authors contribution:

Novikov A.B., Sergeev V.P., Ergakov D.V. — research concept and design, performing surgery, text writing, material processing, preparation of illustrations and bibliography, technical editing.

Gallyamov E.A., Martov A.G. — performing surgery, scientific editing.

**Список литературы**

1. Soria F, de la Cruz JE, Budia A, Serrano A, Galan-Llopis JA, Sanchez-Margallo FM. Experimental Assessment of New Generation of Ureteral Stents: Biodegradable and Antireflux Properties. *J Endourol.* 2020 Mar;34(3):359–365. <https://doi.org/10.1089/end.2019.0493>
2. Hepperlen TW, Mardis HK, Kammandel H. Self-retained internal ureteral stents: a new approach. *J Urol.* 1978 Jun;119(6):731–734. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)57613-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)57613-2)
3. Chew BH, Emmott A, Lange D, Paterson RF. Ureterorenoscopy: Ureteral Stents and Postoperative Care. In: *Smith's Textbook Endourology*, 4 Ed. by Willey Blackwell, 2019;1:642–652.
4. Al-Kandari AM, Al-Shaiji TF, Shaaban H, Ibrahim HM, Elshebiny YH, Shokeir AA. Effects of proximal and distal ends of double-J ureteral stent position on postprocedural symptoms and quality of life: a randomized clinical trial. *J Endourol.* 2007 Jul;21(7):698–702. <https://doi.org/10.1089/end.2007.9949>
5. Auge BK, Sarvis JA, L'esperance JO, Preminger GM. Practice patterns of ureteral stenting after routine ureteroscopic stone surgery: a survey of practicing urologists. *J Endourol.* 2007 Nov;21(11):1287–1291. <https://doi.org/10.1089/end.2007.0038>
6. Nabi G, Cook J, N'Dow J, McClinton S. Outcomes of stenting after uncomplicated ureteroscopy: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007 Mar 17;334(7593):572. <https://doi.org/10.1136/bmj.39119.595081.55>
7. Rane A, Cahill D, Larner T, Saleemi A, Tiptaft R. To stent or not to stent? That is still the question. *J Endourol.* 2000 Aug;14(6):479–481. <https://doi.org/10.1089/end.2000.14.479>
8. Joshi HB, Stainthorpe A, MacDonagh RP, Keeley FX, Timoney AG, Barry MJ. Indwelling ureteral stents: evaluation of symptoms, quality of life and utility. *J Urol.* 2003 Mar;169(3):1065–1069; discussion 1069. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000048980.33855.90>
9. Monga M. Ureteral Stents: New materials and designs. In: Williams JC, Evans A, Lingeman J, editors. *Renal Stone Disease*. 2nd ed. Melville NY, American Institute of Physics; 2008: 173–181.
10. Зенков С.С. Внутреннее дренирование верхних мочевых путей: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1998.
11. Liatsikos EN, Hom D, Dinlenc CZ, Kapoor R, Alexianu M, Yohannes P, et al. Tail stent versus re-entry tube: a randomized comparison after percutaneous stone extraction. *Urology.* 2002 Jan;59(1):15–19. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01475-3](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01475-3)
12. Watterson JD, Cadieux PA, Beiko DT, Cook AJ, Burton JP, Harbottle RR, et al. Oxalate-degrading enzymes from *Oxalobacter formigenes*: a novel device coating to reduce urinary tract biomaterial-related encrustation. *J Endourol.* 2003 Jun;17(5):269–274. <https://doi.org/10.1089/089277903322145431>
13. Beiko DT, Knudsen BE, Denstedt JD. Advances in ureteral stent design. *J Endourol.* 2003 May;17(4):195–199. <https://doi.org/10.1089/089277903765444294>
14. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Корниенко С.И., Абоян И.А., Павлов С.В., Асфандияров Ф.Р. и др. Улучшение качества жизни пациентов с внутренними стентами путем изменения их формы. *Урология.* 2011;(2):7–13.
15. Nestler S, Witte B, Schilchegger L, Jones J. Size does matter: ureteral stents with a smaller diameter show advantages regarding urinary symptoms, pain levels and general health. *World J Urol.* 2020 Apr;38(4):1059–1063. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02829-0>
16. Damiano R, Autorino R, De Sio M, Cantiello F, Quarto G, Perdonà S, et al. Does the size of ureteral stent impact urinary symptoms and quality of life? A prospective randomized study. *Eur Urol.* 2005 Oct;48(4):673–678. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.06.006>
17. Кочкин А.Д. Интраоперационная установка внутреннего мочеточникового стента при лапароскопических вмешательствах. *Вестник урологии.* 2020;8(2):119–123. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-119-123>

**References**

1. Soria F, de la Cruz JE, Budia A, Serrano A, Galan-Llopis JA, Sanchez-Margallo FM. Experimental Assessment of New Generation of Ureteral Stents: Biodegradable and Antireflux Properties. *J Endourol.* 2020 Mar;34(3):359–365. <https://doi.org/10.1089/end.2019.0493>
2. Hepperlen TW, Mardis HK, Kammandel H. Self-retained internal ureteral stents: a new approach. *J Urol.* 1978 Jun;119(6):731–734. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)57613-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)57613-2)
3. Chew BH, Emmott A, Lange D, Paterson RF. Ureterorenoscopy: Ureteral Stents and Postoperative Care. In: *Smith's Textbook Endourology*, 4 Ed. by Willey Blackwell, 2019;1:642–652.
4. Al-Kandari AM, Al-Shaiji TF, Shaaban H, Ibrahim HM, Elshebiny YH, Shokeir AA. Effects of proximal and distal ends of double-J ureteral stent position on postprocedural symptoms and quality of life: a randomized clinical trial. *J Endourol.* 2007 Jul;21(7):698–702. <https://doi.org/10.1089/end.2007.9949>
5. Auge BK, Sarvis JA, L'esperance JO, Preminger GM. Practice patterns of ureteral stenting after routine ureteroscopic stone surgery: a survey of practicing urologists. *J Endourol.* 2007 Nov;21(11):1287–1291. <https://doi.org/10.1089/end.2007.0038>
6. Nabi G, Cook J, N'Dow J, McClinton S. Outcomes of stenting after uncomplicated ureteroscopy: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007 Mar 17;334(7593):572. <https://doi.org/10.1136/bmj.39119.595081.55>
7. Rane A, Cahill D, Larner T, Saleemi A, Tiptaft R. To stent or not to stent? That is still the question. *J Endourol.* 2000 Aug;14(6):479–481. <https://doi.org/10.1089/end.2000.14.479>
8. Joshi HB, Stainthorpe A, MacDonagh RP, Keeley FX, Timoney AG, Barry MJ. Indwelling ureteral stents: evaluation of symptoms, quality of life and utility. *J Urol.* 2003 Mar;169(3):1065–1069; discussion 1069. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000048980.33855.90>
9. Monga M. Ureteral Stents: New materials and designs. In: Williams JC, Evans A, Lingeman J, editors. *Renal Stone Disease*. 2nd ed. Melville NY, American Institute of Physics; 2008: 173–181.

10. Zenkov SS. Internal drainage of the upper urinary tract. thesis. Dissertation. Moscow, 1998. (In Russian).
11. Liatsikos EN, Hom D, Dinlenc CZ, Kapoor R, Alexianu M, Yohannes P, et al. Tail stent versus re-entry tube: a randomized comparison after percutaneous stone extraction. *Urology*. 2002 Jan;59(1):15–19. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01475-3](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01475-3)
12. Watterson JD, Cadieux PA, Beiko DT, Cook AJ, Burton JP, Harbottle RR, et al. Oxalate-degrading enzymes from *Oxalobacter formigenes*: a novel device coating to reduce urinary tract biomaterial-related encrustation. *J Endourol*. 2003 Jun;17(5):269–274. <https://doi.org/10.1089/089277903322145431>
13. Beiko DT, Knudsen BE, Denstedt JD. Advances in ureteral stent design. *J Endourol*. 2003 May;17(4):195–199. <https://doi.org/10.1089/089277903765444294>
14. Martov AG, Ergakov DV, Kornienko SI, Aboyan IA, Pavlov SV, Asfandiyarov FR, et al. Improvement of quality of life of patients with internal stents by changing the shape of the stents. *Urologiia*. 2011;(2):7–13. (In Russian).
15. Nestler S, Witte B, Schilchegger L, Jones J. Size does matter: ureteral stents with a smaller diameter show advantages regarding urinary symptoms, pain levels and general health. *World J Urol*. 2020 Apr;38(4):1059–1063. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02829-0>
16. Damiano R, Autorino R, De Sio M, Cantiello F, Quarto G, Perdonà S, et al. Does the size of ureteral stent impact urinary symptoms and quality of life? A prospective randomized study. *Eur Urol*. 2005 Oct;48(4):673–678. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.06.006>
17. Kochkin A.D. Intraoperative JJ-stent placement during laparoscopic procedure. *Urology Herald*. 2020;8(2):119–123. (In Russian). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-119-123>

#### Информация об авторах:

Новиков Александр Борисович\* – заведующий урологическим отделением Многопрофильного медицинского центра Банка России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1744-0681>, SPIN: 6404-5938, AuthorID: 1069933

Сергеев Владимир Петрович – заведующий онкоурологическим отделением ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6063-6700>, SPIN: 6616-1642, AuthorID: 924911

Ергаков Дмитрий Валентинович – к.м.н., врач-уролог 2-го отделения урологии (малоинвазивных методов диагностики и лечения урологических заболеваний «ММДИЛ») ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д.Плетнёва Департамент здравоохранения г. Москвы», г. Москва, Российская Федерация, доцент кафедры урологии и андрологии ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1682-7208>

Галлямов Эдуард Абдулхаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6359-0998>, SPIN: 8858-3374, AuthorID: 851478, ResearcherID: B-7769-2017, Scopus Author ID: 6506698920

Мартов Алексей Георгиевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация, заведующий отделением малоинвазивных методов диагностики и лечения урологических заболеваний ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д.Плетнёва Департамент здравоохранения г. Москвы». ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6324-6110>, SPIN: 5680-0899, AuthorID: 788667

#### Information about authors:

Alexander B. Novikov\* – head of the department of urology Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1744-0681>, SPIN: 6404-5938, AuthorID: 1069933

Vladimir P. Sergeev – head of the department of oncurology, State Scientific Center of the Russian Federation – A.I.Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6063-6700>, SPIN: 6616-1642, AuthorID: 924911

Dmitry V. Ergakov – Cand. Sci. (Med.), urologist of the 2nd department of urology (minimally invasive methods of diagnosis and treatment of urological diseases «MIMDT»), D.D.Pletnev City Clinical Hospital Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1682-7208>

Eduard A. Galliamov – Dr. Sci. (Med.), head of general surgery clinic, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6359-0998>, SPIN: 8858-3374, AuthorID: 851478, ResearcherID: B-7769-2017, Scopus Author ID: 6506698920

Alexey G. Martov – Dr. Sci. (Med.), head of minimal invasive urology department of D.D.Pletnev City Clinical Hospital Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation, head of urology and andrology clinic of State Scientific Center of the Russian Federation – A.I.Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6324-6110>, SPIN: 5680-0899, AuthorID: 788667



## ВОЗМОЖНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМ АДЕНОГЕННЫМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.И.Москвичева\*, Л.В.Болотина

МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

### Резюме

В настоящее время рак поджелудочной железы остается одной из наиболее неблагоприятных опухолевых патологий, характеризующейся выраженными сложностями диагностики и лечения, значительным влиянием на трудоспособность и качество жизни больных, низкими показателями продолжительности жизни пациентов. Особенности развития злокачественных новообразований данной локализации способствуют ограничению возможности выполнения радикального оперативного вмешательства, в связи с чем особая роль в лечении больных раком поджелудочной железы отводится химиотерапии. Специфическая системная лекарственная терапия при данной патологии является важнейшим и, в преобладающем числе случаев, обязательным элементом лечения. Она может осуществляться в неoadъювантном, адъювантном и самостоятельном режиме, включать моно- или поликомпонентные схемы, а также сочетаться с другими видами системного или локального противоопухолевого воздействия. Выбор режима химиотерапии зависит в первую очередь от общего соматического статуса пациента и определяется потенциальной токсичностью той или иной комбинации цитостатиков. В данном обзоре литературы продемонстрирована эффективность применения различных схем химиотерапии у больных раком поджелудочной железы III–IV стадии в рамках первой и второй линии, описаны частота возникновения нежелательных реакций на лечение и их характер, упомянуты пути снижения степени токсичности поликомпонентных режимов лекарственной терапии. Данный обзор выполнен на основании анализа научных источников интернет-ресурса «National Center for Biotechnological Information».

### Ключевые слова:

местно-распространенный и метастатический рак поджелудочной железы, протоковая аденокарцинома, паллиативная онкологическая помощь, химиотерапия, лекарственная терапия, онкология.

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Москвичева Л.И., Болотина Л.В. Возможности химиотерапии у больных местно-распространенным и метастатическим аденогенным раком поджелудочной железы. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(4): 118-134. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-10>

### Для корреспонденции

Москвичева Людмила Ивановна – врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 125284, Российская Федерация, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

E-mail: ludamed16@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5750-8492>

SPIN: 8321-3464, AuthorID: 861695

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

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

Получено 09.07.2020, Рецензия (1) 09.09.2020, Рецензия (2) 17.09.2020, Принята к печати 21.12.2020

## POSSIBILITIES OF PALLIATIVE CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC PANCREATIC CANCER

L.I.Moskvicheva\*, L.V.Bolotina

P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation

### Abstract

Currently, pancreatic cancer remains one of the most unfavorable tumor pathologies, characterized by pronounced difficulties in diagnostics and treatment, a significant impact on the ability to work and quality of life of patients, and low indicators of patient life expectancy. Features of the development of malignant neoplasms of this localization contribute to limiting the possibility of performing radical surgery, and therefore a special role in the treatment of patients with pancreatic cancer is assigned to chemotherapy. Specific systemic drug therapy for this pathology is the most important and, in the majority of cases, mandatory element of treatment. It can be carried out in a neoadjuvant, adjuvant and independent mode, include mono- or multi-component schemes, and be combined with other types of systemic or local antitumor effects. The choice of chemotherapy regimen depends primarily on the General somatic status of the patient and is determined by the potential toxicity of a particular combination of cytostatics. This review of the literature demonstrates the effectiveness of various chemotherapy regimens in patients with stage III–IV pancreatic cancer in the first and second lines, describes the frequency of adverse reactions to treatment and their nature, and mentions ways to reduce the toxicity of multicomponent drug therapy regimens. This review is based on the analysis of scientific sources of the Internet resource "National Center for Biotechnological Information".

### Keywords:

locally advanced and metastatic pancreatic cancer, adenocarcinoma, palliative cancer care, chemotherapy, drug therapy, oncology.

### For citation

Moskvicheva L.I., Bolotina L.V. Possibilities of palliative chemotherapy in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(4): 118-134. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-10>

### For correspondence

Liudmila I. Moskvicheva – oncologist of the Ultrasound Department, P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation.

Address: 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation

E-mail: [ludamed16@mail.ru](mailto:ludamed16@mail.ru)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5750-8492>

SPIN: 8321-3464, AuthorID: 861695

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

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

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает 14-е место по распространенности и 7-е место по смертности от злокачественных новообразований в мире [1]. В структуре онкологической заболеваемости Российской Федерации (РФ) данные опухоли стоят на 11 месте. РПЖ характеризуется низким процентом прижизненного морфологического подтверждения, высокой долей выявляемости на поздних стадиях, а также крайне неблагоприятным прогнозом для жизни больных [2].

На сегодняшний день описаны различные факторы риска, повышающие вероятность развития РПЖ, которые можно разделить на негенетические (модифицируемые) и генетические (немодифицируемые) (таблица 1) [1, 3, 4].

Считается, что гипоксия, медиаторы воспаления, метаболический стресс способствуют раннему метастазированию РПЖ. При этом первичная опухоль сама создает необходимые для метастазирования условия, высвобождая биологически активные вещества, такие как тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 и фактор ингибирования миграции макрофагов [5]. Длительный бессимптомный период развития, манифестация болезни с неспецифических симптомов, отсутствие скрининговых программ, высокий потенциал к раннему метастазированию способствуют ограничению возможности выполнения радикального оперативного вмешательства, в связи с чем особая роль в лечении больных РПЖ отводится специфической системной лекарственной терапии [6].

Сегодня для проведения химиотерапии местно-распространенного и генерализованного РПЖ могут быть использованы различные лекарственные препараты, механизм действия которых описан в таблице 2 [7].

### Химиотерапия местно-распространенного и метастатического РПЖ первой линии.

Выбор режима первой линии химиотерапии зависит в первую очередь от общего соматического ста-

туса пациента по критериям ECOG/ВОЗ либо уровня функционирования по шкале Карновского и определяется потенциальной токсичностью той или иной комбинации цитостатиков [8].

В конце 20 века Burris H. A. с соавторами продемонстрировали статистически значимую клиническую эффективность препарата гемцитабин по сравнению с 5-фторурацилом у больных распространенным РПЖ — общая 1-летняя выживаемость составила 18% и 2% соответственно [9]. С того времени гемцитабин является «золотым стандартом» лекарственного лечения поздних стадий РПЖ, а также препаратом сравнения при проведении клинических испытаний.

В последующие годы эффективность и безопасность применения гемцитабина была подтверждена в сравнительных клинических исследованиях II–III фаз. Использование данного препарата позволило получить объективный ответ опухоли у 5,4–23,8% пациентов, достичь медианы общей продолжительности жизни больных в 5,6–7,2 мес. При этом токсические побочные эффекты 3–4 степени (лейкопения) были выявлены лишь в 29% случаев [9, 10].

Однако преимущество режимов монотерапии в более привлекательной безопасности лечения нивелируется ограниченной эффективностью проводимого лечения. В связи с этим последние 20 лет активно изучалась возможность комбинации гемцитабина с другими цитостатическими препаратами, а также предпринимались попытки найти более эффективные препараты для лечения пациентов с поздними стадиями РПЖ. В 2013 году были опубликованы результаты исследования III фазы по изучению применения препарата S-1 в монотерапии по сравнению с гемцитабином, а также их комбинации у 834 больных с местно-распространенным и генерализованным РПЖ в Японии и Тайване. Медиана продолжительности жизни пациентов составила 8,8 мес. в группе гемцитабина, увеличилась до 9,7 мес. в группе S-1 и 10,1 мес. в группе комбинированной химиотерапии. Однако авторами

**Таблица 1. Факторы риска развития РПЖ**

**Table 1. Risk factors for development of pancreatic cancer**

Негенетические (модифицируемые) / Non-genetic (modifiable)	Генетические (не модифицируемые) / Genetic (non-modifiable)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Курение / Smoking</li> <li>• Сахарный диабет 2 типа / Type 2 diabetes</li> <li>• ИМТ более 35 кг/см<sup>2</sup> / IMP more than 35 kg/cm<sup>2</sup></li> <li>• Употребление алкоголя / Alcohol intake</li> <li>• Хронический панкреатит / Chronic pancreatitis</li> <li>• Инфекционные агенты: Helicobacter pylori, вирусный гепатит С / Infectious agents: Helicobacter pylori, viral hepatitis C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наследственный рак молочной железы и/или яичников (BRCA1, BRCA2) / Hereditary breast and/or ovarian cancer (brca1, brca2)</li> <li>• Семейный рак молочной железы (PALB2) / Familial breast cancer (PALB2)</li> <li>• Мутации гена ATM / Mutations of the ATM gene</li> <li>• Синдром семейной атипичной множественной меланомы (p16/CDKN2A) / Familial atypical multiple melanoma syndrome (p16/CDKN2A)</li> <li>• Синдром Линча (hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 or hMSH6/GTBP) / Lynch syndrome (hMSH2, hMLH1, hpms1, hpms2 or hMSH6/GTBP)</li> <li>• Синдром Пейтца-Егерса (STK11) / Syndrome Patna-Jeghers (STK11)</li> <li>• Наследственный Панкреатит (PRSS1, SPINK1) / Hereditary Pancreatitis (PRSS1, SPINK1)</li> </ul>

отмечены развитие более тяжелых гематологических и желудочно-кишечных реакций у пациентов, получавших оба препарата. Объективный ответ опухоли был достигнут у 21% пациентов группы S-1, 13,3% больных группы гемцитабина ( $p=0,02$ ). Комбинированная терапия способствовала достижению объективного ответа опухоли в 29,3% случаев ( $p<0,001$ ), однако, достоверно не улучшала показатели общей выживаемости по сравнению с монотерапией S-1 ( $p=0,15$ ) [11].

Несмотря на продемонстрированные преимущества S-1, в связи с различиями в его метаболизме у представителей азиатской и европейской этнических групп, ряд авторов отмечает необходимость проведения дополнительных клинических исследований среди пациентов других стран.

В исследовании III фазы, проведенном Herrmann R. и соавторами, была оценена эффективность и безопасность комбинации гемцитабина и капецитабина (GemCap) по сравнению с монотерапией гемцита-

бином. Медиана общей продолжительности жизни пациентов опытной и контрольной группы не имела различий и составила 8,4 и 7,2 мес. соответственно ( $p=0,234$ ). Также сопоставимой оказалась и общая частота развития побочных явлений 3–4 степени. Однако, ценность исследования состоит в том, что авторам удалось зафиксировать увеличение медианы общей продолжительности жизни у больных с общим состоянием, соответствующим 90–100% по индексу Карновского, получающих комбинированную схему лечения (10,1 и 7,4 месяца соответственно;  $p=0,014$ ) [12]. Проведенный анализ еще раз подчеркнул ведущую роль функционального статуса пациента в выборе наиболее оптимального варианта первой линии терапии.

По данным другого исследования (Cunningham D.) комбинация GemCap имела преимущество по сравнению с гемцитабином по ряду показателей. Группа комбинированной химиотерапии характеризовалась более высокой частотой развития объективного ответа

**Таблица 2. Характеристика химиопрепаратов, использующихся для лечения больных РПЖ**  
**Table 2. Characteristics of chemotherapy drugs used for the treatment of patients with pancreatic cancer**

Препарат / Drug	Терапевтическая группа / Therapeutic group	Механизм действия / Mode of action
5-фторурацил, капецитабин, S-1 / 5-fluorouracil, capecitabine, S-1	Антиметаболиты (аналоги пиримидина) / Antimetabolites (pyrimidine analogues)	Метаболизируется до активного метаболита (фторуридинмонофосфата), который является конкурентным ингибитором фермента тимидилатсинтетазы, принимающего участие в синтезе нуклеиновых кислот. Нарушает синтез ДНК и вызывает образование структурно несовершенной РНК, угнетая деление опухолевых клеток / It is metabolized up to the active metabolite (fluorouridine monophosphate), which is a competitive inhibitor of the thymidylate synthetase enzyme involved in the synthesis of nucleic acids. That disrupts the synthesis of DNA and causes the formation of structurally imperfect RNA, inhibiting the division of tumor cells
Гемцитабин / Gemcitabine	Антиметаболиты (аналоги пиримидина) / Antimetabolites (pyrimidine analogues)	Метаболизируется до активных ди- и трифосфатных нуклеозидов, первые ингибируют действие рибонуклеотидредуктазы, вторые - встраиваются в цепь ДНК, вызывая прекращение ее синтеза и апоптоз клетки / It is metabolized to active di- and triphosphate nucleosides, the first inhibit the action of ribonucleotide reductase, the second-are integrated into the DNA chain, causing the termination of its synthesis and apoptosis of the cell
Оксалиплатин / Oxaliplatin	Алкилирующие средства (комплексные соединения платины) / Alkylating agents (complex platinum compounds)	Производные взаимодействуют с ДНК путем образования меж- и внутряжелевых мостиков, подавляют синтез ДНК / Derivatives interact with DNA by forming inter- and intra-stranded bridges, and inhibit DNA synthesis
Иринотекан / Irinotecan	Алкалоиды (ингибиторы топоизомераз ДНК) / Alkaloids (DNA topoisomerase inhibitors)	Специфический ингибитор ДНК топоизомеразы I, вызывает единичные линейные поражения ДНК, нарушает репликацию ДНК. Ингибирует ацетилхолинэстеразу / A specific inhibitor of DNA topoisomerase I, causes single linear DNA lesions, disrupts DNA replication. Inhibits acetylcholinesterase
Nab-паклитаксел (наночастицы паклитаксела, связанные с альбумином) / Nab-paclitaxel (paclitaxel nanoparticles bound to albumin)	Алкалоиды (ингибиторы митоза) / Alkaloids (mitosis inhibitors)	Влияет на процесс деления клетки - изменяет процесс образования и стабилизации микротрубочек митотического веретена, предотвращает деполимеризацию / Affects the process of cell division-changes the process of formation and stabilization of microtubules of the mitotic spindle, prevents depolymerization

опухоли (19,1% против 12,4%;  $p=0,034$ ), а также большей медианой продолжительности жизни без прогрессирования (5,3 мес. против 3,8 мес.;  $p=0,004$ ), но статистически достоверной разницы в медианах общей продолжительности жизни пациентов отмечено не было (7,1 мес. против 6,2 мес.;  $p=0,08$ ). При этом ожидаемо возрастала токсичность: частота развития нейтропении 3–4 степени была выше в группе GemCar (35% против 22%). Дополнительно расширился спектр нежелательных реакций. Так, у 4% пациентов группы комбинированного лечения было зарегистрировано развитие ладонно-подошвенного синдрома [13].

При анализе эффективности схемы GemCar среди азиатских пациентов в исследовании III фазы комбинированная терапия не показала статистически достоверного увеличения медианы общей продолжительности жизни (10,3 мес. в группе GemCar и 7,5 мес. в группе гемцитабина;  $p=0,06$ ) и продолжительности жизни без прогрессирования (6,2 мес. и 5,3 мес. соответственно;  $p=0,08$ ) при схожих профилях безопасности использованных схем лечения. Частота развития нейтропении 3–4 степени у пациентов группы GemCar составила 17,4%, у больных, получающих монокимиотерапию гемцитабином — 11,8% [14].

Эффективность и безопасность комбинации гемцитабина с цисплатином (GemCis) при лечении пациентов с местно-распространенным и генерализованным РПЖ была изучена Heinemann V. и соавторами. Добавление цисплатина показало статистически достоверного преимущества по сравнению с монокимиотерапией гемцитабином. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования у больных, получавших терапию по схеме GemCis, имела лишь позитивную тенденцию и составила 5,3 мес., у пациентов группы гемцитабина — 3,1 мес. ( $p=0,053$ ). Медиана общей продолжительности жизни пациентов опытной группы также достоверно не превышала аналогичный показатель в группе контроля (7,5 мес. против 6,0 мес. соответственно;  $p=0,15$ ). Частота объективного ответа опухоли была сопоставима между группами GemCis и гемцитабина (10,2% и 8,2%). Гематологическая токсичность 3–4 степени не превышала 13,3% и 10,6% в основной и контрольной группах соответственно. Исключение составили тошнота и рвота, которые возникали достоверно чаще у пациентов группы GemCis (22,2% против 5,9% соответственно;  $p=0,0002$ ) [15].

Комбинация гемцитабина с другим производным платины — оксалиплатином (GemOx) также не показала достоверного увеличения показателей выживаемости больных поздними стадиями РПЖ. По данным Porlin E. с соавторами, медиана продолжительности жизни и общая 1-летняя выживаемость пациентов, получавших гемцитабин, составили 4,9 мес. и 16%, а больных группы GemOx — 5,7 мес. и 21% соответ-

ственно ( $p=0,22$ ). При этом у пациентов, получавших GemOx, отмечено статистически достоверное увеличение частоты развития тошноты, рвоты и нейропатии по сравнению с группой гемцитабина ( $p<0,001$ ) [16].

По результатам рандомизированного многоцентрового исследования III фазы, проведенного Rocha Lima C.M. с соавторами, добавление иринотекана к терапии гемцитабином (IRINOgem) способствовало увеличению частоты объективного опухолевого ответа на лечение, но достоверно не влияло на показатели общей выживаемости больных III–IV стадией РПЖ. Медиана общей продолжительности жизни составила 6,3 мес. в группе IRINOgem и 6,6 мес. в контрольной группе ( $p=0,789$ ). Частота опухолевого ответа у пациентов, получавших полихимиотерапию, достигала 16,1%, у больных группы монотерапии — и 4,4% ( $p<0,001$ ). Медиана продолжительности жизни без прогрессирования в данных группах составила 3,5 мес. и 3,0 мес. соответственно ( $p=0,352$ ). Гематологические осложнения и степень их тяжести в обеих группах были сопоставимы. Частота развития диареи была выше в группе IRINOgem по сравнению с группой контроля (62% и 31% соответственно) [17]. Однако необходимо отметить, что с современных позиций данные комбинации цитостатиков не могут расцениваться как оптимальные, что и подтверждено невысокими результатами, полученными в клинических протоколах.

Не менее активно изучался вопрос эффективности и безопасности комбинации гемцитабина с таргетными препаратами. В 2010 году были опубликованы результаты проведения слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования III фазы по изучению целесообразности применения гемцитабина в комбинации с бевацизумабом (рекомбинантное моноклональное антитело) по сравнению с группой гемцитабина и плацебо у 279 и 256 больных РПЖ соответственно. Медиана общей выживаемости составила 5,8 мес. в опытной группе и 5,9 мес. в контрольной ( $p=0,95$ ), медиана продолжительности жизни без прогрессирования — 3,8 мес. и 2,9 мес. соответственно ( $p=0,07$ ), частота объективного ответа опухоли — 13% и 10% соответственно. Частота развития гематологических нежелательных явлений была сходна в обеих группах, негематологические осложнения достоверно чаще возникали в группе комбинированной терапии (артериальная гипертензия (10% против 3%;  $p<0,001$ ), протеинурия (5% против 1%;  $p=0,002$ )). Таким образом, исследование показало, что добавление бевацизумаба к гемцитабину не улучшает показателей выживаемости у пациентов с прогрессирующим РПЖ и данная комбинация не вошла в клиническую практику [18].

Достоверное преимущество продемонстрировала комбинация гемцитабина с эрлотинибом (перораль-

ным ингибитором тирозинкиназы HER1/EGFR-сигнального пути) в исследовании Moore M. J. Медиана продолжительности жизни пациентов исследовательской группы составила 6,24 мес. против 5,91 мес. в группе контроля ( $p=0,038$ ), общая 1-летняя выживаемость достигла 23% и 17% соответственно ( $p=0,023$ ). Частота достижения контроля за опухолевым процессом составила 57,5% в группе с включением эрлотиниба и 49,2% в группе гемцитабина и плацебо ( $p=0,058$ ). Доля развития гематологических осложнений 3–4 степени (нейтропении, тромбоцитопении) в группах значительно не отличалась [19]. Полученные результаты привели к регистрации изученной комбинации лекарственных средств для лечения пациентов диссеминированной формой РПЖ, однако клиническая роль данного режима остается сомнительной.

В 2011 году Conroy T. и соавторы продемонстрировали эффективность применения трехкомпонентной схемы FOLFIRINOX (оксалиплатин, иринотекан, 5-фторурацил, лейковорин) в качестве первой линии химиотерапии у больных РПЖ в возрасте до 75 лет включительно, с общим соматическим статусом ECOG 0–1, а также уровнем общего билирубина, не превышающим максимальное референтное значение более чем в 1,5 раза. Медиана общей продолжительности жизни пациентов группы FOLFIRINOX составила 11,1 мес., группы гемцитабина — 6,8 мес. ( $p<0,001$ ). Медиана продолжительности жизни без прогрессирования больных, получающих поли- и монорежим, была равна 6,4 мес. и 3,3 мес. соответственно ( $p<0,001$ ). Частота развития объективного ответа опухоли на терапию FOLFIRINOX достигла 31,6%, у пациентов группы гемцитабина — 9,4% ( $p<0,001$ ). Однако авторы отметили выраженную токсичность поликомпонентной схемы: частота встречаемости нейтропении 3–4 степени, фебрильной нейтропении, тромбоцитопении, диареи и сенсорной нейропатии была статистически достоверно выше в группе FOLFIRINOX ( $p<0,001–0,04$ ). Гемопэтические факторы роста в данной группе назначались чаще (42,5% пациентов против 5,3%;  $p<0,001$ ). Алоpecia 2 степени наблюдалась у 11,4% пациентов опытной группы и у 1,2% больных группы контроля ( $p<0,001$ ) [20]. Несмотря на значимое увеличение токсичности, режим FOLFIRINOX с этого времени стал рассматриваться в качестве предпочтительного для пациентов с хорошим функциональным статусом.

В 2016 году Suker M. с соавторами опубликовали результаты систематического обзора и мета-анализа публикаций, посвященных использованию режима FOLFIRINOX в качестве первой линии химиотерапии у больных местно-распространенным РПЖ, подтвердив его высокую эффективность. Медиана общей продолжительности жизни пациентов превысила 2 года и составила 24,2 мес. (10,0–32,7 мес.), продолжи-

тельности жизни без прогрессирования — 15,0 мес. (3,0–20,4 мес.). Конечно, частота регистрации нежелательных явлений 3–4 степени была достаточно высока и составила 60,4%: нейтропения наблюдалась у 19,6% больных, рвота — у 8,8%, диарея — у 8,2%, тромбоцитопения — у 5,9%. Но непосредственная эффективность использованной схемы позволила в дальнейшем 63,5% пациентов в последующем получить какой-либо вариант лучевого лечения. Процент больных, которым в последствии удалось выполнить оперативный этап лечения, колебался от 0% до 43% (средняя — 25,9%). Радикальность хирургического лечения была обеспечена в 50–100% случаев (средняя — 78,4%) [21].

В 2019 году Costa J.G. с соавторами опубликовали результаты ретроспективного одноцентрового исследования эффективности и безопасности различных режимов химиотерапии у 174 пациентов метастатическим раком поджелудочной железы в возрасте 65 лет и старше, с общим соматическим статусом ECOG 0–2. Монохимиотерапию гемцитабином получали 44,2% больных, FOLFOX — 26,2%, FOLFIRINOX — 20,0%, другие режимы — 9,6% пациентов. Средняя продолжительность первой линии терапии на круг составила 2,5 мес.. Основными причинами прекращения лечения были прогрессирование заболевания (56,4%), клиническое ухудшение состояния (33,3%), развитие непереносимой токсичности (5,5%). Медиана общей продолжительности жизни была самой высокой у пациентов группы, получавших химиотерапию FOLFIRINOX (13,8 мес.) по сравнению с показателями групп FOLFOX (7,0 мес.) и гемцитабин (6,7 мес.) ( $p=0,004$ ). Тем не менее, трехкомпонентная схема лечения потребовала более частого (57,1% случаев) назначения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста для профилактики фебрильной нейтропении по сравнению с другими режимами (2,9%) ( $p<0,001$ ). Осложнения 3–5 степени достоверно чаще возникали в группе FOLFIRINOX (42,9% против 18,0% для остальных вариантов лечения;  $p=0,008$ ), фебрильная нейтропения и септический шок являлись причинами 2 случаев смерти пациентов данной группы ( $p=0,04$ ) [22].

Несмотря на все преимущества трехкомпонентного режима, в исследовании Gourguou-Bourgade S. и соавторов показано значительное снижение качества жизни больных, получающих лечение по схеме FOLFIRINOX, в сравнении с пациентами группы гемцитабина [23]. С целью снижения частоты развития нежелательных побочных явлений данного режима рядом ученых были предложены способы модификации схемы FOLFIRINOX, вариантами которых могут быть: активная первичная профилактика развития нейтропении и фебрильной нейтропении путем применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста, редукция дозы или полная отмена болюсного

введения 5-фторурацила, снижение дозы инфузионного компонента данного препарата, а также редукция дозы иринотекана и/или оксалиплатина [8, 24].

В 2018 году Kang H. с соавторами провели сравнительный анализ эффективности и безопасности использования модифицированного режима данной схемы (снижение доз препаратов на 25%) (группа mFOLFIRINOX) по сравнению со стандартным (sFOLFIRINOX). Опытная группа включала достоверно большее число пожилых пациентов (средний возраст 63,5 лет против 57 лет;  $p=0,018$ ). Частота развития объективного ответа опухоли в группе sFOLFIRINOX составила 39,8%, в группе mFOLFIRINOX — 35,7% ( $p=0,656$ ). При анализе показателей выживаемости статистически значимой разницы между группами не было. Медиана общей продолжительности жизни больных группы стандартного лечения составила 13,9 мес., модифицированной терапии — 13,7 мес. ( $p=0,476$ ). Медиана продолжительности жизни без прогрессирования — 8,7 мес. и 8,1 мес. соответственно ( $p=0,272$ ). При этом частота развития осложнений была значительно ниже в группе mFOLFIRINOX. Развитие нейтропении отмечено у 66,7% пациентов опытной группы и 83,0% контрольной ( $p=0,044$ ), анорексии — у 28,6% и 48,9% ( $p=0,029$ ), диареи — у 0,0% и 13,6% соответственно ( $p=0,009$ ) [25].

Одним из наиболее перспективных режимов для лечения метастатического РПЖ является комбинация гемцитабина с nab-паклитакселом (Nab-P/Gem). В 2013 году VonHoff D.D. с соавторами опубликовали результаты рандомизированного клинического исследования, в котором приняли участие более восьмисот пациентов: 430 больных РПЖ получали монокимиотерапию гемцитабином, 431 — комбинацию Nab-P/Gem. Медиана общей продолжительности жизни составила 8,5 мес. в опытной группе и 6,7 мес. в контрольной ( $p<0,001$ ). Общая 1-летняя выживаемость составила 35% и 22% ( $p<0,001$ ), 2-летняя — 9% и 4% ( $p=0,02$ ) соответственно. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования была достоверно выше в группе полихимиотерапии (5,5 мес. против 3,7 мес.;  $p<0,001$ ), частота объективного ответа опухоли при проведении Nab-P/Gem также статистически значимо превышала аналогичный показатель в группе гемцитабина (23% против 7%;  $p<0,001$ ). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4 степени были нейтропения (38% в опытной и 27% в контрольной группе), общая слабость (17% и 7%) и нейропатия (17% и 1% соответственно). Фебрильная нейтропения наблюдалась у 3% пациентов, получающих комбинированный режим лечения, и 1% больных группы гемцитабина [26].

В 2019 году были представлены результаты использования схемы Nab-P/Gem у 30 больных погранично-

резектабельным и местно-распространенным РПЖ. Частичный ответ опухоли на лечение был отмечен у 51,7% пациентов. Восемью (26,7%) больным (по 4 человека с погранично-резектабельным и местно-распространенным РПЖ) была выполнена лапаротомия, 6 пациентам — радикальная резекция. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования всех пациентов составила 14,8 мес. (12,4 мес. у больных местно-распространенным процессом и 24,4 мес. у пациентов с погранично-резектабельной опухолью), медиана общей продолжительности жизни — 29,9 мес. (24,1 мес. в группе местно-распространенного РПЖ), общая 2-летняя выживаемость — 65,1% (50,8% при местно-распространенном процессе). Медиана общей продолжительности жизни 24 пациентов, получавших только консервативное лечение, достигла 24,9 мес. Наиболее частыми токсическими явлениями 3–4 степени были нейтропения (73%) и билиарная инфекция (13%) у больных, ранее перенесших стентирование желчных протоков [27].

Возможность применения данного режима у пациентов старше 65 лет продемонстрирована в ретроспективном исследовании Petrillo A. и соавторов. Общая частота развития осложнений 3–4 степени составила 26,5% и 0% соответственно, ни один пациент не прекратил лечение из-за явлений непереносимой токсичности. После проведения в среднем 5 курсов ПХТ (диапазон 1–12) наиболее частыми нежелательными явлениями 2-й степени были алоpecia (46,9%), анемия (17,2%) и гипертрансаминаземия (10,9%). Нейтропения 1–3 степени наблюдалась у 20,3% больных. Стабилизация опухолевого процесса была отмечена у 31,2% пациентов, частичный ответ опухоли — у 26,6% больных. Медиана общей продолжительности жизни составила 12,0 мес., без прогрессирования — 8 мес. [28].

Преимущество применения Nab-P/Gem также подтверждено в проведенном Zhang Y. и соавторами систематическом обзоре и мета-анализе, включающем 26 исследований и 2056 больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ. Медиана общей продолжительности жизни пациентов колебалась от 6,9 мес. до 24,7 мес., общая 1-летняя выживаемость составила 45,2% (диапазон 35,8%–54,5%), средняя общая 6-месячная выживаемость без прогрессирования — 41,0% (диапазон 30,5%–51,4%), объективный ответ опухоли на лечение был достигнут в 31,6% (диапазон 26,7%–36,6%). При этом частота развития объективного ответа была выше у больных местно-распространенным процессом по сравнению с метастатической формой РПЖ (51,3% и 29,5% соответственно). Пятьдесят (24,6%) пациентов с местно-распространенной опухолью подверглись хирургической резекции после

проведения в среднем 4 курсов Nab-P/Gem, частота R0-резекции составила 52,0% (диапазон 44,0%-100,0%).

Для больных метастатическим РПЖ медиана общей продолжительности жизни колебалась от 6,9 мес. до 14,7 мес., общая 2-летняя выживаемость составила 6,6% (диапазон 0,1%-13,1%), медиана продолжительности жизни без прогрессирования варьировала от 4,0 мес. до 8,4 мес..

Наиболее распространенными побочными эффектами Nab-P/Gem были нейтропения, лейкопения и анемия. Среди пациентов с местно-распространенной опухолью токсические явления 3–4 степени встречались у 67,3%. В группе метастатического РПЖ гематологические осложнения данных степеней отмечены у 70,4%, негематологические — у 32,6% больных [29].

С целью снижения частоты развития токсических явлений при проведении химиотерапии Nab-P/Gem, дозировки лекарственных средств и кратность их введения также могут модифицироваться [30]. Комбинации Nab-P/Gem с лейковорин+5-фторурацил+nab-паклитаксел демонстрируют аналогичные результаты при оценке показателей качества и продолжительности жизни больных РПЖ, а также безопасности проведения терапии [31].

Еще одна перспективная стратегия касается крайне ограниченной группы пациентов РПЖ, имеющих герминальные мутации в генах BRCA. Частота их встречаемости колеблется от 4% до 7%.

В настоящее время при лечении больных BRCA-позитивным РПЖ III–IV стадии отдается предпочтение платино-содержащим режимам химиотерапии, что связано с механизмом действия данных препаратов [32]. По данным Golan T. и соавторов включение в схему химиотерапии препаратов платины позволяет достичь медианы общей продолжительности жизни данной группы пациентов до 22 мес., что статистически достоверно превышает аналогичный показатель у пациентов, получающих неплатиновые режимы (9 мес.,  $p=0,039$ ) [33].

В 2019 году на международном конгрессе ASCO были представлены, а в последующем опубликованы результаты международного рандомизированного исследования POLO по поддерживающей терапии олапарибом (ингибитор PARP) у больных с наличием герминальных мутаций BRCA (BRCA1 или BRCA2) при метастатическом РПЖ. Исследование объединило 154 пациента, которые не прогрессировали на фоне первой линии платино-содержащей терапии, проводимой в течение как минимум 16 недель. Рандомизация проводилась в две группы — исследовательскую группу поддерживающей терапии олапарибом (92 пациента) или группу плацебо (62 пациента). Использование олапариба в дозе 300 мг

2 раза в сутки позволило достичь первичной цели. Было продемонстрировано статистически значимое увеличение времени без прогрессирования болезни: медиана в исследовательской группе составила 7,4 месяца в сравнении с 3,8 месяцами в группе контроля ( $p<0,01$ ). Причем достоверный выигрыш от добавления олапариба получили и те больные, у которых на фоне химиотерапии удалось достичь лишь стабилизации процесса [34]. Одним из основных выводов, сформулированного авторами доклада, было положение о том, что полученные результаты первого исследования III фазы демонстрируют необходимость проведения таргетной терапии PARP-ингибиторами у отобранной популяции пациентов РПЖ и определяют необходимость тестирования для выявления мутаций BRCA.

#### **Вторая линия химиотерапии у больных местно-распространенным и генерализованным РПЖ**

Рациональность проведения второй линии химиотерапии была показана Pelzer U. и соавторами в 2011 году. Авторами продемонстрированы результаты многоцентрового исследования III фазы, сравнивающего эффективность проведения химиотерапии второй линии препаратами оксалиплатин, фолиевая кислота и 5-фторурацил (OFF) и паллиативной поддерживающей (или сопроводительной) терапии (best supportive care (BSC)) у пациентов с прогрессирующим на фоне терапии гемцитабином РПЖ. Медиана продолжительности жизни пациентов на второй линии химиотерапии составила 4,82 мес. против 2,3 мес. группы BSC ( $p=0,008$ ), медиана общей продолжительности жизни — 9,09 мес. и 7,9 мес. соответственно ( $p=0,031$ ) [35].

Вопрос выбора оптимальной схемы химиотерапии второй линии до настоящего времени остается нерешенным в связи с частым снижением общего статуса пациентов при прогрессировании заболевания, развитием токсических явлений первой линии лекарственного лечения, отсутствием достаточного количества и должного качества рандомизированных клинических исследований, посвященных данной теме.

По данным Wang-Gillam A. и соавторов, применение нанолипосомального иринотекана в комбинации с 5-фторурацилом и фолиевой кислотой в качестве второй линии химиотерапии у больных, ранее получавших схемы с включением гемцитабина, статистически достоверно увеличивает медиану общей продолжительности жизни по сравнению с использованием двухкомпонентной схемы 5-фторурацил + фолиевая кислота (6,1 мес. против 4,2 мес.;  $p=0,012$ ). При этом применение данной формы иринотекана в монотерапии не показала достоверного преимущества в сравнении с контрольной группой (4,9 мес. против

4,2 мес.;  $p=0,94$ ). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4 степени у 117 пациентов, получавших трехкомпонентную схему, были нейтропения (27%), общая слабость (14%), диарея (13%), рвота (11%) [36]. Однако необходимо отметить, что данная форма иринотекана не зарегистрирована в нашей стране.

Преимущество добавления оксалиплатина к терапии 5-фторурацилом и фолиевой кислотой у больных гемцитабин-резистентным РПЖ продемонстрировано в III фазе РКИ. Медиана общей продолжительности жизни у больных, получавших все три препарата, составила 5,9 мес. против 3,3 мес. в группе комбинации 5-фторурацила и фолиевой кислоты ( $p=0,01$ ) [37].

Использование режима FOLFIRINOX в качестве второй линии химиотерапии у больных РПЖ, ранее получавших гемцитабин, позволяет достичь полного ответа опухоли у 6,5% пациентов, частичного ответа — у 22,7–27,8%, стабилизации заболевания — у 54,5–55,6%. Медианы продолжительности жизни без прогрессирования и общей продолжительности жизни достигают 5,4 мес. и 8,5 мес. соответственно. У 38,9–55,6% пациентов наблюдается нейтропения 3–4 степени. Среди негематологических побочных явлений данных степеней тяжести наиболее часто встречаются тошнота (38,9%) и рвота (16,7%) [38, 39]. Дополнительно необходимо отметить, что, конечно, далеко не все пациенты сохраняют хороший функциональный статус за пределами первой линии лечения, что ограничивает возможность использования режима FOLFIRINOX во второй и последующих линиях.

В связи с относительно низкой токсичностью в качестве варианта для лечения гемцитабин-резистентного РПЖ могут быть рассмотрены пероральные фторпиримидины (капецитабин или S-1). По данным Park S. J. и соавторов, медиана продолжительности второй линии терапии данными препаратами составляет 1,5 мес. ( $p=0,425$ ), частота развития объективного ответа опухоли достигает 9,8% у больных, получающих капецитабин, и 2,5% у пациентов группы S-1 ( $p=0,359$ ). Медиана продолжительности жизни без прогрессирования достоверно выше в группе S-1 по сравнению с группой капецитабина (2,7 мес. против 2,0 мес.;  $p=0,003$ ). Однако, статистически достоверной разницы в медианах общей продолжительности жизни между группами не получено (4,3 мес. при приеме капецитабина против 5,0 мес. в группе S-1;  $p=0,092$ ). Ладонно-подошвенный синдром 3–4 степени определялся у 14,6% пациентов группы капецитабина и не был диагностирован во второй группе ( $p=0,026$ ) [40].

Перспективность применения S-1 в качестве второй линии терапии гемцитабин-резистентного РПЖ также

продемонстрирована японскими исследователями. Частичный ответ был получен у 9,5–15% пациентов, стабилизация — у 43%. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования составила 2,0–4,1 мес., а общей продолжительности жизни — 4,5–6,3 мес. Общая 1-летняя выживаемости достигла 14,1% [41, 42].

В исследовании Lee K. с соавторами показано, что применение FOLFOX, XELOX и монотерапии фторпиримидинами в качестве второй линии химиотерапии у больных, получавших ранее комбинацию гемцитабин и пab-паклитаксел, не дают статистически достоверных различий в показателях эффективности. В группах поли- и монотерапии медианы общей продолжительности жизни составляли 7,04 мес. и 7,43 мес. ( $p=0,86$ ), медианы продолжительности жизни без прогрессирования — 2,98 мес. и 3,81 мес. соответственно ( $p=0,4$ ) [43].

В 2020 году были опубликованы результаты ретроспективного анализа эффективности проведения двухкомпонентной химиотерапии с включением оксалиплатина (FOLFOX, GEMOX, XELOX) или иринотекана (FOLFIRI, нанолипосомальных иринотекан + 5-фторурацил) в качестве второй линии химиотерапии у больных РПЖ, получавших на начальных этапах лечения комбинацию гемцитабин + пab-паклитаксел. В группе иринотекан-содержащей химиотерапии медианы общей продолжительности жизни и продолжительности жизни без прогрессирования составили 8,2 мес. и 3,3 мес. соответственно, во второй группе — 10,3 мес. и 4,0 мес. соответственно ( $p=0,713$  и  $p=0,494$ ). Контроль болезни был достигнут у 30,7% пациентов группы иринотекана и 35,2% больных группы оксалиплатина ( $p=0,593$ ), но при этом в первой группе нежелательные эффекты 3–4 степени развивались у 20,3%, а во второй — у 41,4% больных [44].

Возможность применения Nab-P/Gem у пациентов, прогрессирующих на фоне проведения FOLFIRINOX, продемонстрирована в многоцентровом ретроспективном исследовании Chae H. и соавторов. На момент начала химиотерапии второй линии средний возраст больных составил 60 лет, из 102 пациентов 75,5% имели отдаленные метастазы. Среднее число курсов Nab-P/Gem составило 3 (диапазон 1–12). Медиана общей продолжительности жизни и продолжительности жизни без прогрессирования от момента начала терапии второй линии составила 9,8 мес. и 4,6 мес., а данные показатели от момента начала первой линии лечения — 20,9 мес. и 13,9 мес. соответственно. Частичный ответ опухоли был достигнут у 8,5% пациентов, контроль заболевания — у 73,6% больных. Летальность, связанная с проведением Nab-P/Gem, отсутствовала, а явления токсичности 3–4 степени наблюдались в 60,2% случаев [45].

Эффективность проведения второй линии химиотерапии гемцитабином или Nab-P/Gem у больных, прогрессирующих на фоне режима FOLFIRINOX, была изучена в систематическом обзоре и мета-анализе de Jesus V.H.F. и соавторов, опубликованном в 2020 году. В анализ было включено 16 исследований. Частота объективного ответа опухоли при терапии гемцитабином составила 8,4%, при проведении Nab-P/Gem — 14,4% ( $p=0,038$ ), клинической контроль опухоли был достигнут в 30,5% и 53,5% соответственно ( $p<0,001$ ). При этом не было выявлено статистически значимой разницы в частоте развития токсических реакций 3–4 степени между группой гемцитабина и Nab-P/Gem (22,9% и 34,6% соответственно;  $p=0,415$ ). Авторы указывают на противоречивые результаты различных исследований в отношении статистической достоверности преимущества режима Nab-P/Gem по сравнению с гемцитабином по медиане общей продолжительности жизни [46].

В случае достижения стабилизации опухолевого процесса на фоне специфической лекарственной терапии с целью уменьшения болевого синдрома пациентам с местно-распространенным РПЖ может быть выполнена стереотаксическая лучевая терапия (stereotactic body radiation therapy, SBRT). Проведенный Wuwenge M. и соавторами в 2018 году систематический обзор продемонстрировал снижение выраженности боли при проведении SBRT у 84,9% пациентов (диапазон 75,8–91,5%). Однако, частота развития ранних и поздних лучевых реакций составила 3,3–18,0% и 6,0–8,2% соответственно. Среди желудочно-кишечных осложнений авторы отметили развитие язвенного дефекта двенадцатиперстной кишки, непроходимости тонкой кишки, дуоденального кровотечения, перфорации желудка [47].

В 2013 году Hammel P. с соавторами продемонстрировали, что проведение химиолучевой терапии (ХЛТ) после индукционной химиотерапии у больных III стадией РПЖ не дает достоверного преимущества перед вариантом продолжения той же схемы химиотерапии. Общая продолжительность жизни пациентов, продолживших лекарственное лечение в прежнем объеме, составила 16,5 мес., а больных, получавших ХЛТ, — 15,3 мес. ( $p=0,83$ ). При этом локо-регионарное прогрессирование опухоли отмечалось у 32% больных группы ХЛТ и 45% пациентов группы химиотерапии, а появление вторичных метастатических очагов — у 60% и 44% пациентов соответственно ( $p=0,04$ ) [48].

При проведении ХЛТ демонстрируют преимущество пероральные фторпиримидины по сравнению с гемцитабином. В исследовании Mukherjee S. с соавторами после 12 недель (3 курсов) индукционной химиотерапии по схеме GemCap 74 пациента со

стабилизацией заболевания или частичным ответом опухоли, удовлетворительным общим статусом (ECOG0–1), размерами очагового образования поджелудочной железы до 6 см. включительно, были рандомизированы для проведения химиолучевой терапии (50,4 Гр. в 28 фракциях) на фоне гемцитабина или капецитабина. Медиана общей продолжительности жизни больных группы капецитабина составила 15,2 мес., группы гемцитабина — 13,4 мес. ( $p=0,012$ ), общая 1-летняя выживаемость — 79,2% и 64,2%, медиана продолжительности жизни без прогрессирования — 12,0 мес. и 10,4 мес. соответственно ( $p=0,11$ ). Показатели качества жизни и объективного ответа опухоли не имели существенных различий между группами. Гематологические осложнения 3–4 степени достоверно чаще возникали в группе гемцитабина (18% против 0%;  $p=0,008$ ) [49].

При этом в проведенном Wang C. с соавторами мета-анализе показано отсутствие статистически значимого преимущества проведения ХЛТ перед лучевой терапией у больных местно-распространенным РПЖ по показателям общей продолжительности жизни ( $p=0,71–0,87$ ) наряду с достоверным увеличением частоты развития нежелательных явлений 3–4 степени (тошноты и рвоты) в группе ХЛТ ( $p=0,005$ ) [50].

С развитием науки и техники в медицине становится возможным применение современных методов термического локального воздействия у больных III–IV стадией РПЖ, таких как радиочастотная или микроволновая абляция, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, криотерапия, а также различных вариантов нетермической абляции (необратимая электропорация, фотодинамическая терапия). Применение данных методов может способствовать снижению интенсивности болевого синдрома, а также позволяет обеспечить локальный контроль у пациентов с III–IV стадией РПЖ, однако, в связи с ограниченностью количества и качества исследований, требует дальнейшего изучения [51].

Таким образом, на сегодняшний момент для больных местно-распространенным РПЖ может быть предложен широкий диапазон лечебных подходов, выбор которых базируется на общем функциональном статусе пациента и осложнениях онкологического процесса:

- При общем соматическом статусе пациента ECOG 0–2:
  - симптоматическая терапия: разрешение явлений механической желтухи, адекватная обезболивающая терапия, контроль тревоги и депрессии, компенсация недостаточности питания, профилактика и терапия тромботических и тромбоэмболических

- осложнений (уровень доказательности А — наличие нескольких крупных РКИ, мета-анализов);
- химиотерапия гемцитабином (уровень доказательности А);
  - химиотерапия с применением схемы FOLFIRINOX при ECOG 0–1 (уровень доказательности В — единичные РКИ);
  - химиотерапия комбинацией гемцитабина и паб-паклитаксела при ECOG 0–2 (уровень доказательности D — экспертное мнение);
  - химиолучевая терапия с включением капецитабина после минимум 3 месяцев проведения системной химиотерапии и достижения объективного ответа опухоли на лечение (уровень доказательности В);
  - проведение оперативного вмешательства при достижении критериев резектабельности процесса, отсутствии отдаленных метастатических очагов и операбельном статусе пациента (уровень доказательности D).
  - При общем соматическом статусе пациента ECOG 3–4: паллиативная поддерживающая неспецифическая терапия (BSC), симптоматическая терапия [8, 52, 53].

При наличии генерализованного РПЖ последовательно рекомендуется:

- симптоматическая терапия: разрешение явлений механической желтухи, адекватная обезболивающая терапия, контроль тревоги и депрессии, компенсация недостаточности питания, профилактика и терапия тромботических и тромбоэмболических осложнений (уровень доказательности А);
- первая линия химиотерапии:
  - возраст <75 лет, ECOG 0–1 и уровень общего билирубина, не превышающий максимальное референсное значение в 1,5 раза, — FOLFIRINOX или комбинация гемцитабина и паб-паклитаксела (уровень доказательности А);
  - ECOG 0–1- комбинация гемцитабина и препаратов платины, либо 5-фторурацила, либо капецитабина (уровень доказательности В);
  - ECOG 2 и уровень общего билирубина, не превышающий максимальное референсное значение в 1,5 раза, — комбинация гемцитабина и паб-паклитаксела (уровень доказательности В) или монохимиотерапия гемцитабином (уровень доказательности А).
  - ECOG 0–2, уровень общего билирубина, превышающий максимальное референсное значение в 1,5 раза, наличие тяжелой сопутствующей патологии — монохимиотерапия гемцитабином (уровень доказательности А).
  - ECOG 2 и/или уровень общего билирубина, превышающий максимальное референсное значение

- в 1,5 раза — FOLFOX (уровень доказательности D);
- для пациентов с наличием герминальных мутаций в генах BRCA — проведение поддерживающей терапии олапарибом у пациентов, не прогрессирующих после 4 месяцев платино-содержащей ХТ (не одобрено в РФ).
- вторая линия химиотерапии:
  - ECOG 0–1 после проведения МХТ гемцитабином — FOLFOX (уровень доказательности В) либо FOLFIRI (уровень доказательности С — наличие нерандомизированных исследований);
  - ECOG 0–1 после проведения FOLFIRINOX — гемцитабин (уровень доказательности D) или комбинация гемцитабина и паб-паклитаксела (уровень доказательности D);
  - ECOG 2 — гемцитабин или 5-фторурацил в монорежиме (уровень доказательности D);
  - при общем соматическом статусе пациента ECOG 3–4: паллиативная поддерживающая неспецифическая терапия (BSC), симптоматическая терапия [8, 52, 53].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня проведение химиотерапии является основным методом лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим РПЖ. Уже более 20 лет «золотым стандартом» лекарственного лечения больных с удовлетворительным общим соматическим статусом (ECOG 0–2) является гемцитабин. В последние годы было накоплено множество клинических исследований, позволяющих с высоким уровнем доказательности рекомендовать применение режима FOLFIRINOX в качестве первой линии химиотерапии у пациентов с местнораспространенным и метастатическим РПЖ в возрасте до 75 лет со статусом ECOG 0–1. Однако высокий уровень токсичности данной схемы затрудняет ее применение у всех больных РПЖ. Рядом исследователей отмечена перспективность дальнейшего изучения эффективности и безопасности проведения комбинированной химиотерапии препаратами гемцитабин и паб-паклитаксел, а также необходимость уточнения целесообразности добавления к терапии гемцитабином препаратов платины, 5-фторурацила или капецитабина. Достаточно остро продолжают стоять вопросы выбора оптимального режима химиотерапии второй линии у больных, прогрессирующих на фоне вышеописанных схем лечения, а также рациональности параллельного применения различных методов локального воздействия с целью достижения местного контроля опухоли и редукции интенсивности болевого синдрома.

**Участие авторов:**

Москвичева Л.И. – сбор и анализ материала, написание текста.

Болотина Л.В. – научное редактирование.

**Authors contribution:**

Moskvicheva L.I. – collecting and analyzing the material, text writing.

Bolotina L.V. – scientific editing.

**Список литературы:**

- McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018 Nov 21;24(43):4846–4861. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>
- Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019, 236 с.
- Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, et al. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013 Sep;63(5):318–348. <https://doi.org/10.3322/caac.21190>
- Chen F, Roberts NJ, Klein AP. Inherited pancreatic cancer. *Chin Clin Oncol*. 2017 Dec;6(6):58. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.12.04>
- Orth M, Metzger P, Gerum S, Mayerle J, Schneider G, Belka C, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: biological hallmarks, current status, and future perspectives of combined modality treatment approaches. *Radiat Oncol*. 2019 Aug 8;14(1):141. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1345-6>
- Brunner M, Wu Z, Krautz C, Pilarsky C, Grützmann R, Weber GF. Current Clinical Strategies of Pancreatic Cancer Treatment and Open Molecular Questions. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 13;20(18):4543. <https://doi.org/10.3390/ijms20184543>
- Милешина С.Е. Противоопухолевые средства. Доступно по: [http://do.rsmu.ru/fileadmin/user\\_upload/pf/protivoopukholevye\\_sr-va.pdf](http://do.rsmu.ru/fileadmin/user_upload/pf/protivoopukholevye_sr-va.pdf) Дата обращения: 21.06.2020.
- Покатаев И.А., Алиева С.Б., Гладков О.А., Загайнов В.Е., Кудашкин Н.Е., Патютко Ю.И. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2019;3s2(9):456–468. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-456-468>
- Burriss HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997 Jun;15(6):2403–2413. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2403>
- Adamska A, Domenichini A, Falasca M. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Current and Evolving Therapies. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 22;18(7):E1338. <https://doi.org/10.3390/ijms18071338>
- Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol*. 2013 May 1;31(13):1640–1648. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.3680>
- Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2212–2217. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.0886>
- Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5513–5518. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.2446>
- Lee HS, Chung MJ, Park JY, Bang S, Park SW, Kim HG, et al. A randomized, multicenter, phase III study of gemcitabine combined with capecitabine versus gemcitabine alone as first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(1):e5702. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005702>
- Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schönekeas H, Rost A, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3946–3952. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1490>
- Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3778–3785. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.9007>
- Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH, Jeffrey GM, Cisar LA, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 15;22(18):3776–3783. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.12.082>
- Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Schrag D, Hurwitz H, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol*. 2010 Aug 1;28(22):3617–3622. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1386>
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):1960–1966. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9525>

20. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1817–1825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923>
21. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):801–810. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00172-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00172-8)
22. JG, de Jesus VHF, Camandaroba MPG, Dettino ALA. Characteristics and survival of older patients with metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis of the AC Camargo Cancer Center experience. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1-13. <https://doi.org/10.1177/1758835919874650>
23. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevis C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):23–29. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.4869>
24. Wang Z-Q, Zhang F, Deng T, Zhang L, Feng F, Wang F-H, et al. The efficacy and safety of modified FOLFIRINOX as first-line chemotherapy for Chinese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Commun (Lond)*. 2019 08;39(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0367-7>
25. Kang H, Jo JH, Lee HS, Chung MJ, Bang S, Park SW, et al. Comparison of efficacy and safety between standard-dose and modified-dose FOLFIRINOX as a first-line treatment of pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2018 Nov 15;10(11):421–430. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v10.i11.421>
26. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1691–1703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369>
27. Tsujimoto A, Sudo K, Nakamura K, Kita E, Hara R, Takayama W, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel for locally advanced or borderline resectable pancreatic cancer. *Sci Rep*. 2019 07;9(1):16187. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52486-x>
28. Petrillo A, Pappalardo A, Calabrese F, Tirino G, Pompella L, Ventriglia J, et al. First line nab-paclitaxel plus gemcitabine in elderly metastatic pancreatic patients: a good choice beyond age. *J Gastrointest Oncol*. 2019 Oct;10(5):910–917. <https://doi.org/10.21037/jgo.2019.06.02>
29. Zhang Y, Xu J, Hua J, Liu J, Liang C, Meng Q, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine as first-line treatment for advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2019;10(18):4420–4429. <https://doi.org/10.7150/jca.29898>
30. Rogers JE, Mizrahi JD, Xiao L, Mohindroo C, Shroff RT, Wolff R, et al. Modified gemcitabine plus nab-paclitaxel regimen in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Med*. 2020 Aug;9(15):5406–5415. <https://doi.org/10.1002/cam4.3229>
31. Charton E, Bachet J-B, Hammel P, Desramé J, Chibaudel B, Cohen R, et al. Impact on health-related quality of life deterioration-free survival of a first-line therapy combining nab-paclitaxel plus either gemcitabine or simplified leucovorin and fluorouracil for patients with metastatic pancreatic cancer: Results of the randomized phase II AFUGEM GERCOR clinical trial. *Cancer Med*. 2019 Sep;8(11):5079–5088. <https://doi.org/10.1002/cam4.2311>
32. Kowalewski A, Szyllberg Ł, Saganek M, Napiontek W, Antosik P, Grzanka D. Emerging strategies in BRCA-positive pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018 Aug;144(8):1503–1507. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2666-9>
33. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, Devaud N, Dagan E, Holter S, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014 Sep 9;111(6):1132–1138. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.418>
34. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019 25;381(4):317–327. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387>
35. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dörken B, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer*. 2011 Jul;47(11):1676–1681. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.04.011>
36. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Feb 6;387(10018):545–557. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00986-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00986-1)
37. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;32(23):2423–2429. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6995>
38. Lee MG, Lee SH, Lee SJ, Lee YS, Hwang J-H, Ryu JK, et al. 5-Fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer who have progressed on gemcitabine-based therapy. *Chemotherapy*. 2013;59(4):273–279. <https://doi.org/10.1159/000356158>
39. Assaf E, Verlinde-Carvalho M, Delbaldo C, Grenier J, Sellam Z, Pouessel D, et al. 5-fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncology*. 2011;80(5–6):301–306. <https://doi.org/10.1159/000329803>
40. Park SJ, Kim H, Shin K, Lee MA, Hong TH. Oral chemotherapy for second-line treatment in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2019 Nov 15;11(11):1021–1030. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i11.1021>
41. Morizane C, Okusaka T, Furuse J, Ishii H, Ueno H, Ikeda M, et al. A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Jan;63(2):313–319. <https://doi.org/10.1007/s00280-008-0741-7>

42. Sudo K, Yamaguchi T, Nakamura K, Denda T, Hara T, Ishihara T, et al. Phase II study of S-1 in patients with gemcitabine-resistant advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Feb;67(2):249–254. <https://doi.org/10.1007/s00280-010-1311-3>
43. Lee K, Bang K, Yoo C, Hwang I, Jeong JH, Chang H-M, et al. Clinical Outcomes of Second-Line Chemotherapy after Progression on Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer Res Treat*. 2020 Jan;52(1):254–262. <https://doi.org/10.4143/crt.2019.190>
44. Merz V, Cavaliere A, Messina C, Salati M, Zecchetto C, Casolino S, et al. Multicenter Retrospective Analysis of Second-Line Therapy after Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel in Advanced Pancreatic Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 30;12(5):1131. <https://doi.org/10.3390/cancers12051131>
45. Chae H, Jeong H, Cheon J, Chon HJ, Ryu H, Kim I-H, et al. Efficacy and safety of second-line nab-paclitaxel plus gemcitabine after progression on FOLFIRINOX for unresectable or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: multicenter retrospective analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1–8. <https://doi.org/10.1177/1758835920923424>
46. de Jesus VHF, Camandaroba MPG, Calsavara VF, Riechelmann RP. Systematic review and meta-analysis of gemcitabine-based chemotherapy after FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12: 1–13. <https://doi.org/10.1177/1758835920905408>
47. Buwenge M, Macchia G, Arcelli A, Frakulli R, Fuccio L, Guerri S, et al. Stereotactic radiotherapy of pancreatic cancer: a systematic review on pain relief. *J Pain Res*. 2018;11:2169–2178. <https://doi.org/10.2147/JPR.S167994>
48. Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 May 3;315(17):1844–1853. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4324>
49. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Apr;14(4):317–326. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70021-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70021-4)
50. Wang C, Liu X, Wang X, Wang Y, Cha N. Effects of chemoradiotherapy and chemotherapy on survival of patients with locally advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(36):e12260. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000012260>
51. Хитрова А.Н., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л., Москвичева Л.И. Проведение высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии в рамках комбинированного лечения неоперабельной больной раком поджелудочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А.Герцена*. 2020;9(1):50–54. <https://doi.org/10.17116/onkolog2020901150>
52. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet J-B, Bauguiou L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCO, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis*. 2018;50(12):1257–1271. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.08.008>
53. Lambert A, Schwarz L, Borbath I, Henry A, Van Laethem J-L, Malka D, et al. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1–43. <https://doi.org/10.1177/1758835919875568>

## References:

1. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018 Nov 21;24(43):4846–4861. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>
2. State of cancer care in Russia in 2018. Ed. by Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2019, 236 p. (In Russian).
3. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, et al. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013 Sep;63(5):318–348. <https://doi.org/10.3322/caac.21190>
4. Chen F, Roberts NJ, Klein AP. Inherited pancreatic cancer. *Chin Clin Oncol*. 2017 Dec;6(6):58. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.12.04>
5. Orth M, Metzger P, Gerum S, Mayerle J, Schneider G, Belka C, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: biological hallmarks, current status, and future perspectives of combined modalities treatment approaches. *Radiat Oncol*. 2019 Aug 8;14(1):141. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1345-6>
6. Brunner M, Wu Z, Krautz C, Pilarsky C, Grützmann R, Weber F. Current Clinical Strategies of Pancreatic Cancer Treatment and Open Molecular Questions. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 13;20(18):4543. <https://doi.org/10.3390/ijms20184543>
7. Mileshina S.E. Antitumor agents. Available at: [http://do.rsmu.ru/fileadmin/user\\_upload/pf/protivoopukholevye\\_sr-va.pdf](http://do.rsmu.ru/fileadmin/user_upload/pf/protivoopukholevye_sr-va.pdf). Accessed: 21.06.2020. (In Russian).
8. Pokataev IA, Alieva SB, Gladkov OA, Zagainov VE, Kudashkin NE, Patyutko Yul, et al. Practical recommendations for drug treatment of pancreatic cancer. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO*. 2019;3s2(9):456–468. (In Russian). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-456-468>
9. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997 Jun;15(6):2403–2413. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2403>

10. Adamska A, Domenichini A, Falasca M. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Current and Evolving Therapies. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 22;18(7):E1338. <https://doi.org/10.3390/ijms18071338>
11. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol*. 2013 May 1;31(13):1640–1648. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.3680>
12. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2212–2217. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.0886>
13. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5513–5518. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.2446>
14. Lee HS, Chung MJ, Park JY, Bang S, Park SW, Kim HG, et al. A randomized, multicenter, phase III study of gemcitabine combined with capecitabine versus gemcitabine alone as first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(1):e5702. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005702>
15. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schöneks H, Rost A, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3946–3952. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1490>
16. Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3778–3785. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.9007>
17. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH, Jeffrey GM, Cisar LA, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 15;22(18):3776–3783. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.12.082>
18. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Schrag D, Hurwitz H, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol*. 2010 Aug 1;28(22):3617–3622. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1386>
19. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):1960–1966. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9525>
20. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécaouan Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1817–1825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923>
21. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):801–810. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00172-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00172-8)
22. JG, de Jesus VHF, Camandaroba MPG, Dettino ALA. Characteristics and survival of older patients with metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis of the AC Camargo Cancer Center experience. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1-13. <https://doi.org/10.1177/1758835919874650>
23. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevis C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):23–29. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.4869>
24. Wang Z-Q, Zhang F, Deng T, Zhang L, Feng F, Wang F-H, et al. The efficacy and safety of modified FOLFIRINOX as first-line chemotherapy for Chinese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Commun (Lond)*. 2019 08;39(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0367-7>
25. Kang H, Jo JH, Lee HS, Chung MJ, Bang S, Park SW, et al. Comparison of efficacy and safety between standard-dose and modified-dose FOLFIRINOX as a first-line treatment of pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2018 Nov 15;10(11):421–430. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v10.i11.421>
26. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1691–1703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369>
27. Tsujimoto A, Sudo K, Nakamura K, Kita E, Hara R, Takayama W, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel for locally advanced or borderline resectable pancreatic cancer. *Sci Rep*. 2019 07;9(1):16187. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52486-x>
28. Petrillo A, Pappalardo A, Calabrese F, Tirino G, Pompella L, Ventriglia J, et al. First line nab-paclitaxel plus gemcitabine in elderly metastatic pancreatic patients: a good choice beyond age. *J Gastrointest Oncol*. 2019 Oct;10(5):910–917. <https://doi.org/10.21037/jgo.2019.06.02>
29. Zhang Y, Xu J, Hua J, Liu J, Liang C, Meng Q, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine as first-line treatment for advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2019;10(18):4420–4429. <https://doi.org/10.7150/jca.29898>
30. Rogers JE, Mizrahi JD, Xiao L, Mohindroo C, Shroff RT, Wolff R, et al. Modified gemcitabine plus nab-paclitaxel regimen in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Med*. 2020 Aug;9(15):5406–5415. <https://doi.org/10.1002/cam4.3229>

31. Charton E, Bachet J-B, Hammel P, Desramé J, Chibaudel B, Cohen R, et al. Impact on health-related quality of life deterioration-free survival of a first-line therapy combining nab-paclitaxel plus either gemcitabine or simplified leucovorin and fluorouracil for patients with metastatic pancreatic cancer: Results of the randomized phase II AFUGEM GERCOR clinical trial. *Cancer Med*. 2019 Sep;8(11):5079–5088. <https://doi.org/10.1002/cam4.2311>
32. Kowalewski A, Szyllberg Ł, Saganek M, Napiontek W, Antosik P, Grzanka D. Emerging strategies in BRCA-positive pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018 Aug;144(8):1503–1507. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2666-9>
33. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, Devaud N, Dagan E, Holter S, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014 Sep 9;111(6):1132–1138. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.418>
34. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019 25;381(4):317–327. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387>
35. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dörken B, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer*. 2011 Jul;47(11):1676–1681. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.04.011>
36. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Feb 6;387(10018):545–557. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00986-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00986-1)
37. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;32(23):2423–2429. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6995>
38. Lee MG, Lee SH, Lee SJ, Lee YS, Hwang J-H, Ryu JK, et al. 5-Fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer who have progressed on gemcitabine-based therapy. *Chemotherapy*. 2013;59(4):273–279. <https://doi.org/10.1159/000356158>
39. Assaf E, Verlinde-Carvalho M, Delbaldo C, Grenier J, Sellam Z, Pouessel D, et al. 5-fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncology*. 2011;80(5–6):301–306. <https://doi.org/10.1159/000329803>
40. Park SJ, Kim H, Shin K, Lee MA, Hong TH. Oral chemotherapy for second-line treatment in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2019 Nov 15;11(11):1021–1030. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i11.1021>
41. Morizane C, Okusaka T, Furuse J, Ishii H, Ueno H, Ikeda M, et al. A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Jan;63(2):313–319. <https://doi.org/10.1007/s00280-008-0741-7>
42. Sudo K, Yamaguchi T, Nakamura K, Denda T, Hara T, Ishihara T, et al. Phase II study of S-1 in patients with gemcitabine-resistant advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Feb;67(2):249–254. <https://doi.org/10.1007/s00280-010-1311-3>
43. Lee K, Bang K, Yoo C, Hwang I, Jeong JH, Chang H-M, et al. Clinical Outcomes of Second-Line Chemotherapy after Progression on Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer Res Treat*. 2020 Jan;52(1):254–262. <https://doi.org/10.4143/crt.2019.190>
44. Merz V, Cavaliere A, Messina C, Salati M, Zecchetto C, Casalino S, et al. Multicenter Retrospective Analysis of Second-Line Therapy after Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel in Advanced Pancreatic Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 30;12(5):1131. <https://doi.org/10.3390/cancers12051131>
45. Chae H, Jeong H, Cheon J, Chon HJ, Ryu H, Kim I-H, et al. Efficacy and safety of second-line nab-paclitaxel plus gemcitabine after progression on FOLFIRINOX for unresectable or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: multicenter retrospective analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1–8. <https://doi.org/10.1177/1758835920923424>
46. de Jesus VHF, Camandaroba MPG, Calsavara VF, Riechelmann RP. Systematic review and meta-analysis of gemcitabine-based chemotherapy after FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12: 1–13. <https://doi.org/10.1177/1758835920905408>
47. Buwenge M, Macchia G, Arcelli A, Frakulli R, Fuccio L, Guerri S, et al. Stereotactic radiotherapy of pancreatic cancer: a systematic review on pain relief. *J Pain Res*. 2018;11:2169–2178. <https://doi.org/10.2147/JPR.S167994>
48. Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 May 3;315(17):1844–1853. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4324>
49. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Apr;14(4):317–326. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70021-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70021-4)
50. Wang C, Liu X, Wang X, Wang Y, Cha N. Effects of chemoradiotherapy and chemotherapy on survival of patients with locally advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(36):e12260. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000012260>
51. Khitrova AN, Bolotina LV, Kornietskaya AL, Moskviceva LI. Conducting high-intensity focused ultrasound therapy in the framework of combined treatment of an inoperable patient with pancreatic cancer. *Oncology. Journal named after P.A. Herzen*. 2020;9(1):50–54. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/onkolog2020901150>

52. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet J-B, Baugeon L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). Dig Liver Dis. 2018;50(12):1257–1271.

<https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.08.008>

53. Lambert A, Schwarz L, Borbath I, Henry A, Van Laethem J-L, Malka D, et al. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. Ther Adv Med Oncol. 2019;11:1–43. <https://doi.org/10.1177/1758835919875568>

---

#### Информация об авторах:

Москвичева Людмила Ивановна\* – врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5750-8492>, SPIN: 8321-3464, AuthorID: 861695

Болотина Лариса Владимировна - д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, SPIN: 2787-5414, AuthorID: 594953

#### Information about authors:

Liudmila I. Moskvicheva\* – oncologist of the ultrasound department, P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5750-8492>, SPIN: 8321-3464, AuthorID: 861695

Larisa V. Bolotina – Dr. Sci. (Med.), head of chemotherapy department, P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, SPIN: 2787-5414, AuthorID: 594953



## СОВРЕМЕННЫЕ ВАКЦИНЫ И КОРОНАВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Ю.А.Беликова<sup>1\*</sup>, Ю.В.Самсонов<sup>2,3</sup>, Е.В.Абакушина<sup>1,4</sup>

1. Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», 249040, Российская Федерация, г. Обнинск, Студгородок, д. 1
2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
3. МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
4. МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249035, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

### Резюме

Вакцины представляют собой успешный пример в современной медицине и отвечают за значительное снижение заболеваемости и смертности во всем мире. Очевидно, что необходимы исследования, позволяющие разработать эффективные вакцины против некоторых сложных патогенов, включая вирус иммунодефицита человека и гепатита С. В обзорной статье рассматриваются современные возможности создания вакцин как нового поколения, так и разработанных с помощью более ранних технологий, проверенных временем: живые аттенуированные вакцины, инактивированные, рекомбинантные, синтетические пептидные и субъединичные вакцины на основе вирусоподобных частиц, ДНК- и мРНК-вакцины.

Однако многие инфекции все еще не поддаются профилактике с помощью имеющихся в настоящее время вакцин. Они являются основной причиной смертности во всем мире — например, вирус атипичной пневмонии, ближневосточного респираторного синдрома и коронавируса 2 — SARS-CoV-2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром и коронавирусную болезнь 2019 года — COVID-19. Поскольку сегодня не существует эффективного лечения от COVID-19, актуальным является разработка вакцин для предотвращения инфекции. Целью большинства вакцин-кандидатов является индукция выработки нейтрализующих антител против SARS-CoV-2. В настоящее время разрабатывается несколько платформ, а некоторые потенциальные вакцины-кандидаты прошли клинические испытания I и II фазы. В России клинические испытания проходит вакцина на основе вектора ДНК аденовируса, в которую встроены гены вируса SARS-CoV-2.

### Ключевые слова:

вакцины, антигены, COVID-19, коронавирус, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, иммунитет.

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Беликова Ю.А., Самсонов Ю.В., Абакушина Е.В. Современные вакцины и коронавирусные инфекции. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(4): 135-154. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-11>

### Для корреспонденции

Беликова Юлия Александровна – ведущий инженер Центра биотехнологий, Обнинский институт атомной энергетики — филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск, Российская Федерация.

Адрес: 249040, Российская Федерация, г. Обнинск, Студгородок, д. 1

E-mail: loradolores@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7469-3044>

SPIN: 4537-6304, AuthorID: 1066727

ResearcherID: AAJ-5141-2020

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

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

Получено 24.08.2020, Рецензия (1) 16.10.2020, Рецензия (2) 22.10.2020, Принята к печати 21.12.2020

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-11>

## MODERN VACCINES AND CORONAVIRUS INFECTIONS

Yu.A.Belikova<sup>1\*</sup>, Yu.V.Samsonov<sup>2,3</sup>, E.V.Abakushina<sup>1,4</sup>

1. Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering,  
1 Studgorodok, Obninsk 249040, Russian Federation
2. National Medical Research Radiological Center,  
3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation
3. P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre,  
3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation
4. A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center (A.F.Tsyb MRRC),  
4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

### Abstract

Vaccines represent an outstanding success story in modern medicine and are responsible for a huge reduction in morbidity and mortality worldwide. It is clear that improvements are necessary to enable the development of successful vaccines against some difficult pathogens, including human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. This review is on recent advances in the development of new generation vaccines, as well as those developed using earlier time-tested technologies: live attenuated vaccines, inactivated vaccines, recombinant vaccines, subunit vaccines, virus-like particle-based vaccines, synthetic peptide vaccines, DNA vaccines and mRNA vaccines.

However, many infections are still not preventable with the currently available vaccines and they represent a major cause of mortality worldwide — for example, severe acute respiratory syndrome coronavirus, middle east respiratory syndrome coronavirus and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 that causes coronavirus disease 2019 — COVID-19. As no effective treatment against COVID-19 is currently available, the best action is to develop vaccines to prevent the infection. The majority of candidate vaccines aim to induce neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2. Multiple platforms are under development. Some potential vaccine candidates have progressed to phase I and II clinical trials. In Russia, a vector vaccine based on adenovirus DNA, which has the SARS-CoV-2 virus gene embedded in it, is undergoing clinical trials.

### Keywords:

vaccines, antigens, COVID-19, coronavirus, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, immunity.

### For citation

Belikova Yu.A., Samsonov Yu.V., Abakushina E.V. Modern vaccines and coronavirus infections. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(4): 135-154. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-11>

### For correspondence

Yuliya A. Belikova – senior engineer at the biotechnology Center, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russian Federation.  
Address: 1 Studgorodok, Obninsk 249040, Russian Federation  
E-mail: loradolores@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7469-3044>  
SPIN: 4537-6304, AuthorID: 1066727  
ResearcherID: AAJ-5141-2020

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

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

Received 24.08.2020, Review (1) 16.10.2020, Review (2) 22.10.2020, Accepted 21.12.2020

## ВВЕДЕНИЕ

Вакцины являются одним из самых значительных достижений биомедицины, их использование чрезвычайно эффективно с экономической точки зрения. Вакцины входят в номенклатуру лекарственных средств, обеспечивающих национальную безопасность, оборот которых специально регулируется законодательством Российской Федерации.

В настоящее время при создании вакцин используются рекомбинантные ДНК, моноклональные антитела, секвенирование ДНК и др. Актуальность исследований в области вакцинологии связана с тем, что остается значительный список задач, которые не могли быть решены на технологическом уровне XX века. Кроме того, в XXI веке появляются и новые вызовы, связанные с появлением неизвестных ранее инфекций, изменениями социально-экономических факторов и окружающей среды [1].

На сегодняшний день, в результате развития вакцинологии и вакцинопрофилактики практически ликвидирована или контролируется заболеваемость большинством острых социально значимых инфекций таких как корь, полиомиелит, оспа, дифтерия, столбняк, бешенство, гепатит В и т.д. В то же время не удалось получить высокоэффективные вакцины для предупреждения таких распространенных или опасных инфекционных заболеваний как СПИД, туберкулез и малярия.

Нарастающее вмешательство человека в окружающую среду повышает вероятность возникновения новых высоко патогенных микроорганизмов в результате передачи человеку вирусов животных (например, вирус атипичной пневмонии, ближневосточный респираторный синдром, лихорадка Эбола) [1].

Особенно злободневно встал вопрос создания вакцин нового поколения в связи с появлением штамма коронавируса SARS-CoV-2, который сопровождается тяжелым острым респираторным синдромом (SARS — severe acute respiratory syndrome) и вызывает коронавирусную болезнь 2019 года (COVID-19 — COronaVirus Disease 2019). До этого были предприняты усилия по разработке вакцин против таких инфекций, вызываемых коронавирусом человека (CoV), как SARS и MERS (Middle East Respiratory Syndrome) [2–10]. Однако в настоящее время не существует ни одной одобренной вакцины для этих коронавирусов. Влияние SARS-CoV-2 на ситуацию в мире позволило добиться необходимого прогресса в получении эффективной и безопасной вакцины [11–26].

При использовании различных платформ разработки вакцин, включая цельные вирусные вакцины, рекомбинантные белковые субъединицы вакцин и вакцины на основе нуклеиновых кислот, несколько

кандидатов продемонстрировали эффективность в исследованиях *in vitro*, но лишь немногие из них дошли до клинических испытаний.

В настоящем обзоре дается краткое представление о классификации вакцин нового поколения, типы стратегий по разработке вакцин против SARS-CoV и MERS-CoV, а также их сильные и слабые стороны, обзор текущих клинических испытаний вакцин против COVID-19.

### Анализ результатов исследования

Успехи последних десятилетий в области биотехнологии, иммунологии, молекулярной биологии и других смежных дисциплин позволили усовершенствовать подходы к разработке вакцин. На рисунке 1 представлена последовательная смена технологий от классических методов до современных [1, 27].

В свою очередь на базе этих технологий удалось создать вакцины нового поколения, обладающие явными преимуществами по сравнению с традиционными препаратами, а также усовершенствовать разработку вакцин более ранних поколений. К таким вакцинам относятся живые аттенуированные вакцины, инактивированные, рекомбинантные, субъединичные, синтетические пептидные вакцины и вакцины на основе вирусоподобных частиц, ДНК- и мРНК-вакцины.

Один из вариантов классификации вакцин по поколениям представлен на рисунке 2.

**Живые аттенуированные вакцины** изготавливаются из живых микроорганизмов (имеющихся вирусов, бактерий), ослабленных в лабораторных условиях. Они размножаются в организме человека, прошедшего вакцинацию и формируют иммунный ответ, но иногда могут вызывать заболевание в легкой форме. Наиболее полноценный иммунитет, близкий к иммунному ответу, формирующемуся при естественной инфекции, можно получить только при вакцинации живыми аттенуированными вакцинами или векторами, обеспечивающими цитоплазматический синтез вирусных белков [28]. Одной из самых известных живых аттенуированных вакцин является БЦЖ (сокр. от Бацiлла Кальмeта-Герeна, фр. *Bacillus Calmette-Guérin*, BCG).

**Инактивированные вирусные вакцины** изготавливаются из вирулентных вирусов, разрушая вирусные детерминанты химическими или физическими методами при сохранении иммуногенности. Такие вакцины содержат большое количество антигена вируса, чтобы вызвать иммунный ответ и выработку антител. Обычно курс первичной вакцинации включает 2 или 3 инъекции вакцины; в дальнейшем, может потребоваться бустеризация для поддержания иммунитета. При подборе штамма для инактивированных вакцин

важно учитывать такие характеристики, как высокий вирусный выход, способность размножаться в средах без сывороток, сильный потенциал иммуногенности и стабильность антигенных свойств [29].

**Рекомбинантные векторные вакцины.** Векторные вакцины относят к рекомбинантным вакцинам, которые получают генно-инженерными методами. В качестве векторов используют живые аттенуированные вирусы, бактерии, дрожжи или эукариотические клетки, в которые встраивают ген, кодирующий образование протективного антигена возбудителя, против которого будет направлена вакцина. В качестве носителя бактериального вектора используют БЦЖ, *Vibrio*

*cholera*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*. Преимущество бактериальных векторных вакцин перед вирусными заключается в возможности контролировать их с помощью антибиотиков. В качестве носителей вирусных векторов используют вирусы осповакцины, бакуловирусы, аттенуированные аденовирусы. Преимущество использования вирусов в качестве вектора — более длительная персистенция вирусов в организме по сравнению с бактериями [30, 31].

**Субъединичные вакцины** состоят из одной или нескольких субъединиц белков, которые могут индуцировать иммунитет против вирусов [29]. Эти вакцины не содержат живых компонентов патогена, а содер-



Рис. 1. Технологии разработки вакцин.

Fig. 1. Technology of vaccine creation.

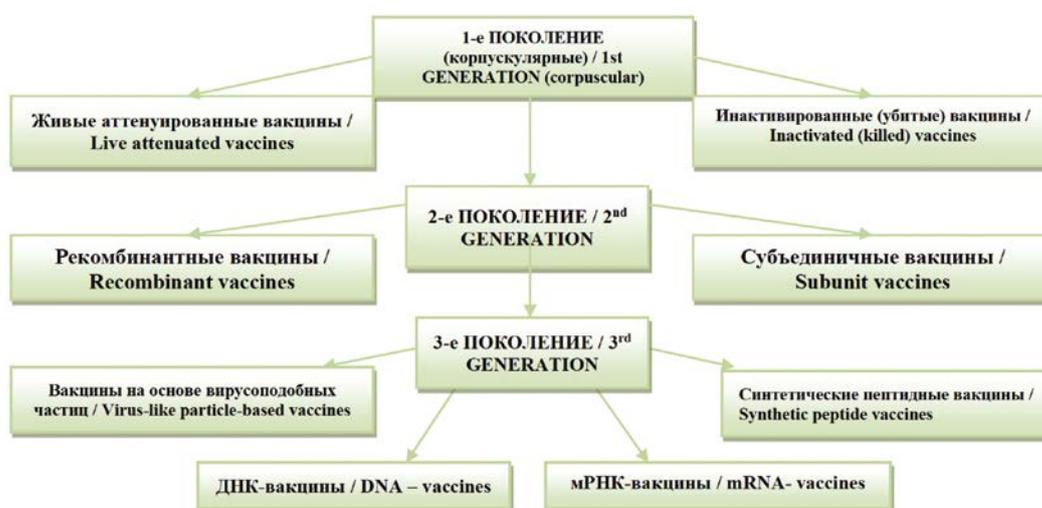


Рис. 2. Классификация вакцин по поколениям.

Fig. 2. Classification of vaccines by generations.

жат лишь его антигенные части. Они необходимы для выработки протективного иммунитета. Многообещающими являются субъединичные вакцины, полученные как с использованием белков-носителей, так и на основе вирусоподобных частиц [30]. Вакцина, в состав которой входит очищенный иммуногенный вирусный белок, безопасна, стабильна, не содержит дополнительных балластных белков и нуклеиновых кислот, которые могли бы вызвать нежелательные побочные реакции при вакцинации.

**Вакцины на основе вирусоподобных частиц** (*virus like particle vaccine — VLPV*). Вирусоподобные частицы VLPS — это пустые частицы вирусов, состоящие из основных структурных белков, имитирующие организацию и конформацию нативных вирусов. На сегодняшний день сконструирован ряд VLP-вакцин (например, против ВИЧ, коронавирусов), которые вызывают образование вируснейтрализующих антител и стимулируют Т-клеточный цитотоксический ответ. Создание VLPS-вакцин является перспективным направлением, так как сохраняется конформационная структура эпитопов, что имеет значение для иммуногенности вакцин, кроме того, отсутствует риск получения вирулентных ревертантов, что имеет место при применении живых аттенуированных вакцин [29].

**Синтетические пептидные вакцины** — препараты, содержащие синтезированные или выделенные нуклеиновые кислоты или полипептидные последовательности, образующие антигенные детерминанты, распознаваемые нейтрализующими антителами. Непременные компоненты таких вакцин — сам антиген, высокомолекулярный носитель и адъювант (повышающий иммуногенность вакцин). Введение синтетических вакцин в комбинации с адъювантами и иммуномодуляторами перспективно у лиц с нарушениями иммунного статуса [32, 33].

**ДНК-вакцины** создаются на основе технологии, с помощью которой накопление протективного антигена происходит в организме прививаемого. При этом ДНК конструкция, которая кодирует синтез протективного антигена, встраивается в вектор, в качестве которого выступают плазмиды, фаги, вирусы, липосомы, эукариотические клетки. Вектор со встроенной ДНК вводится в организм вакцинируемого, в котором происходит наработка протективного антигена. ДНК-вакцины вызывают более слабый иммунный ответ по сравнению с цельновирионными. Для повышения иммуногенности ДНК-вакцин применяют: включение иммуностимулирующих нуклеотидных последовательностей в ДНК конструкцию; адъюванты; усовершенствованные методы доставки, в частности с использованием липосом [28, 29, 34].

Для создания **РНК-вакцин** применяются два основных подхода: 1) использование нереплицирующейся

мРНК, кодирующей, как правило, только один антиген; 2) получение самоамплифицирующегося РНК-репликона из одноцепочечных (+/–)РНК вирусов, в геноме которых структурные гены заменены на гены, кодирующие необходимые антигены и РНК-полимеразу [35]. Вакцины на основе мРНК получают путем транскрипции *in vitro* из линейной ДНК-матрицы, в качестве которой выступает плазида, с использованием различных РНК-полимераз бактериофагов. При использовании мРНК нет проблем с иммунным ответом на вектор, который часто препятствует повторному введению других вакцин. Кроме того, мРНК не может интегрироваться в геном клетки организма.

Благодаря достижениям современной фундаментальной иммунологии, молекулярной биологии, вирусологии и генетики человечество имеет большое количество разработок по созданию новых вакцин, современных технологий получения профилактических препаратов и способов их применения. Каждая группа рассмотренных вакцинных средств имеет свои преимущества по сравнению с традиционными вакцинами и вызывает широкий интерес в научных и лечебно-профилактических сферах. В отношении некоторых новых препаратов существуют сомнения, они требуют совершенствования и доработок. Однако, несмотря на трудности на этапах создания или применения, вакцины являются перспективными профилактическими средствами для современного здравоохранения.

В последнее время наиболее остро встал вопрос профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной болезни COVID-19 — потенциально тяжелой острой респираторной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, который принадлежит к семейству коронавирусов.

**Коронавирусы** (*Coronaviridae*) — это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных. Они характеризуются сферической формой с шипами в виде короны, которая обеспечивает им типичный «коронный» внешний вид. Вирусная мембрана коронавирусов содержит четыре структурных компонента: белок шип (S), белок оболочки (E), мембранный белок (M) и белок нуклеокапсида (N) [36]. Для SARS-CoV и SARS-CoV-2 белок S является основной детерминантой патогенности, а также мишенью для распознавания и нейтрализации антителами. Поэтому белок S представляет большой интерес с точки зрения иммунного ответа и дизайна разработки вакцины. Белок S SARS-CoV-2 обладает более сильной аффинностью при связывании с рецептором ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2) клетки хозяина [37]. Кроме того, рецептор, связывающий домен (RBD — receptor-binding domain), который

расположен на субъединице S1 белка S, также представляет интерес при обнаружении специфических антител к SARS-CoV-2 [38]. Некоторые существующие моноклональные антитела против белка S проявляют перекрестную реактивность к SARS-CoV-2, повышая их терапевтический потенциал против COVID-19 [37].

Новый коронавирус SARS-CoV-2 как и предшествующие коронавирусы SARS-CoV и MERS-CoV представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус II группы патогенности и относится к подсемейству бета коронавирусов. Хронология заболеваемости коронавирусами показана на рисунке 3 [39]. Известно, что SARS-CoV, вызывает тяжелый острый респираторный синдром, а MERS-CoV приводит к ближневосточному респираторному синдрому. Коронавирусная инфекция опасна как легким и бессимптомным течением заболевания у 80% пациентов и продолженным распространением вируса, так и тяжелыми последствиями инфицирования, которые могут привести к коронавирусной пневмонии, полиорганной недостаточности и даже смерти [40–42].

Лекарственных средств для специфической терапии или вакцин для профилактики SARS-CoV и MERS-CoV на сегодняшний день зарегистрировано не было. Для лечения пациентов применялась в основном симптоматическая и поддерживающая терапия исходя из клинического состояния пациента. Тем не менее в разработке находился широкий спектр вакцин (инактивированные, живые аттенуированные, векторные, субъединичные, ДНК-вакцины), целевым белком при создании которых был S-протеин [40, 43].

До настоящего времени было показано, что вакцины против MERS-CoV обеспечивают эффективную

защиту на моделях животных, но до применения в клинической практике они пока не дошли. Основные стратегии разработки вакцин сосредоточены на выявлении сывороточных антител против основного антигена (S-белка) MERS-CoV [2, 43]. Кроме того, пассивная иммунотерапия с использованием реконвалесцентной фазы человеческой плазмы рассматривается для терапии пациентов с MERS после её успешного применения на моделях животных [3]. Однако исследования также показывают, что вакцины, полученные из белка S MERS-CoV, индуцируют появление специфических CD8 + Т-клеток и вирус нейтрализующих антител, которые могут способствовать защите от MERS-CoV на моделях животных [4, 5]. Основываясь на исследованиях иммунологической памяти против SARS-CoV у выздоровевших пациентов, было показано, что Т-клеточные реакции могут обеспечить надежную долговременную память и обладать значительным потенциалом для перекрестной реакции с другими коронавирусами. Таким образом, вакцины, сочетающие в себе индукцию как клеточных, так и гуморальных реакций, должны рассматриваться для профилактики коронавируса [6].

К настоящему времени проведен ряд исследований по разработке и производству вакцин против коронавирусов. В таблице 1 приведены различные стратегии вакцинации против SARS-CoV и MERS-CoV [7], а также отражены их возможные сильные и слабые стороны (таблица 2) [8–10]. Все проводимые в настоящее время клинические исследования вакцин против SARS-CoV и MERS-CoV являются исследованиями I или I/II фазы клинических испытаний [10, 40].

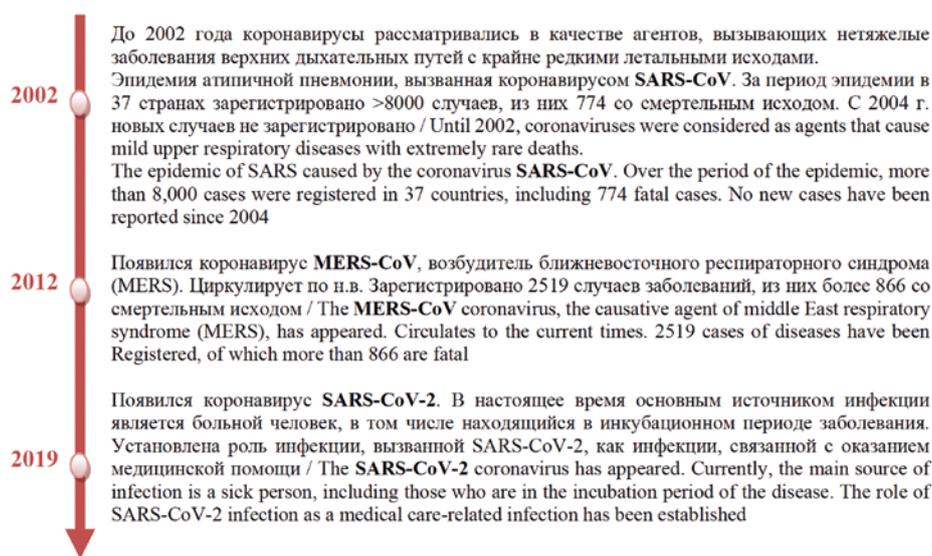


Рис. 3. Хронология заболеваемости коронавирусами.

Fig. 3. Chronology of coronavirus morbidity.

**Таблица 1. Стратегии вакцинации против SARS-CoV и MERS-CoV**  
**Table 1. Vaccination strategies against SARS-CoV and MERS-CoV**

Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	<b>Инактивированные вирусные вакцины / Inactivated viral vaccines</b>
Процесс производства / production process	Вирусные частицы инактивируются физическими или химическими методами / Inactivated virus particles are inactivated by physical or chemical methods
Результат для SARS-CoV / Result for SARS-CoV	1. Индуцируют S-специфические антитела и нейтрализующие антитела у мышей и кроликов, нейтрализуют псевдотипированный SARS-CoV. 2. Индуцируют нейтрализующие антитела у мышей и хорьков, нейтрализуют SARS-CoV; снижают титр вируса в дыхательных путях, а также обеспечивают защитный иммунитет / 1. They induce S-specific antibodies and neutralizing antibodies in mice and rabbits, and neutralize pseudotyped SARS-CoV. 2. Induce neutralizing antibodies in mice and ferrets, neutralize SARS-CoV; reduce the virus titer in the respiratory tract, and provide protective immunity
Результат для MERS-CoV / Result for MERS-CoV	Индуцируют S-специфические антитела и нейтрализующие антитела у мышей; нейтрализуют псевдотипированный MERS-CoV / They induce S-specific antibodies and neutralizing antibodies in mice; neutralize pseudotyped MERS-CoV
Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	<b>Живые аттенуированные вирусные вакцины / Live attenuated viral vaccines</b>
Процесс производства / production process	Геномы мутируют в результате мутагенеза или целенаправленных делеций / Genomes are mutated because of mutagenesis or targeted deletions
Результат для SARS-CoV / Result for SARS-CoV	1. Индуцируют SARS-CoV-специфические антитела, ответы и нейтрализующие антитела у 6-недельных и 12-месячных мышей, нейтрализуют штамм SARS-CoV Urbani; вызывают Т-клеточные реакции и защищают всех мышей (6-недельного/12-месячного возраста) от заражения вирулентным вирусом. 2. Индуцируют специфические для SARS-CoV антитела и Т-клеточные реакции у мышей BALB / c и hACE2 Tg; защищают 60% -70% мышей от заражения вирулентным вирусом. 3. TRN-измененный SARS-CoV ослабляется и защищает от смертельного заражения SARS-CoV / 1. Induce SARS-CoV-specific antibodies, responses and neutralizing antibodies in 6-week-old and 12-month-old mice, neutralize the SARS-CoV Urbani strain; cause T-cell responses and protect all mice (6-week-old/12-month-old) from infection with a virulent virus. 2. Induce SARS-CoV-specific antibodies and T-cell responses in BALB / c and hACE 2 Tg mice; protect 60% -70% of mice from virulent virus infection. 3. TRN-modified SARS-CoV weakens and protects against deadly SARS-CoV infection
Результат для MERS-CoV / Result for MERS-CoV	rMERS-CoV-E, генерируемый системой обратной генетики, надлежит репликации, дефектной для размножения вируса / rMERS-CoV-E, generated by the reverse genetics system, for replication that is defective for reproduction.
Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	<b>Вакцины на основе нуклеиновых кислот / Nucleic acid-based vaccines</b>
Процесс производства / production process	Генно-инженерные ДНК / мРНК кодируют антигенные соединения / Genetically engineered DNA / mRNA encode antigenic compounds
Результат для SARS-CoV / Result for SARS-CoV	Индуцируют S-специфические антитела и нейтрализующие антитела у 80% испытуемых, нейтрализуют псевдотипированные атипичные антитела; вызывают Т-клеточные реакции у всех испытуемых / They induce S-specific antibodies and neutralizing antibodies in 80% of subjects, neutralize pseudotyped atypical antibodies; cause T-cell reactions in all subjects
Результат для MERS-CoV / Result for MERS-CoV	1. Индуцируют S-специфические антитела и нейтрализующие антитела у мышей, верблюдов и макак-резусов, нейтрализуют штамм MERS-CoV (EMC/2012); вызывают Т-клеточные реакции у макак-резусов и защищают 100% макак-резусов от вирусного заражения. 2. Индуцируют S1-специфические антитела и нейтрализующие антитела у 77% испытуемых, нейтрализуют штамм MERS-CoV (EMC/2012); вызывают Т-клеточные реакции у 64% испытуемых / 1. They induce S-specific antibodies and neutralizing antibodies in mice, camels, and rhesus macaques, neutralize the MERS-CoV strain (EMC/2012), cause T-cell responses in rhesus macaques, and protect 100% of rhesus macaques from viral infection. 2. Induce S1-specific antibodies and neutralizing antibodies in 77% of subjects, neutralize the MERS-CoV strain (ERS / 2012); cause T-cell reactions in 64% of subjects

**Таблица 1. Стратегии вакцинации против SARS-CoV и MERS-CoV**  
**Table 1. Vaccination strategies against SARS-CoV and MERS-CoV**

Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	Вакцины вирусно-векторные / Viral vector vaccines
Процесс производства / production process	Введение чужеродных генных единиц в вирусный геном путем гомологичной рекомбинации / Injecting of foreign gene units into the viral genome by homologous recombination
Результат для SARS-CoV / Result for SARS-CoV	<p>1. Индуцируют нейтрализующие антитела у африканских зеленых обезьян, иммунизированных векторной вакциной BHPV3-SARS-S, нейтрализуют SARS-CoV; защищают всех африканских зеленых обезьян от заражения вирулентным вирусом.</p> <p>2. Индуцируют нейтрализующие антитела у мышей, иммунизированных векторной вакциной RV-SARS-S; нейтрализуют SARS-CoV /</p> <p>1. Induce neutralizing antibodies in African green monkeys immunized with the vector vaccine BHPV3-SARS-S, neutralize SARS-CoV; protect all African Green Monkeys from infection with a virulent virus.</p> <p>2. Induce neutralizing antibodies in mice immunized with the RV-SARS-S vector vaccine; neutralize SARS-CoV</p>
Результат для MERS-CoV / Result for MERS-CoV	<p>1. Индуцируют нейтрализующие антитела у мышей, иммунизированных векторной вакциной MVA-MERS-S, нейтрализуют MERS-CoV; вызывают Т-клеточные реакции и снижают титры вируса в легких.</p> <p>2. Индуцируют S-специфические антитела и нейтрализующие антитела у мышей, иммунизированных векторной вакциной Ad5/Ad41-MERS-S, нейтрализуют псевдотипированные MERS-CoV; вызывают Т-клеточные реакции.</p> <p>3. Индуцируют S- специфические антитела подтипа IgG (IgG1 и IgG2a) и нейтрализующие антитела у мышей, иммунизированных векторной вакциной Ad5-MERS-S1, нейтрализуют штамм MERS-CoV (EMC/2012).</p> <p>4. Индуцируют S1- специфические антитела подтипа IgG (IgG1 и IgG2a) и нейтрализующие антитела у мышей, иммунизированных вакциной rAd5-S1/F/CD40, нейтрализуют псевдотипированный и существующий MERS-CoV /</p> <p>1. They induce neutralizing antibodies in mice immunized with the MVA-MERS-S vector vaccine, neutralize MERS-CoV; cause T-cell reactions and reduce the virus titers in the lungs</p> <p>2. Induce S-specific antibodies and neutralizing antibodies in mice immunized with the AD5/Ad41-MERS -S vector vaccine, neutralize pseudotyped MERS-CoV; cause T-cell reactions.</p> <p>3. Induce S - specific antibodies of the IgG subtype (IgG1 and IgG2a) and neutralizing antibodies in mice immunized with Ad5 vector vaccines-MERS-S1, neutralized strain of MERS-CoV (EMC/2012).</p> <p>4. Induce the S1 - specific antibodies of the IgG subtype (IgG1 and IgG2a) and neutralizing antibodies in mice immunized with the rAd5 vaccine-S1/F/CD40, neutralize pseudoterminal and existing MERS-CoV</p>
Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	Вакцины на основе вирусоподобных частиц (VLPs) / Vaccines based on virus-like particles (VLPs)
Процесс производства / production process	Гены клонируют вирусные структурные белки в экспрессионную систему / Genes clone viral structural proteins into the expression system
Результат для SARS-CoV / Result for SARS-CoV	<p>1. Индуцируют нейтрализующие антитела у мышей, нейтрализуют SARS-CoV; снижают титры вируса в легких.</p> <p>2. Индуцируют нейтрализующие антитела у мышей, нейтрализуют штамм SARS-CoV Urbani; снижают титры вируса в легких и защищают всех мышей от заражения вирулентным вирусом/</p> <p>1. Induce neutralizing antibodies in mice, neutralize SARS-CoV; reduce the titers of the virus in the lungs.</p> <p>2. Induce neutralizing antibodies in mice, neutralize the SARS-CoV Urbani strain; reduce the virus titers in the lungs and protect all mice from infection with a virulent virus</p>
Результат для MERS-CoV / Result for MERS-CoV	<p>Индуцируют RBD-специфические антитела и нейтрализующие антитела у мышей, нейтрализуют псевдотипированные MERS-CoV; вызывают Т-клеточные реакции / They induce RBD-specific antibodies and neutralizing antibodies in mice, neutralize pseudotyped MERS-CoV; cause T-cell reactions</p>

**Таблица 1. Стратегии вакцинации против SARS-CoV и MERS-CoV**  
**Table 1. Vaccination strategies against SARS-CoV and MERS-CoV**

Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	Субъединичные вакцины / Subunit vaccines
Процесс производства / production process	Антигенные компоненты, включающие иммуногенный фрагмент без нуклеиновой кислоты / Antigenic components including an immunogenic fragment without nucleic acid
Результат для SARS-CoV / Result for SARS-CoV	1. Индуцируют S-специфические антитела и нейтрализующие антитела у мышей, нейтрализуют штамм SARS-CoV BJ01; защищают 80% мышей от заражения вирусом. 2. Индуцируют реакции RBD-специфических антител и нейтрализуют антитела у мышей, нейтрализуют псевдотипированный и существующий SARS-CoV; вызывают Т-клеточные реакции и защищают всех мышей от заражения вирулентным вирусом / 1. They induce S-specific antibodies and neutralizing antibodies in mice, neutralize the SARS-CoV strain BJ01; protect 80% of mice from infection with the virus. 2. Induce RBD-specific antibody reactions and neutralize antibodies in mice, neutralize pseudotyped and existing SARS-CoV; cause T-cell reactions and protect all mice from infection with virulent virus
Результат для MERS-CoV / Result for MERS-CoV	Индуцированные RBD-специфические антитела и нейтрализующие антитела у макак-резусов, нейтрализуют псевдотипированные MERS-CoV; вызывают Т-клеточные реакции и снижают титры вируса / Induced RBD-specific antibodies and neutralizing antibodies in rhesus macaques, neutralize pseudotyped MERS-CoV; cause T-cell reactions and reduce virus titers

В начале декабря 2019 года первые случаи пневмонии неизвестного происхождения были выявлены в Ухане, столице провинции Хубэй [44]. Патоген был идентифицирован как новая оболочка РНК бета коронавируса [45], который имеет филогенетическое сходство с SARS-CoV [46].

ВОЗ объявила COVID-19 чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, вызывающей международную обеспокоенность. В недавних исследованиях симптоматика некоторых случаев COVID-19 имитировала течение атипичной пневмонии [44, 47–49].

В соответствии с недавними исследованиями [44, 49] было обнаружено, что клинические характеристики COVID-19 имитируют таковые у SARS-CoV. Лихорадка и кашель были доминирующими симптомами, а желудочно-кишечные симптомы были редкими, что предполагает разницу в вирусном тропизме по сравнению с SARS-CoV, MERS-CoV и сезонным гриппом [50, 51]. В некоторых случаях могут развиваться фатальные осложнения, включая полиорганную недостаточность, септический шок, отек легких, тяжелую пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром, осложнения при сердечно-сосудистых заболеваниях и ведении беременности [44, 52, 53].

COVID-19, вызванная новым коронавирусом, SARS-CoV-2, по данным на середину июля 2020 года стала причиной заболевания более 14,5 миллионов человек и привела к более чем 600 000 смертей во всем мире [54].

В настоящее время не существует ни одного эффективного лекарственного средства или одобренной

вакцины против SARS-CoV-2. Быстрое распространение вируса и стремительное увеличение числа случаев заболевания диктуют необходимость срочной разработки точных методов диагностики, эффективных методов лечения и вакцинации. Для постановки диагноза тесты на амплификацию нуклеиновых кислот остаются основной диагностикой для лабораторного подтверждения инфекции SARS-CoV-2, в то время как серологические тесты на антитела используются для отслеживания контактов, эпидемиологических и оценочных исследований вакцин. Некоторые препараты-кандидаты, нацеленные на различные уровни и стадии противовирусной реакции человека при COVID-19, такие как слияние клеточных мембран, РНК-зависимая РНК-полимераза, ингибитор вирусной протеазы, блокатор интерлейкина 6 (ИЛ-6) и рекомвалесцентная плазма, могут улучшить результаты лечения у тяжелых больных COVID-19.

Разработчики вакцин приняли быстрые ответные меры, в настоящее время в исследованиях находится более ста вакцин-кандидатов, и некоторые из них уже прошли клинические испытания [8, 9]. Одной из проблем, стоящих перед разработкой вакцин против SARS-CoV-2, является необходимость адекватного обеспечения их безопасности, т.к. каждая из них имеет свои преимущества и недостатки.

Прогресс в области генетического секвенирования и другие технологические достижения ускорили создание различных вакцин. В настоящее время разрабатывается несколько платформ для создания вакцин против SARS-CoV-2 (таблица 3). Вакцины-кандидаты в основном основаны на вирусном спайковом белке

**Таблица 2. Преимущества и недостатки различных видов вакцинации против SARS-CoV и MERS-CoV**  
**Table 2. Advantages and disadvantages of different types of vaccination against SARS-CoV and MERS-CoV**

Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	<b>Нуклеотидная основа / Nucleotide base</b>
Вакцины-кандидаты / Candidate vaccines	<b>ДНК-вакцины/ DNA – vaccines</b> S, M и N гены / S,M,N genes
Фаза / Phase	Фаза I, II (NCT03721718) / Phase I, II (NCT03721718)
Преимущества / Advantages	Простота, стабильность, безопасность и легкость для производства, рентабельность; индуцирование нейтрализующих антител; человеческие моноклональные антитела и цитотоксический ответ Т-лимфоцитов / Simplicity, stability, safety and ease of production, cost-effectiveness; induction of neutralizing antibodies; human monoclonal antibodies and cytotoxic response of T-lymphocytes
Недостатки / Disadvantages	Более низкая иммуногенность по сравнению с инактивированными и живыми аттенуированными вирусными вакцинами; требуется дополнительное устройство для введения / Lower immunogenicity compared to inactivated and live attenuated viral vaccines; additional device is required for administration
Вакцины-кандидаты / Candidate vaccines	<b>мРНК вакцины/ mRNA vaccines</b> мРНК-1273 и BNT162 кодирующий белок S / mRNA-1273 and BNT162
Фаза / Phase	Фаза I (мРНК-1273) и доклиническая (BNT162) / Phase I (mRNA-1273) and preclinical (BNT162)
Преимущества / Advantages	Простота создания; производство является сравнительно коротким, простым, быстрым и экономически эффективным; избегание риска интеграции генома хозяина; безопаснее, чем инактивированные или основанные на белке вакцины, поскольку они свободны от риска заражения белком или введенного вируса, чтобы стать активными; индуцирование как гуморальных, так и клеточных иммунных реакций / Easy to create; production is relatively short, simple, fast, and cost-effective; avoiding the risk of host genome integration; safer than inactivated or protein-based vaccines, since they are free from the risk of infection by the protein or the injected virus to become active; inducing both humoral and cellular immune responses
Недостатки / Disadvantages	Незащищенная чистая мРНК сама по себе не очень стабильна, поэтому требуются высокоэффективные носители для стабилизации и упаковки мРНК в инъекционную форму / Unprotected pure mRNA itself is not very stable, so high-performance carriers are required to stabilize and package the mRNA in injectable form
Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	<b>Субъединичная вакцина / Subunit vaccine</b>
Вакцины-кандидаты / Candidate vaccines	Спайковые гликопротеины (S), мембранные белки (M), нуклеопротеины (N) / Spike glycoproteins (S), membrane proteins (M), nucleoproteins (N)
Фаза / Phase	Доклинический / Preclinical
Преимущества / Advantages	Высокий профиль безопасности; в меньшей степени способна вызвать побочные эффекты в месте прививки; содержит чистые антигены, которые включают только синтетические пептиды или рекомбинантные белки с определенными частями иммуногена; стабильное производство; появление иммунитета, опосредованного Т- и В-клетками / High safety profile; less likely to cause side effects at the site of vaccination; contains pure antigens that include only synthetic peptides or recombinant proteins with certain parts of the immunogen; stable production; the appearance of immunity mediated by T- and B-cells
Недостатки / Disadvantages	Требуется соответствующий адъювант; экономическая эффективность может варьироваться; более низкая иммуногенность / Requires appropriate adjuvant; cost-effectiveness may vary; lower immunogenicity

**Таблица 2. Преимущества и недостатки различных видов вакцинации против SARS-CoV и MERS-CoV**  
**Table 2. Advantages and disadvantages of different types of vaccination against SARS-CoV and MERS-CoV**

Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	<b>Рекомбинантные векторные вакцины / Recombinant vector vaccines</b>
Вакцины-кандидаты / Candidate vaccines	Белки коронавируса / гликопротеины, экспрессируемые аттенуированным аденовирусом / осповирусом / вирусом болезни Ньюкасла / Coronavirus proteins / glycoproteins expressed by attenuated adenovirus / smallpox virus / Newcastle disease virus
Фаза / Phase	Фаза I (NCT03399578, NCT03615911) / Phase I (NCT03399578, NCT03615911)
Преимущества / Advantages	Быстрое создание; эффективность в индуцировании иммунного ответа; легкость введения и производства; вызывают длительный клеточно-опосредованный и гуморальный иммунитет/ Rapid creation; effectiveness in inducing an immune response; ease of administration and production; cause long-term cell-mediated and humoral immunity
Недостатки / Disadvantages	Ограниченная способность к клонированию, ограниченный диапазон хозяев и ранее существовавший иммунитет; способ введения, проявляющий различный иммунный ответ; возможный Th2-сдвиг / Limited cloning capacity, limited host range, and pre-existing immunity; method of administration that exhibits a different immune response; possible Th2 shift
Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	<b>Аттенуированная вакцина / Attenuated vaccine</b>
Вакцины-кандидаты / Candidate vaccines	Делеция различных генов (S, N, E гены), неструктурных белков (nsp), кодирующих гены / Deletion of various genes (S, N, E genes), non-structural proteins (nsp) encoding genes
Фаза / Phase	Доклинический / Preclinical
Преимущества / Advantages	Сохраняется в течение более длительного периода времени, демонстрирует весь комплект вирусных антигенов к иммунной системе хозяина, эффективность в создании сильного цитотоксического ответа Т-клеток / Persists for a longer period of time, demonstrates the entire set of viral antigens to the host immune system, effective in creating a strong cytotoxic response of T cells
Недостатки / Disadvantages	Риск возврата к своей вирулентной форме; требование холодной цепи; не подходит для детей раннего возраста, людей с ослабленным иммунитетом или пожилых людей / Risk of returning to its virulent form; cold chain requirement; not suitable for young children, people with weakened immune systems or the elderly
Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	<b>Инактивированные вирусные вакцины / Inactivated viral vaccines</b>
Вакцины-кандидаты / Candidate vaccines	Инактивированный или полностью убитый вирус (WKV) / Inactivated or completely killed virus (WKV)
Фаза / Phase	Доклинический / Preclinical
Преимущества / Advantages	Быстрая разработка; эффективен в индукции иммунитета и защите от вирусной инфекции; эффективно нейтрализует индукцию антител; может быть составлен с различными адьювантами / Rapid development; effective in inducing immunity and protecting against viral infection; effectively neutralizes antibody induction; can be formulated with various adjuvants
Недостатки / Disadvantages	Гиперчувствительность Th2-сдвига / Hypersensitivity Th2-shift

Таблица 3. Обзор текущих клинических испытаний вакцин против COVID-19  
Table 3. An overview of current clinical trials of vaccines against COVID-19

Платформа / Platform	Вакцины-кандидаты/ Candidate vaccines	Идентификатор исследования / фаза испытания / Research ID / test phase	Иммуноген / Immunogen	Страна проведения исследования / Country of study	Контингент (возраст) / Population (age)
На основе мРНК / mRNA-base	mRNA1273	NCT04283461 фаза I / NCT04283461 phase I	Белок S / S protein	США / USA	18-55 лет
ДНК-основа / DNA-base	INO-4800	NCT04336410 фаза I / NCT04336410 phase I	Белок S / S protein	США / USA	18-50 лет
Инактивированная цельновирусная вакцина / Inactivated whole-virion vaccine	инактивированная вакцина против SARS-CoV-2 (rVCoVacc) / inactivated SARS-CoV-2 vaccine (rVCoVacc)	Nct04352608 фаза I / II / Nct04352608 phase I / II	Целый вирус / A entire virus	Китай / China	18-59 лет
Вектор вируса аденовируса / Adenovirus virus vector	Ad5-nCoV	NCT04341389 фаза II / NCT04341389 phase II	Белок S / S protein	Китай / China	18-60 лет
Лентивирусный вектор / Lentiviral vector	ChAdOx1 nCoV-19 COVID-19/aAPC (модифицированные антиген презентующие клетки) / COVER-19/aAPC (modified antigen presenting cells)	NCT04324606 фаза I / II / NCT04324606 phase I / II	Белок S / S protein	Великобритания / United Kingdom	18-55 лет
Лентивирусный вектор / Lentiviral vector	LV-SMENP-DC (модифицированные дендритные клетки) / LV-SMENP-DC (modified dendritic cells)	NCT04299724 фаза I / NCT04299724 phase I	Структурные белки и полипротеиновая протеаза / Structural proteins and polyprotein protease	Китай / China	От 6 месяцев до 80 лет
Вектор бифидобактерий / Vector of bifidobacteria	baCTRL-Spike	NCT04276896 фаза I / II / NCT04276896 phase I / II	Структурные белки и полипротеиновая протеаза / Structural proteins and polyprotein protease	Китай / China	От 6 месяцев до 80 лет
Живая аттенуированная вакцина / Live attenuated vaccine	BSG (БЦЖ)	NCT04334980 фаза I / NCT04334980 phase I	Белок S / S protein	Канада / Canada	19-45 лет
		NCT04328441 фаза III / NCT04328441 phase III	?	Нидерланды / Netherlands	Медицинские работники (≥18 лет) / Medical professionals (≥18 y.o.)
		NCT04327206 фаза III / NCT04327206 phase III	Датский штамм 1331 / Danish strain 1331	Австралия / Australia	Медицинские работники (≥18 лет) / Medical professionals (≥18 y.o.)
		NCT04350931 фаза III / NCT04350931 phase III	Датский штамм 1331 / Danish strain 1331	Египет / Egypt	Медицинские работники (≥18 лет) / Medical professionals (≥18 y.o.)
		NCT04348370 фаза IV / NCT04348370 phase IV	Штамм Tice / Tice strain	США / USA	Медицинские работники (18-74 года) / Medical professionals (18-74 y.o.)

S из-за его жизненно важной роли в инфекционности вируса и нацелены на индуцирование нейтрализующих антител против вирусного белка S или полипротеиновой протеазы, предотвращая поглощение вируса через рецептор ACE2. Большинство из этих кандидатов недавно перешли в клинические испытания (табл. 3) [11]. Другие вакцины все еще находятся на доклинической стадии. Прежде чем будет продемонстрирована эффективность таких вакцин у человека, необходимо обеспечить качественную международную координацию и сотрудничество между исследованиями, фармацевтическими компаниями, регулирующими органами и правительствами для ограничения дальнейшего ущерба, вызванного появлением вируса SARS-CoV-2 [11–14].

Эффективная вакцина против COVID-19 должна индуцировать высокие титры нейтрализующих антител, чтобы предотвратить прикрепление вируса к рецепторам клетки-хозяина. Однако для получения защитных уровней антител при вакцинации может потребоваться несколько доз или помощь со стороны других иммуностимулирующих молекул. Кроме того, вакцина должна способствовать выработке защитных уровней антител при наименьшем количестве используемого антигена. Это снижает стоимость вакцины и делает ее доступной. Включение адъюванта может значительно сократить количество антигена в вакцине, особенно когда вакцины-кандидаты являются рекомбинантным белком S/RBD [15].

Хотя мРНК- и ДНК-вакцины вызывают Т-клеточные реакции без адъювантов, адъюванты могут быть важны для вакцин, инактивированных субъединицами и целыми клетками, чтобы повысить их иммуногенность и стимулировать иммунный ответ, который может ограничить риск развития заболевания [8]. Однако важным моментом рассмотрения является то, что выявление Т-клеточных реакций не является панацеей для разработки вакцины, так как избыточные Т-клеточные реакции также могут привести к иммунопатологии [16].

Быстрым методом получения противовирусного препарата для лечения COVID-19 является использование гипериммунного глобулина, полученного из реконвалесцентной плазмы. Однако как гипериммунный глобулин, так и разработка вакцин сталкиваются с общим препятствием — риском развития заболеваний, опосредованных антителами или иммунными комплексами [55].

Хотя экспериментальные данные, подтверждающие или опровергающие появление иммунитета как патогенетическую основу тяжелой формы COVID-19, еще предстоит получить современные знания о механизме антителозависимого усиления инфекции и формирования иммунитета. Предполагают, что риск

того, что гипериммунный глобулин или высокоэффективная вакцина способствуют обострению заболевания, невелик. До тех пор, пока не будут разработаны и валидированы модели животных, которые точно отражают патологические особенности COVID-19, заполнение пробела в клинических доказательствах появления противовирусного иммунитета должно быть приоритетом исследований [16].

Безуспешные попытки создания новых вакцинных препаратов против некоторых инфекционных заболеваний, таких как ВИЧ-инфекция, гепатит С, малярия, стрептококковая инфекция, а также бурное развитие в последние десятилетия геномики, биоинформатики и протеомики привело к возникновению совершенно нового подхода к созданию вакцин, получившего название обратная вакцинология («reverse vaccinology»). Предложенный термин четко выражает суть нового технологического приема. Если раньше при создании кандидатов на роль вакцин шли по нисходящей — от целого микроорганизма к его составляющим, то теперь предлагается противоположный путь — от генома к его продуктам. Современные технологии секвенирования нового поколения (NGS-технологии) позволили также сделать глубокое сканирование репертуаров антител и Т-клеточных рецепторов, что способствовало развитию новой области биоинформатики — иммуноинформатики, которая решает задачи, имеющие применение в различных направлениях иммунологии: мониторинг развития иммунного ответа, анализ эволюционного развития репертуаров, понимание разнообразия адаптивного иммунитета.

Группой учёных из Бангладеш были разработаны потенциальные субъединичные вакцины против SARS-CoV-2 с использованием различных методов обратной вакцинологии и иммуноинформатики [17]. Для этого были использованы высокоантигенные вирусные белки, а также эпитопы Т-клеток и В-клеток [17]. Различные типы вычислительных исследований по предлагаемым вакцинным конструкциям показали, что они могут давать положительный иммунный ответ. Поэтому эти вакцины могут быть эффективно использованы, чтобы предотвратить заражение и распространение SARS-CoV-2 [17].

Также было показано, что вакцина БЦЖ, предназначенная для профилактики туберкулеза у детей, индуцирует адаптивный иммунный ответ в организме для борьбы с вирусами. Это знание было использовано для формирования идеи о том, что вакцина ВЦЖ может также обеспечить защиту от SARS-CoV-2. В некоторых статьях подчеркивается, что страны с массовой иммунизацией БЦЖ, по-видимому, имеют более низкую заболеваемость COVID-19 по сравнению с теми, кто не прививался БЦЖ [18, 19]. До сих пор нет никаких экспериментальных доказательств

существования такой ассоциации, и ВОЗ в настоящее время проверяет эту теорию с помощью клинических испытаний на отдельных когортах заболевших [20–22]. Эпидемиологи выразили одновременно надежду и озабоченность в отношении перспектив вакцинации БЦЖ для предотвращения COVID-19 [23, 54].

В России вакцину против COVID-19 разработал Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи (НИЦЭМ) совместно с ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны. Клинические испытания лиофильно высушенной и жидкой вакцины начались в начале июня этого года. Речь идет о векторной вакцине на основе ДНК аденовируса, в которую встроен ген вируса SARS-CoV-2. Аденовирус используется как контейнер для доставки гена коронавируса в клетки, чтобы запустить синтез белков оболочки коронавируса [24].

Лиофильно высушенную вакцину испытали в Первом Московском государственном медицинском университете имени И. М. Сеченова на 43 добровольцах. Первую группу добровольцев выписали 15 июля 2020 года. Специалисты Сеченовского университета подтвердили безопасность препарата [25]. НИЦЭМ при этом сообщил, что клинические испытания вакцины могут быть закончены к концу лета [24].

Жидкую вакцину испытали в Главном военном клиническом госпитале имени академика Н. Н. Бурденко также на 43 добровольцах. Вторую группу добровольцев из 20 человек выписали 20 июля [56]. Согласно результатам, у всех добровольцев, испытавших на себе вакцину, выработался иммунитет к вирусу и первая в стране вакцина от коронавирусной инфекции практически готова [57].

Российская компания «Р-Фарм» ведет переговоры с британской фармкомпанией AstraZeneca о производстве оксфордской вакцины в России [58]. В свою очередь компании объявили о сотрудничестве в области производства рекомбинантной аденовирусной вакцины ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) для предотвращения инфекции COVID-19 в России. AZD1222 разработана Институтом Дженнера Оксфордского университета совместно с Оксфордской группой по изучению вакцин. Вакцина использует дефектный по репликации вектор на основе ослабленного аденовируса, вызывающего инфекцию у шимпанзе, который содержит генетический материал белка S вируса SARS-CoV-2. После вакцинации происходит синтез этого белка, что приводит к формированию иммунного ответа при COVID-19 и препятствует возможному повторному заражению этим вирусом [26].

Результаты клинического испытания 1/2 фазы вакцины ChAdOx1 nCoV-19 были опубликованы 20 июля 2020 года [59]. В исследовании приняли участие 1077 здоровых добровольцев от 18 до 55 лет, около поло-

вины из которых получили две дозы экспериментальной вакцины ChAdOx1 nCoV-19, остальные — менингококковую вакцину. После двух доз вакцины иммунный ответ к коронавирусу присутствовал у всех участников испытания. Исследование проходило в пяти медицинских центрах в Великобритании.

Китайская фармкомпания Cansino Biologics и Институт биотехнологии в Пекине также опубликовали результаты исследования 2 фазы совместно разработанной вакцины против коронавируса [60]. Это испытание завершили 508 участников, которые получили экспериментальную вакцину против COVID-19 либо плацебо. Препарат вызвал иммунный ответ у большинства участников после первой вакцинации и не зародил опасений с точки зрения безопасности. В статье отмечается, что, согласно данным на 16 июля 2020 года, большинство зарегистрированных испытаний находились на ранних стадиях; только вакцина ChAdOx1 nCoV-19, разработанная Оксфордским университетом, будет оцениваться в ходе испытания фазы 3 [60].

Оксфордскую вакцину в России планируют произвести уже в начале осени [26]. В рамках соглашения между компаниями «Р-Фарм» и AstraZeneca препарат будут экспортировать в 30 стран мира.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на данный момент перед вакцинологией стоят разнообразные задачи, как не решенные за предыдущие годы, например, несостоятельность иммунного ответа при некоторых инфекционных заболеваниях (туберкулез, малярия, СПИД), так и определяемые новыми вызовами, такими как разработка вакцины против COVID-19. Для решения этих задач внедряются новые технологии создания вакцин, основанные на современных достижениях молекулярной биологии, клеточной биологии и иммунологии. Применение рекомбинантных ДНК, обратной вакцинологии, а также усовершенствование более ранних, проверенных технологий позволяет создавать вакцины, ранее считавшиеся невозможными. Использование наработок в области структурной и синтетической биологии позволят продвинуться по этому пути ещё дальше, преодолеть ограничения современных методов и значительно сократить цикл производства вакцин.

Клинические испытания безопасности и эффективности лекарственных средств в рандомизированных, контролируемых исследованиях остаются основными мерами по защите населения от неэффективных и небезопасных лекарственных средств. Некоторые доступные препараты-кандидаты, нацеленные на различные уровни реакции человека при COVID-19,

такие как слияние клеточных мембран, РНК-зависимая РНК-полимераза, ингибитор вирусной протеазы, блокатор ИЛ-6 и реконвалесцентная плазма, могут улучшить результаты лечения у пациентов с COVID-19.

Поскольку в настоящее время не существует эффективного лечения от COVID-19, наилучшим действием является разработка вакцин для предотвращения

этой инфекции. Некоторые потенциальные вакцины-кандидаты прошли клинические испытания I и II фазы [11, 24–26]. Необходимо приложить значительные усилия для ограничения или сдерживания распространения этого вируса. Кроме того, пандемии вызовут одновременный спрос на лекарства и вакцины во всем мире.

#### Участие авторов:

Беликова Ю.А. – сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, обработка материала, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Самсонов Ю.В. – анализ и интерпретация данных, обработка материала.

Абакушина Е.В. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

#### Authors contribution:

Belikova Yu.A. – data collection, analysis and interpretation, text writing, material processing, bibliography design, illustrations preparation.

Samsonov Yu.V. – analysis and interpretation of data, processing of the material.

Abakushina E.V. – research concept and design, scientific editing.

#### Список литературы

1. Мякинкова Л.Л., Букач О.В., Логунова А.В. Современные проблемы, вызовы и перспективные направления в области вакцинологии. *Инноватика и экспертиза: научные труды*. 2015;1(14):96–109.
2. Zhang N, Jiang S, Du L. Current advancements and potential strategies in the development of MERS-CoV vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2014 Jun;13(6):761–774. <https://doi.org/10.1586/14760584.2014.912134>
3. Zhao J, Perera Ranawaka AP, Kayali G, Meyerholz D, Perlman S, Peiris M. Passive immunotherapy with dromedary immune serum in an experimental animal model for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Journal of Virology*. 2015;89(11):6117–6120. <https://doi.org/10.1128/JVI.00446-15>
4. Lan J, Deng Y, Chen H, Lu G, Wang W, Guo X, et al. Tailoring subunit vaccine immunity with adjuvant combinations and delivery routes using the Middle East respiratory coronavirus (MERS-CoV) receptorbinding domain as an antigen. *PLoS One*. 2014 Nov 18;9(11):e112602. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112602>
5. Volz A, Kupke A, Song F, Jany S, Fux R, Shams-Eldin H, et al. Protective efficacy of recombinant modified vaccinia virus ankara delivering Middle East respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein. *Journal of Virology*. 2015 Aug;89(16):8651–8656. <https://doi.org/10.1128/JVI.00614-15>
6. Liu WJ, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Research*. 2017 Jan;137:82–92. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.006>
7. He C, Qin M, Sun X. Highly pathogenic coronaviruses: thrusting vaccine development in the spotlight. *Acta Pharm Sin B*. 2020 Jul;10(7):1175–1191. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.05.009>
8. Lambert P-H, Ambrosino DM, Andersen SR, Baric RS, Black SB, Chen RT, et al. Consensus summary report for CEPI/BC March 12–13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines. *Vaccine*. May 2020;38(31):4783–4791. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.064>
9. Ma C, Su S, Wang J, Wei L, Du L, Jiang S. From SARS-CoV to SARS-CoV-2: safety and broad-spectrum are important for coronavirus vaccine development. *Microbes Infect*. 2020 Aug;22(6–7):245–253. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.004>
10. Pandey SC, Pande V, Sati D, Upreti S, Samant M. Vaccination strategies to combat novel corona virus SARS-CoV-2. *Life Sci*. 2020 Sep 1;256:117956. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117956>
11. Shih H-I, Wu C-J, Tu Y-F, Chi C-Y. Fighting COVID-19: A quick review of diagnoses, therapies, and vaccines. *Biomed J*. 2020;43(4):341–354. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.05.021>
12. Belete TM. A review on Promising vaccine development progress for COVID-19 disease. *Vacunas*. 2020 Dec;21(2):121–128. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.05.002>
13. Kim E, Erdos G, Huang S, Kenniston TW, Balmert SC, Carey CD, et al. Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines: Immunogenicity and rapid translational development. *EBioMedicine*. 2020 May;55:102743. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102743>
14. Robson B. Computers and viral diseases. Preliminary bioinformatics studies on the design of a synthetic vaccine and a preventative peptidomimetic antagonist against the SARS-CoV-2 (2019-nCoV, COVID-19) coronavirus. *Comput Biol Med*. 2020;119:103670. <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2020.103670>
15. Gupta T, Gupta SK. Potential adjuvants for the development of a SARS-CoV-2 vaccine based on experimental results from similar coronaviruses. *Int Immunopharmacol*. 2020 Sep;86:106717. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106717>
16. Alwis R de, Chen S, Gan ES, Ooi EE. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. *EBioMedicine*. 2020 May;55:102768. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102768>
17. Sarkar B, Ullah MA, Johora FT, Taniya MA, Araf Y. Immunoinformatics-guided designing of epitope-based subunit vaccines against the SARS Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Immunobiology*. 2020 May;225(3):151955. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.151955>

18. Hegarty PK, Kamat A, Zafirakis H, DiNardo A. BCG vaccination may be protective against Covid-19. Preprint. 2020 Mar. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.35948.10880>
19. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. Preprint. 2020 Mar. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>
20. Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, Netea M. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. *The Lancet*. 2020 May 16;395(10236):1545–1546. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31025-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31025-4)
21. Pollard AJ, Finn A, Curtis N. Non-specific effects of vaccines: plausible and potentially important, but implications uncertain. *Arch Dis Child*. 2017 Nov;102(11):1077–1081. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-310282>
22. WHO. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19. WHO Scientific Brief; 2020:1–2. Доступно по: [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-\(bcg\)-vaccination-and-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-(bcg)-vaccination-and-covid-19). Дата обращения: 30.07.2020.
23. Rajarshi K, Chatterjee A, Ray S. BCG vaccination strategy implemented to reduce the impact of COVID-19: Hype or Hope? *Medicine in Drug Discovery*. 24 May 2020;7:100049. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100049>
24. ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России. Доступно по: <http://www.gamaleya.org>. Дата обращения: 30.07.2020.
25. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Доступно по: <https://www.sechenov.ru/medicine/covid-19/>. Дата обращения: 30.07.2020.
26. Группа компаний «Р-Фарм». Доступно по: <http://r-pharm.com/ru/press-center/news/475>. Дата обращения: 30.07.2020.
27. Finco O, Rappuoli R. Designing vaccines for the twenty-first century society. *Frontiers in Immunology*. January 2014;5:12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00012>
28. Егоров А.Ю. Проблема создания универсальной противогриппозной вакцины. *Microbiology Independent Research Journal*. January 2016;3(1):1–12. <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2016-3-1-1-12>
29. Яговкин Э.А., Онищенко Г.Г., Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Соловьев М.Ю., и др. Состояние и перспективы разработки вакцин для специфической профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016;15(4):74–82. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-4-74-82>
30. Кондакова О.А., Никитин Н.А., Трифонова Е.А., Атабеков И.Г., Карпова О.В. Вакцины против ротавируса: новые стратегии и разработки. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология*. 2017;72(4):199–208.
31. Фирстова В.В., Караулов А.В., Дятлов И.А. Современные направления разработок противочумных вакцин. *Иммунология*. 2017;38(2):100–107. <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-2-100-107>
32. Белявцев А.Н., Николаева Л.И., Шастина Н.С., Куприянов В.В. Иммуногенные липопептиды. *Биомедицина*. 2018;4:88–95.
33. Барышникова М.А., Рудакова А.А., Соколова З.С., Бурова О.С., Кособокова Е.Н., Косоруков В.С. Оценка противоопухолевой эффективности синтетических неантигенных пептидов для создания модели противомеланомной вакцины. *Российский биотерапевтический журнал*. 2019;18(4):76–81. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2019-18-4-76-81>
34. Середа А.Д., Имамдинов А.Р., Дубровская О.А., Колбасов Д.В. Механизмы иммунной защиты и перспективы создания ДНК-вакцин против африканской чумы свиней (обзор). *Сельскохозяйственная биология*. 2017;52(6):1069–1082. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2017.6.1069rus>
35. Горяев А.А., Савкина М.В., Обухов Ю.И., Меркулов В.А., Олефир Ю.В. ДНК- и РНК-вакцины: современное состояние, требования к качеству и особенности проведения доклинических исследований. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(2):72–80. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-72-80>
36. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*. 2015;1282:1–23. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1)
37. Wang Y-T, Landeras-Bueno S, Hsieh L-E, Terada Y, Kim K, Ley K, et al. Spiking Pandemic Potential: Structural and Immunological aspects of SARS-CoV-2. *Trends in Microbiology*. 2020 Aug;28(8):605–618. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.05.012>
38. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(6):613–620. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0400-4>
39. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/3/stranitsa-992/chetvertaya-redaktsiya>. Дата обращения: 30.07.2020.
40. Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Шевцов В.А., Рукавишников А.В., Меркулов В.А., Олефир Ю.В. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020;20(1):6–20. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20>
41. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020;8(1):3–8. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8>
42. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бурова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. *Архив внутренней медицины*. 2020;10(2):87–93. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93>
43. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS

- to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):59. <https://doi.org/10.3390/v11010059>
44. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
45. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
46. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 20;382(8):727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
47. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *The New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 5;382(10):929–936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
48. National Health Commission of the People's Republic of China home page. Доступно по: <https://www.nhc.gov.cn>. Дата обращения: 30.07.2020.
49. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
50. Leung WK, To KF, Chan PK, Chan HL, Wu AK, Lee N, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology*. 2003 Oct;125(4):1011–1017. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)01215-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)01215-0)
51. Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Rabeeah AA, Cummings DA, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369:407–416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306742>
52. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):129–148. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>
53. Шифман Е.М., Иоскович А.М., Роненсон А.М., Куликов А.В. Обзор рекомендаций по ведению беременных с COVID19: что должен знать акушерский анестезиолог. *Вестник акушерской анестезиологии*. 2020;3(29):5–15. <https://doi.org/10.24411/2686-8032-2020-0007>
54. COVID19-2020.INFO. Статистика коронавируса в мире. Доступно по: <https://covid19-2020.info/>. Дата обращения: 30.07.2020.
55. Чеботарь И.В., Шагин Д.А. О непредсказуемости результатов иммунотерапии и иммунопрофилактики COVID-19. *Вестник РГМУ*. 2020;2. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.025>
56. Все готово: у России есть первая вакцина от коронавируса. *Газета.Ru*. Доступно по: <https://www.gazeta.ru/army/2020/07/21/13160167.shtml>. Дата обращения: 30.07.2020.
57. Противовирусная оборона. 1-й замминистра обороны Руслан Цаликов – о вакцине. *Еженедельник «Аргументы и Факты»*. Доступно по: [https://aif.ru/society/army/protivovirusnaya\\_oborona\\_1-y\\_zamministra\\_oborony\\_ruslan\\_calikov\\_o\\_vaccine](https://aif.ru/society/army/protivovirusnaya_oborona_1-y_zamministra_oborony_ruslan_calikov_o_vaccine). Дата обращения: 30.07.2020.
58. Глава РФПИ объяснил, что РФ нет смысла красть данные о британской COVID-вакцине. *Интерфакс*. Доступно по: <https://www.interfax.ru/russia/717743>. Дата обращения: 30.07.2020.
59. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 15;396(10249):467–478. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)
60. Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, Huang J-Y, Jiang T, Hou L-H, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 15;396(10249):479–488. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)

## References

1. Myakinkova LL, Bukach OV, Logunova AV. Contemporary issues, challenges and future directions and trends in the field of vaccinology. *Innovatics and Expert Examination: Scientific Works*. 2015;1(14):96–109. (In Russian).
2. Zhang N, Jiang S, Du L. Current advancements and potential strategies in the development of MERS-CoV vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2014 Jun;13(6):761–774. <https://doi.org/10.1586/14760584.2014.912134>
3. Zhao J, Perera Ranawaka AP, Kayali G, Meyerholz D, Perlman S, Peiris M. Passive immunotherapy with dromedary immune serum in an experimental animal model for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Journal of Virology*. 2015;89(11):6117–6120. <https://doi.org/10.1128/JVI.00446-15>
4. Lan J, Deng Y, Chen H, Lu G, Wang W, Guo X, et al. Tailoring subunit vaccine immunity with adjuvant combinations and delivery routes using the Middle East respiratory coronavirus (MERS-CoV) receptorbinding domain as an antigen. *PLoS One*. 2014 Nov 18;9(11):e112602. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112602>
5. Volz A, Kupke A, Song F, Jany S, Fux R, Shams-Eldin H, et al. Protective efficacy of recombinant modified vaccinia virus ankara delivering Middle East respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein. *Journal of Virology*. 2015 Aug;89(16):8651–8656. <https://doi.org/10.1128/JVI.00614-15>
6. Liu WJ, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development

- against MERS-CoV. *Antiviral Research*. 2017 Jan;137:82–92. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.006>
7. He C, Qin M, Sun X. Highly pathogenic coronaviruses: thrusting vaccine development in the spotlight. *Acta Pharm Sin B*. 2020 Jul;10(7):1175–1191. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.05.009>
8. Lambert P-H, Ambrosino DM, Andersen SR, Baric RS, Black SB, Chen RT, et al. Consensus summary report for CEPI/BC March 12–13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines. *Vaccine*. May 2020;38(31):4783–4791. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.064>
9. Ma C, Su S, Wang J, Wei L, Du L, Jiang S. From SARS-CoV to SARS-CoV-2: safety and broad-spectrum are important for coronavirus vaccine development. *Microbes Infect*. 2020 Aug;22(6–7):245–253. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.004>
10. Pandey SC, Pande V, Sati D, Upreti S, Samant M. Vaccination strategies to combat novel coronavirus SARS-CoV-2. *Life Sci*. 2020 Sep 1;256:117956. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117956>
11. Shih H-I, Wu C-J, Tu Y-F, Chi C-Y. Fighting COVID-19: A quick review of diagnoses, therapies, and vaccines. *Biomed J*. 2020;43(4):341–354. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.05.021>
12. Belete TM. A review on Promising vaccine development progress for COVID-19 disease. *Vacunas*. 2020 Dec;21(2):121–128. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.05.002>
13. Kim E, Erdos G, Huang S, Kenniston TW, Balmert SC, Carey CD, et al. Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines: Immunogenicity and rapid translational development. *EBioMedicine*. 2020 May;55:102743. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102743>
14. Robson B. Computers and viral diseases. Preliminary bioinformatics studies on the design of a synthetic vaccine and a preventative peptidomimetic antagonist against the SARS-CoV-2 (2019-nCoV, COVID-19) coronavirus. *Comput Biol Med*. 2020;119:103670. <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2020.103670>
15. Gupta T, Gupta SK. Potential adjuvants for the development of a SARS-CoV-2 vaccine based on experimental results from similar coronaviruses. *Int Immunopharmacol*. 2020 Sep;86:106717. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106717>
16. Alwis R de, Chen S, Gan ES, Ooi EE. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. *EBioMedicine*. 2020 May;55:102768. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102768>
17. Sarkar B, Ullah MA, Johora FT, Taniya MA, Araf Y. Immunoinformatics-guided designing of epitope-based subunit vaccines against the SARS Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Immunobiology*. 2020 May;225(3):151955. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.151955>
18. Hegarty PK, Kamat A, Zafirakis H, DiNardo A. BCG vaccination may be protective against Covid-19. Preprint. 2020 Mar. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.35948.10880>
19. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. Preprint. 2020 Mar. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>
20. Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, Netea M. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. *The Lancet*. 2020 May 16;395(10236):1545–1546. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31025-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31025-4)
21. Pollard AJ, Finn A, Curtis N. Non-specific effects of vaccines: plausible and potentially important, but implications uncertain. *Arch Dis Child*. 2017 Nov;102(11):1077–1081. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-310282>
22. WHO. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19. WHO Scientific Brief; 2020:1–2. Available at: [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-\(bcg\)-vaccination-and-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-(bcg)-vaccination-and-covid-19). Accessed: 30.07.2020.
23. Rajarshi K, Chatterjee A, Ray S. BCG vaccination strategy implemented to reduce the impact of COVID-19: Hype or Hope? *Medicine in Drug Discovery*. 24 May 2020;7:100049. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100049>
24. N.F.Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology. Available at: <http://www.gamaleya.org>. Accessed: 30.07.2020. (In Russian).
25. I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Available at: <https://www.sechenov.ru/medicine/covid-19/>. Accessed: 30.07.2020. (In Russian).
26. Group R-Pharm. Available at: <http://r-pharm.com/ru/press-center/news/475>. Accessed: 30.07.2020. (In Russian).
27. Finco O, Rappuoli R. Designing vaccines for the twenty-first century society. *Frontiers in Immunology*. January 2014;5:12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00012>
28. Egorov AY. The challenges of creating a universal influenza vaccine. *Microbiology Independent Research Journal*. January 2016;3(1):1–12. (In Russian). <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2016-3-1-1-12>
29. Yagovkin EA, Onishchenko GG, Popova AY, Ezhlova EB, Melnikova AA, Soloviev MY, et al. Condition and prospects of development of vaccines for specific prevention of enterovirus (nonpolio) infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(4):74–82. (In Russian). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-4-74-82>
30. Kondakova OA, Nikitin NA, Trifonova EA, Atabekov JG, Karpova OV. Rotavirus vaccines: new strategies and approaches. *Bulletin of the Moscow University. Series 16. Biology*. 2017;72(4):199–208. (In Russian).
31. Firstova VV, Karaulov AV, Dyatlov IA. Modern area of antiplague vaccine developments. *Immunology*. 2017;38(2):100–107. (In Russian). <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-2-100-107>
32. Belyavtsev AN, Nikolaeva LI, Shastina NS, Koupriyanov VV. Immunogenic lipopeptides. *Biomedicine*. 2018;4:88–95. (In Russian).
33. Baryshnikova MA, Rudakova AA, Sokolova ZA, Burova OS, Kosobokova EN, Kosorukov VS. Evaluation of the antitumor efficacy of synthetic neoantigen peptides for the melanoma vaccine model. *Russian Journal of Biotherapy*. 2019;18(4):76–81. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2019-18-4-76-81>

34. Sereda AD, Imatdinov AR, Dubrovskaya OA, Kolbasov DV. Mechanisms of immune response and prospects for DNA vaccines against african swine fever (review). *Agricultural Biology*. 2017;52(6):1069–1082. (In Russian). <https://doi.org/10.15389/agrobiol.2017.6.1069rus>
35. Goryaev AA, Savkina MV, Obukhov YI, Merkulov VA, Olefir YV. DNA and RNA vaccines: current status, quality requirements and specific aspects of preclinical studies. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(2):72–80. (In Russian). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-72-80>
36. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*. 2015;1282:1–23. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1)
37. Wang Y-T, Landeras-Bueno S, Hsieh L-E, Terada Y, Kim K, Ley K, et al. Spiking Pandemic Potential: Structural and Immunological aspects of SARS-CoV-2. *Trends in Microbiology*. 2020 Aug;28(8):605–618. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.05.012>
38. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(6):613–620. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0400-4>
39. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/3/stranitsa-992/chetvertaya-redaktsiya>. Accessed: 30.07.2020. (In Russian).
40. Gorenkov DV, Khantimirova LM, Shevtsov VA, Rukavishnikov AV, Merkulov VA, Olefir YV. An outbreak of a new infectious disease COVID-19:  $\beta$ -coronaviruses as a threat to global healthcare. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(1):6–20. (In Russian). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20>
41. Romanov B.K. Coronavirus disease COVID-2019. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2020;8(1):3–8. (In Russian). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8>
42. Nikiforov VV, Suranova TG, Chernobrovkina TY, Yankovskaya YD, Burova SV. New coronavirus infection (COVID-19): clinical and epidemiological aspects. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):87–93. (In Russian). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93>
43. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):59. <https://doi.org/10.3390/v11010059>
44. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
45. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
46. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 20;382(8):727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
47. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *The New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 5;382(10):929–936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
48. National Health Commission of the People’s Republic of China home page. Available at: <https://www.nhc.gov.cn>. Available at: 30.07.2020.
49. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
50. Leung WK, To KF, Chan PK, Chan HL, Wu AK, Lee N, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology*. 2003 Oct;125(4):1011–1017. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)01215-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)01215-0)
51. Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Rabeeah AA, Cummings DA, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369:407–416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306742>
52. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, Arutyunov AG, Bautin AE, Boytsov SA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. (In Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>
53. Shifman EM, Ioscovich AM, Ronenson AM, Kulikov AV. Overview of recommendations during pregnancy with COVID 19: What obstetric anesthetist need to know. *Obstetric Anesthesia Digest*. 2020;3(29):5–15. (In Russian). <https://doi.org/10.24411/2686-8032-2020-00007>
54. COVID19-2020.INFO. Statistics of coronavirus in the world. Available at: <https://covid19-2020.info/>. Accessed: 30.07.2020. (In Russian).
55. Chebotar IV, Shagin DA. On the unpredictability of outcomes of immunotherapy and preventive immunization against COVID-19. *Bulletin of RSMU*. 2020;2. (In Russian). <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.025>
56. Everything is ready: Russia has the first coronavirus vaccine. *Gazeta.Ru*. Available at: <https://www.gazeta.ru/army/2020/07/21/13160167.shtml>. Accessed: 30.07.2020. (In Russian).
57. Antiviral defense. 1st Deputy defense Minister Ruslan Tsalikov – about the vaccine. *The weekly «Arguments and Facts»*. Available at: [https://aif.ru/society/army/protivovirusnaya\\_oborona\\_1-y\\_zamministra\\_oborony\\_ruslan\\_calikov\\_o\\_vaccine](https://aif.ru/society/army/protivovirusnaya_oborona_1-y_zamministra_oborony_ruslan_calikov_o_vaccine). Accessed: 30.07.2020. (In Russian).
58. The head of the RDIF explained that the Russian Federation does not make sense to steal data on the British COVID vaccine. *Interfax*. Available at: <https://www.interfax.ru/russia/717743>. Accessed: 30.07.2020. (In Russian).
59. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the

ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 15;396(10249):467–478.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)

60. Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, Huang J-Y, Jiang T, Hou L-H, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus

type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 15;396(10249):479–488.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)

#### Информация об авторах:

Беликова Юлия Александровна\* – ведущий инженер Центра биотехнологий, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7469-3044>, SPIN: 4537-6304, AuthorID: 1066727, ResearcherID: AAJ-5141-2020

Самсонов Юрий Владимирович – к.м.н., заведующий отделом координации медицинской помощи Центра координации деятельности учреждений регионов Российской Федерации в области радиологии и онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация, ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2971-5873>, AuthorID: 429105

Абакушина Елена Вячеславовна – д.м.н., профессор кафедры радионуклидной медицины медицинского факультета отделения биотехнологий Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск, Российская Федерация, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии, МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3881-3221>, SPIN: 7015-3946, AuthorID: 158667, ResearcherID: A-8195-2016, Scopus Author ID: 15844847700

#### Information about authors:

Yulia A. Belikova\* – senior engineer of the biotechnology Center, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7469-3044>, SPIN: 4537-6304, AuthorID: 1066727, ResearcherID: AAJ-5141-2020

Yuriy V. Samsonov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Medical Care Coordination at the Coordination of activities of regional institutions Center of the Russian Federation in field of radiology and oncology National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation, leading researcher of Russian Center of informational technologies and epidemical researches in oncology P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2971-5873>, AuthorID: 429105

Elena V. Abakushina – Dr. Sci. (Med.), professor at the department of radionuclide medicine, medical faculty, department of biotechnology Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russian Federation, senior researcher at the laboratory of clinical immunology, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center (A.F.Tsyb MRRC), Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3881-3221>, SPIN: 7015-3946, AuthorID: 158667, ResearcherID: A-8195-2016, Scopus Author ID: 15844847700



КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-12>

## СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА СО СВИЩОМ ЭЗОФАГОГАСТРОАНАСТОМОЗА С ТРАХЕЕЙ ПОСЛЕ ЭКСТИРПАЦИИ И ПЛАСТИКИ ПИЩЕВОДА

Е.А.Круглов\*, Ю.А.Побединцева, Е.В.Филимонов, А.А.Ильин, Ю.А.Колотилев, И.Н.Яблоков, И.В.Червоногородский, В.М.Унгурия

ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер»,  
156005, Российская Федерация, г. Кострома, ул. Нижняя Дебря, д. 19

### Резюме

Возникновение трахеальных свищей ишемического генеза в сочетании с несостоятельностью эзофагогастроанастомоза и сообщением между ними является редким и грозным осложнением после эзофагэктомии с медиастиальной лимфаденэктомией ввиду своего анатомического положения и обширности. При этом оно недостаточно широко задокументировано в литературе, как в аспекте лечения, так и в аспекте причин его возникновения. Данное наблюдение имеет целью продемонстрировать редкую причину данного осложнения и нетипичный успешный способ его лечения. В данном случае у пациента с плоскоклеточной карциномой G2 средней трети пищевода и TNM стадией cT3NxM0 при торакоскопической-лапаротомической эзофагэктомии по McKeown интраоперационно был выявлен короткий артериальный ствол диаметром около 3мм, который проходил через параканкротный инфильтрат и кровоснабжал пищевод и трахею. Для сохранения абластичности ствол не выделялся из инфильтрата, а был клипирован и пересечен между аортой и инфильтратом. На 7-е сутки после операции была диагностирована несостоятельность эзофагогастроанастомоза, свищ трахеи со средостением и сообщение между несостоятельностью эзофагогастроанастомоза и свищем трахеи. Данное сочетание расценено нами как частный случай эзофаготрахеального свища, осложненного так же сообщением с правой плевральной полостью и пневмотораксом. По нашему опыту, частичная несостоятельность эзофагогастроанастомоза успешно заживает вторичным натяжением в течение 10–15 суток на фоне дренирования цервикотомной раны и питания через зонд. В данном случае имело место затекание слюны в средостение и попадание ее в просвет трахеи и в правую плевральную полость. Хирургическое разобщение свища и стентирование трахеи рассматривались, но не применялись, так как свищ, на наш взгляд, контролировался, но заживлению препятствовало агрессивное содержимое желудочного стебля. Пациент находился на вспомогательной вентиляции легких с минимальной поддержкой давлением и повышенной фракцией кислорода на вдохе. По этой причине мы сочли наиболее оптимальным стентирование зоны несостоятельности эзофагогастроанастомоза покрытым стентом для прекращения поступления агрессивного содержимого желудочного стебля в свищевой ход, что привело к успешному лечению развившегося тяжелого осложнения. Отдельно отметим, что данный способ лечения может оказаться неэффективным у пациентов, которым при вентиляции легких необходима поддержка давлением.

### Ключевые слова:

эзофагэктомия, торакоскопия, трахеопищеводный свищ, трахеоплевральный свищ, стентирование, медиастиальная лимфаденэктомия

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Круглов Е.А., Побединцева Ю.А., Филимонов Е.В., Ильин А.А., Колотилев Ю.А., Яблоков И.Н., Червоногородский И.В., Унгурия В.М. Случай успешного лечения пациента со свищом эзофагогастроанастомоза с трахеей после экстирпации и пластики пищевода. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(4): 155-163. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-12>

### Для корреспонденции

Круглов Егор Александрович – заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения №1 ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», г. Кострома, Российская Федерация.

Адрес: 156005, Российская Федерация, г. Кострома, ул. Нижняя Дебря, д. 19

E-mail: [seakruglov@gmail.com](mailto:seakruglov@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6709-1395>

SPIN: 1357-3009, AuthorID: 834074

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

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

Получено 22.05.2020, Рецензия (1) 29.06.2020, Рецензия (2) 30.06.2020, Принята к печати 21.12.2020

## CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF A PATIENT WITH ISCHEMIC TRACHEOESOPHAGEAL AND TRACHEOPLEURAL FISTULAS AFTER A MCKEOWN HYBRID ESOPHAGECTOMY

E.A.Kruglov\*, Yu.A.Pobedinseva, E.V.Filimonov, A.A.Ilin, Yu.A.Kolotilov, I.N.Yablokov, I.V.Chervonogorodskij, V.M.Unguryan

Kostroma cancer clinic,  
19 Nizhnaya Debrya str., Kostroma, 156005, Russian Federation

### Abstract

The occurrence of tracheal fistulas of ischemic genesis combined with the failure of esophagogastric anastomosis and the communication between them is a rare and formidable complication after esophagectomy with mediastinal lymphadenectomy due to its anatomical position and extensiveness. However, it is insufficiently documented in the literature, both in terms of treatment and in terms of its causes. This observation aims to demonstrate the rare cause of this complication and the atypical successful treatment. In this case, a patient with squamous cell carcinoma G2 of the middle third of the esophagus and TNM stage cT3NxM0. On the McKeown thoracoscopic-laparotomy esophagectomy intraoperatively a short arterial vessel with a diameter of about 3 mm, which passed through the paracancerous infiltration and supplied blood to the esophagus and trachea revealed. The vessel was not isolated from the infiltrate, but was clipped and crossed between the aorta and infiltrate to maintain surgery ablative. On the 7th day after the operation the insolvency of esophagogastric anastomosis, the fistula of the trachea with mediastinum and the communication between the leak of esophagogastric anastomosis and the fistula of the trachea were diagnosed. We consider this combination as a special case of esophagogastric anastomosis fistula, complicated by the communication between the right pleural cavity and pneumothorax. According to our experience, partial leak of esophagogastric anastomosis successfully heals by secondary tension within 10–15 days against the background of cervicotomy wound drainage and feeding through a nasointestinal tube. In this case there was a leak of saliva in the mediastinum and its penetration into the lumen of the trachea and the right pleural cavity. Surgical diversion of the fistula and stenting of the trachea were considered, but not applied, as the fistula in our opinion was controlled, but the aggressive content of the gastric conduit prevented healing. The patient was on assisted lung ventilation with minimal pressure support and inflow increased oxygen fraction. For this reason, we considered the best stenting of the esophagogastric anastomosis leak area to be covered with a stent in order to stop the aggressive content of the gastric stem from entering the fistula, which led to the successful treatment of the developed severe complication. It should be noted that this method of treatment may be ineffective in patients who need pressure support during ventilation.

### Keywords:

esophagectomy, thoracoscopy, tracheoesophageal fistula, tracheopleural fistula, stenting, mediastinal lymphadenectomy.

### For citation

Kruglov E.A., Pobedinseva Yu.A., Filimonov E.V., Ilin A.A., Kolotilov Yu.A., Yablokov I.N., Chervonogorodskij I.V., Unguryan V.M. Case of successful treatment of a patient with ischemic tracheoesophageal and tracheopleural fistulas after a McKeown hybrid esophagectomy. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(4): 155-163. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-12>

### For correspondence

Egor A. Kruglov – head of the oncological Department of surgical management methods No. 1 Kostroma cancer clinic, Kostroma, Russian Federation.  
Address: 19 Nizhnaya Debrya str., Kostroma, 156005, Russian Federation  
E-mail: [seakruglov@gmail.com](mailto:seakruglov@gmail.com)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6709-1395>  
SPIN: 1357-3009, AuthorID: 834074

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

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

Received 22.05.2020, Review (1) 29.06.2020, Review (2) 30.06.2020, Accepted 21.12.2020

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Возникновение трахеальных свищей ишемического генеза в сочетании с несостоятельностью эзофагогастроанастомоза и сообщением между ними является редким и грозным осложнением после эзофагэктомии с медиастиальной лимфаденэктомией ввиду своего анатомического положения и обширности. При этом оно недостаточно широко задокументировано в литературе [1–4], как в аспекте лечения, так и в аспекте причин его возникновения. Мы рассматриваем свищ эзофагогастроанастомоза с трахеей как частный случай эзофаготрахеального свища. Данное наблюдение имеет целью продемонстрировать редкую причину данного осложнения и нетипичный успешный способ его лечения.

### Описание клинического случая

Пациент обратился к терапевту по месту жительства с жалобами на периодические умеренные боли в верхних отделах живота, снижение массы тела на 5 кг в течение нескольких месяцев, затруднение прохождения твердой пищи. При эзофагогастроскопии выявлена опухоль средней трети пищевода на 29 см от резцов, протяженностью 6 см, субкомпенсированный опухолевый стеноз. Гистологическое заключение: плоскоклеточная карцинома G2. Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (рис. 1), установлена клиническая TNM стадия —  $cT_3N_xM_0$ . С учетом наличия опухолевого стеноза онкологический консилиум принял решение провести хирургическое удаление опухоли в качестве первого этапа лечения. Однако на момент исследования рутинно не проводилось внутривенное контрастирование при КТ груди также, как и в приведенном случае, к тому же кровоснабжение пищевода и трахеи не было исследовано.

В нашем центре, при локализации опухоли в средней трети пищевода, мы выполняем гибридную эзофагэктомию по McKeown (внутригрудной этап — торакоскопический доступ в Prone позиции; абдоминальный этап — лапаротомный доступ в положении на спине). На первом этапе операции в нижне-среднегрудном отделе пищевода на уровне бифуркации трахеи выявлена опухоль размерами 8×3 см с признаками врастания в нижнюю долю правого легкого (сегмент S7) на протяжении 2 см. Пищевод мобилизован единым блоком с окружающей жировой клетчаткой, выполнена медиастиальная лимфодиссекция в объеме F2. При отделении пищевода от нижней доли левого легкого, герметизм последнего не нарушен. Основной объем опухоли располагался в проекции дуги аорты, при мобилизации пищевода от нисходящей аорты был выявлен короткий

артериальный ствол диаметром около 3 мм, который проходил через параканкротный инфильтрат и, вероятно, по магистральному типу кровоснабжал пищевод и трахею — для сохранения абластичности ствол не выделялся из инфильтрата, а был клипирован и пересечен между аортой и инфильтратом. Обращало на себя внимание нетипичное для нашей практики отсутствие иных трахеальных и пищеводных артерий. Пищевод мобилизован при помощи высокоэнергетической установки Ligasure, пересечен эндостеплером 60 мм. Плевральная полость многократно промыта физиологическим раствором хлорида натрия. Контрольный дренаж установлен на дно правой плевральной полости. При переходе на двулегочную вентиляцию признаков поступления воздуха из правой плевральной полости не выявлено.

Смена положения больного на операционном столе. Выполнена верхне-срединная лапаротомия. Выполнена стандартная лимфодиссекция в объеме D<sub>2</sub>. Отмечена выраженная лимфаденопатия в области чревного ствола и по ходу селезеночной артерии. Учитывая техническую трудность лимфаденэктомии по ходу ветвей селезеночной артерии, выполнена спленэктомия. На



Рис. 1. КТ органов грудной клетки перед операцией. Опухоль средней трети пищевода относительно аорты и бифуркации трахеи. Видно, что массив опухоли располагается между аортой и трахеей, вовлекая в себя пищевод. Стрелками обозначены краниальный и каудальный полюсы опухоли.

Fig 1. Thoracic organs' CT before the surgery. Tumor of the middle third of the esophagus relative to the aorta and tracheal bifurcation. There's a visible mass of the tumor located between the aorta and trachea, involving the esophagus. Arrows indicate the cranial and caudal poles of the tumor.

правой желудочной желудочно-сальниковой артерии сформирован желудочный стебель шириной 3 см, при этом препарат полностью мобилизован и удален. Пищеводное отверстие диафрагмы ушито. В ретростеральном пространстве сформирован канал для желудочного стебля. Выполнена цервикотомия по наружному краю левой грудино-ключично-сосцевидной мышцы, проксимальная культя пищевода выведена в рану, ретростерально проведен желудочный стебель. Сформирован ручной однорядный непрерывный эзофагогастроанастомоз (пролен 3/0) в колотомической ране без натяжения. Через зону анастомоза в тощую кишку проведен назоинтестинальный зонд для питания.

После операции пациент переведен под наблюдение в отделение анестезиологии и реанимации. По причине мышечной слабости и обострения хронической обструктивной болезни легких ранняя экстубация не выполнялась. Для продолжения проведения ИВЛ на 4-е сутки выполнена трахеостомия, плевральный дренаж был удален.

На 7-е сутки после операции у пациента было отмечено резкое снижение показателей газообмена. С учетом клинической картины выполнена компьютерная томография груди с пероральным контрастированием водорастворимым контрастом, выявлен двусторонний пневмоторакс, преимущественно наиболее выраженный справа, пневмомедиастинум, при контрастировании выявлено распространение контраста по задней наружной стенке эзофагогастроанастомоза в средостение, а через него в трахею, а также в область трахеостомы. При фибробронхоскопии выявлен

свищ мембранозной части трахеи диаметром 8 мм над ее бифуркацией больше в левом направлении с большой полостью, выше свища на 1,5 см выявлена язва мембранозной части трахеи, покрытая фибрином (рис. 2). Таким образом диагностирована несостоятельность эзофагогастроанастомоза, свищ трахеи со средостением и сообщение между несостоятельностью эзофагогастроанастомоза и свищем трахеи. Данное сочетание расценено нами как частный случай эзофаготрахеального свища, осложненного также сообщением с правой плевральной полостью и пневмотораксом (рис. 3). В качестве лечения выполнено дренирование правой плевральной полости во 2 межреберье по срединноключичной линии и в 7 межреберье по задней подмышечной линии, подключена активная аспирация. Так же были сняты швы в нижней части цервикотомной раны, назначена эмпирическая антибиотикотерапия, стандартная трахеостомическая канюля заменена на армированную с изменяемой длиной трахеальной части (трахеостомическая манжета была раздута проксимальнее свища), продолжена вспомогательная вентиляция легких, парентеральное и энтеральное питание.

Ежедневно проводились санационные фибробронхоскопии с оценкой динамики заживления трахеоплевральных свищей, отмечалась положительная динамика в виде очищения краев, формирования грануляций и уменьшения диаметра свища. Одновременно отмечалась положительная динамика в виде уменьшения сброса воздуха из дыхательного контура по плевральным дренажам.

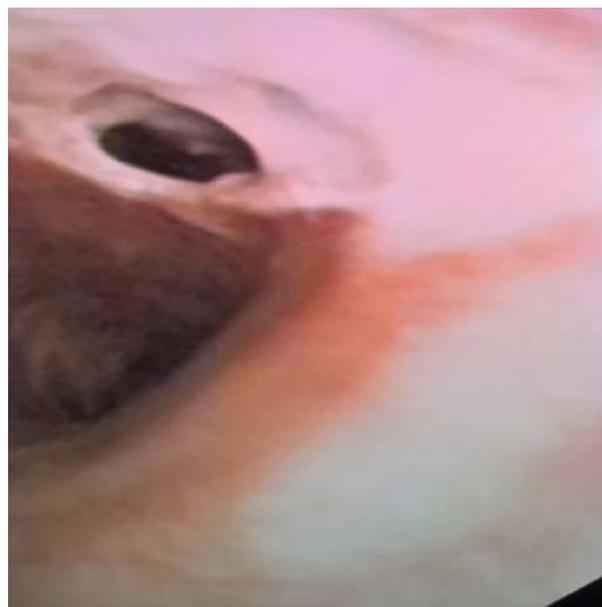
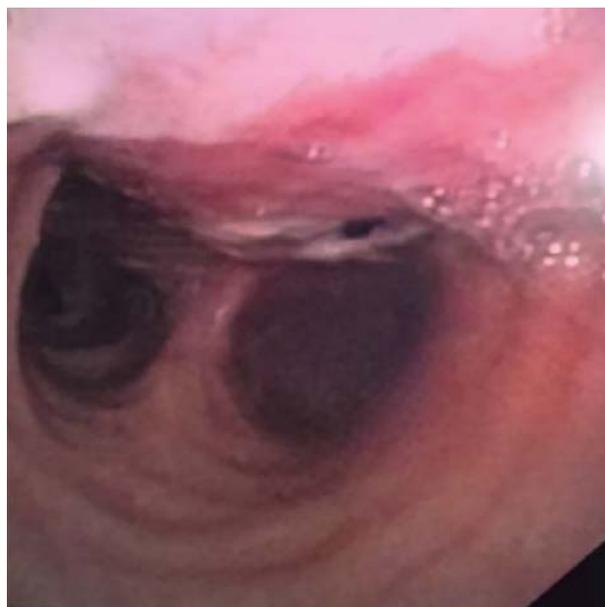


Рис 2. Фибробронхоскопия на 8 сутки после операции. По мембранозной части надбифуркационного отдела трахеи устья свища.

Fig 2. Fibrobronchoscopy on day 8 after the surgery. Along the membranous part of the supra-bifurcation section of the trachea, the mouth of the fistula.

По нашему опыту, частичная несостоятельность эзофагогастроанастомоза успешно заживает вторичным натяжением в течение 10–15 суток на фоне дренирования цервикотомной раны и питания через зонд. Тем не менее, в данном случае имело место затекание слюны в средостение и попадание ее в просвет трахеи и в правую плевральную полость. Учитывая, что пациент находился на вспомогательной вентиляции легких с минимальной поддержкой давлением и повышенной фракцией кислорода, а также что успешному заживлению трахеального свища препятствовало поддержание воспалительного процесса вследствие частичной несостоятельности эзофагогастроанастомоза, решено было воздержаться от классических хирургических методов разобщения эзофаготрахеальных свищей [1, 2, 4, 5, 7, 10–12]. По этой причине на 15-е сутки выполнено стентирование зоны несостоятельности эзофагогастроанастомоза покрытым стентом (рис. 4). На 31-е сутки проведена контрольная компьютерная томография груди, при которой отмечалась положительная динамика в виде отсутствия пневмоторакса и пневмомедиастинума.

Имело место постепенное снижение количества отделяемого и сброса воздуха по дренажам из правой плевральной полости. На 32-е сутки сброс прекратился. Дренажи из правой плевральной полости удалены. Назоинтестинальный зонд удален и начато питание жидкой пищей через рот. Выполнена фиброbronхоскопия на 44 сутки, на которой выявлен свежий рубец и грануляции в зоне дефекта трахеи. На 45 сутки пациент выписан на амбулаторное лечение (рис. 5).

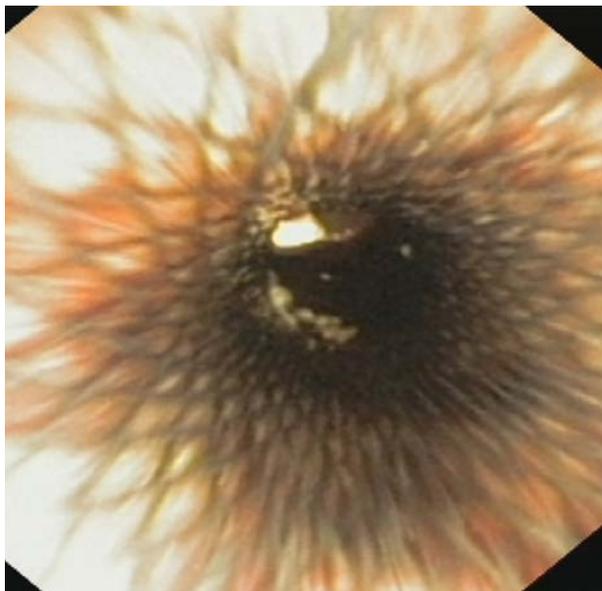


Рис 2. Фиброbronхоскопия на 8 сутки после операции. По мембранозной части надбифуркационного отдела трахеи устья свища.

Fig 2. Fibrobronchoscopy on day 8 after the surgery. Along the membranous part of the supra-bifurcation section of the trachea, the mouth of the fistula.

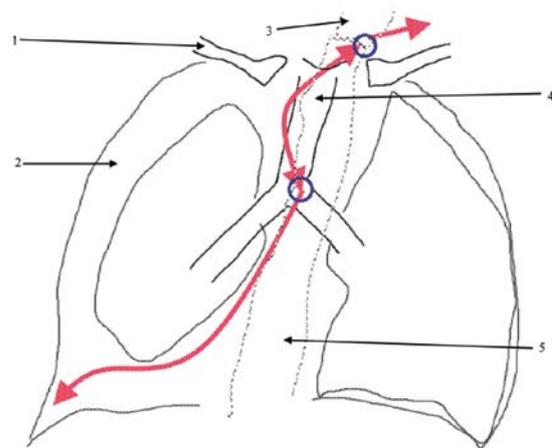
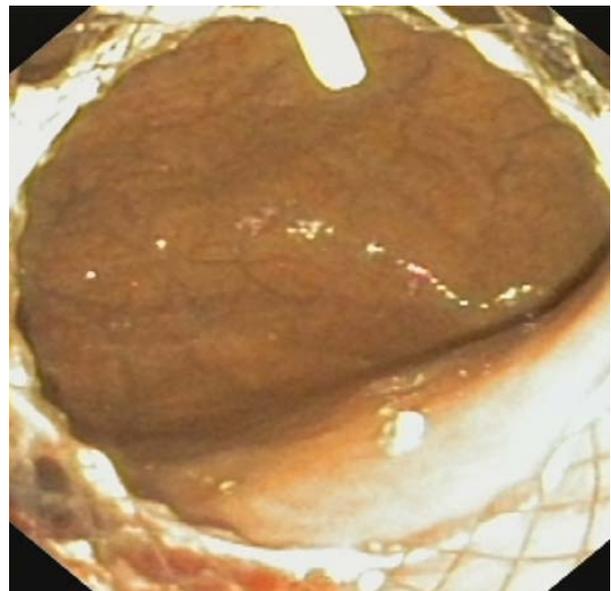


Рис. 3. Схема взаиморасположения свищей эзофагогастроанастомоза и трахеи. Обозначения: 1 – правая ключица; 2 – правая плевральная полость; 3 – культя пищевода, 4 – трахея; 5 – желудочный стебель. Круги – свищевые дефекты эзофагогастроанастомоза и трахеи. Жирные стрелки – пути свищевых ходов – в цервикотомную рану, в правую плевральную полость, между двумя свищами.

Fig. 3. The arrangement of esophagogastric anastomosis and trachea fistulas. Designations: 1 – right clavicle; 2 – right pleural cavity; 3 – esophageal stump, 4 – trachea; 5 – gastric stalk. Circles – fistula tract defects of esophagogastric anastomosis and trachea. Bold arrows – pathways of fistula passages – into the cervicotomy wound, into the right pleural cavity, between two fistulas.



Гистологическое заключение: плоскоклеточная карцинома пищевода G2, изъязвление опухоли, инвазивный рост в адвентициальную оболочку. Линейные края резекции (пищевод, желудок) без очагов опухолевого роста. Метастазы опухоли в 6 лимфоузлах (в 2 грудных и в 4 по ходу левой желудочной артерии) pT<sub>3</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>R<sub>0</sub>.

Контрольная фибробронхоскопия через 2 месяца после выписки показала полное рубцевание свищевых зон (рис. 6). В настоящий момент пациент находится под диспансерным наблюдением.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В своей клинической практике мы столкнулись с развитием трахеального свища с эзофагогастроанастомозом впервые. По данным литературы, частота развития свищей после эзофагэктомии составляет — 1,1–5,6% [3, 6–8]. Считается, что этому обычно способствует вариантная анатомия артерий трахеи [8, 9]. В представленном клиническом наблюдении имел место магистральный тип кровоснабжения трахеи

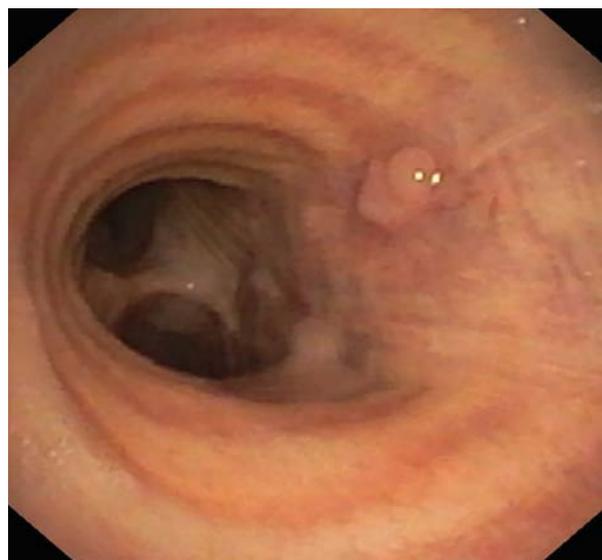


Рис. 5. Фибробронхоскопия на 44 сутки после операции. Визуализирована зона заживления трахеоплеврального свища.

Fig. 5. Fibrobronchoscopy on the 44th day after the surgery. With the visualised healing tracheobronchial fistula area.



Рис. 6. Фибробронхоскопия через 2 месяца после операции (102 суток после операции). Визуализирована зона заживления трахеоплеврального свища.

Fig. 6. Fibrobronchoscopy 2 months after surgery (102 days after surgery). With the visualised healing tracheobronchial fistula area.

и по классификации приведенной Morita Y. et al. [9] соответствует «СТВ-El-Td» (англ.: common trunk of both bronchial arteries — left side of esophagus — dorsal to trachea — общий ствол бронхиальных артерий, слева от пищевода, дорсальнее трахеи). Для снижения риска развития осложнений необходимо выполнять компьютерную томографию аорты с внутривенным контрастированием при предоперационном планировании.

Лечение послеоперационных трахеальных свищей при эзофагэктомии, как правило, осуществляется путем их хирургического разобщения [1, 2, 4, 5, 7, 10–12]. При этом наиболее предпочтительным является минимально инвазивный способ. В представленном наблюдении было выполнено стентирование зоны свища трахеи и эзофагогастроанастомоза со стороны пищевода, так как установка трахеального стента была невозможна ввиду дистального расположения свища и распространения его на проксимальную часть правого главного бронха. Хирургическое разобщение свища рассматривалось, но не потребовалось, так как состояние свища на наш взгляд контролировалось, но препятствовало заживлению агрессивное содержимое желудочного стебля. Положительными факторами прогноза нами рассматривались очищение стенок свища и появление грануляций, отсутствие дуоденогастрального рефлюкса (в т.ч. не выполненная пилоромиотомия), дыхание пациента в режиме вспомогательной вентиляции легких и периодически самостоятельное дыхание. По этой причине мы сочли наиболее оптимальным стентирование зоны несостоятельности эзофагогастроанастомоза покрытым стентом для прекращения поступления агрессивного содержимого желудочного стебля в свищевой ход, что и привело в комплексе с остальными лечебными мероприятиями к успешному лечению развившегося тяжелого осложнения. Отдельно отметим, что дан-

ный способ лечения может оказаться неэффективным у пациентов, которым при вентиляции легких необходима поддержка давлением. К сожалению, в доступной нам литературе, сведений о подобной клинической картине и способу лечения нам найти не удалось.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при некоторых типах кровоснабжения трахеи и бронхов возможно развитие серьезных ишемических осложнений после паратрахеальной лимфодиссекции. Для снижения риска и частоты таких осложнений рекомендуется выполнение дооперационной КТ-ангиографии ветвей грудной аорты, оценка вида кровоснабжения трахеи и бронхов, качественная интраоперационная идентификация и бережное сохранение трахеальных и бронхиальных сосудов при магистральных типах кровоснабжения.

При развитии ишемических осложнений в трахее и бронхах возможен некроз и перфорация мембранозной части трахеи с формированием трахеоплеврального свища. При несостоятельности эзофагогастроанастомоза возможно сообщение просвета пищевода с плевральной полостью, а при трахеоплевральном свище — с просветом дыхательных путей, что сильно затрудняет лечение, которое в первом случае ограничилось бы стентированием зоны анастомоза и дренированием эмпиемы плевры.

Данный клинический случай наглядно демонстрирует важность предоперационного исследования и интраоперационного сохранения кровоснабжения трахеи и бронхов, а также показывает один из успешных случаев лечения одновременно двух тяжелых осложнений — трахеоплеврального и пищеводно-трахеального свищей.

### Участие авторов:

Круглов Е.А. — концепция исследования, сбор и обработка материала, написание текста.

Побединцева Ю.А. — концепция исследования.

Филимонов Е.В. — концепция исследования.

Ильин А.А. — сбор и обработка материала.

Колотилев Ю.А. — сбор и обработка материала.

Яблоков И.Н. — концепция исследования.

Червогородский И.В. — концепция исследования.

Унгурян В.М. — концепция исследования, редактирование текста.

### Authors contribution:

Kruglov E.A. — the research concept, collection and processing of material, text writing.

Pobedinseva Yu.A. — the research concept.

Filimonov E.V. — the research concept.

Ilin A.A. — collection and processing of the material.

Kolotilov Yu.A. — collection and processing of the material.

Yablokov I.N. — the research concept.

Chervonogorodskij I.V. — the research concept.

Unguryan V.M. — the research concept, text editing.

### Список литературы

1. Чепурной Г.И., Чепурной М.Г. Трансстернальный доступ в хирургическом лечении врожденного изолированного трахеопищеводного свища. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019;14(2):320–322.  
<https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14077>

2. Паршин В.Д., Русаков М.А., Паршин В.В. Хирургия трахеопищеводного свища. М.: Альди-Принт, 2016, 263 с.  
3. Lambertz R, Hölscher AH, Bludau M, Leers JM, Gutschow C, Schröder W. Management of Tracheo- or Bronchoesophageal Fistula After Ivor-Lewis Esophagectomy. World J Surg. 2016;40(7):1680–

1687. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3470-9>

4. Татур А.А., Леонович С.И., Гончаров А.А., Пландовский А.В., Кардис В.И., Попов М.Н. и др. Радикальное хирургическое лечение приобретенных трахеопищеводных и бронхопищеводных свищей. Хирургия. Восточная Европа. 2012;3(3):145–146.

5. Паршин В.Д., Ручкин Д.В., Базаров Д.В., Вишневецкая Г.А., Левицкая Н.Н., Головинский С.В. Разобщение трахеального свища искусственного пищевода у больного после экстирпации пищевода по поводу плоскоклеточного рака. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2008;10:68–70.

6. Lindner K, Lübke L, Müller A-K, Palmes D, Senninger N, Hummel R. Potential risk factors and outcomes of fistulas between the upper intestinal tract and the airway following Ivor-Lewis esophagectomy. Dis Esophagus. 2017 Feb 1;30(3):1–8. <https://doi.org/10.1111/dote.12459>

7. Palmes D, Keschull L, Bahde R, Senninger N, Pascher A, Laukötter MG, et al. Management of Nonmalignant Tracheo- and Bronchoesophageal Fistula after Esophagectomy. Thorac Cardiovasc Surg. 2020 Mar 1. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700970>

8. Morita Y, Takase K, Ichikawa H, Yamada T, Sato A, Higano S, et al. Bronchial artery anatomy: preoperative 3D simulation with

multidetector CT. Radiology. 2010 Jun;255(3):934–943.

<https://doi.org/10.1148/radiol.10081220>

9. Wada T, Takeuchi H, Kawakubo H, Nakamura R, Oyama T, Takahashi T, et al. Clinical utility of preoperative evaluation of bronchial arteries by three-dimensional computed tomographic angiography for esophageal cancer surgery. Dis Esophagus. 2013 Aug;26(6):616–622. <https://doi.org/10.1111/dote.12012>

10. Balakrishnan A, Tapias L, Wright CD, Lanuti MX, Gaisert HA, Mathisen DJ, et al. Surgical Management of Post-Esophagectomy Tracheo-Bronchial-Esophageal Fistula. Ann Thorac Surg. 2018;106(6):1640–1646.

<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.06.076>

11. Rafeian S, Asadi Gharabaghi M. Tracheopleural fistula after thoracoscopic esophagectomy: novel therapeutic approach with pericardial and intercostal muscle flaps. J Surg Case Rep. 2018 Oct;2018(10):rjy277. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjy277>

12. Schweigert M, Dubecz A, Beron M, Muschweck H, Stein HJ. Management of anastomotic leakage-induced tracheobronchial fistula following oesophagectomy: the role of endoscopic stent insertion. Eur J Cardiothorac Surg. 2012 May;41(5):e74–80. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezr328>

## References

1. Chepurnoi GI, Chepurnoi MG. Transsternal access in the surgical treatment of congenital isolated tracheoesophageal fistula. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2019;14(2):320–322. (In Russian). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14077>

2. Parshin VD, Rusakov MA, Parshin VV. Tracheoesophageal fistula surgery. Moscow: “Aldi-Print” Publ., 2016, 263 p. (In Russian).

3. Lambertz R, Hölscher AH, Bludau M, Leers JM, Gutschow C, Schröder W. Management of Tracheo- or Bronchoesophageal Fistula After Ivor-Lewis Esophagectomy. World J Surg. 2016;40(7):1680–1687.

<https://doi.org/10.1007/s00268-016-3470-9>

4. Tatur AA, Leonovich SI, Goncharov AA, Plandovskij AV, Kardis VI, Popov MN, et al. Radical surgical treatment of acquired tracheoesophageal and bronchoesophageal fistulas. Surgery. Eastern Europe. 2012;3(3):145–146. (In Russian).

5. Parshin VD, Ruchkin DV, Bazarov DV, Vishnevskaya GA, Levitskaya NN, Golovinskii SV. Dissociation of a tracheal fistula of an artificial esophagus in a patient after extirpation of the esophagus for squamous cell carcinoma. Hirurgiya. Surgery. Journal named after N.A.Pirogov. 2008;10:68–70. (In Russian).

6. Lindner K, Lübke L, Müller A-K, Palmes D, Senninger N, Hummel R. Potential risk factors and outcomes of fistulas between the upper intestinal tract and the airway following Ivor-Lewis esophagectomy. Dis Esophagus. 2017 Feb 1;30(3):1–8.

<https://doi.org/10.1111/dote.12459>

7. Palmes D, Keschull L, Bahde R, Senninger N, Pascher A,

Laukötter MG, et al. Management of Nonmalignant Tracheo- and Bronchoesophageal Fistula after Esophagectomy. Thorac Cardiovasc Surg. 2020 Mar 1. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700970>

8. Morita Y, Takase K, Ichikawa H, Yamada T, Sato A, Higano S, et al. Bronchial artery anatomy: preoperative 3D simulation with multidetector CT. Radiology. 2010 Jun;255(3):934–943.

<https://doi.org/10.1148/radiol.10081220>

9. Wada T, Takeuchi H, Kawakubo H, Nakamura R, Oyama T, Takahashi T, et al. Clinical utility of preoperative evaluation of bronchial arteries by three-dimensional computed tomographic angiography for esophageal cancer surgery. Dis Esophagus. 2013 Aug;26(6):616–622. <https://doi.org/10.1111/dote.12012>

10. Balakrishnan A, Tapias L, Wright CD, Lanuti MX, Gaisert HA, Mathisen DJ, et al. Surgical Management of Post-Esophagectomy Tracheo-Bronchial-Esophageal Fistula. Ann Thorac Surg. 2018;106(6):1640–1646.

<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.06.076>

11. Rafeian S, Asadi Gharabaghi M. Tracheopleural fistula after thoracoscopic esophagectomy: novel therapeutic approach with pericardial and intercostal muscle flaps. J Surg Case Rep. 2018 Oct;2018(10):rjy277. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjy277>

12. Schweigert M, Dubecz A, Beron M, Muschweck H, Stein HJ. Management of anastomotic leakage-induced tracheobronchial fistula following oesophagectomy: the role of endoscopic stent insertion. Eur J Cardiothorac Surg. 2012 May;41(5):e74–80. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezr328>

**Информация об авторах:**

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

Побединцева Юлия Анатольевна – заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», г. Кострома, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1517-6829>

Филимонов Евгений Валентинович – заведующий отделением анестезиологии и реанимации ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», г. Кострома, Российская Федерация. SPIN: 6996-3710, AuthorID: 1030356

Ильин Артем Александрович – врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения №1 ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», г. Кострома, Российская Федерация.

Колотилев Юрий Александрович – врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения №1 ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», г. Кострома, Российская Федерация.

Яблоков Игорь Николаевич – заведующий отделением эндоскопии ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», г. Кострома, Российская Федерация. SPIN: 6562-9916, AuthorID: 732283

Червогородский Игорь Владимирович – врач отделения эндоскопии ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», г. Кострома, Российская Федерация.

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

**Information about authors:**

Egor A. Kruglov\* – head of the oncological Department of surgical management methods No. 1 Kostroma cancer clinic, Kostroma, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6709-1395>, SPIN: 1357-3009, AuthorID: 834074

Yulia A. Pobedinseva – Deputy chief physician of anesthesiology and reanimation Kostroma cancer clinic, Kostroma, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1517-6829>

Evgenii V. Filimonov – head of the anesthesiology and reanimation department Kostroma cancer clinic, Kostroma, Russian Federation. SPIN: 6996-3710, AuthorID: 1030356

Artem A. Ilin – the oncologist of the oncological Department of surgical management methods No. 1 Kostroma cancer clinic, Kostroma, Russian Federation.

Yurii A. Kolotilov – the oncologist of the oncological department of surgical management methods No. 1 Kostroma cancer clinic, Kostroma, Russian Federation.

Igor N. Yablokov – head of the endoscopy department Kostroma cancer clinic, Kostroma, Russian Federation. SPIN: 6562-9916, AuthorID: 732283

Igor V. Chervonogorodskij – physician of the endoscopy department Kostroma cancer clinic, Kostroma, Russian Federation.

Vladimir M. Unguryan – Cand. Sci. (Med.), chief physician Kostroma cancer clinic, Kostroma, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2094-0596>, SPIN: 7319-5814, AuthorID: 847582



## О ЗАТРУДНЕНИЯХ В ЭКСПЕРТИЗЕ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ЦИСТЭКТОМИИ

К.Н.Мовчан<sup>1,2</sup>, К.Е.Чернов<sup>1\*</sup>, Б.С.Артюшин<sup>1</sup>, А.В.Жарков<sup>1</sup>, А.Ю.Чернова<sup>2</sup>

1. СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», 198095, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Шкапина, д. 40
2. ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова», 191015, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

### Резюме

Цистэктомия, как вид хирургического лечения, проводится при разных заболеваниях мочевого пузыря. Чаще всего — при злокачественных опухолях, а также при доброкачественных патологических состояниях. Осложнения в послеоперационном периоде у больных, подвергшихся цистэктомии, в основном обуславливаются необходимостью обеспечения адекватной деривации мочи. Один из вариантов решения этой проблемы — осуществление илеоцистопластики, что, в свою очередь сопряжено с выполнением технически непростых и масштабных манипуляций во время операции. Успешное предупреждение тяжелых осложнений цистэктомии (либо их устранение), вероятно, возможно лишь в тех многопрофильных медицинских организациях, в которых оказание медицинской помощи больным онкоурологического профиля представляет собой повседневную программированную деятельность. Специалистам амбулаторного звена медицинского обеспечения населения отводится особая роль в маршрутизации больных заболеваниями мочевого пузыря, а не только их формальное направление и доставка в многопрофильные, а не специализированные лечебно-профилактические учреждения в неотложном режиме с «дежурными» синдромальными диагнозами типа «почечная колика или макрогематурия». В настоящее время в Санкт-Петербурге созданы все условия для сосредоточения пациентов с тяжелыми заболеваниями мочевого пузыря в ряде специализированных медицинских организаций, в которых ежегодно планомерно выполняется большое количество операций цистэктомией с кишечной пластикой, что позволяет с высокой вероятностью гарантировать обеспечение благоприятного клинического исхода, не дискредитируя метод редкостью его осуществления.

### Ключевые слова:

цистэктомия, интерстициальный цистит, микроцист, опухоли мочевого пузыря, качество оказания медицинской помощи, послеоперационные осложнения.

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Мовчан К.Н., Чернов К.Е., Артюшин Б.С., Жарков А.В., Чернова А.Ю. О затруднениях в экспертизе качества оказания медицинской помощи при осложненном течении послеоперационного периода после выполнения цистэктомии. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(4): 164-174. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-13>

### Для корреспонденции

Чернов Кирилл Евгеньевич – к.м.н., врач-эксперт СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Адрес: 198095, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Шкапина, д. 40

E-mail: [chernov\\_ke@mail.ru](mailto:chernov_ke@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9150-1473>

SPIN: 6469-1894, AuthorID: 1025611

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

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

Получено 05.08.2020, Рецензия (1) 21.09.2020, Рецензия (2) 09.10.2020, Принята к печати 21.12.2020

## ABOUT DIFFICULTIES IN THE EXAMINATION OF THE QUALITY OF MEDICAL CARE IN THE COMPLICATED COURSE OF THE POSTOPERATIVE PERIOD AFTER CYSTECTOMY

K.N.Movchan<sup>1,2</sup>, K.E.Chernov<sup>1\*</sup>, B.S.Artyushin<sup>1</sup>, A.V.Zharkov<sup>1</sup>, A.Yu.Chernova<sup>2</sup>

1. Medical Information and Analytical Center,  
40 Shkapina str., Saint Petersburg, 198095, Russian Federation
2. North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov,  
41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg 191015, Russian Federation

### Abstract

Cystectomy, as a type of surgical treatment, is performed for various diseases of the bladder. Most often — with malignant tumors, as well as with benign pathological conditions. Complications in the postoperative period in patients undergoing cystectomy are mainly caused by the need to ensure adequate urine derivation. One of the options for solving this problem is the implementation of ileocystoplasty, which, in turn, is associated with the performance of technically difficult and large-scale manipulations during the operation. Successful prevention of severe complications of cystectomy (or their elimination) is probably possible only in those multidisciplinary medical organizations in which the provision of medical care to patients with urological oncology is a daily programmed activity. Outpatient health care specialists play a special role in routing patients with bladder diseases, and not only their formal referral and delivery to multidisciplinary medical and prophylactic institutions in an emergency mode with “on-duty” syndromic diagnoses such as “renal colic or hematuria”. At present, in St. Petersburg, all conditions have been created for the concentration of patients with severe diseases of the bladder in a number of specialized medical organizations, in which a large number of cystectomies with intestinal plastic are routinely performed annually, which makes it possible with a high probability to guarantee a favorable clinical outcome without discrediting method of the rarity of its implementation.

### Keywords:

cystectomy, interstitial cystitis, microcysts, bladder tumors, quality of care, postoperative complications.

### For citation

Movchan K.N., Chernov K.E., Artyushin B.S., Zharkov A.V., Chernova A.Yu. About difficulties in the examination of the quality of medical care in the complicated course of the postoperative period after cystectomy. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(4): 164-174. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-13>

### For correspondence

Kirill E. Chernov – Cand. Sci. (Med.), expert physician Medical Information and Analytical Center, Saint Petersburg, Russian Federation.  
Address: 40 Shkapina str., Saint Petersburg, 198095, Russian Federation  
E-mail: [chernov\\_ke@mail.ru](mailto:chernov_ke@mail.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9150-1473>  
SPIN: 6469-1894, AuthorID: 1025611

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

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

## ВВЕДЕНИЕ

Цистэктомия (ЦЭ) с формированием мочевого резервуара из сегмента кишки — сложная операция, сопряжена с реконструкцией анатомических пространств малого таза. Она показана больным раком мочевого пузыря (РМочП) в случаях мышечноинвазивных форм заболевания, мультифокальном поражении низкодифференцированными уротелиальными опухолями, а также при сформированном микроцистисе [1, 2]. Тактика ведения пациентов, подвергшихся ЦЭ, в разных медицинских организациях (МО) отличается в зависимости от опыта хирурга и оснащенности клиники. Высокая частота послеоперационных осложнений, позволяет считать, что единый подход к оказанию медицинской помощи (МП) больным, перенесшим ЦЭ, пока еще окончательно не сформулирован [1, 3–5]. В послеоперационном ведении больных, может упускаться время, столь необходимое для эффективного устранения осложнений заболеваний и хирургического вмешательства. Это, в свою очередь, приводит к снижению продолжительности жизни пациентов и снижению её качества. Прогноз в плане выживаемости больных при мышечноинвазивных формах РМочП почти в каждом втором случае оказывается неблагоприятным [1, 4, 5]. Однако, использование современных методик лечения больных способствует увеличению показателей выживаемости пациентов [2].

Проблемы в оказании МП больным, подвергшимся ЦЭ, сохраняются [6, 7]. Пациенты нередко не спешат обращаться за МП. В лучшем случае они заинтересованно ожидают приема урологов амбулаторно-поликлинических учреждений по месту жительства, либо экстренно доставляются в стационары, в штате которых, могут быть не предусмотрены должности онкоурологов [6, 7]. В таких стационарах лечение пациентов с РМочП ограничивается устранением болевого синдрома и макрогематурии с переводом больных в профильные МО для дальнейшего противоопухолевого лечения.

Сложности в ходе обследования и лечения больных микроцистисом (либо РМочП) предопределяют возможности ошибок оказания МП этим пациентам [8]. В связи с этим, оценка качества оказания МП (КМП) больным, перенесшим ЦЭ, составляет важный аспект организации управления лечебно-диагностическим процессом [6, 8]. В МО сохраняются сложности оценки КМП больным заболеваниями МочП, что демонстрируется на примере случая оказания МП пациенту, перенесшему ЦЭ в связи с микроцистисом в одном из многопрофильных лечебных учреждений Санкт-Петербурга.

## Описание клинического случая

Больной Т., 64 лет. 13.03.2016 г. доставлен в один из многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга с диагнозом: мочекаменная болезнь (МКБ), левосторонняя почечная колика. Предъявлял жалобы на боли в пояснице слева. Болен 15 лет. Ранее (на основании цистографии, цистоскопии и гистологического исследования) диагностирован интерстициальный цистит и микроцистис. Страдает также язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). В 2013 и в 2015 гг. проводилась гидравлическая дилатация мочевого пузыря — без существенного эффекта.

Объективно: температура тела 36,8 °С; общее состояние средней тяжести; сознание ясное; кожные покровы обычной окраски; пульс — 72 в мин., АД — 130/80 мм.рт.ст.; частота дыхательных движений (ЧДД) — 16 в мин.; язык влажный, без налета; живот мягкий, безболезненный; поколачивание по пояснице сопровождается болезненной реакцией слева; мочеиспускание учащено, болезненно; макрогематурии нет.

На обзорной рентгенограмме живота: тени конкрементов в проекции мочевых путей не определяются. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек: не увеличены, паренхима равномерная, конкрементов нет; чашечно-лоханочная система (ЧЛС) расширена: 1,2 см справа и 1,4 см слева; мочеточники обычны в диаметрах; мочевой пузырь не заполнен.

Показатели: клинического анализа крови: гемоглобин — 156 г/л; эритроциты —  $5,1 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты —  $8,7 \times 10^9$ /л; клинического анализа мочи: светло-желтая, прозрачная; удельный вес — 1,025; pH — 6,0; белок — нет; лейкоциты — 0–3 в поле зрения; эритроциты — 10–12 в поле зрения; биохимический анализ крови: глюкоза — 7,5 ммоль/л; креатинин — 103 мкмоль/л; билирубин — 5,2 мкмоль/л; белок — 81 г/л.

Госпитализирован в урологическое отделение с основным диагнозом: интерстициальный цистит, микроцистис; осложнение: левосторонняя почечная колика, хронический пиелонефрит. Проведено лечение: спазмоанальгетик, ципрофлоксацин (1000 мг), толтеродин (2мг). Боли в пояснице купировались. Данные внутривенной урографии от 16.03.2016 г.: выделительная функция почек сохранена; контуры почек четкие, ровные, ЧЛС не расширена; мочеточники без дилатации, прослеживаются фрагментарно; контуры мочевого пузыря четкие, ровные. Сохранилось учащенное мочеиспускание.

18.03.2016 г. повторно выполнено УЗИ мочевого пузыря: малого объема (75 мл); форма — обычная, стенки — уплотнены и утолщены; содержимое — анэхогенное, без патологических включений. Количество остаточной мочи — 4 мл. Учитывая удовлетворительное общее состояние больного, отсутствие болевого синдрома и лихорадки, достаточность ди-

уреза, переведен на амбулаторное лечение (соблюдение диеты, прием канефрона 14 дней, фитотерапия, толтеродин (2 мг) по месту жительства).

06.04.2016 г. пациент самостоятельно вновь обратился в приемное отделение стационара по месту проживания в связи с учащенным болезненным мочеиспусканием (до 15–20 раз в день), ноктурией (до 4–5 раз), иногда — с примесью крови. Госпитализирован.

07.04.2016 г. при цистоскопии отмечена выраженная инъецированность сосудов слизистой оболочки, кровоточащих при касании. Выполнена трансуретральная (ТУР) биопсия боковых стенок и шейки мочевого пузыря. Гемостаз. В полость мочевого пузыря установлен уретральный катетер Фоллея.

08.04.2016 г. катетер удалён, а пациент переведен на амбулаторное лечение. Принимал офлоксацин (400 мг) 14 дней.

24.04.2016 г. больной самостоятельно обратился в тот же стационар, в котором ранее оказывалась медицинская помощь, с жалобами на боли в животе и дизурию. В течение суток отмечал кровь в моче, общую слабость. По результатам УЗИ почек и мочевого пузыря: размеры лоханок: справа 2,4 см, слева — 1,8 см. Данные клинического и биохимического анализа крови — без патологии. Показатели клинического анализа мочи: цвет насыщенно жёлтый; удельный вес — 1020; pH — 0,75; белок — 0,25 г/л; лейкоциты — 3–4 в поле зрения; эритроциты — до 200. Констатировано: у больного отмечается макрогематурия на фоне микроцистиса. Госпитализирован. Назначены: спазмоанальгетик (100 мг), этамзилат натрия (250 мг), препараты калия и магния на физиологическом растворе внутривенно; омепразол (20 мг); биспролол (5 мг).

25.04.2016 г. — диагноз дополнен: макрогематурия; двусторонний гидроуретеронефроз; хронический пиелонефрит, латентная фаза; язвенная болезнь желудка и ДПК — в стадии ремиссии; ИБС; синусовая тахикардия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН II Ф.К.). Противовоспалительная, антибактериальная, спазмолитическая и гемостатическая терапия дополнена биспролол (5 мг), омепразол (20 мг), магния гидроксид+алгелдрат (400 мг+400 мг).

Сохранялось учащенное мочеиспускание. При уретроцистоскопии: мочеиспускательный канал проходим на всем протяжении, его слизистая оболочка бледно-розовая; в простатическом отделе уретры незначительно увеличенные аденоматозные узлы; наполнить мочевой пузырь удалось не более чем 30–40 мл; слизистая оболочка МочП гиперемирована, устья мочеточников отчетливо не визуализируются.

29.04.2016 г. при совместном осмотре ведущих специалистов Санкт-Петербурга консервативное лечение признано неэффективным. Принято решение о проведении ЦЭ.

04.05.2016 г. осуществлена ЦЭ с илеоцистопластикой по Studer. В послеоперационном периоде пребывал в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), кроме общепринятой интенсивной терапии пациенту парентерально вводились препараты калия и магния на физрастворе, амоксициллин+клавулоновая кислота (1000 мг), ранитидин (50 мг), кеторолак (100 мг), метоклопрамид (10 мг), этамзилат натрия (250 мг), менадион (20 мг). Осложнений не отмечено (по мочеточниковым интубаторам отделялось до 100 мл светлой мочи в час).

05.05.2016 г. в 11:40 больной переведен в урологическое отделение.

05.05.2016 г. в 23:15 пациент стал отмечать интенсивные боли в зоне послеоперационной раны. Живот оставался не вздутым, мягким. Перитонеальные симптомы не выявлены. Введен тримеперидин (20 мг).

06.05.2016 г. боли в области послеоперационной раны сохранялись. Живот: при пальпации — мягкий, перитонеальных симптомов нет. Послеоперационная рана без признаков воспаления. Боли не удавалось устранить ненаркотическими анальгетиками, в связи с чем введен тримеперидин (20 мг).

07.05.2016 г. беспокоили боли в животе, купируемые введением анельгетика.

10.05.2016 г. (6-е сутки после ЦЭ): общее состояние средней тяжести. Живот мягкий. отошли газы, состоялся стул (без особенностей). Диурез — около 2,5 литров. При ретроградной пиелографии: мочеточники контрастированы в нижней трети, фрагмент подвздошной кишки справа. Зоны анастомозов проходимы. Затеков контрастного вещества нет.

12.05.2016 г. больной (по неосторожности) удалил катетер Фоллея и оба интубатора. Уретральный катетер восстановлен. Однако, констатировано подтекание мочи по дренажам, расположенным в брюшинном пространстве. Мочевой резервуар промыт.

13.05.2016 г.: больного беспокоят периодические боли в животе; общее состояние — средней тяжести; пульс 74 в мин.; живот не вздут, безболезненный, перитонеальных симптомов нет; по дренажам из брюшинного пространства — до 250 мл жидкости соломенного цвета. Осуществлялись перевязки, промывание мочевого резервуара.

17.05.2016 г. на 13-е сутки после ЦЭ при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости (ОБП) и малого таза с обеих сторон выявлена пиелокаликоектазия. Заподозрено смещение баллона катетера Фоллея в паравезикальную жировую клетчатку, затек на этом уровне контрастного вещества.

19.05.2016 г. на серии внутривенных урограмм: функция обеих почек сохранена; пиэлоэктазии с обеих сторон; мочеточники гипотоничны; резервуар наполнен слабо.

20.05.2016 г. решено осуществить ревизию и дренировании малого таза: в области шейки МочП по

передней поверхности выявлена несостоятельность швов протяженностью 2 см; паравезикальная клетчатка имbibирована мочой; вскрыто и дренировано паравезикальное пространство; дефект ушит; ревизия илеокондуита, сформирована резервуаростома. В послеоперационном периоде состояние пациента оставалось стабильным: диурез — до 2,2 литров, повязки незначительно промокали в области резервуаростомы; по дренажам из паравезикальной клетчатки — 100–250 мл. жидкости; перистальтика выслушивалась отчетливо; стул — регулярный, оформленный.

01.06.2016 г. обращено внимание на отечность мягких тканей левой нижней конечности с болью. Данных за неврологическую патологию не выявлено. Заподозрен илеофemorальный флeботромбоз слева. Назначения дополнены: гепарин натрия (25 000 ME), дабигатран этексилат (150 мг), диклофенак (50 мг), бинтование левой нижней конечности эластичными лентами. Через несколько дней лечения состояние улучшилось до удовлетворительного, 08.06.2016 г. переведен на амбулаторное лечение по месту жительства.

09.06.2016 г. отмечено повышение температуры тела и подтекание мочи из дефекта длиной 2,5 см операционной раны. При введении жидкости через уретральный катетер отмечено ее подтекание через дефект в раневом рубце, констатировано наличие мочевого свища, несостоятельность швов илеокондуита. Госпитализирован.

10.06.2016 г. на консилиуме ведущих урологов города констатировано, что на фоне обильного подтекания мочи через формирующуюся илеокутанеостому по уретральному катетеру отделяется 700 мл мочи. Необходимо осуществлять целенаправленный контроль эффективности и состоятельности мочевых дренажей. 12.06.2016 г. привлекло внимание неадекватное функционирование резервуаростомы, обильное промокание повязки мочой, повышение температуры тела до 37,6°C. Вскрыто и дренировано паравезикальное пространство, сформирована резервуаростома, перкутанная нефростомия с двух сторон (с целью отведения мочи).

14–18.06.2016 г. после выявления несостоятельности илеокондуита и мочевого свища состояние больного оставалось стабильным (удовлетворительным), живот мягкий, не вздут. По уретральному катетеру за сутки 500 мл мочи со слизью, по резервуаростоме — 600 мл. Дополнений к проводимому лечению не потребовалось.

19.06.2016 г. резко возникла интенсивная боль за грудиной, одышка, затрудненное дыхание. АД — 85/60 мм.рт.ст. На ЭКГ: ритм — синусовый. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Отдельные желудочковые экстрасистолы (ЖЭС). Переведен в ОРИТ.

На фоне тяжелого общего состояния констатировано, что живот не вздут, при пальпации мягкий, малоблез-

ненный, симптомов раздражения брюшины нет. На рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) — легкие расправлены, однако при обзорной рентгенографии ОБП — свободный газ под правым куполом диафрагмы. Диагностически больной оказался неясным. Выполнены контрольные рентгенограмма ОГК и фиброгастродуоденоскопия (ФГДС): эритематозная гастропатия. Осуществлялось симптоматическое лечение. 20.06.2016 г. показатели функций витальных органов стабилизированы. Переведен в профильное отделение.

22.06.16 г. сохранялось подтекание мочи из раны. Вскрыто и дренировано паравезикальное пространство, перевязаны мочеточники. Ушит мочевого резервуар и иссечен илеоконduit в области свища с зашиванием дефекта. Резервуар сохранен в надежде на последующую реконструктивную хирургию. Послеоперационный период протекал относительно стабильно.

30.06.2016 г. больной стал отмечать боли в правом подреберье. Состояние пациента расценено как средней тяжести. Живот мягкий, не вздут, при пальпации болезненный в подвздошных областях, перитонеальных симптомов нет. В связи с сохраняющимися интенсивными болями в животе 30.06.2016 г. и 01.07.2016 г. пациенту вводился тримеперидин (20 мг).

03.07.2016 г. по данным рентгенографии ОГК выявлены очаговые инфильтративные изменения в нижней доле левого легкого, а при УЗИ ОБП — признаки острого холецистита и диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Констатировано тяжелое общее состояние. Пульс 90 в мин; живот не вздут, мягкий, при пальпации умеренно болезненный в правом подреберье; симптомов раздражения брюшины не определяется. Учитывая тяжесть состояния больного, отсутствие признаков холелитиаза при УЗИ и данных за перитонит, принято решение продолжить консервативное лечение. Параметры клинического анализа крови от 03.07.2016 г.: гемоглобин — 70 г/л, эритроциты —  $2,4 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты —  $18,5 \times 10^9/л$ ; коагулограмма: ПТИ — 58%, МНО — 1,39.

03.07.2016 г. и 04.07.2016 г. представление о больном и тактике оказания ему МП оставалось прежним. 04.07.16 г. особо констатировано, что боли в правом подреберье сохраняются. По клиническим данным и результатам УЗИ у больного не исключается острый холецистит. В связи с чем выполнена верхнесрединная лапаротомия. При ревизии в правом подреберье и в малом тазу выявлен мутный выпот. Желчный пузырь — в инфильтрате. Выполнены холецистэктомия и дренирование брюшной полости. После операции с учетом тяжелого состояния больного лечение продолжено в условиях ОРИТ.

07.07.2016 г. по стабилизации состояния переведен в профильное отделение. Продолжена комплексная терапия, зондовое питание.

09.07.2016 г. при дефекации в кале обнаружена мелена. Экстренно осмотрен дежурным хирургом. Состояние тяжелое. Беспокоит слабость. Пульс 96 в мин., АД — 100/60 мм.рт.ст. По результатам ФГДС верифицирована язва верхней трети желудка с признаками состоявшегося кровотечения. Клинический анализ крови: гемоглобин — 54 г/л, эритроциты —  $1,95 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты —  $8,45 \times 10^9/л$ . Переведен в ОРИТ. Данные повторного клинического анализа крови: гемоглобин- 30 г/л; эритроциты —  $1,07 \times 10^{12}/л$ ; лейкоциты —  $10,3 \times 10^9/л$ . Установлен желудочный зонд. Проводилась гемостатическая, противоязвенная, антибактериальная и метаболическая терапия. Перелиты три дозы эритроцитарной взвеси и три дозы СЗП.

При контрольной ФГДС (10.07.2016 г.): в верхней трети желудка по большой кривизне острая язва до 7 мм., с наложением фибрина и гематина. Forrest II с. Данные коагулограммы: ПТИ — 31%, МНО — 2,19, АПТВ — 47,5. Проводилось консервативное лечение — рецидива кровотечения не было.

11.07.2016 г. во время осмотра пациента его состояние расценено как тяжелое. Показатели гемодинамики стабильные. В легких — дыхание жесткое, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Нефростома справа не функционирует, по нефростоме слева поступает светло-желтая моча, по уретральному катетеру — светлая моча. Выполнена замена нефростомы слева. 12.07.2016 г. состояние тяжелое, стабильное. Данных за рецидив желудочно-кишечного кровотечения нет. Переведен в урологическое отделение.

С 13.07.2016 г. по 28.07.2019 г. осуществлялось динамическое наблюдение и консервативное лечение. Состояние больного улучшилось. Данных за рецидив кровотечения не было. Показатели анализов крови стабилизировались. В удовлетворительном состоянии 29.07.2016 г. пациент выписан на амбулаторное лечение без признаков подтекания мочи из раны.

01.08.2016 г. больной доставлен в приемное отделение стационара по месту предыдущего лечения в связи с болями в животе. Результаты специальных исследований: рентгенография ОГК: единичный нечеткий тонкокишечный уровень жидкости на доступном участке исследования; высокое стояние купола диафрагмы справа; инфильтративных изменений в легких не определяется; корни не расширены, структурны; сердце расширено влево; выпот в правом синусе; аорта уплотнена; клинический анализ крови: гемоглобин — 71 г/л; эритроциты —  $2,6 \times 10^{12}/л$ ; лейкоциты —  $13,7 \times 10^9/л$ ; биохимический анализ крови: глюкоза — 5,8 ммоль/л.; креатинин — 112 мкмоль/л.; белок — 63 г/л; УЗИ брюшной полости: в проекции мочевого пузыря округлое образование с анэхогенным содержимым. Умеренная пиелэктазия с двух сторон. Диффузные изменения паренхимы почек. Скопление жидкости под селезенкой.

По мере наблюдения отчетливая констатация эндогенной интоксикации. Данных за острую хирургическую патологию не отмечено. Проводилось динамическое наблюдение в ОРИТ по поводу хронического пиелонефрита (активная фаза); двусторонней нефростомии.

02.08.2016 г. выявлено, при рабочем диагнозе: хронический пиелонефрит, обострение, правосторонняя нижнедолевая пневмония; двусторонний плеврит; (состояние после цистэктомии и формирования ортотопического МочП из сегмента подвздошной кишки; гидроперитонеум, признаки пареза кишечника) нельзя было исключить перитонит. Затеки контрастного препарата за пределы мочевыделительной системы не обнаружены. Двусторонний гидроторакс, полисегментарная нижнедолевая пневмония справа.

03.08.2016 г. состояние больного тяжелое, возбужден. В связи с ухудшением состояния и неопределенностью со стороны живота — вздут, при пальпации резко болезненный, а также нарастанием явлений интоксикации (нарастает лейкоцитоз) выполнена эндоскопическая ревизия органов брюшной полости. Острой хирургической патологии не выявлено.

С 03.08.2016 г. на ИВЛ. Гемодинамика нестабильна. К терапии добавлены вазопрессоры. По данным анализов крови: анемия, гипопропротеинемия, показатель С-реактивного белка — 131,7 мг/л.

04.08.2016 г. состояние пациента крайне тяжелое, не контактен. Тяжесть состояния пациента обуславливалась эндогенной интоксикацией, синдромом полиорганной недостаточности. По данным рентгенографии ОГК — картина отека легких. Выполнена плевральная пункция справа в VI межреберье — эвакуировано 650 мл прозрачно-желтоватой жидкости (взята на бактериологический посев).

При Rx — исследовании ОГК: регресс отека легких; умеренное количество жидкости в левой плевральной полости. Осуществлена пункция левой плевральной полости — эвакуировано 1500 мл прозрачного экссудата желтого цвета. Состояние оставалось тяжелым, а гемодинамика — нестабильной. Температура тела — субфебрильная.

С 06.08.2016 г. тяжесть состояния объяснялась интоксикацией, белково-энергетической недостаточностью и сепсисом. Результаты рентгенографии: отек легких; двусторонняя нижнедолевая пневмония.

10.08.2016 г., МСКТ ОГК: по сравнению с данными от 02.08.2016 г. отмечается смешанная динамика: отрицательная (в виде увеличения объема гидроторакса, увеличения зон инфильтрации легких); положительная динамика (в виде нормализации размеров печени, уменьшения объема асцита). Под местной анестезией выполнено дренирование обеих плевральных полостей по Бюлау, эвакуировано 500 мл жидкости слева и 1500 мл справа. В связи с неэффективностью проводимого

лечения для исключения скопления мочи в области резервуара и предупреждения мочевого перитонита принято решение формировать двусторонние уретерокутанеостомы, что было выполнено в тот же день.

11.08.2016 г.: общее состояние — крайне тяжелое. Показатели гемодинамики — нестабильные (на вазопрессорной поддержке). Проводится ИВЛ. По данным рентгенографии ОГК: уменьшение инфильтрации в нижних долях обоих легких; корни расширены; уменьшение признаков венозного полнокровия в легких. Ввиду выявления в посевах мокроты *Klebsiella pneumoniae*, чувствительной к сульперазону и доксициклину, назначен сульперазон и доксициклин. Для эффективной санации трахео-бронхиального дерева и профилактики вторичных осложнений выполнена трахеостомия.

12.08.2016 г. общее состояние тяжелое. Сознание — сопор, в связи с двигательным возбуждением проводится седация. По дренажу из брюшной полости 100 мл отделяемого. Уретерокутанеостомы функционируют. УЗИ плевральных полостей: в обеих плевральных полостях определяется жидкость в значительном количестве (больше слева). ЭКГ — синусовая тахикардия 110 в мин. АД — 115/45 мм.рт.ст.. Тяжесть состояния больного обусловлена синдромом полиорганной недостаточности (СПОН), синдромом церебральной, респираторной и белково-энергетической недостаточности (БЭН). Данных за системную воспалительную реакцию (СВР) нет. Дополнений к проводимому лечению нет.

16.08.2016 г. при контрольной МСКТ ОБП (в сравнении с данными КТ от 10.08.2016 г.): состояние после дренирования обеих плевральных полостей; КТ-данных за наличие затеков контрастного препарата за пределы мочевого выделительной системы нет; мелкое отграниченное жидкостное скопление в забрюшинной клетчатке книзу от места выхода уретерокутанеостомы справа; двусторонняя полисегментарная пневмония — без существенной динамики; жидкости в брюшной полости и плевральных полостях не определяется.

У больного сохранялась субфебрильная температура.

18.08.2016 г. состояние без динамики. По рентгенологическим данным у больного сохраняются признаки двухсторонней пневмонии. Отмечается снижение лейкоцитоза и нарастание азотемии. Консультация клинического фармаколога: к проводимой терапии рекомендовано добавить назначение флуконазола 150 мг. Так как у больного констатирована БЭН по смешанному типу, рекомендовано искусственное питание через зонд: вода, нутрикомп, энтерофурил, хилак-форте, контроль копрограммы.

20.08–22.08.2016 г. ежедневно пациента осматривал хирург, реаниматолог. Состояние оставалось тяжелым, спонтанное дыхание оказалось неэффективным, проводилось ИВЛ. АД сохранялось на показателях

100/60–80/40 мм.рт.ст.. Тяжесть состояния связана с эндогенной интоксикацией, дыхательной недостаточностью и электролитными нарушениями. Данные клинического анализа крови от 21.08.2016 г.: гемоглобин — 81 г/л; эритроциты —  $3,06 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты —  $8,3 \times 10^9$ /л; тромбоциты —  $95 \times 10^9$ /л. При рентгенографии ОГК от 22.08.2016 г.: увеличение инфильтративных изменений в обоих легких. Признаки отека легких.

23.08.2016 г. констатировано крайне тяжелое состояние пациента. Показатели гемодинамики нестабильные. Проводилась инотропная поддержка (АД — 90/40 мм.рт.ст., пульс 100 в мин.), осуществлялась ИВЛ. Данные ЭКГ — синусовая тахикардия, очаговых изменений в сердце нет. В 21:45 клиническая смерть, реанимационные мероприятия оказались неэффективными, в 22:15 констатирована смерть больного.

Через 2 месяца после смерти пациента, представители его семьи обратились в административно-юридические инстанции, предъявив претензии к качеству оказанной МП. Случай рассмотрен на заседании Городской клинико-экспертной комиссии Санкт-Петербурга (СПбГорКЭК). При подготовке к заседанию экспертами осуществлено целенаправленное ознакомление с данными медицинской документации пациента. Оценка качества медицинской помощи осуществлялась по методике В. Ф. Чавпецова и соавт. (2007) [9].

## ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе данных об оказании МП больному, нельзя не отметить, что рассматриваемый клинический случай — весьма сложный. Прежде всего, патология мочевого пузыря, при которой оказывается необходимым удаление этого органа, сама по себе — сложная совокупность непростых заболеваний. Цистэктомия проводится и при доброкачественных патологических состояниях (интерстициальном цистите, туберкулезном, постлучевом микроцистите, мочеполювых свищах, неоперабельных посттравматических изменениях тазовых органов в комплексе и мочевого пузыря, в частности). Однако, чаще всего выполнение цистэктомии обуславливается раковым поражением органа. Трудность лечения больных в этих ситуациях заключается не только в онкологической природе заболевания, но еще и в том, что ЦЭ с илеоцистопластикой — технически одно из сложновыполнимых и обширных операций в урологии. Свидетельством определенной «избранности» ЦЭ является тот факт, что до настоящего времени наибольшим опытом удаления МочП в Санкт-Петербурге обладают специалисты лишь 3-х учреждений (ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова», СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», СПб ГБУЗ «Клиническая больница имени святителя Луки»). В базисных клини-

ках 4 ведущих кафедр урологии медицинских ВУЗов Санкт-Петербурга (Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. И. П. Павлова, Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и Северо-западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова) данная операция выполняется не часто. Тем не менее, к 2017 году в 3-х указанных выше медицинских организациях, подведомственных комитету по здравоохранению Санкт-Петербурга, накоплен опыт проведения почти 500 операций цистэктомии с илеопластикой. Число случаев осложнений данного хирургического вмешательства составляет 1/3 всех наблюдений при показателе летальности — 3,5%.

Организационно постановка на поток выполнения такого хирургического пособия как ЦЭ в условия многопрофильного стационара, круглосуточно оказывающего помощь в неотложном режиме с масштабным движением больных, вероятно, не имеет однозначного смысла. Как ни парадоксально, но в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга не предусмотрено развертывание штатных специализированных коек для обследования и лечения пациентов по профилю онкоурология. Цистэктомия чаще всего выполняется при раке мочевого пузыря, что имеет огромное значение для обретения опыта в организации проведения таких операций. Если хирург-уролог решает на осуществление такого хирургического вмешательства, то ему целесообразно осуществлять эту деятельность совместно с онкоурологами, обладающими достаточным опытом выполнения таких операций.

Представленное наблюдение эксклюзивно тем, что кроме технически непростого выполнения операции, последняя сопровождалась еще и рядом осложнений в раннем послеоперационном периоде. Несомненно, то, что при формировании после цистэктомии и илеопластики несостоятельности анастомозов и мочевого перитонита, патологическую цепь можно разорвать только одной относительно простой и не очень популярной операцией — уретерокутанеостомией. Только этот метод (с определенной долей гарантии) позволяет предотвращать подтекание мочи в брюшную полость и «оборвать» нарастание явлений мочевого перитонита. В рассматриваемом случае с целью сохранения мочевого резервуара выполнен ряд операций. Вероятно, формирование резервуаростомы только усилило подтекание мочи в брюшную полость, потому что операция проводилась на слабокровоснабжаемом, вторичноинфицированном органе в отличие от эпицистостомы, выполняемой при мочевом пузыре неподверженным изменениям.

В последующем пациенту была выполнена нефростомия. Однако, нельзя не учесть, что дренирование

ЧЛС почки посредством нефростомии не гарантирует прекращение оттока мочи по мочеточникам. Любое их сдавление, тромбирование сгустками — сопряжено с поступлением порции мочи по мочеточникам в дистальном направлении. Вероятно, в разбираемом случае уретерокутанеостомия выполнена с запозданием. В дальнейшем цепь осложнений ЦЭ происходила на фоне мочевого перитонита и уросепсиса.

Оказание МП больным раком МочП и интерстициальным циститом с истинным микроцистисом несколько различаются в плане особенностей ведения пациентов. При РмочП заболевание осложняется метастазированием, прорастанием опухоли в окружающие ткани, формированием гидроуретеронефроза, поражением лимфоузлов и т.д.. Все это утяжеляет течение заболевания и усложняет обследование и лечение пациентов. Если радикальная ЦЭ при РмочП сопровождается его удалением с семенными пузырьками, предстательной железой, то при интерстициальном цистите необходимости в столь расширенном вмешательстве нет. В недавнем прошлом, при микроцисте операция ограничивалась вскрытием МочП и илеоцистоанастомозом без всякой цистэктомии. Однако, выполнение операции в таком варианте не исключает дизурии. Стремление хирургов выполнить резекцию мочевого пузыря, объясняется желанием, по возможности, предупредить формирование уретерокишечных анастомозов, поскольку этот этап так же оказывается травматичной добавкой к операции и дополнительной возможностью развития её осложнений. В настоящее время научно обосновано, что во время ЦЭ нецелесообразно оставлять даже треугольник МочП, так как наличие остаточной части органа может обуславливать дизурические расстройства. В этом отношении уже доказано, что МочП у мужчин при ЦЭ необходимо удалять как минимум до предстательной железы, у женщин — до уретры, и пересаживать мочеточники в кишечный резервуар.

При проведении СПб ГорКЭКа Главными специалистами было отмечено, что в ходе оказания МП пациенту, в представленном наблюдении, допущены дефекты сбора информации, ведения медицинской документации, диагноза, лечения и преемственности. Эти погрешности в определенной мере обуславливали ухудшение состояния больного, способствовали развитию осложнений и предопределили длительность (46 дней) лечения с необходимостью устранения последствий дефектов. В свою очередь это также привело к неоптимальному использованию ресурсов мед.учреждения, в частности — перерасходу средств. Тактику оказания МП больному, вероятно, нельзя определить оптимальной, т.к. объем хирургического вмешательства в плане возможностей радикального лечения больного очевидно превышен.

После операции у больного последовательно развился ряд осложнений, что повлекло необходимость проведения серии дополнительных операций. Вероятно, ввиду тяжести состояния пациента, основное хирургическое вмешательство целесообразно было бы провести в несколько более простых (поэтому — менее рискованных) этапах, выполнив пациенту первым этапом цистэктомию с уретерокутанеостомией. Ретроспективно, анализ данных о возникших осложнениях и тяжести течения послеоперационного периода, подтверждает эти сомнения. Проведение многокомпонентного интенсивного лечения с участием многих специалистов и затратой значительных ресурсов позволило с трудом (в течение 45 дней) несколько стабилизировать состояние больного.

Что касается оценки КМП на этапе повторных госпитализаций, то, очевидно, что затянувшееся осложненное течение заболевания обуславливалось сохраняющимися последствиями дефектов в оказании МП на предыдущих этапах лечения (образования мочевых затеков) и дефектами текущих госпитализаций (формирование свища илеокондуита, сохраняющиеся мочевые затеки — и неадекватное функционирование резервуаростомы). Эти последствия ЦЭ обусловили необходимость двукратного проведения незапланированных хирургических вмешательств. Кроме того, болезненное состояние пациента (ситуационно) усугублялось острым деструктивным воспалением в желчном пузыре и эрозивно-язвенным желудочно-кишечным кровотечением.

При патологоанатомической оценке, морфологические изменения в МочП (резкое утолщение стенки мочевого пузыря за счет гипертрофии мышечного слоя и глубокой складчатости с резким уменьшением полости мочевого пузыря) соответствуют клиническому диагнозу (микроцистис). Признаки цистита минимальны. Нельзя не отметить, что морфологического обоснования диагноза сепсиса, отмечаемого в виде осложнения, нет, так как пневмония охарактеризована, как фибринозная, а в миокарде на фоне выраженного отека нет структурных подтверждений миокардита.

Трудно оспаривать то, что основной причиной смерти оказалась полиорганная недостаточность. В генезе пиелонефрита основное значение сыграл уретерогидронефроз, обусловленный микроцистисом и формированием нефростом. Несомненно, что в танатогенезе особое значение может быть отведено флегмонозному холециститу, развившемуся на фоне многочисленных хирургических вмешательств.

Вопросам адекватной маршрутизации больных заболеваниями урологического (онкоурологического) профиля в Санкт-Петербурге придается особое значение. Предоставление МП таким больным осуществляется в Федеральных клиниках и в ряде специали-

зированных городских стационаров. При сомнениях в диагнозе для консультации приглашаются специалисты. Подобная консультативная помощь должна оказываться не только на поздних этапах, но и на стадии планирования выполнения ЦЭ. Важное место в организации МП больным онкоурологического профиля должно отводиться специалистам поликлиники. Им отводится особая роль в маршрутизации больных, а не только их направление в экстренном порядке с дежурными диагнозами типа «почечная колика» или «макрогематурия».

Возможности успешного выполнения ЦЭ возрастают. В настоящее время есть условия концентрировать контингент пациентов с интерстициальным циститом в ряде СПб ЛПУ. В них ежегодно по поводу микроцистиса выполняются 18–20 операций. Многие стационары СПб оснащены, как минимум не хуже (а порой, лучше) Федеральных учреждений здравоохранения. Однако, для качественного выполнения ЦЭ с кишечной пластикой необходимы осознание смысла всех этапов этой операции и опыт в ее практическом выполнении.

В разбираемом клиническом наблюдении на основании экспертного анализа возникает мнение о том, что на разных этапах обследования пациента полностью выполнен объем диагностических мероприятий, а также усматривается неполное использование ресурсов здравоохранения. Цистэктомию не следует осуществлять вне специализированных центров, оснащенных необходимым оборудованием и укомплектованных по штату хирургами-урологами с соответствующим опытом в онкоурологии. В этом состоит главное условие снижения частоты послеоперационных осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение данных о представленном наблюдении в очередной раз позволяет продемонстрировать не только сложности лечения пациентов с заболеваниями урологического (онкоурологического) профиля, но и особые затруднения при оценке КМП этой категории больных. Организационные и технические проблемы, возникающие в процессе оказания медицинской помощи, необходимо устранять оперативно, в максимально короткие сроки, без угрозы здоровью находящихся на обследовании и лечении пациентов. При отсутствии в ЛПУ возможностей для осуществления лечебно-диагностических манипуляций организаторы здравоохранения вместе с клиницистами должны изыскивать резервы для незамедлительного направления больных в специализированные медицинские организации, в которых обследование и лечение может быть осуществлено гарантированно.

**Участие авторов:**

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

Чернов К.Е. – сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, подготовка статьи.

Артюшин Б.С. – сбор, анализ и интерпретация данных, оформление библиографии.

Жарков А.В. – техническое редактирование.

Чернова А.Ю. – обработка материала.

**Authors contribution:**

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

Chernov K. E. – data collection, analysis and interpretation, text writing, article preparation.

Artyushin B. S. – data collection, analysis and interpretation, bibliography design.

Zharkov A.V. – technical editing.

Chernova A. Yu. – processing of the material.

**Список литературы**

1. Fernandez- Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009 Nov;182(5):2195–203. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.07.016>
2. Stenzl, A. Bladder substitution. *Curr Opin Urol.* 1999 May;9(3):241–245. <https://doi.org/10.1097/00042307-199905000-00009>
3. Даренков С.П., Кривобородов Г.Г., Котов С.В., Дзитиев В.К., Проскоков А.А., Пинчук И.С. Осложнения радикальной цистэктомии с орто- и гетеротопической кишечной пластикой (обзор литературы). *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2013;(4):49–53.
4. Спицын И.М., Перепечай В.А., Коган М.И. Осложнения в хирургии гетеротопических мочевых резервуаров. *Уральский медицинский журнал.* 2017;(2 (146)):114–117.
5. May M, Fuhrer S, Braun K-P, Brookman-Amissah S, Richter W,

- Hoschke B, et al. Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients. *Int Braz J Urol.* 2007 Dec;33(6):764–773; discussion 774-776. <https://doi.org/10.1590/s1677-55382007000600004>
6. Российские клинические рекомендации. Урология. Под ред. Аляева Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкаря Д.Ю. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, 496 с.
7. Засухина Т.Н. и др. Основные итоги работы в сфере здравоохранения Санкт-Петербурга в 2017 году и основные задачи на 2018 год. СПб.: СПб ГБУЗ МИАЦ. 2018, 60 с.
8. Шевцов В.Д., Дмитриева О.А. К вопросу о врачебной ошибке как одному из видов дефектов медицинской помощи при хирургических вмешательствах. *Проблемы экспертизы в медицине.* 2007;7(3(27)):4–7.
9. Чавпецов В.Ф., Михайлов С.М., Карачевцева М.А. Автоматизированная технология экспертизы качества медицинской помощи: структура, результаты и перспективы применения. СПб: «КОПИ-Р», 2007, 65 с.

**References**

1. Fernandez- Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009 Nov;182(5):2195–203. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.07.016>
2. Stenzl, A. Bladder substitution. *Curr Opin Urol.* 1999 May;9(3):241–245. <https://doi.org/10.1097/00042307-199905000-00009>
3. Darenkov SP, Krivoborodov GG, Kotov SV, Dzitiev VK, Proskokov AA, Pinchuk IS. Postoperative complications of radical cystectomy with orthoand heterotopic intestinal plasticity (review). *Bulletin of the Russian state medical University.* 2013;(4):49–53. (In Russian).
4. Spitsin IM, Perepechay VA, Kogan MI. Complications in the surgery of heterotopic urinary reservoirs. *Ural Medical Journal.* 2017;(2 (146)):114-117. (In Russian).
5. May M, Fuhrer S, Braun K-P, Brookman-Amissah S, Richter W,

- Hoschke B, et al. Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients. *Int Braz J Urol.* 2007 Dec;33(6):764–773; discussion 774-776. <https://doi.org/10.1590/s1677-55382007000600004>
6. Russian clinical guidelines. *Urology.* Ed. by Alyaeva Yu.G., Glybochko P.V., Pushkary D.Yu. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2016, 496 p. (In Russian).
7. Zasukhina TN. et al. The main results of work in the healthcare sector in Saint Petersburg in 2017 and the main tasks for 2018. Saint Petersburg: SPb GBUZ MIAC. 2018, 60 p. (In Russian).
8. Shevtsov VD, Dmitrieva OA. On the issue of medical error as one of the types of defects in medical care during surgical interventions. *Problems of Expertise in Medicine.* 2007;7(3(27)):4–7. (In Russian).
9. Chavpetsov VF, Mikhailov SM, karachevtseva MA. Automated technology of medical care quality examination: structure, results and application prospects. Saint Petersburg: KOPI-R, 2007, 65 p. (In Russian).

**Информация об авторах:**

Мовчан Константин Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий сектором организации экспертизы качества медицинской помощи, СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, профессор кафедры хирургии им. Н.Д.Монастырского, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. SPIN: 5803-2682, AuthorID: 386648, Scopus Author ID: 7003932302

Чернов Кирилл Евгеньевич\* – к.м.н., врач-эксперт СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9150-1473>, SPIN: 6469-1894, AuthorID: 1025611

Артюшин Борис Сергеевич – к.м.н., врач-эксперт СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2734-1641>, SPIN: 5749-8921, AuthorID: 873386, ResearcherID: F-1622-2019, Scopus Author ID: 57208254349

Жарков Александр Владимирович – к.м.н., врач-эксперт СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Чернова Анна Юрьевна – соискатель кафедры хирургии им. Н.Д.Монастырского, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1181-1303>

#### Information about authors:

Konstantin N. Movchan – Dr. Sci. (Med.), professor, head of medical care quality expertise organization sector, Medical Information and Analytical Center, Saint Petersburg, Russian Federation, Professor of the surgery Department named after N. D. Monastyrsky, North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation. SPIN: 5803-2682, AuthorID: 386648, Scopus Author ID: 7003932302

Kirill E. Chernov\* – Cand. Sci. (Med.), expert physician Medical Information and Analytical Center, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9150-1473>, SPIN: 6469-1894, AuthorID: 1025611

Boris S. Artyushin – Cand. Sci. (Med.), expert physician Medical Information and Analytical Center, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2734-1641>, SPIN: 5749-8921, AuthorID: 873386, ResearcherID: F-1622-2019, Scopus Author ID: 57208254349

Aleksandr V. Zharkov – Cand. Sci. (Med.), expert physician Medical Information and Analytical Center, Saint Petersburg, Russian Federation.

Anna Yu. Chernova – candidate of the surgery Department named after N.D.Monastyrsky, North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1181-1303>



## ДИНАМИКА СМЕРТНОСТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ, РЕГИСТРИРУЕМЫХ В ХОДЕ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ: ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ДАННЫМ АРХАНГЕЛЬСКОГО ОБЛАСТНОГО КАНЦЕР-РЕГИСТРА

Л.Е.Валькова<sup>1\*</sup>, М.Л.Левит<sup>1,2</sup>, В.М.Мерабишвили<sup>3</sup>, А.Ю.Панкратьева<sup>2</sup>, М.В.Крупина<sup>1</sup>, Д.М.Дубовиченко<sup>1,2</sup>, А.В.Агаева<sup>2</sup>, А.Ю.Рыжов<sup>4</sup>, Е.Ф.Потехина<sup>2</sup>, М.Ю.Вальков<sup>1,2</sup>

1. ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 163000, Российская Федерация, г. Архангельск, Троицкий просп., д. 51
2. ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», 163045, Российская Федерация, г. Архангельск, пр. Обводный, д. 145, корп. 1
3. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197758, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68
4. Национальный институт рака, 03022, Украина, г. Киев, ул. Ломоносова, д. 33/43

### Резюме

**Цель исследования.** Провести анализ динамики смертности населения от злокачественных новообразований (ЗНО), выявляемых при реализации онкологического компонента диспансеризации отдельных групп взрослого населения (ДОГВН) по данным Архангельского областного канцер-регистра (АОКР) за период с 2006 по 2019 гг.

**Материалы и методы.** Из базы данных АОКР были извлечены анонимизированные данные больных ЗНО ободочной, прямой кишки, легкого, молочной железы, шейки, тела матки, яичников, предстательной железы, почки, подлежащими обследованию (скринингу) на первом этапе ДОГВН — индексные ЗНО (иЗНО). Сравнивали усредненные грубые и стандартизованные по возрасту (мировой стандарт ВОЗ 2001 г.) показатели смертности в периоды до (2006–2012 гг.) и после введения ДОГВН (2013–2019 гг.) во всей популяции, а также у мужчин и женщин и в возрастных группах 15–59 лет для мужского и 15–55 лет для женского населения («смертность в трудоспособном возрасте») и 30–69 лет («преждевременная смертность»). Проводили сегментированный анализ динамики показателей смертности. Интервенционное значение ДОГВН считали положительным в случае снижения линейного тренда смертности в период между 2013 и 2017 гг.

**Результаты.** Всего в анализ включено 33824 случая смерти. От иЗНО погибли 25106 (74,2%) больных, доля смертей от других причин варьировала от 14% при раке легкого до 83% при раке шейки матки и предстательной железы. Грубый показатель смертности после введения ДОГВН возрастал при всех иЗНО, за исключением рака шейки матки, стандартизованный по возрасту — при раке тела матки и простаты. При раке легкого зарегистрировано снижение стандартизованных по возрасту уровней смертности у мужчин с 64,7 до 60,3 на 100 000 населения и повышение 5,1 до 6,5 на 100 000 населения у женщин. Показатели «смертности в трудоспособном возрасте» были низкими при всех иЗНО, за исключением рака шейки матки и молочной железы и не различались между периодами; «преждевременная смертность» снизилась только при раке легкого у мужчин с 40,1 до 36,2 на 100 000 населения, при других иЗНО различий между периодами не выявлено. При сегментированном анализе значимых изменений трендов смертности не обнаружено.

**Заключение.** Снижения смертности при всех девяти иЗНО в период после введения ДОГВН не выявлено, что, вероятно, связано с ростом онкологической заболеваемости в этот период и недостаточностью времени последующего наблюдения. Положительные сдвиги после введения ДОГВН могут быть обнаружены при сравнительном анализе выживаемости, не подверженной влиянию вариаций заболеваемости.

### Ключевые слова:

диспансеризация отдельных групп взрослого населения, скрининг рака, ранняя диагностика рака, смертность, преждевременная смертность, сегментированный анализ.

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Валькова Л.Е., Левит М.Л., Мерабишвили В.М., Панкратьева А.Ю., Крупина М.В., Дубовиченко Д.М., Агаева А.В., Рыжов А.Ю., Потехина Е.Ф., Вальков М.Ю. Динамика смертности от злокачественных новообразований, регистрируемых в ходе диспансеризации отдельных групп взрослого населения: популяционное исследование по данным Архангельского областного канцер-регистра. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(4): 175–189. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-14>

### Для корреспонденции

Валькова Людмила Евгеньевна – ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация.  
Адрес: 163000, Российская Федерация, г. Архангельск, Троицкий просп., д. 51  
E-mail: ludmila1valkova@gmail.com, SPIN: 7044-1926, AuthorID: 723507, Scopus Author ID: 57196951564, ResearcherID: AAH-8508-2020

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

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

Получено 30.08.2020, Рецензия (1) 28.09.2020, Рецензия (2) 06.10.2020, Принята к печати 21.12.2020

## CANCER MORTALITY TRENDS AFTER IMPLEMENTATION OF THE NATIONAL PROGRAMME FOR DISPENSARIZATION OF CERTAIN GROUPS OF THE ADULT POPULATION: A POPULATION-BASED STUDY FROM ARKHANGELSK, NORTH-WESTERN RUSSIA

L.E.Valkova<sup>1\*</sup>, M.L.Levit<sup>1,2</sup>, V.M.Merabishvili<sup>3</sup>, A.Yu.Pankratieva<sup>2</sup>, M.V.Krupina<sup>1</sup>, D.M.Dubovichenko<sup>1,2</sup>, A.V.Agaeva<sup>2</sup>, A.Yu.Ryzhov<sup>4</sup>, E.F.Potekhina<sup>2</sup>, M.Yu.Valkov<sup>1,2</sup>

1. Northern State Medical University, 51 Troitsky ave., Arkhangelsk 163000, Russian Federation

2. Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital, 145/1 Obvodny canal pr., Arkhangelsk 163045, Russian Federation

3. N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., pos. Pesochnyi, Saint Petersburg 197758, Russian Federation

4. National Cancer Institute, 33/43 Lomonosov str., Kiev 03022, Ukraine

### Abstract

**Purpose of the study.** To conduct a comparative analysis of the mortality from malignant neoplasms (MNs) detected during the implementation of the oncological component of National Prevention Programme named Dispensarization of certain groups of the adult population (DCGAP) according to the data of the Arkhangelsk Regional Cancer Registry (ARCR) for the period from 2006 to 2019.

**Materials and methods.** Anonymous data about patients with malignant neoplasms of the colon, rectum, lung, breast, cervix, uterus, ovaries, prostate gland, kidney undergoing examination (screening) at the first stage of the DCGAP from 2006 to 2019 were extracted from the ARCR database. We compared the averaged crude and age-standardized (WHO world standard 2001) mortality rates in the periods before (2006–2012) and after the implementation of DCGAP (2013–2019) in the entire population, as well as in men and women and in age groups 15–59 years old for males and 15–55 years old for the female population ("mortality at working age") and 30–69 years old ("premature mortality"). A segmented analysis of the mortality rates was carried out. The interventional value of the DCGAP was positive in the case of a decrease in the linear trend in mortality between 2013 and 2017.

**Results.** A total of 33,824 deaths were included in the analysis. 25106 (74.2%) patients died from iMN, the proportion of deaths from other causes varied from 14% for lung cancer to 83% for cervical and prostate cancer. The crude mortality rate after the introduction of DCGAP increased for all iMNs, except for cervical cancer, while age standardized rate only for cancers of the uterus and prostate. In lung cancer, there was a decrease in age-standardized mortality rates for men from 64.7 to 60.3 per 100,000 population and an increase from 5.1 to 6.5 per 100,000 for women. Mortality rates "at working age" were low for all iMNs except for cervical and breast cancers and did not differ between periods; "premature mortality" decreased only in lung cancer in men from 40.1 to 36.2 per 100,000 population, with other iMNs differences between periods were not revealed. Segmented analysis revealed no significant changes in mortality trends. **Conclusion.** There was no decrease in mortality among all nine iMNs in the period after the introduction of DCGAP, which is probably due to increased incidence and insufficient follow-up for later period. A comparative analysis of survival is required.

### Keywords:

dispensarization of certain groups of the adult population, cancer screening, early diagnosis of cancer, mortality, premature mortality, segmented analysis.

### For citation

Valkova L.E., Levit M.L., Merabishvili V.M., Pankratieva A.Yu., Krupina M.V., Dubovichenko D.M., Agaeva A.V., Ryzhov A.Yu., Potekhina E.F., Valkov M.Yu. Cancer mortality trends after implementation of the National Programme for Dispensarization of certain groups of the adult population: a population-based study from Arkhangelsk, North-Western Russia. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2020; 7(4): 175-189. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-14>

### For correspondence

Lyudmila E. Valkova – assistant at the radiation diagnostics, radiation therapy and oncology department, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation.

Address: 51 Troitsky ave., Arkhangelsk 163000, Russian Federation

E-mail: [ludmila1valkova@gmail.com](mailto:ludmila1valkova@gmail.com), SPIN: 7044-1926, AuthorID: 723507, Scopus Author ID: 57196951564, ResearcherID: AAH-8508-2020

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

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

Received 30.08.2020, Review (1) 28.09.2020, Review (2) 06.10.2020, Accepted 21.12.2020

## ВВЕДЕНИЕ

Ключевыми целями национального проекта «Здравоохранение», разработанного по указу Президента Правительством Российской Федерации, наряду со снижением младенческой смертности и смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний, является снижение смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. В 2018 г. смертность от ЗНО занимала второе место (200,6 случаев на 100 000 населения) [2] следом за смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Ключевой целью проекта «Здравоохранение» является снижение смертности от онкологических заболеваний до 185 случаев на 100 000 населения к 2024 году [3]. При этом еще одной задачей, поставленной перед Правительством, является увеличение в 2024 году ожидаемой продолжительности жизни населения до 78 лет (в 2018 г. — 72,9 лет) [1, 3], что может привести к возрастанию доли пожилого населения и, вследствие этого, росту заболеваемости и смертности от ЗНО [4]. В 2018 г. в мире насчитывалось 18 стран, где стандартизованный по возрасту показатель смертности от ЗНО был на первом месте в структуре смертности, опередив смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Поэтому большое значение приобретают показатели смертности от ЗНО в отдельных возрастных группах, например, преждевременной смертности в возрасте от 30 до 70 лет, согласно определению ВОЗ. Преждевременная смертность от неинфекционных заболеваний, среди которых, наряду с сердечно-сосудистыми, респираторными заболеваниями и сахарным диабетом, находятся ЗНО, в России снижается, в 2013 г. составив 618,5 случаев на 100 000 населения, что, впрочем, более чем в два раза превышает этот показатель в странах ЕС [6]. В Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 года, обсуждавшейся на различных площадках в 2017–18 гг., в числе индикаторов эффективности борьбы с раком была также предложена смертность в трудоспособном возрасте от 15 до 55 и 60 лет для мужского и женского населения соответственно [7].

Одним из самых эффективных способов снижения смертности населения от ЗНО, показавшим себя во многих экономически развитых странах, является введение программ ранней диагностики и скрининга, позволяющих выявить рак в излечимых стадиях [8, 9]. Медицинские мероприятия, проводимые в рамках Национальной программы диспансеризации отдельных групп взрослого населения (ДОГВН), направлены на профилактику и раннее выявление (скрининг) хронических неинфекционных заболе-

ваний (состояний), являющихся ведущей причиной инвалидности и преждевременной смертности населения Российской Федерации, к числу которых относятся онкологические заболевания [10–13]. В рамках ДОГВН, в 2020 г. приостановленной в связи с эпидемией COVID-19 [14], для ранней диагностики/скрининга рака населению из возрастных групп риска проводят ряд диагностических тестов, при качественной организации способных работать как скрининг.

Смертность от ЗНО в РФ, как и в большинстве других стран, традиционно рассчитывается по данным государственной статистики (ф. № 5) на основе записей в свидетельствах о смерти. В то же время, популяционные раковые регистры, располагающие системой персонифицированных электронных записей о ЗНО с момента первичной диагностики до смерти, эффективно используются для эпидемиологической оценки распространенности рака [15]. При условии своевременного и полного доступа к записям о смерти больных, на основе регистра возможна также оценка смертности и выживаемости. За более чем 20-летний период своего существования Архангельский областной канцер-регистр (АОКР), неоднократно успешно проходил внешний аудит, является участником крупных международных программ «Рак на пяти континентах», CONCORD [16, 17]. Верифицированная база данных АОКР насчитывает более 100 000 записей, проверенных на полноту и непротиворечивость, это позволяет проводить на ее основе качественные эпидемиологические анализы.

В ранее проведенном популяционном исследовании по данным АОКР при большинстве ЗНО, диагностируемых на первом этапе ДОГВН, было выявлено увеличение числа новых случаев, грубых и стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости и доли случаев, подлежащих скринингу ЗНО в I стадии в период после введения ДОГВН, однако значимое изменение трендов заболеваемости и доли I стадии произошло только при раке молочной железы, предстательной железы и почки. По результатам этого анализа сделан вывод о необходимости популяционного анализа смертности для оценки эффективности ДОГВН в роли скрининга [18].

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ динамики смертности населения от ЗНО, выявляемых при реализации онкологического компонента ДОГВН по данным АОКР за период с 2006 по 2019 гг..

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполняется в рамках государственного задания МЗ РФ № 056–00121–18–00 на 2018–2020 гг., на его проведение получено разрешение комитета по этике Северного государствен-

ного медицинского университета (г. Архангельск) № 04/05–16 от 24.05.2016 г..

Для расчета смертности из базы данных АОКР были в полном объеме извлечены анонимизированные записи обо всех больных, умерших от ЗНО ободочной кишки (код топографии Международной классификации болезней для онкологии (МКБО-3) (C18), ректосигмоидного соединения и прямой кишки (C19–20), рака трахеи, бронхов и легкого (C33, C34), молочной железы (C50), шейки матки (C53), тела матки (C54), яичников (C56, C57), предстательной железы (C61), почки (C64), обозначенных в программе ДОГВН, как подлежащие скринингу с 2006 по 2019 годы (индексные ЗНО, ИЗНО). По отдельным ИЗНО сформированы файлы, каждый из них содержал переменные со сведениями о поле, дате рождения, дате и причине смерти, топографии и гистологическом типе опухоли. Характеристика видов и условий скрининга в рамках первого этапа диспансеризации согласно четырем регламентирующим ее приказам [10–13], а также перечень методов ранней диагностики ИЗНО, были представлены ранее [18]. Как и при анализе заболеваемости, в анализ смертности в связи с недостаточным для оценки трендов периодом наблюдения мы не включили ЗНО полости рта, кожи, щитовидной железы, лимфом, пищевода, желудка, на раннюю диагностику которых в приказе МЗ РФ № 124н от 13.03.2019 г. дополнительно введены новые диагностические процедуры [13].

Архангельский областной канцер-регистр располагает возможностью своевременного получения сведений о смерти зарегистрированных в нем больных. Сверка данных регистра с базой данных умерших от всех причин, предоставляемой областным медицинским информационным аналитическим центром, проводится ежемесячно. Данные о численности и возрастном составе населения по календарным годам с 2006 по 2019 гг. были получены из Архангельского отделения Росстата. База данных по каждому ИЗНО имела глубину инцидентности, как минимум, с 2000 г., когда в АОКР была впервые обеспечена близкая к 100% полнота данных [16].

*Гипотеза исследования.* Мы предположили, что с внедрением ДОГВН смертность от ЗНО, подлежащих скринингу на первом ее этапе, должна снизиться за счет ранее выявленного перераспределения стадийного распределения в пользу потенциально излечимых ранних стадий.

*Индикаторы и методы оценки.* На основе индивидуальных данных АОКР рассчитывали ежегодные точечные значения грубых и стандартизованных по возрасту показателей смертности с разбивкой по полу 1) для всех больных с диагнозом индексного

ЗНО вне зависимости от причины смерти, 2) только среди больных, у которых ИЗНО было указано в качестве причины смерти (по методике Росстата) [2]; 3) также рассчитывали преждевременную смертность по методике ВОЗ для возрастных групп 30–69 лет и смертность в трудоспособном возрасте для возрастных групп 15–59 лет для мужского и 15–55 лет для женского населения. Стандартизация по возрасту проводилась прямым методом с использованием Мирового стандарта ВОЗ 2001 г. [19]. Сравнивали значения и динамику выбранных показателей в периоды 2006–2012 и 2013–2019 гг., то есть до и после введения ДОГВН.

Для оценки изолированного влияния ДОГВН на избранные показатели смертности применяли сегментированный анализ с помощью программы Joinpoint Regression Program Version 4.7.0.0, NCI, USA [20]. Этот математический инструмент позволяет выявить линейные тренды, оценить их статистическую значимость и выявить временные точки их смены (joinpoints), что дает возможность связать последние с изменениями в практике регистрации и диагностики заболевания.

Методом пермутации Монте-Карло программа выбирает наименьшее количество точек соединения трендов для создания наиболее стабильной модели. Таким образом, в окончательной модели каждую из joinpoint и соответствующие изменения в трендах можно интерпретировать как значимые. Предельным количеством точек смены трендов для сегментированного анализа было установлено три. Интервенционное значение ДОГВН считали положительным в случае обнаружения изменения линейного тренда смертности в период между 2014 и 2017 гг. Различия между временными периодами с различными линейными трендами считали статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в анализ включено 33824 случая смерти зарегистрированных в базе данных АКОД больных девятью ИЗНО, произошедшими в период с 2006 по 2019 гг. У 21106 (74,2%) из них в качестве причины смерти было указано ИЗНО. Сравнение усредненных грубых и стандартизованных по возрасту показателей смертности между периодами до и после введения ДОГВН представлено в табл. 1.

Доля погибших от ЗНО среди всех умерших в 2006–2019 г. варьировала от 87,4% при раке легкого до 54,5–55,1% при раке тела, шейки матки и предстательной железы. При сравнении показателей смертности, рассчитанных по методике Росстата, установлено, что в период после введения ДОГВН

**Таблица 1. Смертность населения Архангельской области от индексных ЗНО в периоды 2006-2012 и 2013-2019 гг. (показатель на 100 тыс. населения)****Table 1. Mortality of the population of the Arkhangelsk region from index MN in the 2006-2012 and 2013-2019 (indicator per 100 thousand population)**

Код ЗНО по МКБ 10 / MN code for ICD 10	N	% умерших от ЗНО / mortality from MN%	Грубый показатель, оба пола / Rough indicator, both sexes		Мировой стандарт, оба пола / World standard, both genders		Мировой стандарт, мужчины / World standard, male		Мировой стандарт, женщины / World standard, female	
			2006-2012	2013-2019	2006-2012	2013-2019	2006-2012	2013-2019	2006-2012	2013-2019
C18, все случаи смерти / C18, all mortality cases	5344		22,0	<b>27,9</b>	15,2	16,3	19,3	20,9	13,5	14,2
C18, смерть от C18 / C18, mortality cases of C18	4283	80,1	17,8	<b>21,0</b>	12,3	12,4	14,9	15,1	11,3	11,2
C19-20, все случаи смерти / C19-20, all mortality cases	3730		15,3	<b>19,2</b>	10,7	11,3	19,3	20,9	13,5	14,2
C19-20, смерть от C19-20 / C19-20, mortality cases of C19-20	2920	78,3	12,0	<b>14,4</b>	8,4	8,7	12,0	13,5	6,5	6,3
C33-34, все случаи смерти / C33-34, all mortality cases	10641		42,4	<b>48,9</b>	30,2	29,9	75,4	<b>69,5</b>	5,8	<b>7,7</b>
C33-34, смерть от C33-34 / C33-34, mortality cases of C33-34	9302	87,4	36,7	<b>42,4</b>	26,3	26,0	64,7	<b>60,3</b>	5,1	<b>6,5</b>
C50, все случаи смерти / C50, all mortality cases	4459		19,3	<b>23,5</b>	13,7	14,2	-	-	21,4	22,2
C50, смерть от C50 / C50, mortality cases of C50	2737	61,4	11,8	<b>12,9</b>	8,5	8,2	-	-	13,9	13,5
C53, все случаи смерти / C53, all mortality cases	1798		8,2	7,9	6,5	<b>5,3</b>	-	-	9,9	<b>8,9</b>
C53, смерть от C53 / C53, mortality cases of C53	980	54,5	4,0	4,3	3,3	3,2	-	-	5,7	5,9
C54, все случаи смерти / C54, all mortality cases	1484		6,0	<b>8,3</b>	4,2	<b>4,9</b>	-	-	6,2	7,3
C54, смерть от C54 / C54, mortality cases of C54	818	55,1	3,1	<b>4,4</b>	2,2	<b>2,7</b>	-	-	3,4	4,2
C56-57, все случаи смерти / C56-57, all mortality cases	1568		6,5	<b>7,8</b>	4,6	4,8	-	-	7,5	7,8
C56-57, смерть от C56-57 / C56-57, mortality cases of C56-57	1206	76,9	4,9	<b>5,7</b>	3,5	3,6	-	-	5,8	6,0
C61, все случаи смерти / C61, all mortality cases	2456		9,3	<b>16,4</b>	6,3	<b>9,4</b>	23,2	<b>32,8</b>	-	-
C61, смерть от C61 / C61, mortality cases of C61	1339	54,5	5,4	<b>7,9</b>	3,6	<b>4,6</b>	12,4	<b>15,2</b>	-	-
C64, все случаи смерти / C64, all mortality cases	2344		9,3	<b>12,5</b>	6,6	<b>7,4</b>	11,3	<b>12,3</b>	4,2	4,8
C64, смерть от C64 / C64, mortality cases of C64	1521	64,9	6,1	<b>7,2</b>	4,3	4,4	7,8	7,2	2,7	2,8

Примечание: 1. Коды ЗНО по МКБ 10: C18 – ободочной кишки; C19-20 – ректосигмоидного соединения и прямой кишки; C33-34 – трахеи, бронхов, легких; C50 – молочной железы (женщины); C53 – шейки матки; C54 – тела матки; C56-57 – яичника, других и неуточненных женских половых органов; C61 – предстательной железы; C64 – почки. 2. Статистически значимое изменение показателей смертности между периодами отмечено полужирным шрифтом.

Note: 1. MN Codes according to ICD 10: C18-colon; C19-20 – rectosigmoid junction and rectum; C33-34-trachea, bronchi, lungs; C50-breast (women); C53-cervix; C54-uterine body; C56-57-ovary, other and unspecified female genitalia; C61 – prostate; C64 – kidney. 2. Statistically significant changes in mortality rates between periods are shown in bold.

**Таблица 2. Смертность населения Архангельской области от индексных ЗНО в трудоспособном возрасте [7] и преждевременная смертность [6] в периоды 2006-2012 и 2013-2019 гг. (показатель на 100 тыс. населения)**  
**Table 2. Mortality of the population of the Arkhangelsk region from index MN in working age [7] and premature mortality [6] in the periods 2006-2012 and 2013-2019 (indicator per 100 thousand population)**

Код ЗНО по МКБ 10 / MN code for ICD 10	мужчины, возраст 15-59 лет / male, age 15-59 years		женщины, возраст 15-54 года / female age 15-54 years		мужчины, возраст 30-69 лет / male, age 30-69 years		женщины, возраст 30-69 лет / female, age 30-69 years	
	2006-2012	2013-2019	2006-2012	2013-2019	2006-2012	2013-2019	2006-2012	2013-2019
C18, все случаи смерти / C18, all mortality cases	3,0	2,7	2,6	2,2	7,6	7,4	5,8	5,2
C18, смерть от C18 / C18, mortality cases of C18	2,7	2,3	1,5	1,1	6,4	6,0	5,2	4,6
C19-20, все случаи смерти / C19-20, all mortality case	3,0	2,7	1,7	1,2	7,6	7,4	5,8	5,2
C19-20, смерть от C19-20 / C19-20, mortality cases of C19-20	2,5	2,3	0,9	0,8	6,1	6,2	3,3	3,3
C33-34, все случаи смерти / C33-34, all mortality cases	17,6	15,4	1,7	2,1	45,1	<b>40,4</b>	3,1	4,4
C33-34, смерть от C33-34 / C33-34, mortality cases of C33-34	16,2	14,1	0,9	1,1	40,1	<b>36,2</b>	2,9	4,0
C50, все случаи смерти / C50, all mortality cases	-	-	7,5	7,1	-	-	13,3	12,2
C50, смерть от C50 / C50, mortality cases of C50	-	-	4,7	4,2	-	-	10,5	9,3
C53, все случаи смерти / C53, all mortality cases	-	-	4,1	5,3	-	-	5,2	6,3
C53, смерть от C53 / C53, mortality cases of C53	-	-	3,4	4,0	-	-	4,4	5,0
C54, все случаи смерти / C54, all mortality cases	-	-	1,2	1,4	-	-	2,8	3,2
C54, смерть от C54 / C54, mortality cases of C54	-	-	0,5	0,6	-	-	1,9	2,3
C56-57, все случаи смерти / C56-57, all mortality cases	-	-	3,4	2,7	-	-	5,3	5,0
C56-57, смерть от C56-57 / C56-57, mortality cases of C56-57	-	-	2,1	1,7	-	-	4,4	4,2
C61, все случаи смерти / C61, all mortality cases	1,2	1,3	-	-	5,7	<b>7,4</b>	-	-
C61, смерть от C61 / C61, mortality cases of C61	1,0	0,9	-	-	4,3	4,6	-	-
C64, все случаи смерти / C64, all mortality cases	2,4	2,2	0,8	0,7	5,6	6,1	1,9	1,9
C64, смерть от C64 / C64, mortality cases of C64	1,9	1,7	0,4	0,3	4,5	4,2	1,3	1,3

Примечание: 1. Коды ЗНО по МКБ 10: C18 – ободочной кишки; C19-20 – ректосигмоидного соединения и прямой кишки; C33-34 – трахеи, бронхов, легких; C50 – молочной железы (женщины); C53 – шейки матки; C54 – тела матки; C56-57 – яичника, других и неуточненных женских половых органов; C61 – предстательной железы; C64 – почки. 2. Статистически значимое изменение показателей смертности между периодами отмечено полужирным шрифтом.

Note: 1. MN Codes for ICD 10: C18-colon; C19-20 – rectosigmoid junction and rectum; C33-34-trachea, bronchi, lungs; C50-breast (women); C53-cervix; C54-uterine body; C56-57-ovary, other and unspecified female genitalia; C61 – prostate; C64 – kidney. 2. Statistically significant changes in mortality rates between periods are shown in bold.

наблюдалось статистически значимое увеличение грубых показателей при всех изНО, за исключением рака шейки матки. После стандартизации по возрасту это увеличение оказалось значимым только при ЗНО тела матки и предстательной железы — на 22,7 и 27,7%, соответственно.

Динамика изменения показателей стандартизованной по возрасту смертности в целом совпадала среди мужского и женского населения при раке ободочной, прямой кишки и почки. В то же время при раке легкого при достоверном снижении этого показателя у мужчин с 64,7 до 60,3 на 100 000 населения, у женщин он повышался с 5,1 до 6,5 на 100 000 населения. Изменения показателей смертности от ЗНО и среди все зарегистрированных в регистре больных были в целом однонаправленны, но при раке почки при стабилизации и даже недостоверном снижении «опухолеспецифической» смертности (снижение стандартизованного показателя у мужчин с 7,8 до 7,2 на 100 000 населения), отмечался возрастающий эксцесс грубого и стандартизованного по возрасту показателя для обоих полов.

Динамика изменения показателей смертности от изНО трудоспособного населения (15–59 лет и 15–54 г. для мужчин и женщин), а также преждевременной смертности от изНО (в возрасте 30–69 лет в соответствии с рекомендациями ВОЗ) представлена в табл. 2.

В период после введения ДОГВН при большинстве изНО отмечалось недостоверное снижение либо стабилизация показателей «смертности в трудоспособном возрасте» по сравнению с периодом 2006–2012 гг.. При этом значения показателей были значительно более низкими по сравнению с показателями смертности для всей популяции, смерти от ЗНО в возрасте до 55–60 лет остаются редким событием при всех индексных опухолях за исключением рака шейки матки и рака молочной железы. Обращает на себя внимание также то, что уровни смертности женского населения в возрасте 15–54 г. от причин, не связанных с ЗНО, при раке ободочной кишки, легкого, молочной железы, тела матки, почки практически соответствовали таковым для опухолеспецифической смертности.

Показатели смертности в возрасте 30–69 лет в большей степени соответствовали показателям для всей популяции, после введения ДОГВН они оставались стабильными при большинстве ЗНО. Однако в мужской популяции отмечалось статистически значимое снижение смертности от рака легкого, в женской — недостоверное снижение при раке ободочной кишки и молочной железы и увеличение показателя при раке легкого, тела и шейки матки. Дополнительная смертность от других при-

чин оставалась высокой при ряде ЗНО, составляя 31,1–60,9% от опухолеспецифической смертности при раке предстательной железы у мужчин и при раке прямой и ободочной кишки, молочной железы и почки у женщин. Точечные значения всех выбранных для анализа показателей смертности с измерениями рассеяния при всех девяти индексных новообразованиях содержатся в Приложении 1.

Анализ трендов временных рядов проведен для всех рассчитанных показателей смертности. В настоящей работе приводятся результаты анализа динамики стандартизованных по возрасту показателей смертности от ЗНО для мужской (рис. 1) и женской (рис. 2) популяций.

Как видно на графиках, изломы трендов стандартизованной по возрасту смертности после введения ДОГВН были обнаружены только при раке ректосигмоидного соединения и прямой кишки, у мужчин последний из двух обнаруженных произошел после введения ДОГВН, в 2017 г., затем смертность недостоверно снижалась на 16,8% в год. При прочих изНО достоверного изменения трендов смертности не обнаружено. Более того, за анализируемый период этот показатель снижался статистически значимо только при раке трахеи, бронхов легкого у мужчин на 1,1% в год и, после 2009 г. при раке ректосигмоидного соединения и прямой кишки у женщин на 2,2% в год. В период между 2006 и 2019 гг. статистически значимо, 3,3% в год, возрастали показатели смертности от рака предстательной железы у мужчин и на 3,7% в год от рака легкого у женщин.

При анализе смертности в когортах населения трудоспособного возраста и возраста 30–69 лет (преждевременной смертности ВОЗ) изломов трендов обнаружено не было, а сами тренды в целом соответствовали таковым в общей популяции. Эти расчеты и графики доступны в Приложении 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе представлены результаты анализа динамики смертности от ЗНО, подлежащих обследованию (скринингу) в рамках первого этапа ДОГВН введенной в Российской Федерации с 2013 г. в соответствии с приказами МЗ РФ [10–13]. В соответствии с гипотезой исследования, мы ожидали снижения смертности за счет ранее выявленного перераспределения стадийного распределения в пользу потенциально излечимых ранних стадий. Анализ не выявил достоверного снижения стандартизованных по возрасту показателей смертности от изНО, за исключением смертности от рака легкого у мужчин. Более того, в 2013–2019 гг. стандартизованный по возрасту показатель смертности по-

вышался при раке лёгкого у женщин и раке предстательной железы у мужчин. Сегментированный анализ временных рядов смертности не показал значимых изменений трендов.

Повышение смертности от ЗНО далеко не всегда является отражением низкой эффективности организации противораковой борьбы. Этот показатель растет вместе с повышением ожидаемой продолжительности жизни населения и, вследствие этого, увеличения доли пожилых. Возраст является самым сильным фактором риска ЗНО: после 40 лет он увеличивается в 3–10 раз каждые 10 лет [21]. По этой причине, помимо грубых показателей смертности, мы анализировали стандартизованные по возрасту, нивелирующие влияние этого фактора. Тем не менее, даже стандартизованные показатели смертности после введения ДОГВН не снижались.

Можно предположить, что снижения смертности от анализируемых ЗНО в 2013–2019 гг. не произошло в связи с ростом заболеваемости: при многих опухолях, особенно сопровождающихся высокой летальностью, показатели смертности изменяются параллельно показателям заболеваемости.

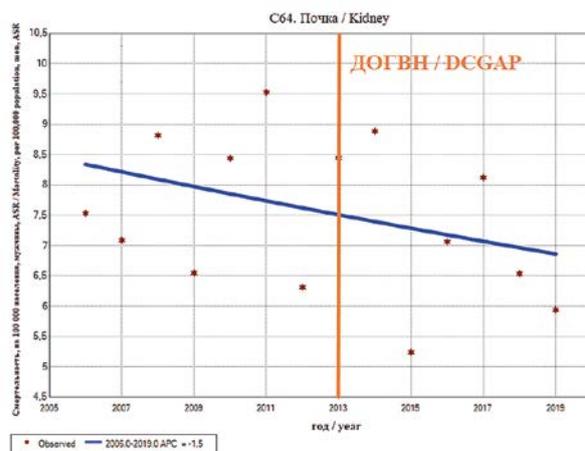
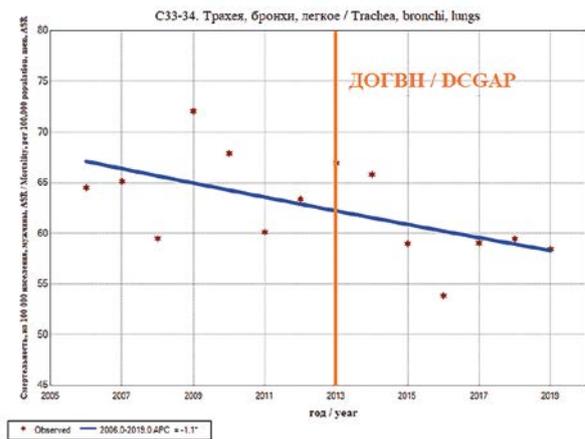
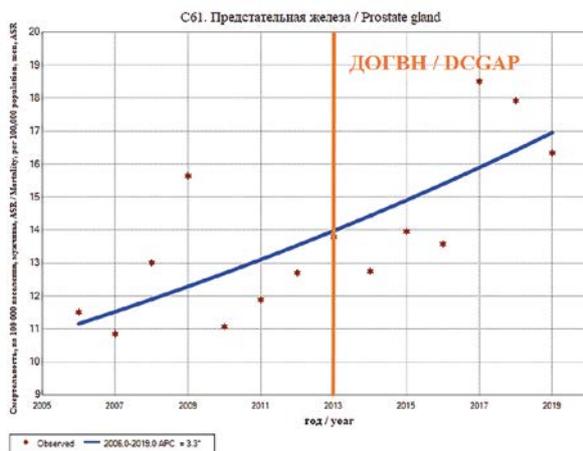
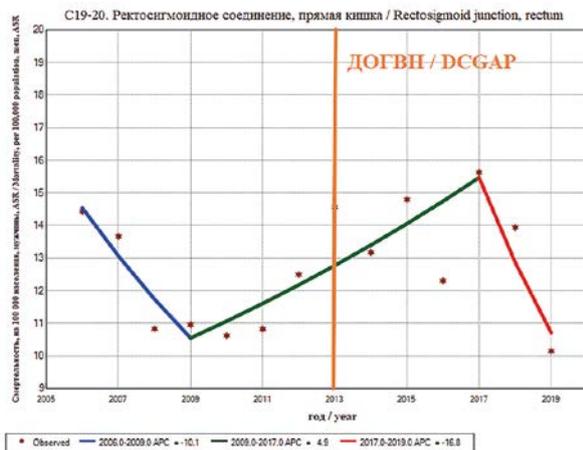
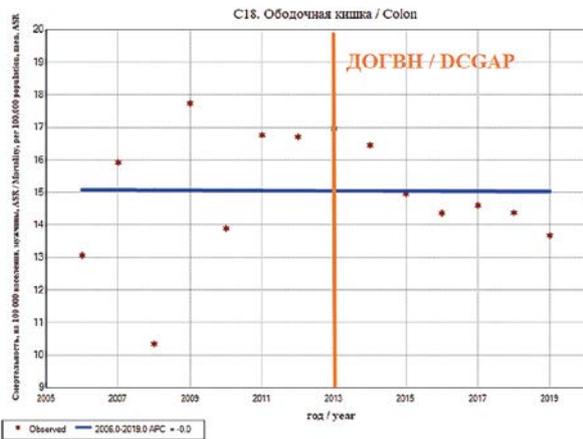


Рис. 1. Тренды стандартизованной по возрасту смертности от ЗНО мужской популяции Архангельской области до и после введения ДОГВН. Сегментированная регрессия, Joinpoint Regression Program Version 4.7.0.0, NCI, USA.

Fig. 1. Trends in age-standardized mortality from MN in the male population of the Arkhangelsk region before and after the introduction of MEGAP. Segmented regression, Joinpoint Regression Program Version 4.7.0.0, NCI, USA

мости, при возрастании последней нивелируя положительные изменения в диагностике и лечении рака. Ранее нами было установлено достоверное увеличение стандартизованного по возрасту показателя заболеваемости после введения ДОГВН при всех индексных ЗНО, за исключением рака легкого; при раке предстательной железы — на 57%. При этом увеличение доли ЗНО в потенциально излечимой первой стадии, способное привести к снижению смертности, было зарегистрировано только при четырех из девяти видов ЗНО и составляло 26–47% [18]. Подобные примеры изменения динамики смертности, не связанного или только частично связанного с организацией ранней диагностики и лечения рака, были опубликованы и ранее. Так, например, в Англии в промежутке с 1980 по 2009 гг. смертность от рака легкого у мужчин снизилась в 2,5 раза, а у женщин оставалась стабильной главным образом потому, что вследствие

снижения потребления табака заболеваемость этим видом рака у мужчин, более подверженных курению, снизилась более чем вдвое, а у женщин даже повышалась [22].

Необходимо также учитывать, что изменения смертности после внедрения национальных программ скрининга, либо первичной профилактики, всегда носят отсроченный характер. Например, среди умерших с диагнозом рака молочной железы в Англии в 2009 году только 40% составляли женщины, которым этот диагноз был установлен в течение последних пяти лет [22]. Смертность от рака легкого у мужчин в США начала снижаться только с 1982 года, более чем через 20 лет после принятия антитабачных законов, приведших к уменьшению потребления табака [23]. Небольшой срок последующего наблюдения после введения ДОГВН, разумеется, также повлиял на в целом отрицательные результаты анализа дина-

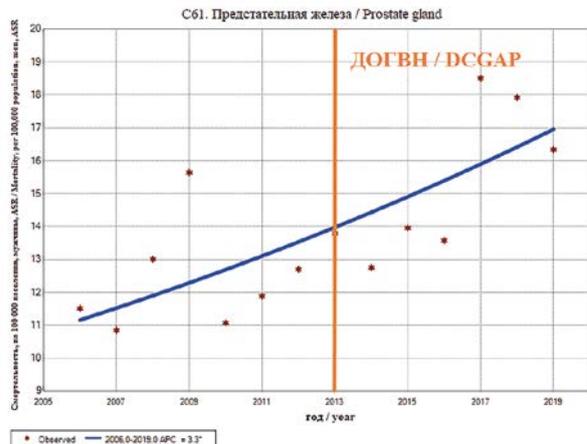
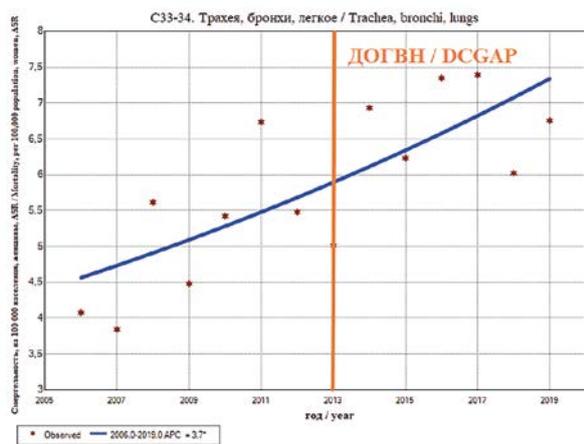
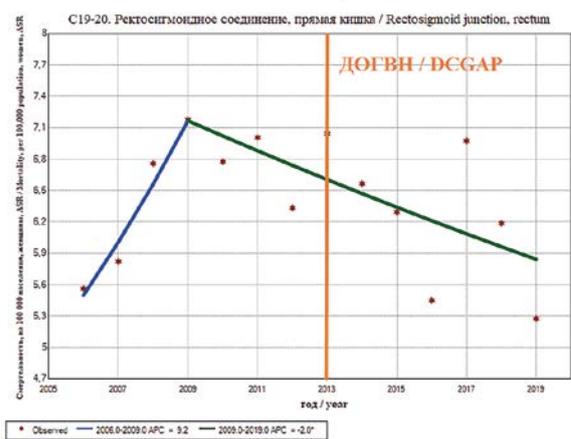
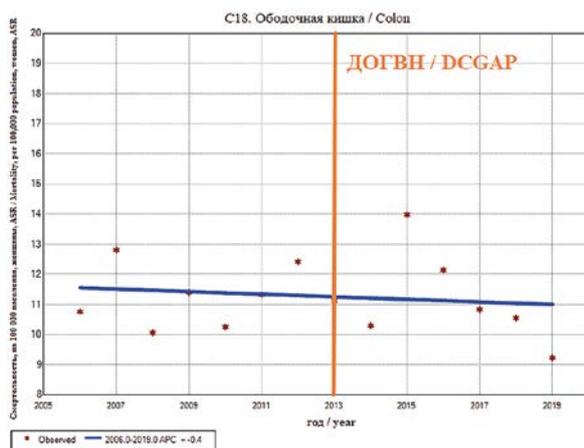


Рис. 2. Тренды стандартизованной по возрасту смертности от ЗНО женской популяции Архангельской области до и после введения ДОГВН. Сегментированная регрессия, Joinpoint Regression Program Version 4.7.0.0, NCI, USA.

Fig. 2. Trends in age-standardized mortality from MN in the female population of the Arkhangelsk region before and after the introduction of MEGAP. Segmented regression, Joinpoint Regression Program Version 4.7.0.0, NCI, USA

мики смертности. Важно и то, что, будучи проектом национального масштаба, диспансеризация требовала времени на отработку, это видно даже по числу изменений в перечне и цикличности применения диагностических тестов в рамках приказов. Так, тест на ПСА исходно предлагался всему мужскому населению в возрасте старше 51 года, затем, в 2015–2017 гг. от него отказывались, с 2019 г. он проводится с 45 лет раз в шесть лет; ранее присутствовавшее среди скрининговых тестов УЗИ органов брюшной полости и малого таза (направленное, в том числе, на раннюю диагностику рака тела матки, яичников, почки в отсутствие доказательной базы эффективности этого подхода в роли скрининга) с 2018 г. не проводится; изменялась периодичность тестов, направленных на раннее выявление колоректального рака и рака молочной железы [10–13]. В силу указанных причин в дальнейшем, вероятно, потребуются дополни-

тельные анализы динамики смертности, которые могут показать ее снижение. По крайней мере, при ЗНО ободочной, прямой кишки, шейки, тела матки, почки в последние четыре года анализа (2016–2019 гг.) была видна незначимая тенденция к снижению опухолеспецифической смертности (Приложение 1).

Тренды показателей смертности от рака также подвержены изменениям и международным различиям в точности установления причины смерти, а также в отборе и кодировании основной причины смерти, особенно у пожилых пациентов. По этой причине мы провели анализ смертности от всех причин среди больных индексными ЗНО. При этом анализе, доступном только в рамках популяционного регистрового исследования, обнаружен высокий уровень смертности от причин, не связанных с ЗНО при всех нозологиях, особенно выраженный при раке шейки, тела матки и предстательной железы,

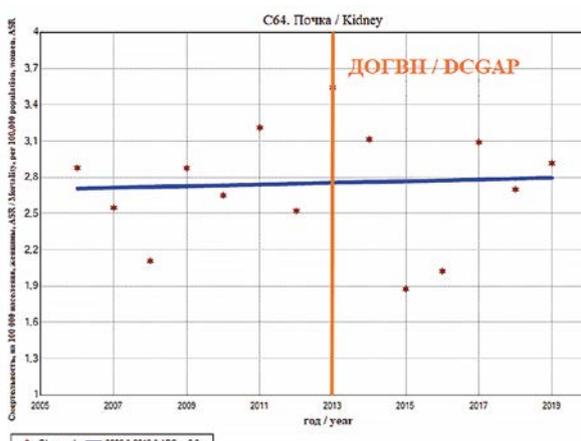
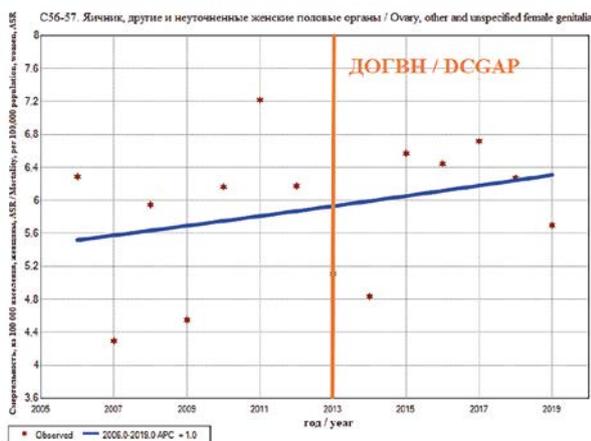
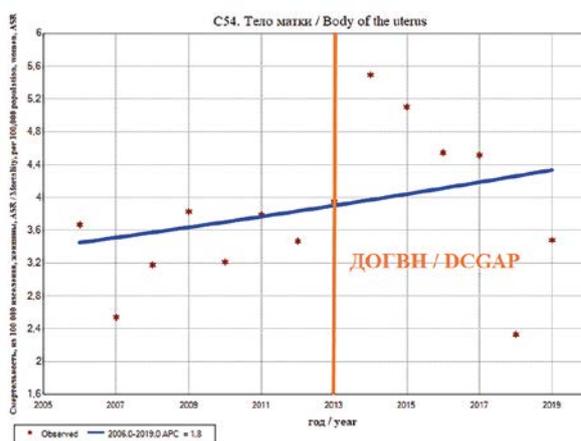
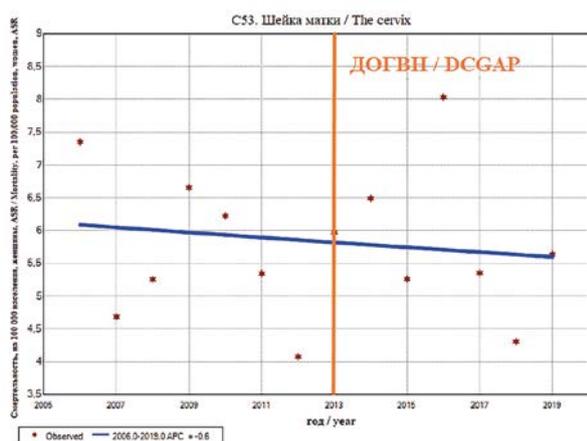


Рис. 2. Тренды стандартизованной по возрасту смертности от ЗНО женской популяции Архангельской области до и после введения ДОГВН. Сегментированная регрессия, Joinpoint Regression Program Version 4.7.0.0, NCI, USA.

Fig. 2. Trends in age-standardized mortality from MN in the female population of the Arkhangelsk region before and after the introduction of MECGAP. Segmented regression, Joinpoint Regression Program Version 4.7.0.0, NCI, USA

где он составлял 81–83%. Очевидно, такой высокий риск смерти от причин, не связанных непосредственно с ЗНО, невозможно объяснить неточностями причины смерти или неучтенной смертностью от осложнений лечения.

Анализ всех причин смерти онкологических больных был недавно проведен в США по данным SEER [24]. Причины, не связанные с ЗНО, составляли в среднем более 50% и были самыми частыми у пациентов с раком ободочной и прямой кишки, мочевого пузыря, почек, эндометрия, молочной железы, простаты, яичек; при этом 40% таких случаев смерти зарегистрированы от сердечно-сосудистых заболеваний. Вторые злокачественные опухоли были второй по частоте причиной смерти больных с индексными ЗНО. Самый высокий относительный (сравнительно с общей популяцией аналогичного возраста) риск смерти от не связанных с ЗНО причин у онкологических больных был от небактериальных инфекций, особенно среди пациентов моложе 50 лет (например, при лимфомах более, чем в 1000 раз,  $P < 0,001$ ). Наиболее высоким риск неонкологической смерти был, как правило, в течение первого года после диагностики рака (10–10,000,  $P < 0,001$ ). Больные раком предстательной железы имели высокий риск смерти от болезни Альцгеймера, пациенты с раком яичка — от самоубийства.

Таким образом, анализ смертности по данным канцер-регистра дает целый ряд новых возможностей. Его достоинством является возможность отсроченного во времени, а по этой причине, более точного, чем в официальной отчетности, расчета показателей. Популяционный раковый регистр располагает кодами причин смерти каждого из зарегистрированных в нем умерших больных, что позволило рассчитать как опухолеспецифическую, так и общую, с учетом всех причин, смертность. Выявленный в исследовании эксцесс смертности больных иЗНО от других причин существенно превышает популяционный риск смерти в сравнимых по возрасту группах населения. Социальная и медицинская значимость подобного анализа не вызывает сомнений, поскольку он позволяет идентифицировать ЗНО, при которых необходим более интенсивный скрининг вторых злокачественных новообразований. Он также помогает определить круг больных, имеющих повышенный риск смертности от неонкологической патологии, чтобы в дальнейшем разработать программы по ее профилактике.

Наше исследование имеет ряд существенных ограничений, которые могли стать причиной отрицательных результатов. Во-первых, поскольку

оно является когортным, по сути, прослеживая исходы больных ЗНО с момента введения их данных в канцер-регистр, существует риск неполного охвата случаев смерти на начальном периоде наблюдения, особенно при несмертельных опухолях, и, как следствие, заниженных значений уровней смертности. Однако АОКР располагает полными данными о заболеваемости ЗНО начиная с 2000 года. Более того, в базу данных регистра ретроспективно вносились записи о доступных инцидентных случаях ЗНО, зарегистрированных до 2000 года. Смертность в исследовании оценивалась с 2006 г., поэтому вероятность эффекта когорты минимальна. Еще один недостаток — относительно низкая статистическая мощность. Численность населения Архангельской области в период исследования варьировала от 1,29 до 1,14 млн., что делает показатели смертности, особенно при редко встречающихся опухолях, нестабильными. Почти при всех ЗНО отмечались значительные вариации грубых и стандартизованных по возрасту показателей смертности, еще более нестабильны эти показатели в выбранных возрастных подгруппах, а также среди мужского и женского населения (Приложение 2). Однако метод сегментированной регрессии, использованный для оценки трендов, нечувствителен к подобным вариациям, а берет в расчет общую тенденцию, что делает менее существенной низкую статистическую мощность.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании нам не удалось увидеть достоверного снижения грубого и стандартизованного по возрасту показателя смертности при всех девяти индексных ЗНО в период после введения ДОГВН. Однако, поскольку этот показатель подвержен влиянию вариаций заболеваемости, которая в этот период также возрастала, а также имеет отсроченный характер, окончательно судить об эффективности диспансеризации в роли скрининга затруднительно. Комплексная эпидемиологическая оценка эффекта ДОГВН должна включать анализ выживаемости, который запланирован, как продолжение настоящего и ранее проведенных исследований. Показатель выживаемости при ЗНО, в отличие от показателя смертности, не подвержен влиянию вариаций динамики заболеваемости и, вследствие этого, в значительно большей мере способен характеризовать качество организации диагностики и лечения рака. Кроме того, необходим отдельный анализ неонкологических причин смерти и смерти от вторых злокачественных новообразований.

#### Участие авторов:

Валькова Л.Е. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

Левит М.Л. – научное и техническое редактирование, обработка материала.

Мерабишвили В.М. – научное и техническое редактирование, обработка материала, окончательная правка статьи.

Панкратьева А.Ю. – научное и техническое редактирование, обработка материала.

Крупина М.В. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Дубовиченко Д.М. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка иллюстраций.

Агаева А.В. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Рызов А.Ю. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка, окончательная правка статьи.

Потехина Е.Ф. – техническое редактирование, сбор и анализ данных.

Вальков М.Ю. – научное руководство исследованием, концепция и дизайн исследования, обработка материала, окончательная правка статьи.

#### Authors contribution:

Valkova L. E. – research concept and design, text writing, material processing, technical editing, bibliography design, illustration preparation, data collection, analysis and interpretation, article preparation.

Levit M. L. – scientific and technical editing, material processing.

Merabishvili V. M. – scientific and technical editing, material processing, final editing of the article.

Pankratieva A. Yu – scientific and technical editing, material processing.

Krupina M. V. – technical editing, bibliography design, illustration preparation.

Dubovichenko D. M. – collection, analysis and interpretation of data, preparation of illustrations.

Agaeva A. V. – technical editing, preparation of a bibliography, preparation of illustrations.

Ryzhov A. Yu – research concept and design, data analysis and interpretation, preparation and final editing of the article.

Potekhina E. F. – technical editing, data collection and analysis.

Valkov M. Yu – scientific research management, research concept and design, material processing, final editing of the article.

#### Список литературы

1. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204. Доступно по: <http://kremlin.ru/acts/bank/43027> Дата обращения: 15.07.2020
2. Смертность населения по основным классам и отдельным причинам смерти в 2018 году. Федеральная служба государственной статистики. Доступно по: [http://www.gks.ru/bgd/regl/b18\\_106/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/b18_106/Main.htm). Дата обращения: 21.07.2020
3. Паспорт Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Доступно по: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/709/original/FP\\_Bor'ba\\_s\\_onkologicheskimi\\_zabolevaniyami.pdf?1565344164](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/709/original/FP_Bor'ba_s_onkologicheskimi_zabolevaniyami.pdf?1565344164). Дата обращения: 15.07.2020
4. Вишневский А.Г., Щур А.Е. Смертность и продолжительность жизни в России за полвека. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2019;5(2):10–21. <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2019-12003>
5. Аганбегян А.Г. Онкозаболевания – главная угроза жизни людей в перспективе. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2019;5(4):43–54. <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2019-14003>
6. Преждевременная смертность. Европейский портал информации здравоохранения. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения. Доступно по: [https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/h2020\\_1-premature-mortality/visualizations/#id=17070&tab=table](https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/h2020_1-premature-mortality/visualizations/#id=17070&tab=table). Дата обращения: 22.07.2020
7. Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 года. Доступно по: <http://nor2030.ru/files/2017/11/national-strategy.pdf>. Дата обращения: 22.07.2020
8. Nakama M, Coleman MP, Alexe D-M, Auvinen A. Cancer

screening: evidence and practice in Europe 2008. Eur J Cancer. 2008 Jul;44(10):1404–1413.

<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.02.013>

9. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. CA Cancer J Clin. 2018;68(4):297–316. <https://doi.org/10.3322/Саас.21446>

10. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 декабря 2012 г. № 1006н. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70255634/>. Дата обращения: 01.07.2019

11. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 февраля 2015 г. № 36н. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70783132/>. Дата обращения: 21.07.2020

12. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26 октября 2017 г. № 869н. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71730314/>. Дата обращения: 21.07.2020

13. Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124н. Доступно по: <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/1270605/>. Дата обращения: 21.07.2020

14. Распоряжение Правительства РФ от 21 марта 2020 г. № 710-п «О временном приостановлении проведения Всероссийской диспансеризации взрослого населения РФ».

Система ГАРАНТ. Доступно по: <http://base.garant.ru/73781079/#ixzz6SGyHWExb>. Дата обращения: 21.07.2020

15. Вальков М.Ю., Карпунов А.А., Коулман М.П., Аллемани К., Панкратьева А.Ю., Потехина Е.Ф. и др. Популяционный раковый регистр как ресурс для науки и практического здравоохранения. *Экология человека*. 2017;(5):54–62.

16. Vaktskjold A, Lebedintseva JA, Korotov DS, Tkatsjov AV, Podjakova TS, Lund E. Cancer incidence in Arkhangelskaja Oblast in northwestern Russia. The Arkhangelsk Cancer Registry. *BMC Cancer*. 2005 Jul 19;5:82. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-5-82>

17. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018 17;391(10125):1023–1075.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)

18. Валькова Л.Е., Левит М.Л., Мерабишвили В.М., Панкратьева А.Ю., Дубовиченко Д.М., Агаева А.В. и др. Первичная эпидемиологическая оценка эффективности Всеобщей диспансеризации в роли скрининга онкологических заболеваний по данным Архангельского областного канцер-регистра.

## References

1. On national goals and strategic development objectives of the Russian Federation for the period up to 2024. Decree of the President of the Russian Federation No. 204 of 07.05.2018. Available at: <http://kremlin.ru/acts/bank/43027>. Accessed: 15.07.2020. (In Russian).

2. Population Mortality by major classes and individual causes of death in 2018. Federal state statistics service. Available at: <http://www.gks.ru/bgd/regl/b18106/Main.htm>. Accessed: 21.07.2020. (In Russian).

3. Passport of the Federal project "Fight against cancer". Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/709/original/FP\\_Bor'ba\\_s\\_onkologicheskimi\\_zabolevaniyami.pdf?1565344164](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/709/original/FP_Bor'ba_s_onkologicheskimi_zabolevaniyami.pdf?1565344164). Accessed: 15.07.2020. (In Russian).

4. Vishnevsky AG, Shchur AE. Mortality and life expectancy in Russia for half a century. ARGSTEV: news, opinions, training. *Bulletin of WSOS*. 2019;5(2):10–21. (In Russian). <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2019-12003>

5. Aganbegyan AG. Oncological diseases – the main threat to people's lives in the future. ARGSTEV: news, opinions, training. *Bulletin of WSOS*. 2019;5(4):43–54. (In Russian). <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2019-14003>

6. Premature mortality. The European portal of health information. World health organization regional office for Europe. Available at: <https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/h20201-premature-mortality/visualizations/#id=17070&tab=table>. Accessed: 22.07.2020. (In Russian).

7. The national strategy for the fight against cancer for the long term until 2030. Available at: <http://nop2030.ru/files/2017/11/national-strategy.pdf>. Accessed: 22.07.2020. (In Russian).

Исследования и практика в медицине. 2019;6(4):187–199. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-20>

19. Ahmad, OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R. Age standardization of rates: a new world standard GPE discussion paper series. WHO. 2001. Доступно по: <https://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf>. Дата обращения: 21.07.2020.

20. Joinpoint Regression Program, Version 4.7.0.0. February, 2019; Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute. Доступно по: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>

21. Мерабишвили В.М. Аналитические показатели. Анализ реального состояния динамики смертности населения России от злокачественных новообразований и изменения ее структуры. *Вопросы онкологии*. 2019;65(2):205–219.

22. Ellis L, Woods LM, Estève J, Eloranta S, Coleman MP, Rachet B. Cancer incidence, survival and mortality: explaining the concepts. *Int J Cancer*. 2014 Oct 15;135(8):1774–1782.

<https://doi.org/10.1002/ijc.28990>

23. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>

24. Zaorsky NG, Churilla TM, Egleston BL, Fisher SG, Ridge JA, Horwitz EM, et al. Causes of death among cancer patients. *Ann Oncol*. 2017 01;28(2):400–407. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw604>

8. Hakama M, Coleman MP, Alexe D-M, Auvinen A. Cancer screening: evidence and practice in Europe 2008. *Eur J Cancer*. 2008 Jul;44(10):1404–1413.

<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.02.013>

9. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(4):297–316.

<https://doi.org/10.3322/caac.21446>

10. On approval of the procedure for conducting medical examinations of certain groups of the adult population. Order of the Ministry of health of the Russian Federation No. 1006n dated December 3, 2012. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70255634/>. Accessed: 01.07.2019. (In Russian).

11. On approval of the procedure for conducting medical examinations of certain groups of the adult population. Order of the Ministry of health of the Russian Federation No. 36an dated February 3, 2015. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70783132/>. Accessed: 21.07.2020. (In Russian).

12. On approval of the procedure for conducting medical examinations of certain groups of the adult population. Order of the Ministry of health of the Russian Federation No. 869n dated October 26, 2017. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71730314/>. Accessed: 21.07.2020. (In Russian).

13. On approval of the procedure for conducting preventive medical examinations and medical examinations of certain groups of the adult population. Order of the Ministry of health of the Russian Federation of March 13, 2019 No. 124n. Available

at: <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/1270605/>. Accessed: 21.07.2020. (In Russian).

14. Order of the Government of the Russian Federation of March 21, 2020 N 710-R "on temporary suspension of the all-Russian medical examination of the adult population of the Russian Federation". The GARANT system. Available at: <http://base.garant.ru/73781079/#ixzz6SGyHWExb>. Accessed: 21.07.2020. (In Russian).

15. Valkov MYu, Karpunov AA, Coleman MP, Allemani C, Pankratieva AYu, Potekhina EF, et al. The Population Based Cancer Registry as a Resource for Research and Practical Healthcare. *Human Ecology*. 2017;(5):54–62.

16. Vaktshjold A, Lebedintseva JA, Korotov DS, Tkatsjov AV, Podjakova TS, Lund E. Cancer incidence in Arkhangelskaja Oblast in northwestern Russia. The Arkhangelsk Cancer Registry. *BMC Cancer*. 2005 Jul 19;5:82. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-5-82>

17. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018 17;391(10125):1023–1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)

18. Valkova LE, Levit ML, Merabishvili VM, Pankrateva AYu, Dubovichenko DM, Agaeva AV, et al. Primary epidemiological evaluation of the effectiveness of the All-National Dispensarization as a cancer screening by the data of the Arkhangelsk Regional Cancer Registry. *Research and Practical Medicine Journal*. 2019;6(4):187–199. (In Russian). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-20>

19. Ahmad, OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R. Age standardization of rates: a new world standard GPE discussion paper series. WHO. 2001. Available at: <https://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf>. Accessed: 21.07.2020.

20. Joinpoint Regression Program, Version 4.7.0.0. February, 2019; Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute. Available at: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>

21. Merabishvili VM. Analytical indicator. analysis of the real state of dynamics of mortality of the population of Russia from malignant tumors and changes in its structure. *Journal Questions of Oncology*. 2019;65(2):205-219. (In Russian).

22. Ellis L, Woods LM, Estève J, Eloranta S, Coleman MP, Rachet B. Cancer incidence, survival and mortality: explaining the concepts. *Int J Cancer*. 2014 Oct 15;135(8):1774–1782. <https://doi.org/10.1002/ijc.28990>

23. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>

24. Zaorsky NG, Churilla TM, Egleston BL, Fisher SG, Ridge JA, Horwitz EM, et al. Causes of death among cancer patients. *Ann Oncol*. 2017 01;28(2):400–407. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw604>

#### Информация об авторах:

Валькова Людмила Евгеньевна\* – ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация. SPIN: 7044-1926, AuthorID: 723507, ResearcherID: AAH-8508-2020, Scopus Author ID: 57196951564

Левит Михаил Львович – д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация. SPIN: 4019-7625, AuthorID: 131896

Мерабишвили Вахтанг Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий научной лабораторией онкологической статистики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. Председатель научно-методического Совета по развитию информационных систем онкологической службы Северо-Западного региона России. SPIN: 5705-6327, AuthorID: 799876, ResearcherID: AAB-5901-2020

Панкратьева Александра Юрьевна – главный врач ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск, Российская Федерация.

Крупина Марина Валериевна – аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация.

Дубовиченко Дарья Михайловна – врач-онколог отделения химиотерапии ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск, Российская Федерация, ассистент кафедры клинической онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1287-0279>, SPIN: 9308-7769, AuthorID: 837534

Агаева Анна Викторовна – заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск, Российская Федерация, ассистент кафедры патологической анатомии, судебной медицины и права ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-274X>, SPIN: 6186-7539

Рыжов Антон Юрьевич – Национальный канцер-регистр Украины, Национальный институт рака, г. Киев, Украина. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4099-0742>, ResearcherID: Y-2156-2018, Scopus Author ID: 14024588900

Потехина Елена Федоровна – руководитель организационно-методического отдела ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск, Российская Федерация.

Вальков Михаил Юрьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация, врач отделения радиотерапии ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск, Российская Федерация. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>, SPIN: 8608-8239, AuthorID: 140111, ResearcherID: L-4441-2018, Scopus Author ID: 6506508968

**Information about authors:**

Lyudmila E. Valkova\* – assistant of radiology, radiotherapy and oncology department, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation. SPIN: 7044-1926, AuthorID: 723507, ResearcherID: AAH-8508-2020, Scopus Author ID: 57196951564

Mikhail L. Levit – Dr. Sci. (Med.), professor of radiology, radiotherapy and oncology department Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation. SPIN: 4019-7625, AuthorID: 131896

Vakhtang M. Merabishvili – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the scientific laboratory of cancer statistics N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation. chairman of the scientific and methodological Council for the development of information systems of the oncology service of the North-West region of Russia.

SPIN: 5705-6327, AuthorID: 799876, ResearcherID: AAB-5901-2020

Aleksandra Yu. Pankrateva – head physician Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital, Arkhangelsk, Russian Federation.

Marina V. Krupina – PhD student at the radiology, radiotherapy and oncology department Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation.

Daria M. Dubovichenko – oncologist at the chemotherapy department Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital, Arkhangelsk, Russian Federation, assistant of the department of clinical oncology Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1287-0279>, SPIN: 9308-7769, AuthorID: 837534

Anna V. Agaeva – head of the pathology department Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital, Arkhangelsk, Russian Federation, assistant at the pathological anatomy, forensic medicine and law department Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-274X>, SPIN: 6186-7539

Anton Yu. Ryzhov – National cancer registry of Ukraine, National Cancer Institute, Kiev, Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4099-0742>, ResearcherID: Y-2156-2018, Scopus Author ID: 14024588900

Elena F. Potekhina – head of the organizational and methodological department Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital, Arkhangelsk, Russian Federation.

Mikhail Yu. Valkov – Dr. Sci. (Med.), professor, head of radiology, radiotherapy and oncology department Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation, physician at the radiotherapy Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital, Arkhangelsk, Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>, SPIN: 8608-8239, AuthorID: 140111, ResearcherID: L-4441-2018, Scopus Author ID: 6506508968



## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ (ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ)

- С договором на публикацию статей, а также подробно с правилами для авторов и примерами оформления библиографии можно ознакомиться на сайте журнала «Исследования и практика в медицине» [www.rpmj.ru](http://www.rpmj.ru).
- Статьи, оформленные не в соответствии с данными правилами, не принимаются и не рецензируются.
- Статьи направлять через online форму на сайте журнала [www.rpmj.ru](http://www.rpmj.ru)

С 2019 г. редакция принимает к публикации статьи по следующим специальностям: 14.01.12 – Онкология (биологические науки), 14.01.12 – Онкология (медицинские науки), 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки), 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки), 14.01.23 – Урология (медицинские науки), 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки), 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки). Обязательно указать шифр научной специальности.

Не допускается направление в редакцию работ, уже опубликованных или отправленных в другие издания.

Все поступающие статьи рецензируются.

При направлении статьи в редакцию авторам следует заполнить и подписать бланк типового договора о передаче авторских прав на использование публикации редакцией (<http://www.rpmj.ru/rpmj/about/submissions>) и предоставить направляющее письмо от организации, в которой работает автор.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде. Шрифт — Times New Roman, размер — 12, интервал — 1,0. Текст статьи, включая резюме, информацию об авторах, список литературы, должны быть оформлены одним файлом, а каждый рисунок — отдельным.

**Объем статей.** Не более 20 страниц — для рубрики «Оригинальное исследование», 25 — «Обзор литературы», 12 — «Лекция», 10 — «Клиническое наблюдение».

2. **Оформление первой страницы** (сведения по-даются на русском и английском языках).

- Название статьи. Должно быть кратким и информативным. В заглавии статьи не допускается использование сокращений и аббревиатур.

- Инициалы и фамилии всех авторов. Обязательно указывается, в каком учреждении работает автор.

- Полное название учреждения и его адрес.

3. **Резюме** является кратким и последовательным изложением материала статьи по основным разделам. Объем текста резюме — в пределах 2000 знаков (не менее 1 страницы Word).

Резюме к **оригинальным статьям** должно быть структурированным (содержать разделы Цель, Материалы и методы, Результаты, Заключение).

**Ключевые слова.** Указать не менее 6 ключевых слов или фраз.

4. **Информация об авторах.** Указываются фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место работы всех (!) авторов. Отдельно следует выделить (значком \*) автора, ответственного за связь с редакцией и указать контактный e-mail и мобильный телефон.

5. **Дополнительная информация.**

- Конфликт интересов. Авторы должны раскрыть финансовые или другие существующие конфликты интересов, связанные с рукописью.

- Информация о финансировании. При наличии источника финансирования исследования необходимо его указать.

- Благодарности. Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи, но не являющимся ее авторами.

6. **Оформление списка литературы.** Ссылки в тексте статьи располагаются в квадратных скобках в порядке цитирования (не по алфавиту!).

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях — не более 30, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15.

- При ссылке на статьи из журналов указывают фамилии и инициалы авторов, название статьи, название журнала (название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine), год, том, номер выпуска, страницы.

- При ссылке на книжное издание — фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на авторефераты диссертаций — фамилии и инициалы авторов, полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на электронные источники — название сайта, электронный адрес цитируемого источника, дата обращения.

Второй список литературы (References) является полным аналогом списка литературы, в котором источники на русском языке должны быть представлены в романском алфавите (латинице) в таком качестве, чтобы эти ссылки могли быть учтены при изучении цитирования публикаций авторов и журналов.

Если у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить вместо транслитерации!

Транслитерацию следует проводить в стандарте BSI (можно воспользоваться сайтом — <http://ru.translit.net/?account=bsi>).

**7. Иллюстративный материал.** Все таблицы и рисунки должны быть пронумерованы и иметь название. Ссылки на иллюстративный материал приво-

дятся в тексте статьи в круглых скобках. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений на русском языке.

**8. Сокращения.** Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

**Все статьи принимаются к публикации бесплатно. Редакция оставляет за собой право редактирования, сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.**

Адрес редакции  
 «Исследования и практика в медицине»  
 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

<p><b>Извещение</b></p>	<p style="text-align: right;">Форма №ПД-4</p> <p style="text-align: center;"><b>ООО «КВАЗАР»</b></p> <hr/> <p>наименование получателя платежа</p> <p>7720500514 <span style="float: right;">40702810338000098972</span>  <small>ИНН получателя платежа</small> <span style="float: right;"><small>номер счета получателя платежа</small></span></p> <p>в ПАО «Сбербанк России» г. Москва <span style="float: right;">БИК 044525225</span></p> <hr/> <p>наименование банка получателя платежа</p> <p>Номер кор./сч. банка получателя платежа <span style="float: right;">30101810400000000225</span></p> <p style="text-align: center;"><b>Годовая подписка на журнал «Исследования и практика в медицине»              том 8 №1 2021, том 8 №2 2021, том 8 №3 2021, том 8 №4 2021</b></p> <hr/> <p>наименование платежа</p> <p>Ф.И.О. плательщика _____</p> <p>Адрес плательщика _____</p> <p>Сумма платежа <u>8000</u> руб. <u>00</u> коп. <span style="float: right;">Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.</span></p> <p>Итого _____ руб. _____ коп. <span style="float: right;">« _____ » _____ 20 г.</span></p> <p><small>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен.</small> <b>Подпись плательщика</b> _____</p>
<p><b>Квитанция</b></p> <p style="text-align: right;"><b>Кассир</b></p>	<p style="text-align: right;">Форма №ПД-4</p> <p style="text-align: center;"><b>ООО «КВАЗАР»</b></p> <hr/> <p>наименование получателя платежа</p> <p>7720500514 <span style="float: right;">40702810338000098972</span>  <small>ИНН получателя платежа</small> <span style="float: right;"><small>номер счета получателя платежа</small></span></p> <p>в ПАО «Сбербанк России» г. Москва <span style="float: right;">БИК 044525225</span></p> <hr/> <p>наименование банка получателя платежа</p> <p>Номер кор./сч. банка получателя платежа <span style="float: right;">30101810400000000225</span></p> <p style="text-align: center;"><b>Годовая подписка на журнал «Исследования и практика в медицине»              том 8 №1 2021, том 8 №2 2021, том 8 №3 2021, том 8 №4 2021</b></p> <hr/> <p>наименование платежа</p> <p>Ф.И.О. плательщика _____</p> <p>Адрес плательщика _____</p> <p>Сумма платежа <u>8000</u> руб. <u>00</u> коп. <span style="float: right;">Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.</span></p> <p>Итого _____ руб. _____ коп. <span style="float: right;">« _____ » _____ 20 г.</span></p> <p><small>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен.</small> <b>Подпись плательщика</b> _____</p>

## КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Регистрационный номер: ПЛ-003605. Торговое название препарата: Кстанди. Международное непатентованное или группировочное наименование: Эналапамид. Лекарственная форма: капсулы. Показания для применения: Кстанди показан для лечения: кастратионно-резистентного рака предстательной железы; метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы. Противопоказания. Гиперчувствительность к действующему веществу (эналапамиду) или к любому из вспомогательных веществ препарата. Противопоказан у женщин и детей. С осторожностью: у пациентов с риском развития судорог; у пациентов с синдромом задней обратной энцефалопатии (рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди при подтвержденной диагностике); при одновременном применении с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; следует проявлять осторожность у пациентов, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса III или IV по шкале NYHA с фракцией выброса левого желудочка менее 55%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией; у пациентов с риском удлинения интервала QT; при одновременном применении с химиотерапией на основе доцетаксела; наследственная непереносимость фруктозы; следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента CYP2C8. Способ применения и дозы. Дозы. Рекомендуемая суточная доза Кстанди составляет 160 мг (четыре капсулы по 40 мг) 1 раз в день. Способ применения. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, их можно принимать независимо от приема пищи. Не разжевывать, не растворять и не вскрывать. Препарат следует применять примерно в одно и то же время суток. Если пациент пропустил прием эналапамида в обычное время, предписанную дозу следует принять как можно ближе к обычному времени. Если пациент пропустил прием препарата в течение целого дня, лечение следует возобновить на следующий день с обычной суточной дозой. Медикаментозная кастрация с использованием аналога ЛГРГ должна быть продолжена во время лечения у пациентов, не прошедших хирургическую кастрацию. Если у пациента развивается токсичность 3 степени и выше или опасные нежелательные реакции, прием препарата необходимо отменить на одну неделю или до снижения симптомов до уровня 2 степени и ниже, а затем, если это оправдано, возобновить прием в такой же или уменьшенной дозировке (120 или 80 мг). Если, кроме пациента и лиц, ухаживающих за ним, следует избегать контакта с препаратом эналапамид, особенно беременным и женщинам детородного возраста. Одновременное применение с сильными ингибиторами фермента CYP2C8. По возможности, следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов фермента CYP2C8. Если пациент должен одновременно принимать сильный ингибитор фермента CYP2C8, дозу эналапамида необходимо снизить до 80 мг один раз в день. Если применение сильного ингибитора фермента CYP2C8 прекращено, дозу эналапамида следует повысить до первоначального уровня. Особые группы пациентов. Пациенты пожилого возраста. Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. Пациенты с нарушением функции печени. У пациентов с нарушением функции печени легкой, умеренной или тяжелой степени (класс А, В, С по классификации Чайлд-Пью соответственной коррекции дозы не требуется. Однако у пациентов с тяжелым нарушением функции печени было отмечено увеличение периода полувыведения. Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и терминальной стадией почечной недостаточности препарат должен применяться с осторожностью. Дети. Применение эналапамида у детей не актуально, поскольку препарат показан для терапии взрослых мужчин с метастатическим кастратионно-резистентным раком предстательной железы. Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными реакциями являются астения/усталость, «приливы», головная боль и гипертония. Другие важные нежелательные реакции включают падения, нежелательные переломы, когнитивные расстройства и нейтропению. Судороги наблюдались у 0,4% пациентов, получавших эналапамид, у 0,1% пациентов в группе плацебо и у 0,3% пациентов, получавших бикалтамид. Были зарегистрированы редкие случаи синдрома обратной задней энцефалопатии у пациентов, получавших эналапамид. Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Нарушения со стороны кровотоковой и лимфатической системы. Нечасто: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения. Нарушения со стороны иммунной системы. Нечасто\*: отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки. Психические расстройства. Часто: тревожность, нечасто: галлюцинации. Нарушения со стороны нервной системы. Часто: головная боль, ухудшение памяти, амнезия, нарушение внимания, синдром беспокойных ног, нечасто: когнитивные расстройства, судороги\*; синдром задней обратной энцефалопатии. Нарушения со стороны сердца. Часто: ишемическая болезнь сердца\*, нечасто: удлинение интервала QT. Нарушения со стороны сосудов. Очень часто: «приливы», артериальная гипертензия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Нечасто\*: тошнота, рвота, диарея. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто: сухость кожи, кожный зуд, неизвестно\*: сыпь. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани. Очень часто: переломы\*, нечасто\*: миалгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, боль в спине. Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы. Часто: гинекомастия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто: астения, утомляемость. Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур. Часто: падения. \* Сообщения, полученные в пострегистрационный период. 1 По оценке с использованием узкого термина SMO «Судороги», включая судороги, большой эпилептический припадок, сложные парциальные припадки, парциальные припадки и эпилептический статус. Включая редкие случаи судорог с осложнениями, приводящими к смертельному исходу. 2 По оценке с использованием узкого термина SMO «Инфаркт миокарда» и «Судороги» с осложнениями, приводящими к смертельному исходу. 3 Включая все термины предпочтительного употребления со словом «перелом» в костях. Судороги. 4 В ходе контролируемых клинических исследований судороги отменялись у 13 пациентов (0,4%) из 3179 пациентов, которые ежедневно принимали эналапамид в дозе 160 мг, у 1 пациента (0,1%), получавшего плацебо, и у 1 пациента (0,3%), получавшего бикалтамид. Доза представляется важным предиктором риска развития судорог, о чем свидетельствуют данные доклинических исследований и данные исследований с увеличением дозы. Из контролируемых клинических исследований исключались пациенты с судорогами в анамнезе или факторами риска возникновения судорог. В сравнительном исследовании UPWARD для оценки частоты возникновения судорожных припадков у пациентов с предрасположенными факторами их развития 1,6% пациентов, включенных в исследование, имели в анамнезе судорожные припадки, у 8 из 366 (2,2%) пациентов, получавших эналапамид, отмечали судорожные припадки. Медиана продолжительности лечения составляла 9,3 месяца. Механизм, посредством которого эналапамид может снижать судорожный порог, неизвестен. Однако он может быть связан с данными исследований *in vitro*, которые показали, что эналапамид и его активный метаболит связываются и могут ингибировать активность хлорных каналов ГАМК-рецепторов. Ишемическая болезнь сердца. В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях ишемическая болезнь сердца возникла у 2,5% пациентов, получавших эналапамид плюс АДТ, по сравнению с 1,3% пациентов, получавших плацебо плюс АДТ. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия. Влияние других препаратов на эналапамид. Ингибиторы CYP2C8. Фермент CYP2C8 играет важную роль в выведении эналапамида и в формировании его активного метаболита. После перорального применения сильного ингибитора CYP2C8 гемфиброзила (600 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола AUC эналапамида увеличилась на 326%, тогда как Cmax эналапамида уменьшилась на 18%. На сумму несвязанного эналапамида плюс несвязанный активный метаболит AUC увеличилась на 77%, в то время как Cmax снизилась на 19%. Во время лечения эналапамидом следует избегать приема сильных ингибиторов (например, гемфиброзила) или применять их с осторожностью. Если пациентам необходимо совместно применять сильный ингибитор CYP2C8, дозу эналапамида следует снизить до 80 мг один раз в день. Ингибиторы CYP3A4. Фермент CYP3A4 играет незначительную роль в метаболизме эналапамида. После приема сильного ингибитора фермента CYP3A4 итраконазола (200 мг один раз в день) здоровыми добровольцами AUC эналапамида увеличилась на 41%, в то время как Cmax не изменилась. На сумму несвязанного эналапамида плюс несвязанный активный метаболит AUC увеличилась на 27%, в то время как Cmax осталась без изменений. При совместном применении эналапамида с ингибиторами CYP3A4 коррекция дозы не требуется. Индукторы CYP2C8 и CYP3A4. После приема внутрь умеренного индуктора CYP2C8 и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина (600 мг один раз в день) здоровыми добровольцами мужского пола AUC эналапамида и активного метаболита снижались на 37%, в то время как Cmax осталась неизменной. При одновременном применении эналапамида с индукторами CYP2C8 или CYP3A4 коррекция дозы не требуется. Влияние эналапамида на другие препараты. Индукция ферментов. Эналапамид является мощным индуктором ферментов и повышает синтез многих ферментов и транспортеров, поэтому он взаимодействует со многими обычными лекарственными средствами, которые являются субстратами ферментов или транспортеров. Снижение концентрации в плазме может быть существенным и вести к потере или уменьшению клинического эффекта. Существует также риск образования активных метаболитов. К ферментам, образованию которых

может быть индуцировано, относятся CYP3A в печени и кишечнике, CYP2B6, CYP2C9, CYP1C19 и уридин-5'-дифосфат глюкозоэстеразы. Также возможна индукция транспортного белка Р-гликопротеина и других транспортеров, а также, например, белка множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и органического анион-транспортирующего полипептида 1В1 (OATP1В1). Исследования *in vivo* показали, что эналапамид является сильным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19. Совместное применение эналапамида (160 мг один раз в день) у пациентов с раком предстательной железы привело к 86%-ному снижению AUC мидозолама (субстрат CYP3A4), 56%-ному снижению AUC 5-варфарина (субстрат CYP2C9) и 70%-ному снижению AUC омепразола (субстрат CYP2C19). Также возможна индукция UGT1A1. В клиническом исследовании у пациентов с метастатическим КРПЖ прием Кстанди (160 мг один раз в день) не имел клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно (75 мг/м<sup>2</sup> в/в каждые 3 недели). AUC доцетаксела снизилась на 12% (среднее геометрическое отношение (ГО) = 0,882 (90% ДИ: 0,761, 1,02)), тогда как Cmax снизилась на 4% (ГО = 0,963 (90% ДИ: 0,834, 1,11)). Также препарат взаимодействует с определенными лекарственными средствами, которые выносятся в процессе метаболизма или активного транспорта. Если их терапевтический эффект имеет большое значение для пациента и коррекция дозы на основе контроля эффективности или концентрации в плазме сделать не так просто, приема этих лекарственных средств следует избегать или применять их с осторожностью. Предполагается, что риск повреждения печени после приема парацетамола выше у пациентов, которым одновременно вводили индукторы ферментов. К группе лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с препаратом, относятся, но не ограничиваясь: аналгетики (например, фентанил, трамадол), антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин), противопухольные агенты (например, кабезатаксел), антипсихотики (например, карбамазепам, клозапем, фенитин, примидон, вальпроевая кислота), нейролептики (например, галоперидол), антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин, клопидогрел), бета-блокаторы (например, бисопролол, пропранолол), блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, феллодин, нифедипин, нифедипин, верапамил), сердечные гликозиды (например, дигоксин), кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон), антивирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, индинавир, ритонавир), снотворные средства (например, диазепам, мидозолам, золпидем), иммуносупрессанты (например, такролимус), ингибиторы протонной помпы (например, омепразол), статины, метаболизируемые с участием фермента CYP3A4 (например, аторвастатин, симвастатин), тиреоидные средства (например, левотироксин). Все индукционные возможности эналапамида могут проявиться приблизительно через 3 месяца после начала лечения, после достижения стабильной плазменной концентрации эналапамида, хотя некоторые индукционные эффекты могут стать заметными и раньше. У пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые являются субстратами ферментов CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1, следует оценивать возможное снижение фармакологического воздействия (или увеличение воздействия в случае образования активных метаболитов) в течение первого месяца лечения эналапамидом и соответствующим образом корректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения эналапамида (5,8 суток), влияние на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения эналапамида. При прекращении лечения эналапамидом может потребоваться постепенное снижение дозы сопутствующих лекарственных средств. Субстраты CYP2C8 и CYP2A2. Эналапамид (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых изменений в AUC или Cmax кофеина (субстрат CYP2A2) или пиоглитазона (субстрат CYP2C8). AUC пиоглитазона увеличилась на 20%, в то время как Cmax снизилась на 18%. AUC и Cmax кофеина снижались на 11% и 4% соответственно. Если субстраты CYP2C8 или CYP2A2 применяются совместно с эналапамидом, коррекция дозы не требуется. Субстраты Р-гликопротеина. Данные *in vitro* показывают, что эналапамид может быть ингибитором эффлюксного транспортера Р-гликопротеина. Действие эналапамида на субстраты Р-гликопротеина *in vivo* не оценивали, однако в условиях клинического применения эналапамид может быть индуктором Р-гликопротеина через активацию ядерного рецептора (рецептор преган-рецептор (рецептор X-рецептор)). Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для Р-гликопротеина (например, колхицин, дабигатран этексилат, дигоксин), при одновременном применении с эналапамидом следует применять с осторожностью, а для поддержания оптимальной концентрации в плазме может потребоваться коррекция дозы. Субстраты белков резистентности рака молочной железы (BCRP), белков множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), транспортеры органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеры органических катионов человека 1 (OCT1). На основе данных лабораторных исследований нельзя исключить индукцию BCRP и MRP2 (в кишечнике), а также транспортеров органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеров органических катионов человека 1 (OCT1) (системного). Теоретически индукция этих транспортеров также возможна, и суммарный эффект в настоящее время неизвестен. Препараты, удлиняющие интервал QT. В связи с тем что андрогендепривационная терапия может удлинять интервал QT, должно быть тщательно оценено одновременное применение Кстанди вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT, а также препаратами, которые могут вызвать возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт», такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и др. Влияние пищи на прием эналапамида. Прием пищи не имеет клинически значимого влияния на степень воздействия эналапамида. В клинических исследованиях Кстанди применяли независимо от приема пищи. Особые указания. Риск развития судорог. Применение эналапамида было связано с явлениями судорог (см. раздел «Побочное действие»). Решение о продолжении терапии у пациентов с судорогами должно рассматриваться индивидуально в каждом конкретном случае. Синдром задней обратной энцефалопатии. В ходе применения пациентами препарата Кстанди были зарегистрированы редкие сообщения о развитии синдрома задней обратной энцефалопатии (PRES). Синдром задней обратной энцефалопатии – это редкое обратимое неврологическое заболевание, которое может характеризоваться быстро развивающимися симптомами, такими как судороги, головная боль, спутанность сознания, спелета и другие зрительные и неврологические расстройства, сопровождаемые или не сопровождаемые гипертензией. Диагноз синдрома задней обратной энцефалопатии должен быть подтвержден результатами томографии головного мозга, лучше всего результатами МРТ. Рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди при подтвержденном диагнозе. Одновременное применение с другими лекарственными средствами. Эналапамид является мощным индуктором ферментов и может привести к снижению эффективности многих часто используемых лекарственных средств. Поэтому, начиная лечение эналапамидом, необходимо провести анализ сопутствующих лекарственных средств. Следует избегать одновременного применения эналапамида с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров, если их терапевтическое воздействие имеет большое значение для пациента, а также если на основании контроля эффективности или концентрации в плазме невозможно скорректировать дозу. Следует избегать одновременного применения с варфаринном и кумарин-подобными антикоагулянтами. Если Кстанди используется совместно с антикоагулянтами, который метаболизируется ферментом CYP2C9 (например, варфарин или аценокумарол), требуется дополнительный контроль международного нормализованного отношения (МНО). Почечная недостаточность. С осторожностью следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, так как действие эналапамида в этой группе пациентов не изучено. Тяжелая печеночная недостаточность. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью наблюдается увеличение периода полувыведения лекарственного средства, что, возможно, связано с увеличением распределения в тканях. Клиническая значимость этого наблюдения остается неизвестной. Тем не менее может потребоваться длительное время для достижения стабильных концентраций и может быть увеличено время до достижения максимального фармакологического эффекта, а также время до начала и снижения индукции ферментов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»). Недавно перенесенные сердечно-сосудистые заболевания. В исследовании III фазы не были включены пациенты, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса III или IV по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), за исключением пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 45%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией. Это необходимо принять во внимание при назначении Кстанди таким пациентам. Андрогендепривационная терапия может удлинять интервал QT. У пациентов с наличием удлиненного интервала QT или с предраспологающими факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинять интервал QT, врачи перед назначением Кстанди должны оценить соотношение пользы и риска, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт». Применение с химиотерапией. Безопасность и эффективность одновременного применения Кстанди с цитостатическими химиотерапией не установлена. Одновременное назначение эналапамида не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно; однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом доцетаксела, нельзя исключать. Вспомогательные вещества. Кстанди содержит сорбитол (E402). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот лекарственный препарат. Реакции гиперчувствительности. При применении эналапамида наблюдались аллергические реакции, которые проявлялись симптомами, включая, но не ограничиваясь, отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки и сыпь (см. раздел «Побочное действие»). При появлении указанных симптомов следует прекратить применение препарата и обратиться за медицинской помощью. Конtraceпция для мужчин и женщин. Нет данных, присутствующих ли эналапамид или его метаболиты в сперме. Если пациент имеет сексуальный контакт с беременной женщиной, во время и в течение 3 месяцев после лечения эналапамидом требуется использование презерватива. Если пациент имеет сексуальный контакт с женщиной детородного возраста, необходимо использовать презерватив наряду с другими эффективными методами контрацепции во время и в течение 3 месяцев после лечения. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

АО «Астелла Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7(495) 737-07-56



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Если у вашего пациента мГЧРПЖ или КРРПЖ<sup>1</sup>...

# Нет причины ждать. НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОМ КСТАНДИ.



**КСТАНДИ — первый и единственный\* зарегистрированный в РФ лекарственный препарат, одобренный для лечения 3 типов распространённого рака предстательной железы — мГЧРПЖ, нмКРРПЖ и мКРРПЖ<sup>1</sup>**

**Применение КСТАНДИ у больных РПЖ изучено в шести рандомизированных контролируемых клинических исследованиях<sup>2-4</sup>**

**По данным клинических исследований<sup>3,4</sup>, назначение КСТАНДИ достоверно увеличивало общую выживаемость пациентов с мГЧРПЖ и КРРПЖ**

\*По данным [www.gfrs.rosminzdrav.ru](http://www.gfrs.rosminzdrav.ru) по состоянию на май 2020 г. **мГЧРПЖ** — метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы; **мКРРПЖ** — метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; **КРРПЖ** — кастрационно-резистентный рак предстательной железы; **нмКРРПЖ** — неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы. **Ссылки:** 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди (ЛП-003605 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на [www.gfrs.rosminzdrav.ru](http://www.gfrs.rosminzdrav.ru) 2. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P., et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J. Clin. Oncol. (Epub) 07-22-2019. 3. Sternberg C.N. Enzalutamide, an oral androgen receptor inhibitor for treatment of castration-resistant prostate cancer. Future Oncol. 2019 May; 15(13): 1437–1457. 4. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R., et al; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N. Engl. J. Med. 2019; 381(2): 121–31.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

If DYS426 is 12 and DYS392 is not 11, one is probably a member of haplogroup R1b.

If DYS426 is 12 and DYS392 is 11, one is probably a member of haplogroup G1.

If DYS426 is 12 and DYS392 is not 11, one is probably a member of haplogroup R1b.

If DYS426 is 12 and DYS392 is 11, one is probably a member of haplogroup G1.

If DYS426 is 11 and DYS392 is 12, one is in the known haplogroup G1 (shown above).

## На острие медицинских технологий



Средства визуализации



Антитромботическая терапия



Пульмонология



Анестезиология и реаниматология



Онкология



Орфанные заболевания