

ISSN 0507-3758

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

ТОМ 66 – 2020

6-2020

TOM 66 VOL. 66

PROBLEMS
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

10

*Журнал входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук*

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

6

ТОМ 66
2020

Problems in oncology / Voprosy onologii

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1955 ГОДА



УЧРЕДИТЕЛЬ

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор С.В. КАНАЕВ

Заместитель главного редактора В.Г. ЛЕМЕХОВ

Ответственные секретари Л.М. БЕРШТЕЙН, И.И. СЕМЕНОВ

А.С. Барчук (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), А.М. Беляев (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), Г.И. Гафтон (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), М.И. Давыдов (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Москва), Е.В. Демин (д-р мед. наук) (Санкт-Петербург), М.А. Забежинский (д-р мед. наук) (Санкт-Петербург), А.Д. Каприн (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Москва), О.И. Кит (д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН) (Ростов-на-Дону), Г.М. Манихас (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), Ю.А. Пунанов (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), В.В. Семиглазов (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), В.Ф. Семиглазов (д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН) (Санкт-Петербург), В.А. Солодкий (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Москва), Ю.С. Сидоренко (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Ростов-на-Дону), Э.Г. Топузов (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), А.Ф. Урманчеева (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), В.П. Харченко (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Москва), В.И. Чиссов (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Москва), Е.Л. Чойнзон (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Томск), А.М. Щербаков (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Р.А. Абдылдаев (Бишкек), *Д.А. Алиев* (Баку), *Ж.А. Арзыкулов* (Алматы), *Р.О. Гагуа* (Тбилиси), *А.М. Галстян* (Ереван), *И.В. Залуцкий* (Минск), *Д.З. Зикирходжаев* (Душанбе), *Д.А. Коваленко* (Мурманск), *В.А. Косов* (Сыктывкар), *А.Ф. Лазарев* (Барнаул), *С.Н. Наврузов* (Ташкент), *В.М. Репин* (Киров), *Л.Д. Роман* (Санкт-Петербург), *Н.В. Румянцев* (Омск), *М.Ф. Софрони* (Кишинев), *В.Г. Черенков* (Великий Новгород), *В.Ф. Чехун* (Киев), *Р.Ш.Хасанов* (Казань), *И. Б. Щепотин* (Киев)

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации СМИ—ПИ № ФС77 47156 от 3 ноября 2011 г.

Тираж 650 экз. Цена свободная. Рассылается по подписке. Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать»- 70152 (полугодичная подписка для физ. лиц), 70277 (полугодичная подписка для юр. лиц), 47487 (годовая подписка для всех).

Рукописи принимаются по адресу: **197758, г. Санкт-Петербург, а/я 8**

электронный адрес журнала: **journal@voprosyonkologii.ru**

Издатель — АННМО «Вопросы онкологии»

Тел./факс (812) 596-89-47, e-mail: annmo@rion.spb.ru

www.niioncologii.ru

Все права защищены. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в ООО ИПП «Издательство Ладога», СПб., ул. Пестеля, д. 13/15, литера Б, пом 6Н

FOUNDER

The Federal State Budget Institution "N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Public Health of Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief S.V.KANAEV (Dr. Med. Sc., Prof.)

Deputy Editor-in-Chief V.G.LEMEKHOV (Dr. Med. Sc., Prof.)

Executive Secretaries L.M.BERSTEIN (Dr. Med. Sc., Prof.), I.I. SEMENOV (Dr. Med. Sc., Prof.)

A.S.Barchuk (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), A.M. Belyaev (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), G.I.Gafton (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), M.I.Davydov (Dr. Med. Sc., Prof., Acad RAS) (*Moscow*), E.V. Demin (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), M.A. Zabezhinsky (Dr. Med. Sc.) (*Saint Petersburg*), A.D. Kaprin (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) (*Moscow*), O.I. Kit (Dr. Med. Sc., Prof., Ass. Member RAS) (*Rostov-on-Don*), G.M. Manikhas (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), Yu.A.Punanov (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), V.V. Semiglazov (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), V.F.Semiglazov (Dr. Med. Sc., Prof., Ass. Member RAS) (*Saint Petersburg*), Yu.S.Sidorenko (Dr. Med. Sc., Prof., Acad RAS) (*Rostov-on-Don*), V.A. Solodky (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) (*Moscow*), E.G.Topuzov (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), A.F.Urmancheeva (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), V.P.Kharchenko (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) (*Moscow*), V.I.Chissov (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) (*Moscow*), E.L.Choizonov (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) (*Tomsk*), A.M. Shcherbakov (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*)

EDITORIAL COUNCIL

R.A. Abdyldaev (Bishkek), D.A. Aliev (Baku), Zh.A. Arzykulov (Almaty), R.O. Gagaa (Tbilisi), A.M. Galstyan (Yerevan), I.V. Zalutsky (Minsk), D.Z. Zikiryakhodzhaev (Dushanbe), D.A. Kovalenko (Murmansk), V.A. Kosov (Syktyvkar), A.F. Lazarev (Barnaul), S.N. Navruzov (Tashkent), V.M. Repin (Kirov), L.D. Roman (Saint Petersburg), N.V. Rumyantsev (Omsk), M.F. Sofrony (Kishinev), V.G. Cherenkov (Veliky Novgorod), N.F. Chekhun (Kiev), R.Sh. Khasanov (Kazan), I.B. Shchepotin (Kiev)

The journal is included in the recommended by the Highest Attestation Commission's list of peer-reviewed scientific journals and editions for the publication of major scientific results of dissertations

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, information technologies and mass communications

The Certificate of registration № ФС77 47156 of November 3, 2011

The circulation is 650 copies. Free price. Distribution by subscription. The Catalog Agency «Rospechat»'s index is 70152 (semiannual subscription for physical persons), 70277 (semiannual subscription for juridical persons) and 47487 (annual subscription for all)

Manuscripts are accepted at mail address **197758, St. Petersburg, box 8** and email address of the journal: **journal@voprosyoncologii.ru**

Publisher — «Problems in Oncology»

Tel./Fax (812) 596-89-47, e-mail: annmo@rion.spb.ru www.niioncologii.ru

All rights reserved. Total or partial reproduction of the materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher.

We take no responsibility for the contents of advertising materials.

Printed in «Publisher Ladoga», St. Petersburg, 13/15, Pestel Street., B, rm. 6H

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обзоры		Reviews
<i>Заридзе Д.Г., Максимович Д.М., Стилиди И.С.</i> Новая парадигма скрининга и ранней диагностики: оценка пользы и вреда	589	<i>Zaridze D.G., Maksimovich D.M., Stilidi I.S.</i> A new paradigm of screening and early diagnosis: assessment of benefits and harms
<i>Морозов С.П., Говорухина В.Г., Диденко В.В., Пучкова О.С., Павлов Н.А., Овсянников А.Г., Андрейченко А.Е., Ледихова Н.В., Владзимирский А.В.</i> Перспективы использования технологий искусственного интеллекта (ИИ) в скрининге рака молочной железы	603	<i>Morozov S.P., Govorukhina V.G., Didenko V.V., Puchkova O.S., Pavlov N.A., Ovsyannikov A.G., Andreychenko A.E., Ledikhova N.V., Vladzimirsky A.V.</i> Prospect of application of artificial intelligence systems for breast cancer screening
<i>Зудин А.Б., Линник С.А., Щепин В.О., Александрова О.Ю.</i> Анализ перечней лекарственных препаратов для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями на предмет возможности применения данных лекарственных препаратов в амбулаторных условиях	609	<i>Zudin A.B., Linnik S.A., Shepin V.O., Alexandrova O.Y.</i> Analysis of the lists of drugs for the treatment of patients with malignant neoplasms for the possibility of using these drugs on an outpatient basis
<i>Миннихметов И.А., Забелин М.В., Ольков И.Г., Хусаинова Р.И.</i> Пилотный проект по скринингу рака шейки матки с применением ВПЧ тестирования	618	<i>Minniakhmetov I.R., Zabelin M.V., Olkov I.G., Khusainova R.I.</i> Pilot project for screening cervical cancer using HPV testing
<i>Исмагилов А.Р., Камалетдинов И.Ф., Мизипова Г.И.</i> Возможности профилактики образования серомы после аксиллярной лимфатической диссекции (обзор литературы)	625	<i>Ismagilov A.H., Kamaletdinov I.F., Mizipova G.I.</i> Possibilities for preventing seroma formation after axillary lymphatic dissection (literature review)
Статистика		Statistics
<i>Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н.</i> Эпидемиология, достоверность учета, гистологическая структура, погодичная летальность и выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (С43). Популяционное исследование – часть I	630	<i>Merabishvili V.M., Merabishvili E.N.</i> Epidemiology, index of accuracy, histological structure, year-by-year lethality and survival of patients with malignant melanoma. Population study – part I
<i>Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н.</i> Эпидемиология, достоверность учета, гистологическая структура, погодичная летальность и выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (С43). Популяционное исследование – часть II	638	<i>Merabishvili V.M., Merabishvili E.N.</i> Epidemiology, index of accuracy, histological structure, year-by-year lethality and survival of patients with malignant melanoma. Population study – part II
Оригинальные статьи А. Клинические исследования		Original research A. Clinical research
<i>Гаджиева С.М., Беляев А.М., Сокольская В.К., Галкин В.Н., Мищенко А.В.</i> Особенности системы противоэпидемиологических мероприятий онкохирургического стационара в условиях пандемии COVID-19	645	<i>Gadzhieva S.M., Beliaev A.M., Sokolskaia V.K., Galkin V.N., Mishchenko A.V.</i> Features of the anti-epidemic measures system in oncosurgery hospital in pandemic period of COVID-19
<i>Бусько Е.А., Гончарова А.Б., Рожкова Н.И., Семиглазов В.В., Шишова А.С., Жильцова Е.К., Зиновьев Г.В., Белобородова К.А., Криворотько П.В.</i> Модель системы принятия диагностических решений на основе мультипараметрических ультразвуковых показателей образований молочной железы	653	<i>Busko E.A., Goncharova A.B., Rozhkova N.I., Semiglazov V.V., Shishova A.S., Zhiltsova E.K., Zinovev G.V., Beloborodova K.A., Krivorotko P.V.</i> Model for making diagnostic decisions in multiparametric ultrasound of breast lesions

Дикарева Е.Л., Говоров И.Е., Комличенко Э.В.,
Первунина Т.М., Ульрих Е.А.

Результаты успешного лечения злокачественных
новообразований тела матки у пациентов с
отягощенным коморбидным статусом (клинические
случаи)

Ульрих Е.А., Телетаева Г.М., Семенова А.И.,
Левченко Е.В., Ульрих Д.Г., Берлев И.В.,
Семиглазова Т.Ю., Проценко С.А.,
Урманчиева А.Ф.

Индивидуализация в лечении резистентных форм
гестационной трофобластической неоплазии

Тобоева М.Х., Пикунов Д.Ю., Цуканов А.С.,
Фролов С.А.

Клинико-генетические особенности у пациентов
с MutYH-ассоциированным полипозом

Волкова М.И., Хоченков Д.А., Тимофеев И.В.,
Ольшанская А.С., Хоченкова Ю.А., Соломко Э.Ш.,
Ашуба С.А., Матвеев В.Б.

Экспрессия ростовых факторов и рецепторов
тирозинкиназ в клетках первичной опухоли и
метастазов в надпочечники у больных почечно-
клеточным раком

Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., Гафтон
Г.И., Готовчикова М.Ю., Гиршович М.М., Мельник
Ю.С., Ильин Н.Д., Мережко Ю.О.

Пятилетние результаты сочетанной лучевой
терапии рака
предстательной железы высокого риска

Один В.И., Тишко В.В., Клименко В.В.,
Щербатюк О.В., Васильев М.В., Тыренко В.В.
Ниволумаб-индуцированная эндокринопатия

Оригинальные статьи

Б. Экспериментальные исследования

Бабаева Г., Трещалина Е.М., Лукашева Е.В.,
Каршиева С.Ш., Смирнова Г.Б.,
Аринбасарова А.Ю., Меденцев А.Г.

Скрининговое исследование эффективности и
переносимости L-лизин- α -оксидазы из *Trichoderma*
cf. *aureoviride* Rifai BKM F-4268D при пероральном
введении на опухолевых моделях in vivo

Кит О.И., Францьянц Е.М., Каплиева И.В.,
Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Бандовкина В.А.,
Трепитакки Л.К., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А.,
Немашкалова Л.Н., Сидоренко Ю.С.

Специфика аминергического статуса кожи и
опухоли у мышей C57BL/6-Plautml.IBug-This
Plau6FDhu/GFDhu с меланомой B16/F10

Колпаков С.А., Колпакова Е.П., Златник Е.Ю.,
Непомнящая Е.М., Новикова И.А., Шульгина О.Г.,
Сагакянц А.Б., Сидоренко Ю.С.

Оценка противоопухолевой активности штаммов
новой группы ротавирусов семейства reoviridae на
модели переливаемой меланомы мышей

Юбилей

Члену-корреспонденту РАН
В. Н. Анисимову – 75 лет

Систематизированный порядковый указатель
к тому 66

Именной указатель

659 Dikareva E.L., Govorov I.E., Komlichenko E.V.,
Pervunina T.M., Ulrikh E.A.

Results of successful treatment of uterine malignant
neoplasms in patients with a severe comorbid status
(clinical cases)

667 Ulrikh E.A., Teletaeva G.M., Semenova A.I.,
Levchenko E.V., Ulrikh D.G., Berlev I.V., Semiglazova
T.Yu., Protsenko S.A., Urmancheeva A.F.

Individualization in the treatment of resistant forms of
gestational trophoblastic neoplasia

673 Toboeva M.Kh., Pikunov D.Yu., Tsukanov A.S.,
Frolov S.A.

Clinical and genetic features in patients with MutYH-
associated polyposis

679 Volkova M.I., Khochenkov D.A., Tsimafeyev I.V.,
Olshanskaya A.S., Khochenkova Y.A., Solomko E.Sh.,
Ashuba S.A., Matveev V.B.

Expression of growth factors and receptor tyrosine
kinases in primary tumor cells and adrenal
metastases in patients with kidney cancer

685 Novikov S.N., Kanayev S.V., Novikov R.V., Gafton G.I.,
Gotovchikova M.J., Hirschovich M.M., Melnik J.S.,
Ilyin N.D., Merezko J.O.

Five-year results of combined radiation therapy for
high-risk prostate cancer

695 Odin V.I., Tishko V.V., Klimenko V.V.,
Shcherbatyuk O.V., Vasilyev M.V., Tyrenko V.V.
Nivolumab-induced endocrinopathy

Original research

B. Experimental research

702 Babayeva G., Treshalina H.M., Lukasheva E.V.,
Karshieva S.Sh., Smirnova G.B., Arinbasarova A.Yu.,
Medentsev A.G.

Efficacy and tolerance of l-lysine α -oxidase from
Trichoderma cf. *aureoviride* Rifai BKM F-4268D by
orally administration in vivo on the tumor models

707 Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V.,
Surikova E.I., Neskubina I.V., Bandovkina V.A.,
Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A.,
Nemashkalova L.N., Sidorenko Yu.S.

Specificity of aminergic status in skin and tumor of
C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu mice
with B16/F10 melanoma

712 Kolpakov S.A., Kolpakova E.P., Zlatnik E.Yu.,
Nepomnyashchaya E.M., Novikova I.A.,
Shulgina O.G., Sagakyants A.B., Sidorenko Yu.S.

Evaluation of antitumor activity in strains of a new
rotavirus group in reoviridae family on a model of
transplantable murine melanoma

Jubilee

718 Corresponding member of the RAS V.N. Anisimov
is celebrating his 75th anniversary

720 Index of Voprosy Onkologii, vol. 66, 2020

Д.Г. Заридзе, Д.М. Максимович, И.С. Стилиди

Новая парадигма скрининга и ранней диагностики: оценка пользы и вреда

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

«Научное доказательство или мнение:
первое основано на знании,
а второе на невежестве»
Hippocrates (460 BC — 377 BC)

«Здравый смысл: дельный, основательный, обиходный смысл, свободный от хитросплетений ума»
Ной Вебстер (1811)

В статье представлены научные данные, подтверждающие новую парадигму, что «ранний» диагноз — не всегда благо» и доказывающие, что скрининг и ранняя диагностика может приносить больше вреда, чем пользы. В результате скрининга в ряде случаев выявляются образования, которые хотя и имеют гистологические признаки злокачественности, часто клинически незначимы, т.е. имеет место гипердиагностика. К таким образованиям, в первую очередь, относятся латентные раки предстательной железы и щитовидной железы. Рост заболеваемости некоторыми формами рака в США и других развитых странах в результате массового внедрения ПСА скрининга, маммографии, ультразвукового исследования органов шеи и других высокочувствительных методов диагностики, при стабильной или снижающейся смертности является признаком гипердиагностики. В России также отмечается выраженный рост заболеваемости раком предстательной железы, молочной железы, щитовидной железы, почки и меланомы, при этом смертность от этих форм рака стабильна или снижается.

В рандомизированных клинических исследованиях эффективности скрининга рака предстательной и молочной железы значительный избыток выявленных случаев рака в группе скрининга по сравнению с контрольной группой указывает на гипердиагностику. С увеличением длительности наблюдения (10-15 лет) количество избыточных случаев в группе скрининга уменьшается. Однако в ряде исследований и через 10-15 лет не произошло уравнение количества случаев рака в опытной и контрольной группе, т.е. подтвердился факт гипердиагностики. Так, что проблема гипердиагностики актуальна и в контролируемых клинических исследованиях, несмотря на детально выверенный протокол и строгое ему следование. Опасность

гипердиагностики в реальной жизни, ежедневной практике, а особенно при оппортунистическом скрининге, который, по определению, проводится без контроля качества, значительно выше. Гипердиагностика часто приводит к ненужным, иногда чрезмерным вмешательствам и ухудшению качества жизни пациентов, которые не являются онкологическими больными.

Отказ от агрессивной терапии и активное наблюдение должен стать методом выбора для ведения пациентов с бессимптомными новообразованиями, выявленными на скрининге. Такая тактика позволит избежать ненужных и чрезмерных вмешательств, что, в свою очередь, предотвратит ухудшение качества жизни пациентов и, кроме того, приведет к сокращению расходов на лечение.

Рост заболеваемости всеми злокачественными образованиями у российских как и у американских мужчин определяется ростом заболеваемости раком предстательной железы.

Ключевые слова: гипердиагностика, скрининг, ранняя диагностика, динамика заболеваемости и смертности, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак щитовидной железы

Традиционная парадигма утверждает, что «ранний» диагноз всегда благо, новая, что «ранний» диагноз — не всегда благо. Новая парадигма основана на научных данных, традиционная — на мнении, подкреплённом здравым смыслом. Однако наука не всегда оказывается на стороне здравого смысла. Более того, научные данные часто входят в противоречие со здравым смыслом, т.е. наука может быть против здравого смысла!

Целью нашей обзорной статьи является представить научные данные, подтверждающие новую парадигму и доказывающие, что в ряде случаев скрининг и, соответственно, ранняя диа-

гностика, может приносить больше вреда, чем пользы. В то же время, среди врачей и, в первую очередь, онкологов укоренилось мнение о безусловной пользе скрининга и ранней диагностики, т.е. они придерживаются традиционной старой парадигмы.

Скрининг — раннее выявление злокачественных опухолей до появления симптомов заболевания. Скрининг должен приводить к снижению смертности. Повышение выявляемости не является доказательством эффективности скрининга. Улучшение выживаемости также не является доказательством эффективности скрининга. Скрининг должен быть направлен на выявление опухолей (образований), которые в отсутствие скрининга прогрессируют и дают метастазы и, соответственно, могут привести к смерти. В то же время, некоторые обнаруженные в результате скрининга опухоли, хотя и имеют гистологические признаки злокачественности, клинически незначимы. К таким образованиям относятся внутрипротоковый рак *in situ* молочной железы, фокальный *in situ* рак простаты, бронхоальвеолярный *in situ* рак легкого и фокальный *in situ* рак щитовидной железы, т.е. имеет место гипердиагностика [1]. Пациенты с этими опухолями могут подвергаться (и часто подвергаются) чрезмерному лечению, которое зачастую приводит к осложнениям и отрицательно влияет на качество жизни.

«Гипердиагностика» — обнаружение при скрининге или другой форме диагностической активности с использованием современных высокочувствительных методов бессимптомного новообразования, которое вне скрининга не проявляет себя клинически, не прогрессирует и не приводит к смерти. «Гипердиагностику» не следует путать с ложноположительным результатом, т.е. с позитивным тестом у человека, у которого в дальнейшем не будет диагностирован рак. Термин «гипердиагностика» относится к обстоятельству, когда у индивида с положительным тестом действительно есть новообразование, которое имеет все гистологические признаки рака. Однако это новообразование не прогрессирует или прогрессирует очень медленно, настолько медленно, что может не проявить себя клинически в течение всей ожидаемой продолжительности жизни. Индивиды, у которых при скрининге или других формах диагностической активности выявлено такое образование, умирают от других причин [2].

Гипердиагностика часто приводит к ненужным, иногда чрезмерным вмешательствам и, кроме того, является источником неоправданно позитивной статистики 5-летней выживаемости больных раком молочной железы и раком простаты, выявленных на скрининге, у значитель-

ной части которых, фактически, не было злокачественной опухоли [1].

Необходимым условием для гипердиагностики является наличие некоего «резервуара» латентных раков, которые приобретают клиническое значение, т.е. выявляются в результате применения новых чувствительных методов исследования [2]. Термину «латентный рак» много лет. Его начали использовать патологоанатомы для характеристики случайно обнаруживаемых на вскрытии маленьких опухолей, имеющих гистологическую структуру рака. Наиболее известные примеры клинически незначимых новообразований: латентный рак простаты и латентный папиллярный рак щитовидной железы [3, 4].

Целевой поиск этих образований на вскрытиях показал, что они встречаются довольно часто. Так, например, на вскрытиях в результате детального исследования срезов всей предстательной железы, латентные раки выявлялись по разным данным у 30-70% мужчин старше 60 лет [5, 6]. В исследовании, которое включало 100 вскрытий и в котором были получены серийные срезы щитовидной железы толщиной 2,5 мм, папиллярный рак обнаружен у 36% всех умерших. Авторы считают, что частота рака щитовидной железы размером меньше 2,5 мм должна быть значительно больше и может достигать 100% [7]. Латентный рак встречается и в молочной железе. Суммарный анализ результатов 7 вскрытий показал, что в молочной железе женщин, умерших от других причин, латентный рак встречается в 10-39% [8]. Новообразования, выявляемые на вскрытии людей, умерших от других причин, а также при скрининге или других типах активной диагностики, представляют собой некий резервуар патологии, который оставался «нетронутым» до внедрения программ скрининга и появления современных высокочувствительных методов доклинической диагностики.

Экстраполирование данных вскрытий позволяет предсказать частоту латентных раков в популяции и сравнить этот показатель с риском смерти от рака этих органов. Соответственно, частота латентного рака простаты у мужчин в возрасте старше 60 лет должна составлять 30-70%, в то время как риск смерти от рака простаты у мужчин этого возраста на порядок ниже (4%). Латентный рак в щитовидной железе встречается еще чаще, в 36-100%, а риск смерти от этой формы рака всего 0,1%. В молочной железе клинический незначимый рак может быть случайной находкой у 7-30% женщин, а риск смерти от этого заболевания не превышает 4% [8].

В нашей статье, опубликованной в 1984 г., мы писали, что «резкий» рост заболеваемости раком предстательной железы в США, который

последовал за внедрением ПСА скрининга, является в значительной степени результатом выявления маленьких локализованных образований так называемого латентного рака. Эти образования клинически незначимы, не прогрессируют, не дают метастазов и никак не влияют на состояние здоровья и продолжительность жизни», а в 1987 году, в статье, опубликованной в *Br. J. Urology*, предложили выделить латентный, клинически индолентный рак простаты в отдельную клиническую форму [4, 9].

Наиболее убедительные доказательства гипердиагностики получены в результате проследования участников рандомизированных исследований скрининга рака молочной железы и простаты. Сравнение заболеваемости и смертности от рака молочной железы в группе, в которой проводился маммографический скрининг с контрольной группой (в которой маммографический скрининг не проводился), показало снижение смертности от рака молочной железы на 20%, что в абсолютных цифрах соответствует 40 случаям предотвращенной смерти от рака молочной железы. В то же время, в группе скрининга было отмечено превышение заболеваемости на 19% , что в абсолютных цифрах соответствует 129 случаям гипердиагностики рака. Абсолютные цифры рассчитаны для 10 000 женщин в возрасте 50-69 лет, которые участвовали в маммографическом скрининге в течение 20 лет [10].

По данным разных авторов доля гипердиагностики, т.е. когда гистологически подтвержденный рак молочной железы оказывается клинически незначимым, значительно варьирует и зависит от длительности наблюдения за участниками скрининга. В исследованиях, в которых популяция женщин наблюдалась менее 10 лет, процент гипердиагностики высок (20%-30%). В то же время, в результате длительного наблюдения (10-20 лет) процент гипердиагностики снижается до 10% и ниже. Smith et al. объясняют это наблюдение тем, что в группе скрининга выявляют как клинически значимые, так и латентные раки [11]. В то же время, заболеваемость раком молочной железы в контрольной группе определяют исключительно клинически манифестирующие опухоли. Однако со временем заболеваемость в контрольной группе постепенно догоняет заболеваемость в группе скрининга. В ней, по-прежнему, продолжают выявлять опухоли на основании клинических проявлений, включая те опухоли, которые, если бы в этой группе проводился скрининг, были бы обнаружены раньше. В опытной же группе в результате скрининга образуется дефицит рака молочной железы, так как часть из них была выявлена на латентной стадии. Из анализа следует, что со

временем (возможно и через 10–20 лет) эти латентные раки или, по крайней мере, некоторые из них, начнут прогрессировать.

Несмотря на то, что вышеприведенный анализ, казалось бы, снимает проблему гипердиагностики рака молочной железы, возникают новые проблемы как медицинского, так и этического характера. Является ли выявление и лечение рака на латентной стадии благом для женщины, даже если учесть, что через определенный промежуток времени, который может исчисляться годами, а иногда и десятками лет, этот рак начнет прогрессировать? Боюсь, что на этот вопрос нет простого ответа. Однако интуиция подсказывает, что ни одна женщина не согласится считать себя «онкологической больной» со всеми вытекающими из этого обстоятельствами, включая операцию и лекарственное лечение, на 10-20 лет раньше фактического начала заболевания.

В дополнение необходимо отметить, что в ряде исследований длительное наблюдение за участниками скрининга не привело к уравнению заболеваемости раком молочной железы в опытной и контрольной группе. Исследование в Мальмо показало, что после 15 лет наблюдения в группе скрининга все еще было на 115 случаев рака молочной железы больше, чем в контрольной группе. Таким образом, длительное наблюдение за участниками скрининга не привело к уравнению заболеваемости между группой скрининга и контрольной группой. На основании этого можно сделать вывод, что в этом исследовании у 115 женщин имела место гипердиагностика рака молочной железы со всеми вытекающими из этого последствиями [12].

В Европейском рандомизированном исследовании ПСА-скрининга рака простаты после 9 лет наблюдения смертность от рака простаты была на 20% ниже в группе скрининга, чем в контрольной группе. Однако в группе скрининга было диагностировано на 88% больше раков, чем в контрольной группе, или больше на 37,6 случая/1000 мужчин, которым проводилось ПСА-тестирование [13]. Похожие результаты получены и после 11 и 13 лет наблюдения. Смертность от рака простаты в группе скрининга была на 21% ниже, чем в контрольной группе. В то же время, выявляемость рака в группе скрининга оставалась выше, чем в контрольной группе. Однако следует отметить, что избыток выявляемых в группе скрининга образований предстательной железы снижался с увеличением сроков наблюдения. После 9 лет наблюдения в группе скрининга было выявлено на 88% больше новообразований, а после 13 лет наблюдения избыток выявленных при скрининге новообразований снизился до 58% [14].

В статье той же группы исследователей «Абсолютный эффект скрининга рака простаты: соотношение вреда и пользы в зависимости от центра — участника Европейского рандомизированного исследования скрининга рака простаты» представлен анализ влияния скрининга на смертность и заболеваемость (выявляемость) раком простаты. Избыток заболеваемости (выявляемости) новообразований простаты в группе скрининга по сравнению с контрольной группой был наивысшим в Нидерландах (6,3%) и наименьшим в Италии (1,5%). Количество случаев гипердиагностики, соответственно, было самым высоким в Нидерландах (1 случай на 20 ПСА протестированных мужчин) и низким в Италии, (1 случай на 69 ПСА-протестированных мужчин). Снижение смертности от рака простаты было достигнуто во всех странах, но наибольший эффект был достигнут в Швеции и Нидерландах. Анализ вероятности снижения смертности в группе скрининга (т.е. пользы) в сравнении с вероятностью избытка заболеваемости или гипердиагностики (т.е. вреда) показал, что в Швеции и Нидерландах имело место как наибольшее снижение смертности, так и наибольшая избыточная выявляемость (гипердиагностика). В других четырех центрах (Бельгия, Финляндия, Испания и Италия) отмечены как небольшое снижение смертности, так и относительно небольшая избыточная выявляемость. В Швейцарии же избыток выявляемости в группе скрининга не компенсировался снижением смертности. Отмечена статистически достоверная корреляция между снижением смертности от рака простаты и ростом избыточной выявляемости (гипердиагностики) в группе скрининга (коэффициент корреляции = 0,76). Авторы делают вывод, что выраженный позитивный эффект интенсивного ПСА-скрининга, т.е. снижение смертности (т.е. польза), взаимосвязан с отрицательным эффектом избытка выявляемости или гипердиагностикой (т.е. вредом). Так что повышение чувствительности метода, направленное на снижение смертности, приводит к повышению гипердиагностики [15].

Проблема гипердиагностики возникает и при скрининге такой быстротекущей злокачественной опухоли как рак легкого. В Японии в результате первого тура скрининга с использованием спиральной КТ было выявлено в 10 раз больше раков, чем в той же популяции при скрининге при помощи рентгенографии грудной клетки [16]. Примечательно, что 50% лиц, у которых был выявлен рак легкого, никогда не курили [17]. Учитывая то, что риск рака легкого в более, чем в 15 раз выше у курящих, чем у некурящих, большая часть раков легкого, выявленных в этом исследовании у некурящих, скорее всего,

является результатом 24-33% гипердиагностики. Рандомизированные исследования по изучению эффективности скрининга среди групп повышенного риска с применением объемной КТ показали снижение смертности на 9,7-12,8% и 24% [18, 19]. В этих исследованиях результат считался положительным, если объем выявленного узла превышал 3 мм³ и его объем удваивался в течение 2 мес. наблюдения. Однако, несмотря на детально выверенный протокол и строгое ему следование, имела место гипердиагностика. Через 10 лет после рандомизации, т.е. начала исследования и 4,5 лет после последнего раунда скрининга, в группе скрининга было выявлено 44 (19,8%) избыточных случаев рака легкого по сравнению с контрольной группой, т.е. 44 случая рака легкого были диагностированы, как минимум, за 5,5-10 лет до появления клинических симптомов. Как и в других исследованиях эффективности скрининга, в частности рака молочной железы и рака простаты, которые мы обсудили выше, с удлинением срока наблюдения количество гипердиагностированных случаев уменьшилось. В обсуждаемом исследовании один дополнительный год наблюдения привел к снижению избыточных случаев рака легкого до 18 (8,9%) [19].

Vickers et al. проанализировали динамику заболеваемости раком простаты в США с 1987 по 1995 гг. [20]. Этот период был выбран авторами в связи с тем, что ПСА-скрининг начал распространяться в США в конце восьмидесятых годов и достиг максимума в середине 90-х. Анализ показал значительное превышение наблюдаемой заболеваемости по сравнению с ожидаемой. Причем, число превышения или гипердиагностики росло с возрастом: с 20 000 случаев гипердиагностики в возрастной группе 50-54, до 40 000 — в возрасте 55-59, 77 000 — в возрасте 60-64 и 116 000 — в возрастной группе 65-69.

Аналогичный анализ, проведенный в Австралии за период с 1982 по 2012 гг., показал, что в этой стране за 30 лет число гипердиагностированных раков у мужчин составило 18 295 случая или 28% от всех диагностированных за этот период случаев рака. Гипердиагностика включает 8 626 случаев (42%) рака предстательной железы, 8 315 случаев (58%) меланомы, 483 случая (33%) рака щитовидной железы и 861 случай (42%) рака почки. Число гипердиагностированных случаев у женщин составило 11 000 или 18% от всех диагностированных случаев рака: рака молочной железы — 3 957 (28%), меланомы — 5 634 (54%), щитовидной железы — 851 (73%), рака почки — 668 (55%) [21]. Роль скрининга в гипердиагностике рака детально рассматривается в еще одной недавно опубликованной статье из Австралии [22]. Необходимость разработки

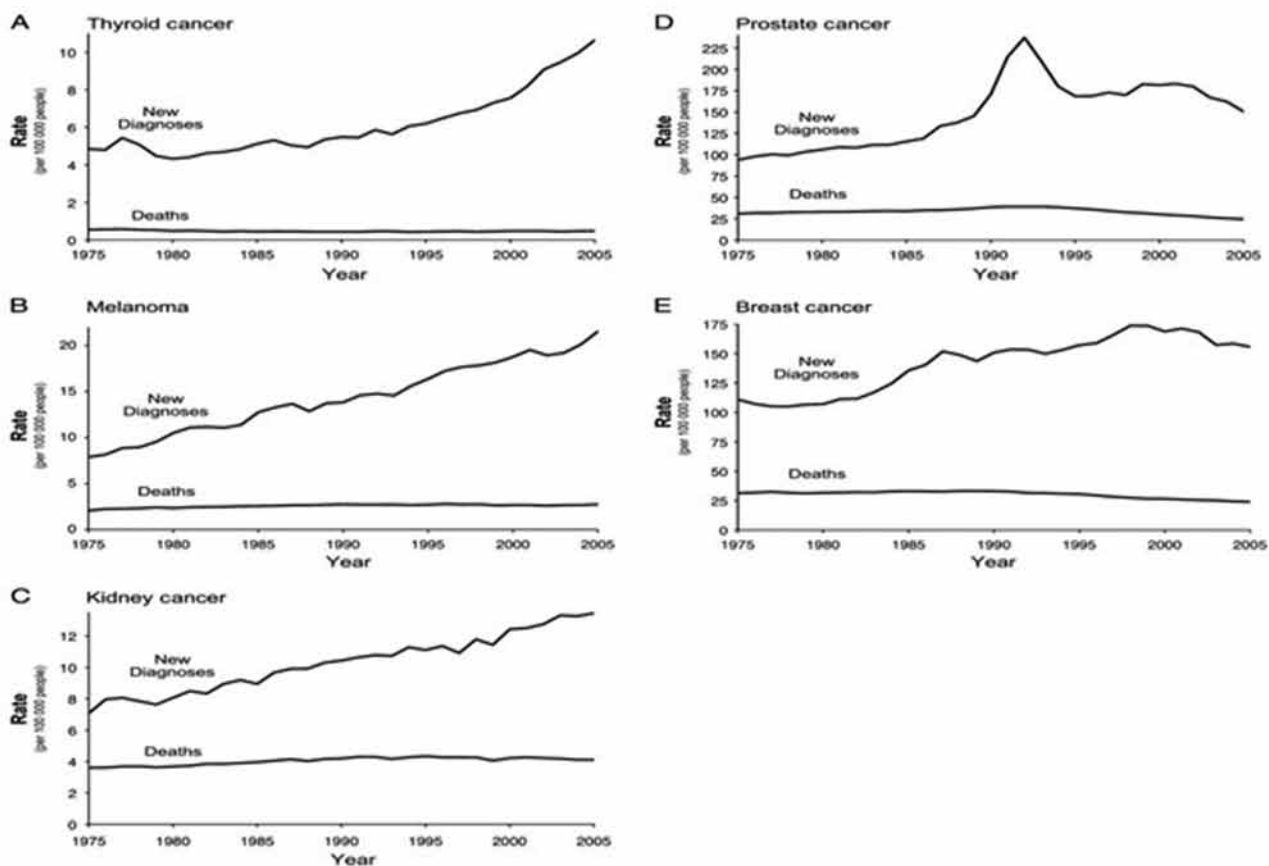


Рис. 1. Динамика заболеваемости (диагностирования) и смертности от А) рака щитовидной железы, В) Меланомы, С) рака почки, D) рака простаты и Е) рака молочной железы. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) data from 1975 to 2005

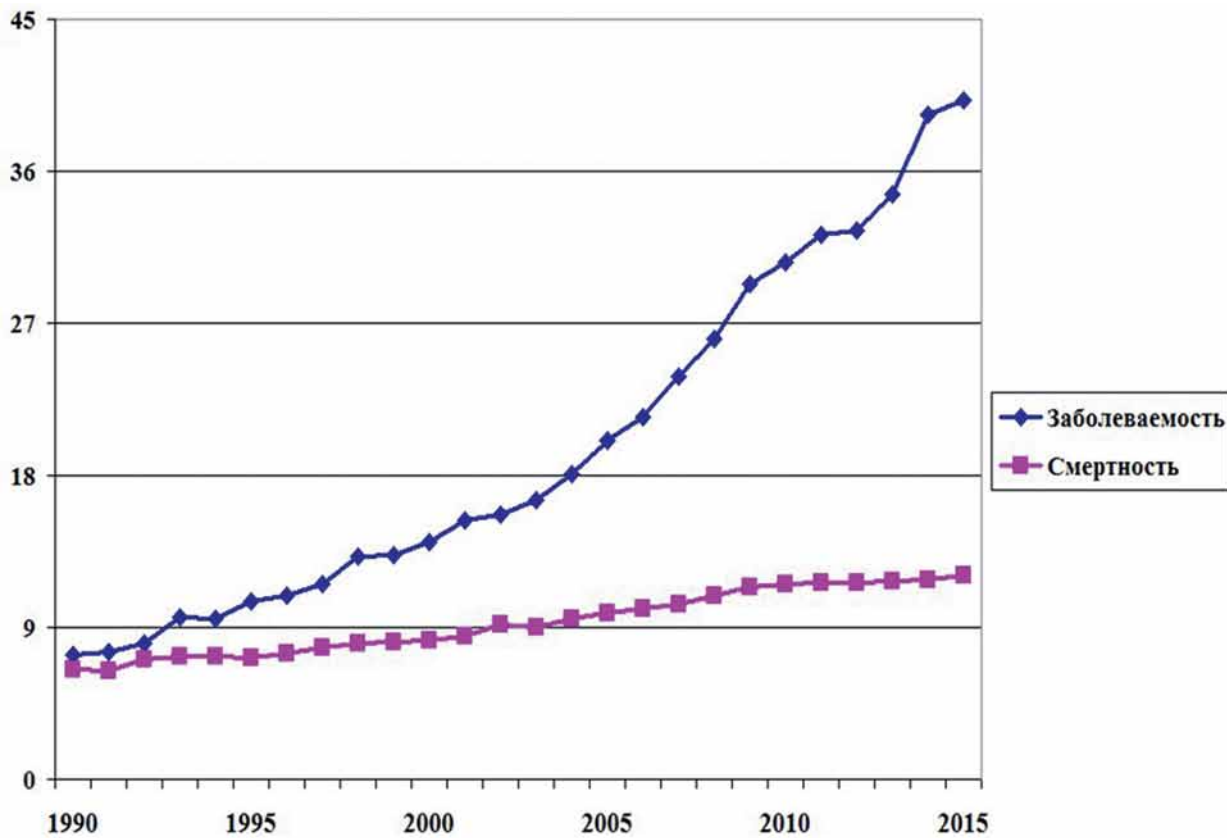


Рис. 2. Динамика заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в России

ориентированных на риск протоколов скрининга и строгое следование протоколу представляется авторам единственным возможным направлением для повышения соотношения «пользы» к «вреду», которое, по мнению авторов статьи, в данный момент не в пользу скрининга.

Сравнение динамики заболеваемости с динамикой смертности в популяции может дать представление о влиянии гипердиагностики на уровень заболеваемости и ее динамику. Быстрый рост заболеваемости той или иной формой рака в результате внедрения нового высокочувствительного метода диагностики или скрининга при стабильной или относительно стабильной смертности указывает на возможность гипердиагностики. Welch и Black (2010) провели такой анализ для США с использованием данных SEER (Surveillance, Epidemiology End Results) за 30 лет (1975-2005) и показали, что в США рост заболеваемости (или точнее, рост диагностирования) некоторых форм рака не сопровождается ростом смертности [2]. Это касается, в первую очередь, рака щитовидной железы, меланомы, рака почки, рака простаты и молочной железы. В первых трех случаях отмечается выраженный рост заболеваемости и стабильная смертность. А в случае рака простаты и молочной железы отмечается рост заболеваемости и снижение смертности (рис. 1).

Заболеваемость раком щитовидной железы (в основном за счет маленького папиллярного рака) удвоилась с 4,9 до 10,6 на 100 000, а смертность осталась неизменной. Авторы считают, что рост заболеваемости раком щитовидной железы является следствием широкого распространения ультразвукового исследования органов шеи, в результате которого выявляются клинически незначимые образования, частота которых в популяции, как уже говорилось, может достигать 100%. Заболеваемость раком почки за тридцать лет также практически удвоилась (с 7,1 до 13,4 на 100 000 населения), а смертность не менялась. Заболеваемость меланомой утроилась (с 7,9 до 21,5 на 100 000 населения), в то время как смертность не претерпела значительных изменений. Рост заболеваемости раком почки авторы также объясняют ростом распространения ультразвуковой диагностики. И, хотя данных о частоте «латентного» рака почки, скорее всего, нет, авторы не видят другого объяснения той огромной разницы, которая существует между заболеваемостью и смертностью от рака почки и динамики этих показателей. Авторы считают, что разница в заболеваемости меланомой и смертности от нее является также следствием улучшения методов визуализации кожных образований в результате применения современного дермоскопического оборудования, имеющего высокое разрешение [2].

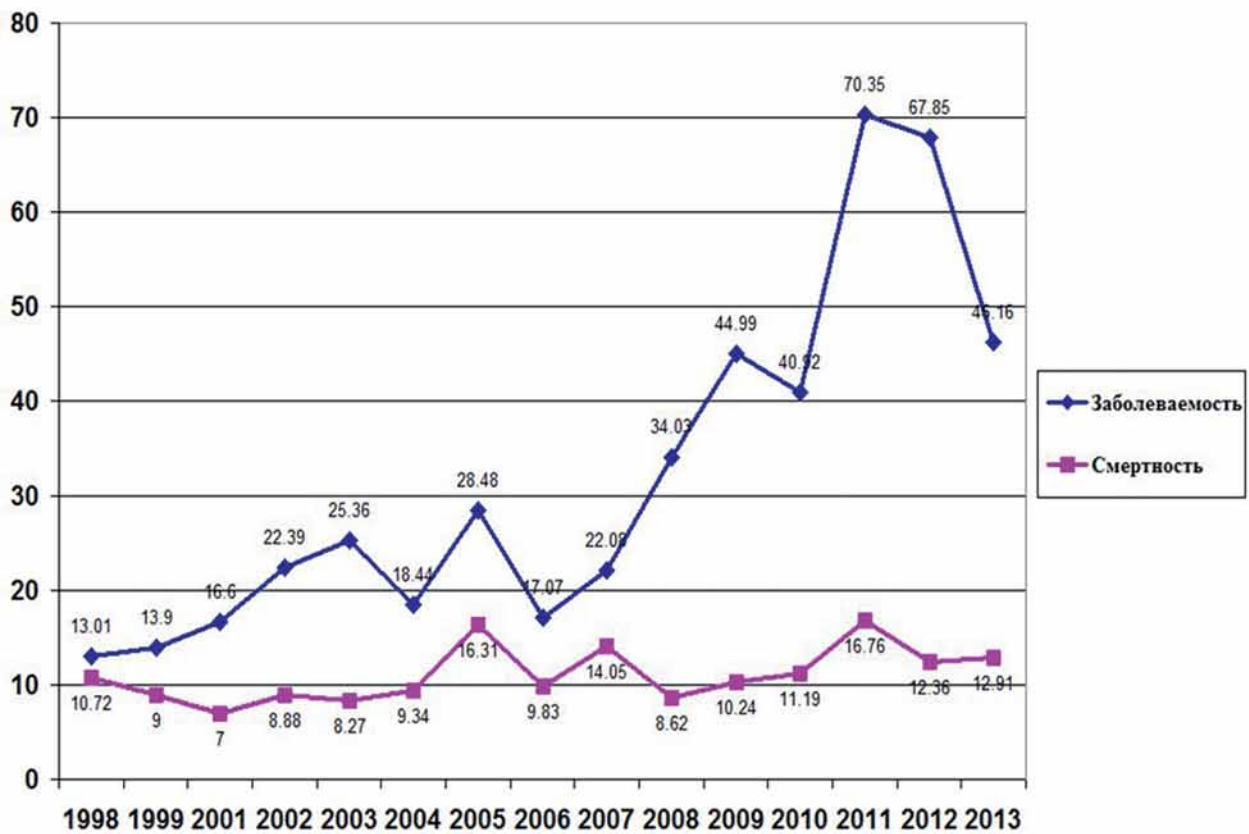


Рис. 3. Динамика заболеваемости и смертности от рака простаты в Сахалинской области

Заболеваемость раком щитовидной железы растет во всем мире, в то же время, смертность снижается или остается без изменений [23, 24]. Vaccarella et al., изучив динамику заболеваемости в 40 странах мира, пришли к заключению, что рост эпидемии рака щитовидной железы в большинстве стран мира является результатом гипердиагностики и, что в течение последних двух десятилетий количество случаев гипердиагностики рака щитовидной железы в 12 странах достигло почти полумиллиона случаев (470 000 мужчин и 9 000 женщин) [25]. Рост заболеваемости раком щитовидной железы в регионах повышенного риска, например, загрязненных радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС, также частично и/или полностью, объясняют гипердиагностикой, которая является следствием скрининга. Заболеваемость растет, почти исключительно, за счет маленького папиллярного рака, микрокарциномы [26, 27].

Динамика заболеваемости раком предстательной и молочной железы несколько отличается от предыдущих примеров. Заболеваемость (диагностирование) раком простаты в США с 1975 по 1990 гг. выросла. Особенно резкий рост наблюдался с середины 80-х годов, когда в США получил распространение ПСА-скрининг. После начала 90-х годов заболеваемость раком проста-

ты начала также резко снижаться. До 1995 г. смертность от этой формы рака оставалась стабильной, однако затем начала снижаться. Рост заболеваемости раком молочной железы, так же как ее снижение, менее резкий. Смертность остается практически без изменения до начала 90-х, а затем начинает снижаться (рис. 1) [2]. То, что широкое распространение ПСА тестирования в США и других странах является причиной резкого роста заболеваемости раком простаты, давно ни у кого не вызывает сомнения [4]. Рост заболеваемости раком молочной железы, также можно частично рассматривать как результат маммографического скрининга. В результате выросла заболеваемость внутрипротоковым раком *in situ*. До распространения маммографического скрининга (до 1980 г.) внутрипротоковый рак *in situ* встречался крайне редко и составлял не более 2% всех случаев рака молочной железы [28]. Вначале 2000-х 20% случаев рака молочной железы диагностируются на преинвазивной стадии [29]. Применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) еще более увеличивает выявляемость внутрипротокового рака *in situ* [30]. Что же касается снижения смертности от этих форм рака, тут, по-видимому, вносят свой вклад как улучшение эффективности лечения, так и раннее выявление клинически значимых форм рака [1, 2].

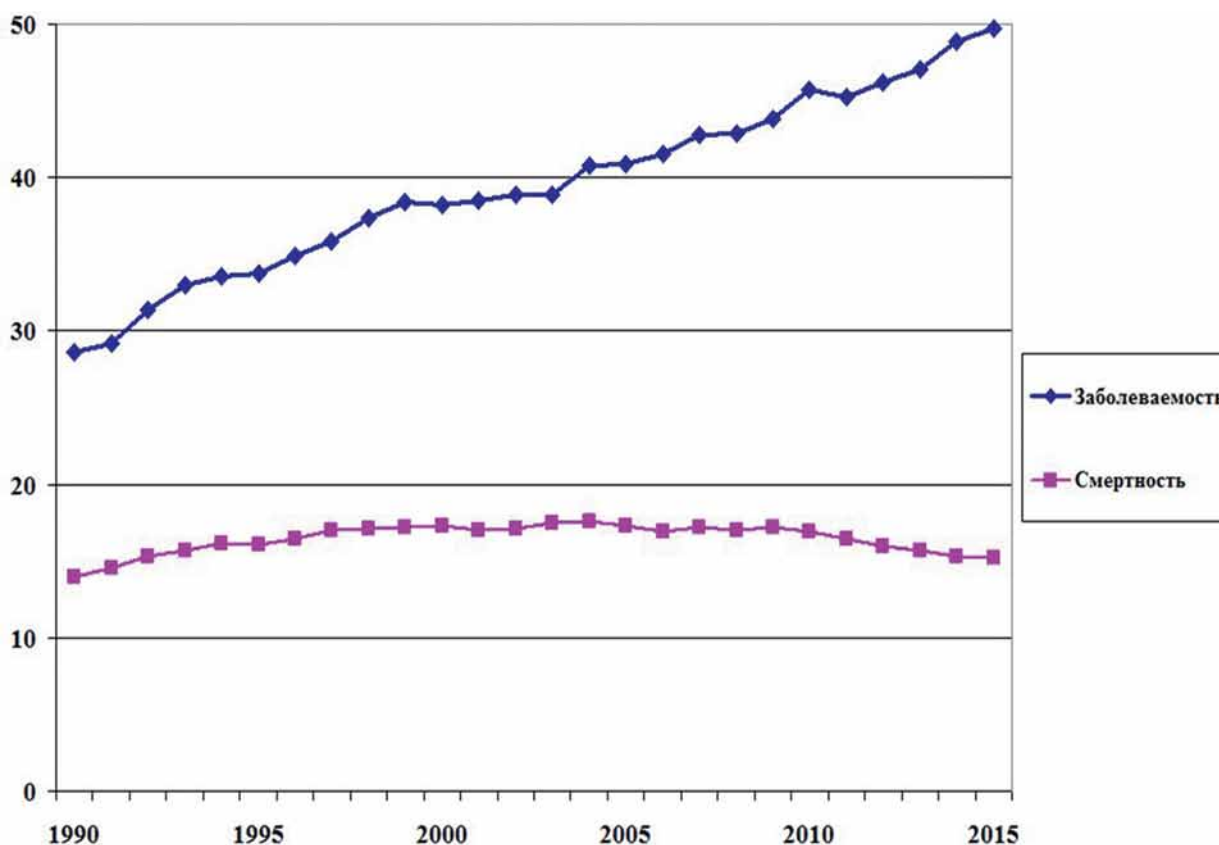


Рис. 4. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы в России

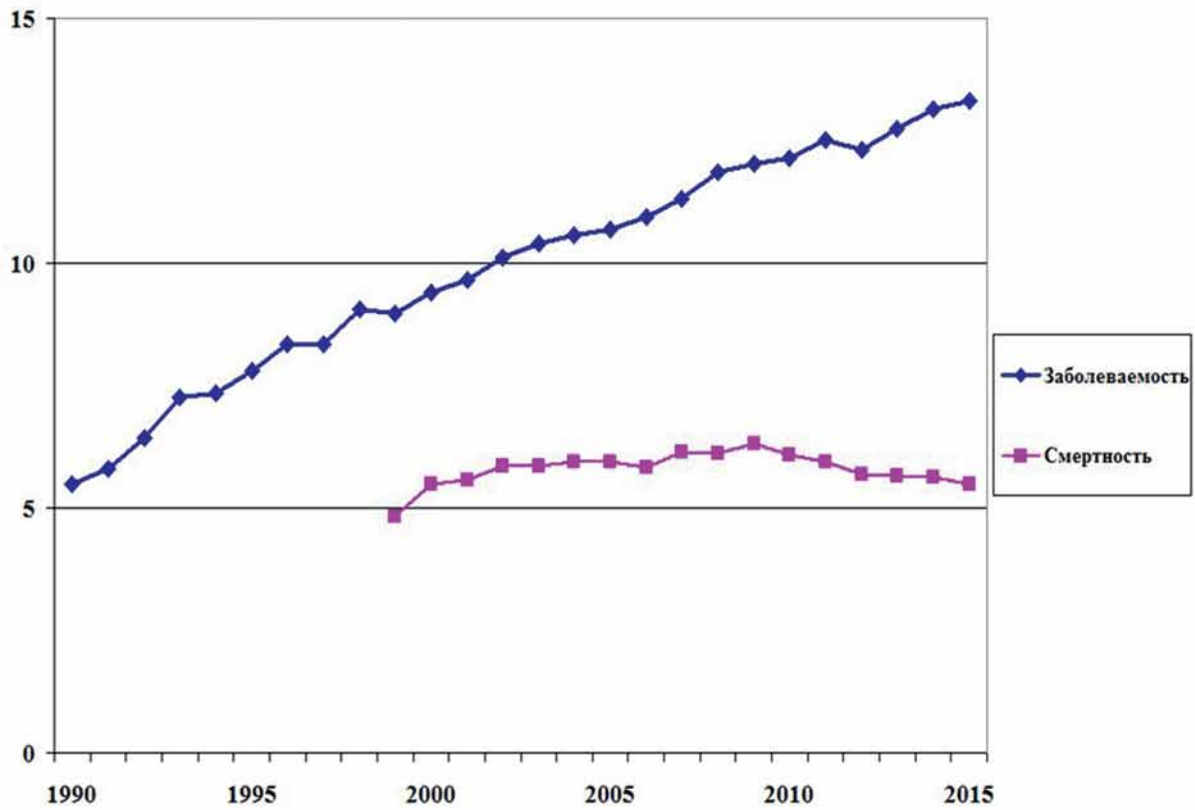


Рис. 5. Заболелаемость и смертность от рака почки в России, мужчины

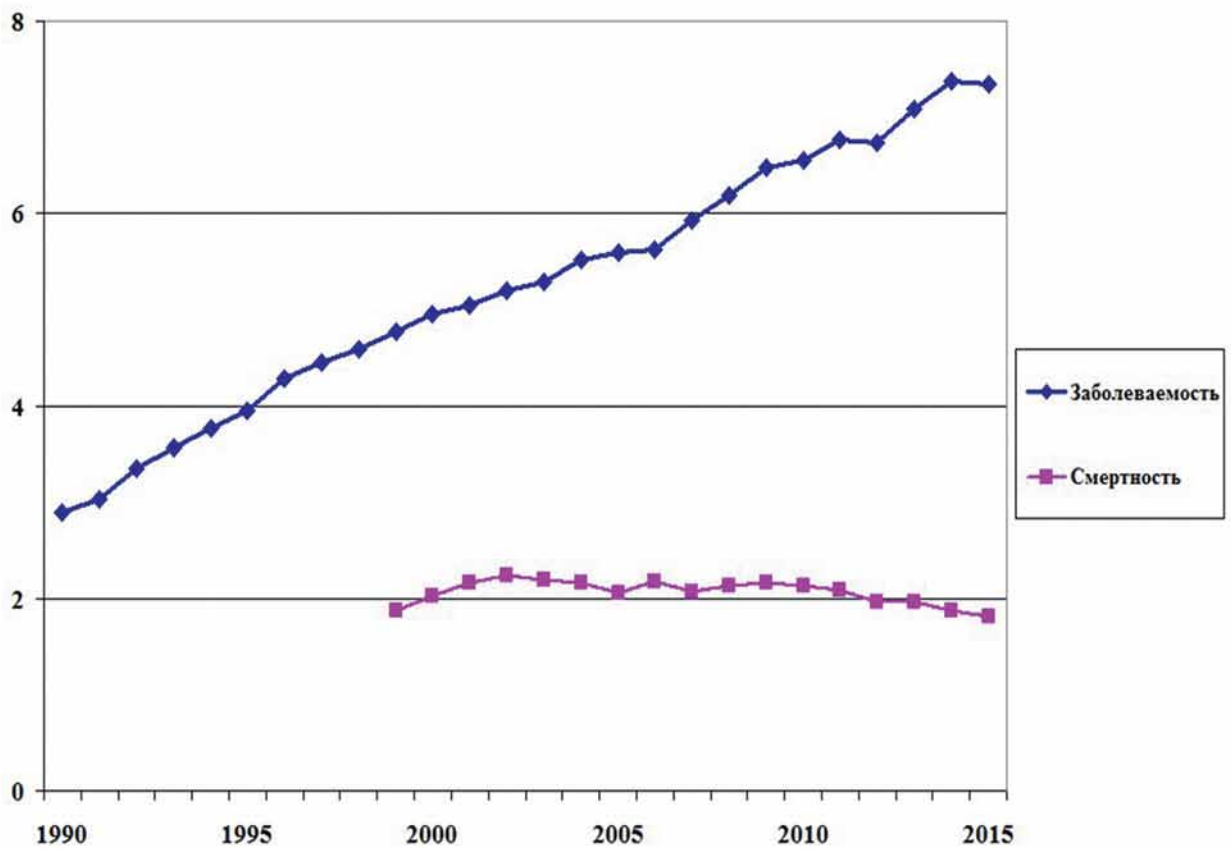


Рис. 6. Заболелаемость и смертность от рака почки в России, женщины

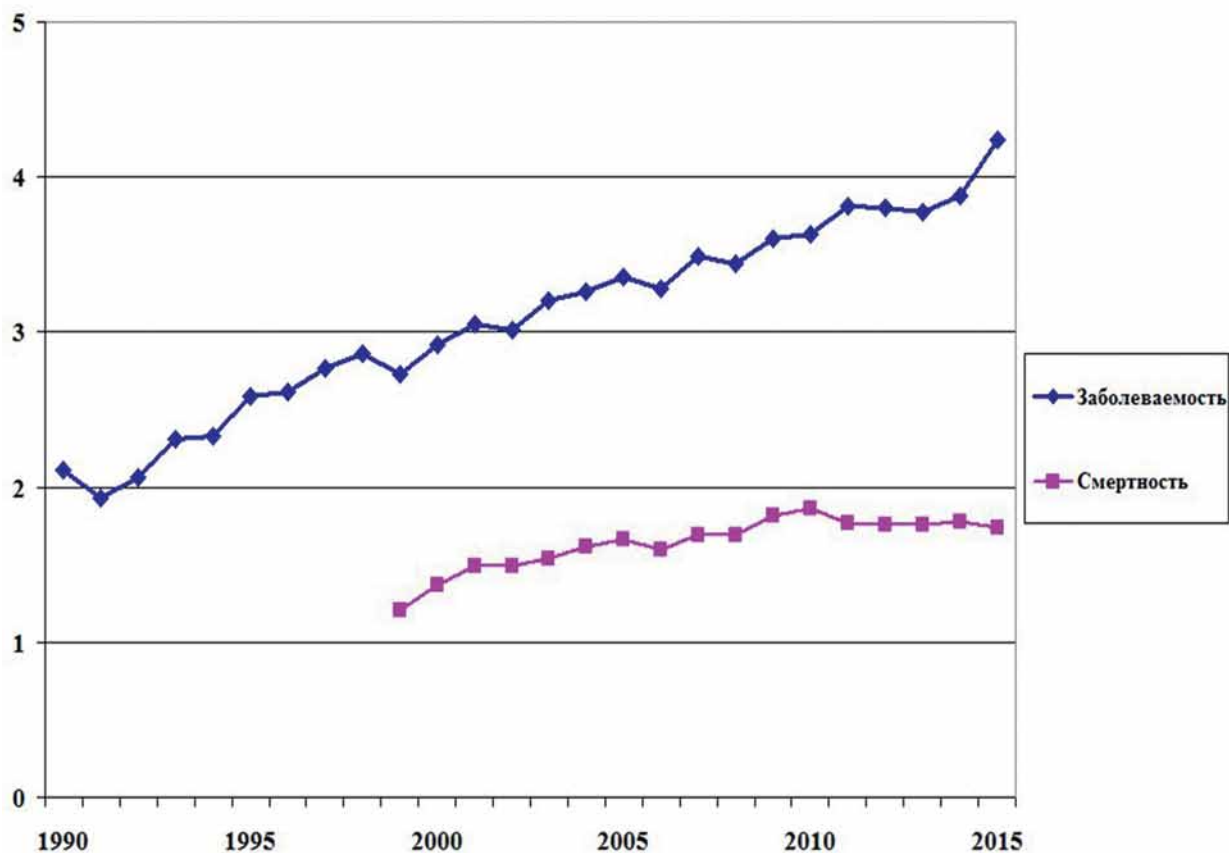


Рис. 7. Заболелаемость и смертность от меланомы в России, мужчины

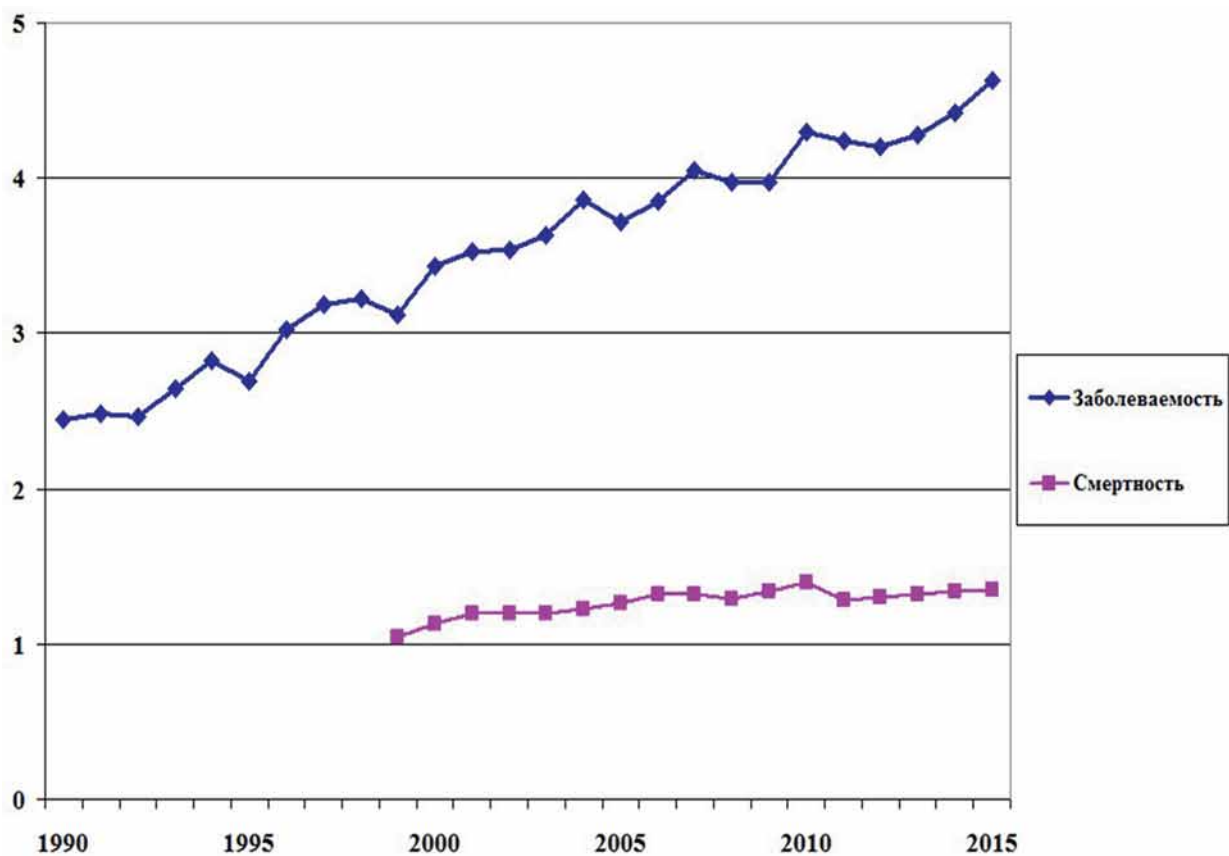


Рис. 8. Заболелаемость и смертность от меланомы в России, женщины

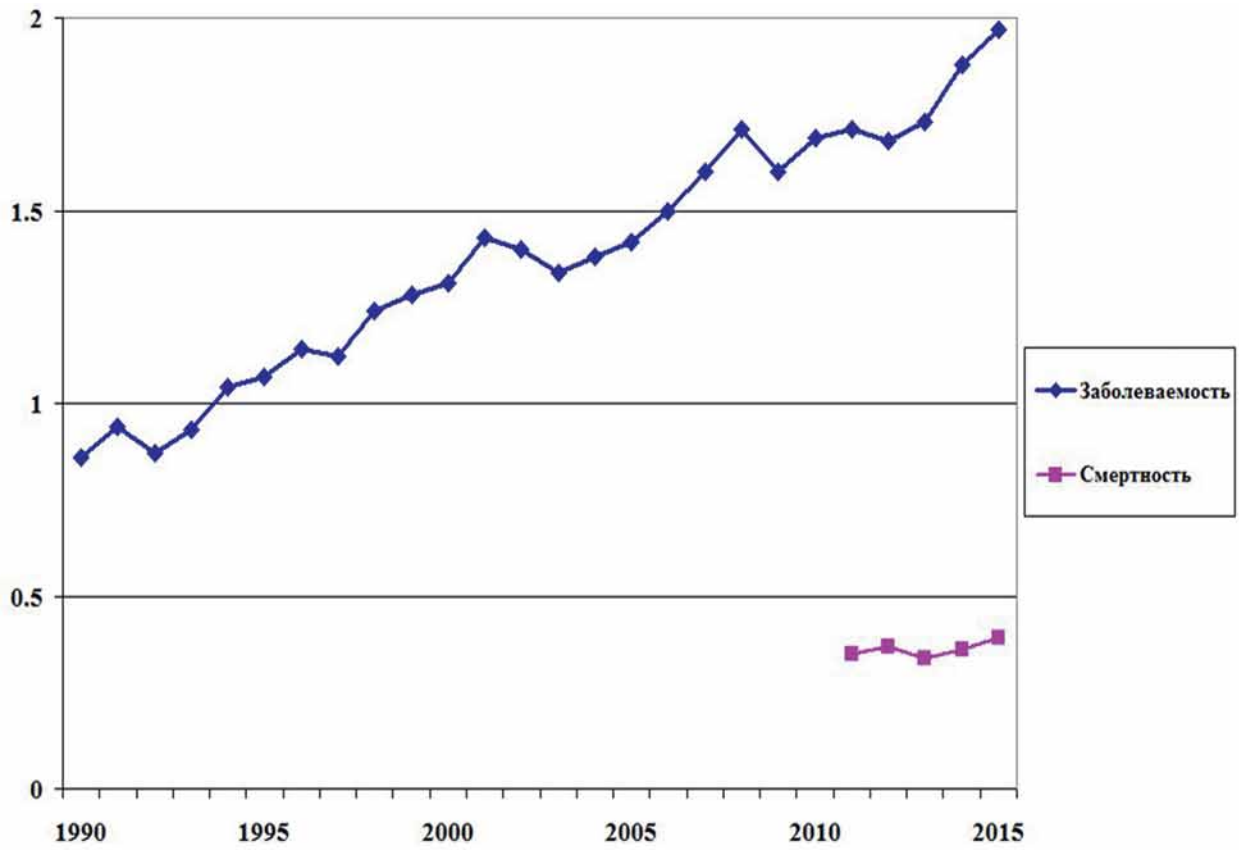


Рис. 9. Заболеваемость и смертность от рака щитовидной железы в России, мужчины

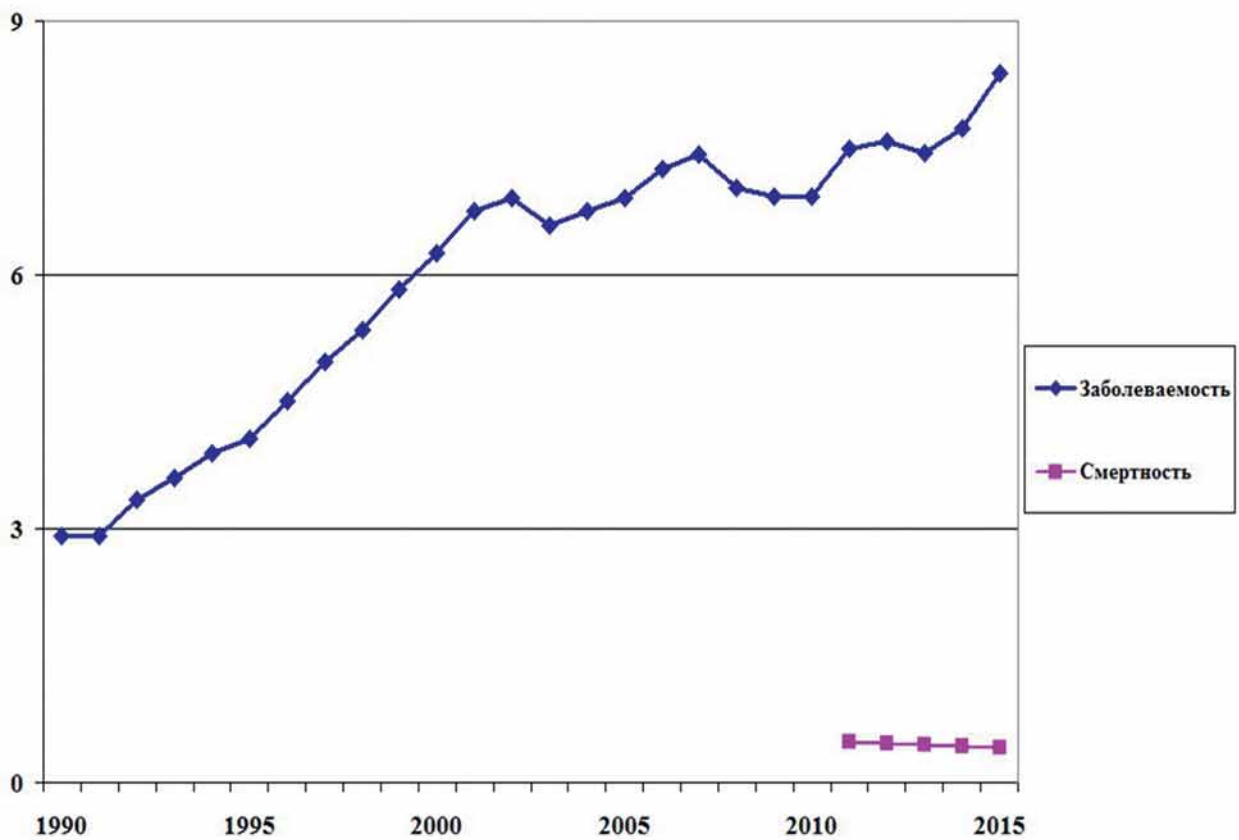


Рис. 10. Заболеваемость и смертность от рака щитовидной железы в России, женщины

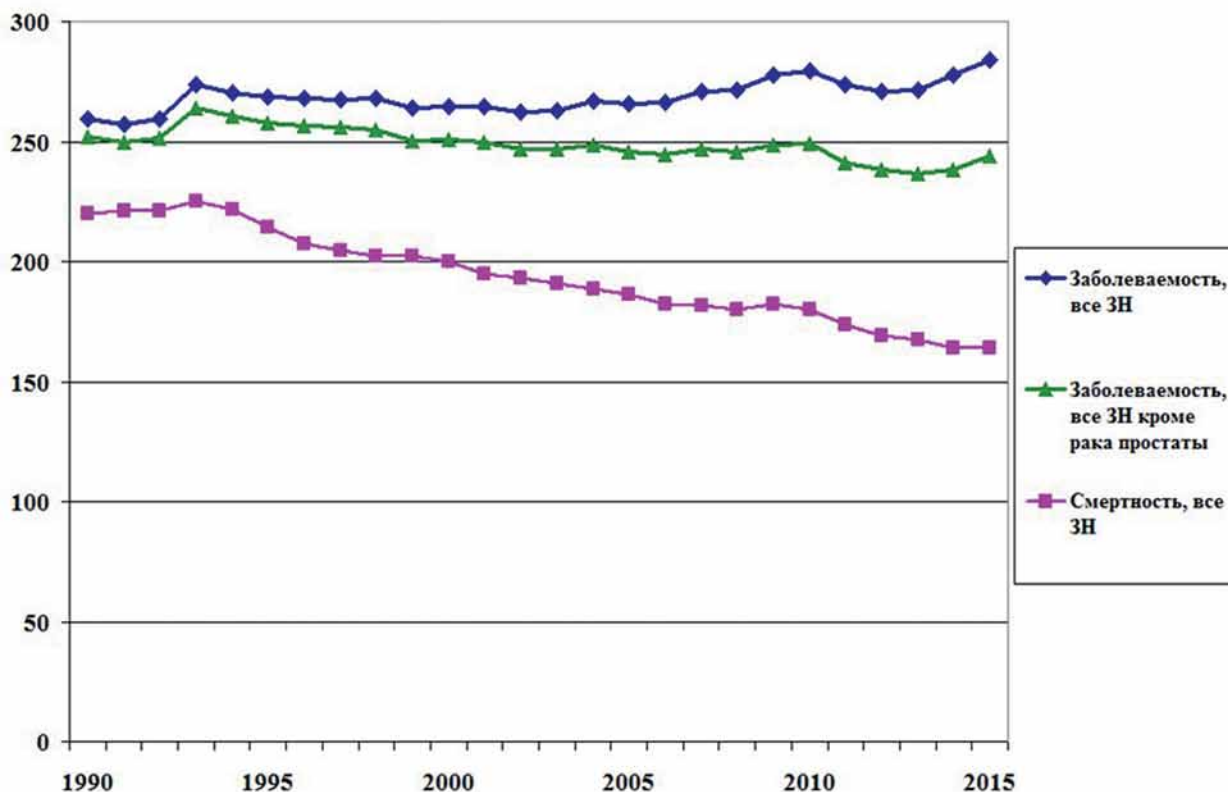


Рис. 11. Заболееваемость и смертность от всех форм злокачественных новообразований в России, мужчины

Гипердиагностика всегда сопровождается «гиперлечением», чаще всего ненужным или чрезмерным. Для того, чтобы избежать агрессивной тактики лечения, которое обычно применяется при лечении больных с диагнозом «рак», эксперты Национального института рака США предложили исключить этот термин, характеризующий злокачественную опухоль, из номенклатуры новообразований с доброкачественным «индолентным» течением [31]. Наглядным примером изменения номенклатуры является новая классификация опухолей легкого, в которой выделены неинвазивные формы: аденокарцинома *in situ* и минимально инвазивная аденокарцинома и инвазивные формы: инвазивная немучинозная (*lepidic*) аденокарцинома, инвазивная муцинозная аденокарцинома. До 2011 г. все эти 4 типа опухоли классифицировались как бронхоальвеолярный рак [32]. Другим примером является неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа. Ранее это форма опухоли щитовидной железы имела название «фолликулярный тип папиллярного рака с ядрами, характерными для папиллярного рака» (ICD-0). Необходимость такого изменения номенклатуры возникла в связи с тем, что множество исследований, в том числе и многоцентровые исследования, в которых участвовали около 30 патологов со всего мира, показали, что «фол-

ликулярный тип папиллярного рака с ядрами, характерными для папиллярного рака», имеет доброкачественное клиническое течение, и, что 5-ти и 10-летняя выживаемость больных с этой формой опухоли составляет 100% [33].

Рост заболееваемости ЗН, в большинстве стран мира является результатом роста количества регистрируемых случаев гипердиагностики рака предстательной железы у мужчин и рака молочной железы у женщин, а также других менее частых онкологических заболеваний [34].

Далее будет представлена динамика заболееваемости и смертности от перечисленных выше злокачественных новообразований в России. Это неопубликованные данные, которые, однако, неоднократно были доложены на российских и международных конференциях [35, 36]. Заболееваемость раком простаты за 25 лет (1990-2015 гг.) выросла в 5,4 раза с 7,4 до 40,0 на 100 000, причем рост заболееваемости был более выражен с 2002-2003 гг. Смертность от рака простаты выросла менее чем в 2 раза, с 6,5 до 12 на 100 000 населения (рис. 2). Еще более показательна динамика этих показателей в Сахалинской области. За 5 лет (2006-2011 гг.) заболееваемость раком простаты выросла в 4 раза, а смертность практически не изменилась (рис. 3). Заболееваемость раком простаты более, чем 3 раза выше смертности по России в целом, а в Сахалинской области почти в 6 раз.

Заболееваемость раком молочной железы за 25 лет почти удвоилась (с 29,0 до 50,0 на 100 000 населения), а смертность в начале этого периода выросла, а затем начала снижаться (рис. 4). Заболееваемость этой формой рака в 3 и более раз выше смертности.

Заболееваемость раком почки у мужчин более чем удвоилась (с 5,5 до 13,5 на 100 000 населения), а у женщин практически утроилась (с 2,8 до 7,8 на 100 000 населения). В то же время, смертность за период с 1999 по 2015 г. практически не изменилась, слегка выросла в начале 2000-х, а потом снизилась до уровня 1999 г. Заболееваемость раком почки в 2,5 раза выше смертности у мужчин и в 4 раза — у женщин (рис. 5, 6). Заболееваемость меланомой кожи за 25 лет как у мужчин, так и у женщин, удвоилась, а смертность также слегка выросла в начале 2000-х, а затем стабилизировалась. Заболееваемость также значительно выше смертности в 2,5 раза — у мужчин и в 4 раза — у женщин (рис. 7, 8).

К сожалению, в статистике смертности в России рак щитовидной железы был выделен в отдельную нозологию только с 2011 г. Поэтому мы не можем сравнить динамику заболееваемости и смертности от этого новообразования. Однако, показательно, что заболееваемость раком щитовидной железы в нашей стране с 1990 по 2015 гг. у женщин выросла в 3 раза, а у мужчин более, чем в 2 раза (рис. 9, 10). По данным 2015 г. заболееваемость раком щитовидной железы в 17,5 раз выше смертности среди женщин и в 5 раз среди мужчин.

Представленная картина динамики заболееваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗН) в России, которая, практически, не отличается от соответствующей динамики в США, Австралии и других развитых странах указывает на то, что гипердиагностика некоторых форм имеет место и в нашей стране.

Рост заболееваемости ЗН в большинстве стран мира является результатом роста количества регистрируемых случаев гипердиагностики рака предстательной железы у мужчин и рака молочной железы у женщин, а также других менее частых онкологических заболееваний [34]. Как видно на рис. 11, заболееваемость ЗН мужчин в России растет, а смертность снижается. Если исключить из заболееваемости ЗН мужчин рак предстательной железы, то направление тренда изменится в сторону снижения. Таким образом, рост заболееваемости злокачественными новообразованиями мужчин в России — результат роста гипердиагностики рака предстательной железы, регистрируемая заболееваемость которым с 1990 г. выросла более, чем в 5 раз [37].

Заключение

Значительный рост заболееваемости раком предстательной железы, молочной железы, щитовидной железы, почки и меланомы в России и в других странах, за прошедшие несколько десятилетий, не может быть объяснен ростом влияния известных факторов риска. Многократное увеличение разрыва между заболееваемостью и смертностью, скорее всего, не является следствием прогресса в лечении этих форм рака. Указанный период сопровождался широким внедрением в практику высокотехнологичных диагностических методов, таких как ПСА, маммография, УЗИ, КТ, МРТ, что привело к росту выявления клинически незначимых, индолентных, латентных опухолей, т.е. гипердиагностике. Что же касается снижения смертности от этих форм рака, тут, по-видимому, вносят свой вклад как улучшение эффективности лечения, так и раннее выявление клинически значимых форм рака.

В настоящее время в нашем арсенале нет четких критериев, позволяющих прогнозировать течение так называемых клинически незначимых раков. Однако и *необходимо* продолжить исследования, которые помогут нам дифференцировать «доброкачественные» варианты рака с благоприятным прогнозом от их «злокачественных» вариантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заридзе Д.Г., Давыдов М.И. Скрининг злокачественных опухолей: современное состояние и перспективы. Вестник московского онкологического общества. 2014;3(606):2-6. [Zaridze D.G., Davydov M.I. Screening of malignant tumors: current status and prospects. Bulletin of the Moscow Cancer Society. 2014;3(606):2-6. (In Russ.)].
2. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. J Natl Cancer Inst. 2010 May 5;102(9):605-13. doi: 10.1093/jnci/djq099.
3. Заридзе Д.Г., Пропп Р.М. О маленьком раке щитовидной железы. Архив патологии. 1973; XXXV(12):24-27 [Zaridze D. G., Propp R. M. About a small thyroid cancer. Pathology Archive. 1973; XXXV(12):24-27 (In Russ.)].
4. Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. Int J Cancer. 1984 Feb 15;33(2): 223-30.
5. Sakr WA, Wheeler TM, Blute M. et al. Staging and reporting of prostate cancer--sampling of the radical prostatectomy specimen. Cancer. 1996 Jul 15;78(2):366-8.
6. Stamatou K, Alevizos A, Perimeni D. et al. Frequency of impalpable prostate adenocarcinoma and precancerous conditions in Greek male population: an autopsy study. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2006;9(1):45-9.
7. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A «normal» finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer. 1985 Aug 1;56(3): 531-8.

8. Welch HG, Black WC. Using autopsy series to estimate the disease «reservoir» for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find? *Ann Intern Med.* 1997 Dec 1;127(11):1023-8.
9. Zaridze D, Boyle P. Cancer of the prostate: epidemiology and aetiology. *Br J Urol.* 1987;59:493-503.
10. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet.* 2012 Nov 17;380(9855):1778-86.
11. Smith RA, Cokkinides V, Brawley O. Cancer screening in the United States, A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *Ca Cancer J Clin.* 2012;62:129-142. doi: 10.3322/caac.20143.
12. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L. et al. Rate of overdiagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ.* 2006 Mar 25;332(7543):689-92.
13. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ. et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1320-8. doi: 10.1056/NEJMoa0810084.
14. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ. et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014 Dec 6;384(9959):2027-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0.
15. Auvinen A, Moss SM, Tammela TL. et al. Absolute Effect of Prostate Cancer Screening: Balance of Benefits and Harms by Center within the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening. *Clin Cancer Res.* 2016 Jan 1;22(1):243-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0941.
16. Sone S, Takashima S, Li F. et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet.* 1998 Apr 25;351(9111):1242-5.
17. Sone S, Li F, Yang ZG. et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer.* 2001 Jan 5;84(1):25-32.
18. Treskova M, Aumann I, Golpon Y et al. Trade-off between benefits harms and efficiency of low-dose CT lung cancer screening: microsimulation analysis of nodule management strategies in a population-based setting. *BMC Medicine*, published online: August 2017, 25;15(1):162. doi: 10.1186/s12916-017-0924-3.
19. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA. et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):503-513. doi: 10.1056/NEJMoa1911793.
20. Vickers AJ, Sjoberg DD, Ulmert D. et al. Empirical estimates of prostate cancer overdiagnosis by age and prostate-specific antigen. *BMC Med.* 2014 Feb 11;12:26. doi: 10.1186/1741-7015-12-26.
21. Glasziou PP, Jones MA, Pathirana T. et al. Estimating the magnitude of cancer overdiagnosis in Australia. *Med J Aust.* 2020 Mar;212(4):163-168. doi: 10.5694/mja2.50455.
22. Roder DM, Buckley E. Overdiagnosis of cancer in Australia: the role of screening. *Med J Aust.* 2020 Mar;212(4):159-160. doi: 10.5694/mja2.50494.
23. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C. et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer.* 2015 May 1;136(9):2187-95. doi: 10.1002/ijc.29251.
24. Carlberg M, Hedendahl L, Ahonen M, Koppel T, Hardell L. Increasing incidence of thyroid cancer in the Nordic countries with main focus on Swedish data. *BMC Cancer.* 2016;16:426. doi: 10.1186/s12885-016-2429-4.
25. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2016 Aug 18;375(7):614-7. doi: 10.1056/NEJMp1604412.
26. Ivanov VK, Kashcheev VV, Chekin SY. et al. Radiation-epidemiological studies of thyroid cancer incidence in Russia after the Chernobyl accident (estimation of radiation risks, 1991-2008 follow-up period). *Radiat Prot Dosimetry.* 2012 Sep;151(3):489-99. doi: 10.1093/rpd/ncs019.
27. Кащеев В.В., Чекин С.Ю., Максютов М.А. и др. Оценка радиационных рисков и эффекта скрининга рака щитовидной железы среди населения Брянской и Орловской областей российской Федерации. *Радиация и риск.* 2015; 24(1):1-16 [Kashcheev V.V., Chekin S. Yu., Maksyutov M.A. et al. Assessment of radiation risks and the effect of screening for thyroid cancer among the population of the Bryansk and Oryol regions of the Russian Federation. *Radiation and risk.* 2015;24(1):1-16.
28. Rosner D, Bedwani RN, Vana J. et al. Noninvasive breast carcinoma: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg.* 1980;192(2):139-147. doi: 10.1097/00000658-198008000-00001.
29. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE. et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Oct 16;94(20):1546-54.
30. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB. et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet.* 2007 Aug 11;370(9586):485-92.
31. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B. et al. Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription for change. *Lancet Oncol.* 2014 May;15(6):e234-42. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70598-9.
32. Gardiner N, Jogai S, Wallis A. The revised lung adenocarcinoma classification-an imaging guide. *J Thorac Dis.* 2014;6(Suppl 5):S537-S546. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.05.
33. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G. et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol.* 2016 Aug 1;2(8):1023-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0386.
34. Welch HG, Kramer BS, Black WC. Epidemiologic Signatures in Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Oct 3;381(14):1378-1386. doi: 10.1056/NEJMs1905447.
35. <https://forum-onco.ru>.
36. <https://rosoncweb.ru>.
37. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России. *Вопросы онкологии.* 2018;64(5):578-591 [Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S. Dynamics of morbidity and mortality from malignant neoplasms in Russia. *Vopr. Oncology.* 2018;64(5):578-591 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 29.04.2020 г.

D.G. Zaridze, D.M. Maksimovich, I.S. Stilidi

A new paradigm of screening and early diagnosis: assessment of benefits and harms

N.N. Blokhin National Medical Research center
of oncology, Moscow

The article presents scientific evidence that confirms the new paradigm that “early” diagnosis is not always beneficial, and that screening and early diagnosis can do more harm than good. As a result, of screening, in a number of cases, lesions are diagnosed that, although have histological patterns of cancer, are often clinically insignificant, indolent i.e. overdiagnosis takes place. Such lesions primarily include latent cancers of the prostate and thyroid gland. An increase in the incidence of certain types of cancers in the United States and other developed countries, as a result, of the introduction of PSA screening, mammography, ultrasound examination of the neck and other highly sensitive diagnostic methods, with stable or decreasing mortality, is a sign of overdiagnosis. In Russia, there is also a marked increase in the incidence of cancer of the prostate, breast, thyroid, kidney and melanoma, while mortality from these forms of cancer is stable or decreasing. The increase in the incidence of all malignant formations in Russian, as in American men, is determined by the increase in the incidence of prostate cancer.

In randomized clinical trials of the efficacy of screening for prostate and breast cancer, an excess of the detected cases of cancer in the screening group compared with the control group indicates overdiagnosis. With an increase in follow-up (10-15 years), the number of excess cases in the screening group decreases. However, in some studies even after 10-15 years of follow-up, the excess of cancer cases in the screening group persisted, i.e. overdiagnosis was confirmed. Thus, the problem of overdiagnosis is also relevant to controlled clinical trials, despite a well-verified protocol and strict adherence to it. The danger of overdiagnosis in real life, daily practice, and especially with opportunistic screening, which, by definition, is carried out without quality control, is much higher. Overdiagnosis often leads to unnecessary, sometimes excessive treatment and a deterioration in the quality of life of patients who are not cancer patients.

Refusal of aggressive therapy and active follow-up should be the method of choice for the management of patients with asymptomatic neoplasms identified at the screening. Such tactics will avoid unnecessary and excessive interventions, which, in turn, will prevent a deterioration in the quality of life of patients and, in addition, will reduce the cost of treatment.

Key words: overdiagnosis, screening, early diagnosis, trends in incidence and mortality, prostate cancer, breast cancer, thyroid cancer

*С.П. Морозов¹, В.Г. Говорухина², В.В. Диденко¹, О.С. Пучкова¹, Н.А. Павлов¹,
А.Г. Овсянников¹, А.Е. Андрейченко¹, Н.В. Ледихова¹, А.В. Владзимирский¹*

Перспективы использования технологий искусственного интеллекта (ИИ) в скрининге рака молочной железы

¹ГБУЗ «Научно-практический Центр Медицинской Радиологии» Департамента здравоохранения города Москвы,
²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

В статье представлен обзор литературы баз данных PubMed, MEDLINE, Springer, eLIBRARY, а также найденных с помощью Google Scholar актуальных российских научных статей. Для стратегии поиска использованы ключевые слова: «рак молочной железы», «искусственный интеллект», «скрининг». Полученная релевантная информация объединена, структурирована и проанализирована с целью рассмотрения текущей ситуации и проблематики в области скрининга рака молочной железы и использования в этой области технологий искусственного интеллекта в мире и в России. Обсуждены перспективы применения технологий искусственного интеллекта при организации программ скрининга рака молочной железы в условиях российского здравоохранения.

Ключевые слова: искусственный интеллект, скрининг, маммография, молочная железа, рак

Актуальность скрининга рака молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) в России так же, как и во всем мире, диагностируется у женщин чаще других онкологических заболеваний. За период 2018 г. в России заболеваемость РМЖ составила 89,8 случаев на 100 000 женского населения, а смертность, ассоциированная с этим заболеванием, – 27,9 случаев на 100 000 женского населения. Смертность, ассоциированная с РМЖ, по частоте стоит на первом месте в структуре смертности от всех злокачественных новообразований у женщин [1].

Во многих развитых странах в систему здравоохранения внедрен популяционный скрининг РМЖ [2]. Несмотря на то, что в литературе встречаются противоречия [3], обоснованность и необходимость скрининга РМЖ опираются на результаты, полученные в ходе многочисленных рандомизированных контролируемых исследований о снижении смертности среди пациенток, которые участвуют в скрининге, поскольку это позволяет диагностировать заболевание на более

ранних стадиях. Ранняя диагностика и адекватное лечение РМЖ с учетом биологических особенностей опухоли сохраняют высокий уровень качества жизни пациенток [4, 5, 6, 7]. Немаловажно и то, что лечение на поздних стадиях заболевания сопряжено со значительно большими финансовыми затратами, чем на ранних стадиях РМЖ [8].

Скрининг РМЖ включает в себя интерпретацию маммографических изображений для выявления подозрительных изменений, при обнаружении которых может потребоваться дообследование [2]. Анализ маммограмм – одна из самых сложных задач во всей лучевой диагностике. Позиционирование и уровень компрессии желез отличается от исследования к исследованию. Структура молочных желез не одинакова у разных пациенток [9], а также зависит от возраста. Опыт рентгенолога, специализация, количество проанализированных маммограмм за год – все это отражается на частоте возникновения расхождений в интерпретации скрининговых исследований [10]. Отрицательные последствия скрининга включают в себя как ложноположительные (гипердиагностика) результаты и вытекающие из этого излишние инвазивные болезненные процедуры, сопровождающиеся тревожностью пациенток, так и ложноотрицательные (гиподиагностика) результаты, позволяющие выявить РМЖ только на поздних стадиях [11]. Ложноположительные результаты встречаются у 8–10% женщин, проходящих скрининг, а около 20–25% опухолей остаются незамеченными экспертами [12, 13, 14].

Много усилий по улучшению качества результатов скрининга сосредоточено на привлечении большего количества экспертов, а именно на реализации двойного чтения вместо интерпретации маммограмм одним рентгенологом [2]. Однако квалифицированных кадровых ресурсов для реализации двойного чтения не хватает.

Текущие исследования в области скрининга РМЖ, в том числе с использованием искусственного интеллекта (ИИ) для интерпретации маммографических снимков, нацелены на достижение требуемого баланса между пользой

и отрицательными последствиями скрининга [15, 16], а также на снижение нагрузки на врачей.

Системы автоматизированного выявления патологических образований

С конца XX века для помощи рентгенологам в поиске новообразований по снимкам разрабатывались системы автоматизированного выявления патологических образований (CAD от англ. Computed Aided Detection). Традиционные CAD-системы разработаны с использованием классических подходов к алгоритмам поиска находок на изображениях. Функционал систем и алгоритмы обработки изображений в CAD-системах написаны программистом и соответствуют базовым знаниям и опыту рентгенологов, полученных эмпирическим путем и сформулированных в виде правил и признаков. Системы, основанные только на опыте рентгенолога, могут не распознать нетипичные изменения на снимках, и, следовательно, плохо применимы для различных вариантов находок в популяции [18]. Алгоритмы CAD-систем выполняют поиск областей, которые содержат запрограммированные признаки; если вероятность находки определенной характеристики высока, то эта область отмечается на изображении как подозрительная. В этом заключается основное отличие традиционных алгоритмов CAD-систем от нового поколения алгоритмов на основе искусственного интеллекта. Системы на основе ИИ самостоятельно «учатся» отличать злокачественные образования от доброкачественных. Именно нейронная сеть определяет, чем отличается злокачественное образование в изображении от доброкачественного, совершенствуя свой механизм распознавания без участия человека [19]. ИИ самостоятельно извлекает информацию из снимков, а не отталкивается от мнения экспертов, что позволяет оптимально использовать растущие объемы цифровых данных, а также снизить количество субъективных ошибок [22].

До сих пор почти ни в одном исследовании не получено явных доказательств улучшения качества результатов скрининга при использовании CAD из-за низкой специфичности этих систем ввиду большого количества ложноположительных результатов [21].

Понятие искусственного интеллекта

Искусственный интеллект описывается как: «Комплекс технологических решений, позволяющий имитировать когнитивные функции человека (включая самообучение и поиск решений без заранее заданного алгоритма) и получать при выполнении конкретных задач результаты, сопоставимые, как минимум, с результатами

интеллектуальной деятельности человека»¹. ИИ стал собирательным термином для ряда различных компонентов и методов обучения, включая искусственные нейронные сети, машинное обучение (МО) и глубокое обучение (ГО); хотя эти термины похожи, они не взаимозаменяемы [17] (рис. 1).

Машинное обучение – это часть ИИ, изучающая методы построения алгоритмов, обучения системы на имеющихся данных, которые впоследствии смогут быть инструментом для распознавания новых данных или прогнозирования, реализуя индуктивный вывод. Вначале система обобщает и выделяет общие закономерности из представленных данных. Потом она выстраивает такие правила или алгоритмы, которые в дальнейшем могли бы делать выводы из новых данных. Этот подход лежит в основе большинства современных алгоритмов ИИ [23].

Нейронные сети – один из методов МО. Среди нейронных сетей глубокое (глубинное) обучение предполагает обучение нейронных сетей, которые состоят из множества слоев. Тип глубоких нейронных сетей, наиболее часто используемых в анализе изображений – сверточные нейронные сети.



Рис. 1. Диаграмма иллюстрирует взаимосвязь между ИИ, машинным обучением, нейронными сетями, глубоким обучением и сверточными нейронными сетями [17]

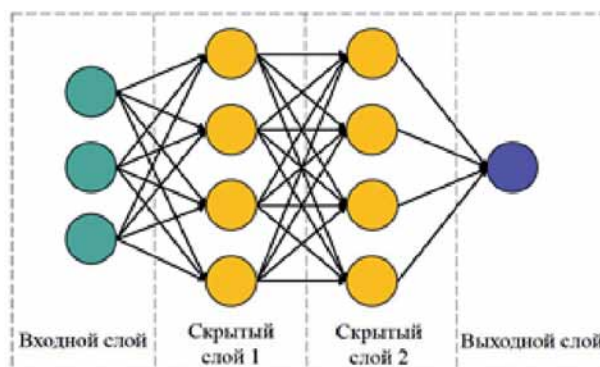


Рис. 2. Структура нейронной сети

¹ Национальная стратегия развития искусственного интеллекта на период до 2030 года (утверждена Указом Президента РФ от 10 октября 2019 г. № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации»)

Нейронная сеть состоит из последовательных слоев (группы искусственных нейронов, выполняющих аналогичные функции): входной слой, например, представлен необработанными пикселями маммограммы; скрытые слои и выходной слой, например, вывод результата – «доброкачественная»/«злокачественная» отметка [24] (рис. 2). В зависимости от характера и цели алгоритма вариантом вывода может быть положительный/отрицательный результат или вывод с оценкой вероятности злокачественности для каждой находки [19].

Разработка сети с точки зрения количества и типа слоев и соединений между слоями (т.е. определение гиперпараметров сети) все еще проводится программистами. Тем не менее, слои также включают в себя тысячи числовых параметров, обозначаемых весовыми коэффициентами устойчивости связей между узлами нейронных сетей, которым присвоены конкретные значения (от англ. *weights* – «веса»). Значения тысяч весовых коэффициентов определяют характеристики, искомые на изображениях, и то, как различные характеристики влияют на конечный вывод. Эти значения узлов нейронной сети определяются ИИ в процессе обучения [19].

Опыт применения искусственного интеллекта в диагностике рака молочной железы

В исследовании 2019 г. Wu et al. [21] описана разработанная авторами сверточная нейронная сеть, обученная более чем на 1 000 000 снимков для обнаружения РМЖ. Модель показала точность на уровне качества диагностики, выполняемой обычными рентгенологами, что было оценено при помощи площади под ROC-кривой (от англ. *Receiver Operating Curve*) Классическая ROC-кривая: представлена графиком зависимости чувствительности от специфичности. Исследователи предложили двухступенчатую нейронную сеть для объединения глобальной (симметрия между двумя молочными железами) и локальной (на уровне пикселей) информации [21].

Для успешной интеграции ГО в клиническую практику необходимо представить результаты анализа снимков ИИ в форме, которая будет понятна пользователям системы. Простейшая форма такого объяснения указывает на входные пиксели, повлиявшие на результат. С этой целью модель способна создавать тепловые карты или карты значимости, указывающие на места подозрительных находок [17, 21, 26].

Недавнее исследование, опубликованное в журнале *Nature* [27], показало, что ИИ смог обнаружить РМЖ на маммограммах со снижением числа ложноположительных результатов, по сравнению с чтением одним рентгенологом из

США, на 5,7% и на 1,2% – из Великобритании, по сравнению с чтением первым рентгенологом, а ложноотрицательных результатов – на 9,4% в США и на 2,7% в Великобритании. Точность диагностики РМЖ по маммограммам с помощью ИИ была не хуже, чем точность диагностики РМЖ при двойном чтении, которое является стандартом диагностики РМЖ в большинстве европейских стран и в Соединенном Королевстве. Также путем моделирования удалось установить снижение необходимости двойного чтения в 88% случаев, то есть уменьшение рабочей нагрузки на врачей с поддержанием необходимого уровня диагностической точности [27]. В США и в Англии, как и в России, маммограммы интерпретируют общие, а не специализированные рентгенологи. Преимущество такого подхода в том, что можно использовать ИИ в клинической практике общих рентгенологов вместо того, чтобы затрачивать финансовые ресурсы и время на обучение профильных специалистов.

Проблемы, которые еще встречаются в некоторых алгоритмах, связаны с более низкой специфичностью в сравнении с интерпретацией снимков рентгенологами, то есть с гипердиагностикой [37].

Добавление системы ИИ с чувствительностью и специфичностью, сравнимыми с заключениями эксперта при интерпретации маммограмм, приведет к улучшению диагностической точности для раннего выявления РМЖ и сможет повысить экономическую эффективность скрининга [28].

Решения, готовые к клиническому применению

В настоящее время есть несколько готовых к клиническому применению решений на основе технологий искусственного интеллекта для скрининга РМЖ. Kheiron Medical, Lunit, Curemetrix — примеры компаний с готовым продуктом на мировом рынке. Сервис Lunit дает возможность онлайн загрузить снимки и апробировать систему. Lunit работает в виде системы поддержки принятия врачебных решений. Информация о локализации находок выводится в виде тепловых карт. Работа сервиса направлена на помощь врачам в интерпретации скрининговых маммограмм, и позволяет рентгенологам проводить интерпретацию наравне со специалистами по молочной железе [38]. Продукт Mia™ компании Kheiron Medical обладает высокой точностью и предназначен для анализа цифровых маммограмм в условиях скрининга РМЖ [39]. Сервис CureMetrix нацелен на улучшение качества интерпретации маммограмм молочных желез с высокой плотностью тканей и с возможностью отслеживания изменений в динамике (при наличии заболевания) [40].

В российском сегменте сервис Цельс уже используется медицинскими учреждениями в 13 субъектах Российской Федерации в рамках пилотных проектов, а также применяется в отделениях лучевой диагностики города Москвы в рамках эксперимента по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения в системе здравоохранения города Москвы. Сервис детектирует и выделяет на снимках злокачественные и доброкачественные новообразования, кальцинаты, лимфоузлы, фиброзно-кистозную мастопатию и присваивает исследованию категорию BI-RADS (от англ. Breast Imaging Reporting and Data System – Система описания и обработки данных лучевых исследований молочной железы). Также система автоматически формирует описание исследований [41].

Возможности применения искусственного интеллекта в скрининге и диагностике рака молочной железы в России

Президент Российской Федерации 6 июня 2019 года подписал Указ № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года», согласно которому решение основных задач развития здравоохранения должно осуществляться, в том числе, в направлении развития единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения, обеспечивающей взаимосвязь процессов организации оказания медицинской помощи; развитие государственных информационных систем субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения в целях их интеграции в единую государственную информационную систему. При этом эффективность внедрения и использования IT-технологий определяет доступность и качество работы системы здравоохранения регионов Российской Федерации [29].

Одно из больших потенциальных преимуществ ИИ заключается в возможности его использования для диагностики РМЖ в регионах, где мало опытных рентгенологов, что препятствует развитию программ скрининга. В таких случаях ИИ может применяться для первого или второго чтения [30].

В некоторых регионах России остаются муниципальные образования, в которых в течение года не выявляется ни одного случая РМЖ по итогам скрининга, что, вероятно, говорит о низком качестве медицинской аппаратуры или недостаточной квалификации специалистов [33]. Оценка качества исследования проводится рентгенолаборантом-экспертом или врачом-рентгенологом. Для оценки качества проведенного исследова-

ования используется Британская система PGM² (от англ. Perfect, Good, Moderate, Inadequate – превосходное, хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное). Благодаря развитию ГО существует возможность мгновенно распознавать исследование низкого качества, что особенно актуально для регионов в ситуации нехватки квалифицированных кадров; это позволило бы получать информацию об ошибках до окончания исследования. В перспективе такие интеллектуальные системы могут быть встроены непосредственно в оборудование. Кроме того, новые маммограммы будут вносить вклад в обучение глубоких нейронных сетей и, следовательно, в дальнейшее повышение эффективности оценки качества снимков [31, 32, 34].

Другим достоинством применения таких технологий в практике врачей выступает потенциальное снижение рабочей нагрузки [20]. Кроме того, хорошо известно, что низкая распространенность РМЖ при популяционном скрининге увеличивает риск ложноотрицательных результатов. Система ИИ с высокой чувствительностью может использоваться для автоматического выявления значительного количества нормальных маммограмм, снижая рабочую нагрузку и оставляя случаи с более высокой вероятностью РМЖ для интерпретации специалистами [30]. Однако рассматривать вышеописанный сценарий предварительного отбора стоит с осторожностью, поскольку есть риск пропуска маммограмм с РМЖ, если система ИИ недостаточно обучена [20].

В настоящее время системы ИИ оценивают последние маммограммы, не анализируя предыдущие исследования. Для повышения качества вывода нейронных сетей возможно будет использовать сделанные ранее маммограммы и снимки, полученные с помощью других методов визуализации, и сопутствующие клинические данные. В модель может быть также включена информация о ранее диагностированных онкологических заболеваниях пациенток и их генетической предрасположенности к РМЖ. Так ИИ сможет использовать дополнительную информацию о пациентке в сочетании с результатами, полученными при анализе снимков, для идентификации женщин с высоким риском развития РМЖ. Сходным образом для пациенток с РМЖ искусственный интеллект сможет выбирать персонализированную терапию с использованием радиомики, основанной на ГО [17].

Быстрое развитие ИИ требует от экспертов по лучевой диагностике обладания знаниями об этой технологии, чтобы понимать возможности ИИ и то, как он может повлиять на практику рентгенологов в ближайшем будущем [36].

2 Беляев, А.М., Блудов, А.Б., Ветшева, Н.Н. Методические рекомендации по выполнению программы популяционного скрининга злокачественных новообразований молочной железы среди женского населения / А.М. Беляев, А.Б. Блудов, Н.Н. Ветшева, [и др.]. – М., 2019. – 22 с.

ИИ вскоре будет играть значимую роль в поле заболеваний молочной железы на многих этапах: от выявления новообразования, прогнозирования риска развития РМЖ до выбора терапии и прогнозирования исхода болезни. По сравнению с традиционными САД-системами, системы ИИ, основанные на ГО, имеют лучшую продуктивность, достигая или даже превосходя возможности человека при решении некоторых задач. Однако, чтобы избежать неоправданных ожиданий, важно понимать ограничения систем ИИ. Если применение ИИ в диагностике новообразований молочной железы оправдывает ожидания, то преимущества скрининга РМЖ намного превысят вред от него, и в таком случае существует веский этический аргумент в пользу быстрого внедрения ИИ в программы скрининга РМЖ [17, 25].

Заключение

Стремительное увеличение количества информации в цифровом виде в медицине является предпосылкой для поиска новых, наиболее эффективных путей, обработки большого количества данных [23]. Благодаря развитию ГО скорость внедрения и клиническая ценность ИИ заметно возросли за последние несколько лет [36].

Существует и ряд задач, требующих решения. В первую очередь – до внедрения в практику такие технологии должны пройти клинические испытания и доказать свою эффективность. Кроме того, современные нейросетевые модели требуют для своего обучения больших объемов данных высокого качества, которые не всегда доступны даже при современном уровне развития цифровых технологий [26].

Важно отметить, что ИИ не заменит экспертов по лучевой диагностике, но рентгенологи, знающие, как использовать его возможности, несомненно, будут на шаг впереди [35].

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019.
- Houssami N., Lee C.I., Buist D.S.M. Artificial intelligence for breast cancer screening: Opportunity or hype? // *Breast*. — 2017. — Vol. 36. — P. 31–33. — DOI:10.1016/j.breast.2017.09.003.
- Autier P., Boniol M. Mammography screening: A major issue in medicine // *Eur J Cancer*. — 2018. — Vol. 90. — P. 34–62. — doi:10.1016/j.ejca.2017.11.002.
- Massat N.J., Dibden A., Parmar D. Impact of Screening on Breast Cancer Mortality: The UK Program 20 Years On // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. — 2016. — Vol. 25 (3). — P. 455–462. — doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0803.

- Рассказова Е.А., Рожкова Н.И. Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы // *Исследования и практика в медицине*. — 2014. — Т. 1 (1). — С. 45–51.
- Семиглазова Т.Ю., Дашян Г.А., Семиглазов В.В. и др. Качество жизни — принципиальный критерий эффективности таргетной терапии метастатического HER2-положительного рака молочной железы // *Современная онкология*. — 2015. — №1. — С. 19–24.
- Попова Т.Н., Кузеванова Е.А. Качество жизни больных местно-распространенным раком молочной железы с прогрессированием заболевания после комплексного лечения // *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2011. — №4. — С. 13–18.
- Blumen H., Fitch K., Polkus V. Comparison of Treatment Costs for Breast Cancer, by Tumor Stage and Type of Service // *Am Health Drug Benefits*. — 2016. — Vol. 9. — №1. — P. 23–32.
- Philpotts L.E. Can computer-aided detection be detrimental to mammographic interpretation? // *Radiology*. — 2009. — Vol. 253. — № 1. — P. 17–22. — doi:10.1148/radiol.2531090689.
- Ekpo E.U., Alakhras M., Brennan P. Errors in Mammography Cannot be Solved Through Technology Alone // *Asian Pac J Cancer Prev*. — 2018. — Vol. 19. — № 2. — P. 291–301. — doi:10.22034/APJCP.2018.19.2.29.
- Shi W., Nagler R.H., Fowler E.F. et al. Predictors of Women's Awareness of the Benefits and Harms of Mammography Screening and Associations with Confusion, Ambivalence, and Information Seeking // *Health Commun.* — 2019. — P. 1–12. — doi:10.1080/10410236.2019.1687129.
- Seely J.M., Alhassan T. Screening for breast cancer in 2018-what should we be doing today? // *Curr Oncol*. — 2018. — Vol. 25 (Suppl 1). — P. S115–S124. — doi:10.3747/co.25.3770.
- DeFrank J.T., Rimer B.K., Bowling J.M. et al. Influence of false-positive mammography results on subsequent screening: do physician recommendations buffer negative effects // *J Med Screen*. — 2012. — Vol. 19. — №1. — P. 35–41. — doi:10.1258/jms.2012.01112.
- Houssami N., Hunter K. The epidemiology, radiology and biological characteristics of interval breast cancers in population mammography screening // *NPJ Breast Cancer*. — 2017. — Vol. 3. — №12. — doi:10.1038/s41523-017-0014-x.
- Nelson H.D., O'Meara E.S., Kerlikowske K. et al. Factors Associated With Rates of False-Positive and False-Negative Results From Digital Mammography Screening: An Analysis of Registry Data // *Ann Intern Med*. — 2016. — Vol. 164. — №4. — P. 226–235. — doi:10.7326/M15-0971.
- Siu A.L. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement // *Ann Intern Med*. — 2016. — Vol. 164. — №4. — P. 279–296. — doi:10.7326/M15-2886.
- Geras K.J., Mann R.M., Moy L. Artificial Intelligence for Mammography and Digital Breast Tomosynthesis: Current Concepts and Future Perspectives // *Radiology*. — 2019. — Vol. 293, №2. — P. 246–259. — DOI:10.1148/radiol.2019182627.
- Chan H.P., Samala R.K., Hadjiiski L.M. CAD and AI for breast cancer-recent development and challenges // *Br J Radiol*. — 2020. — Vol. 93. — doi:10.1259/bjr.20190580.
- Sechopoulos I., Mann R.M. Stand-alone artificial intelligence — The future of breast cancer screening? //

- The Breast. — 2020. — Vol. 49. — P. 254–260. — doi:10.1016/j.breast.2019.12.014.
20. Rodriguez-Ruiz A., Lång K., Gubern-Merida A. et al. Can we reduce the workload of mammographic screening by automatic identification of normal exams with artificial intelligence? A feasibility study // *Eur Radiol.* — 2019. — Vol. 29, №9. — P. 4825–4832. — doi:10.1007/s00330-019-06186-9.
 21. Wu N., Phang J., Park J. et al. Deep Neural Networks Improve Radiologists' Performance in Breast Cancer Screening // *IEEE Trans Med Imaging.* — 2020. — Vol. 39, №4. — P. 1184–1194. — doi:10.1109/TMI.2019.2945514.
 22. Kooi T., Litjens G., van Ginneken B. et al. Large scale deep learning for computer aided detection of mammographic lesions // *Med Image Anal.* — 2017. — Vol. 35. — P. 303–312. — doi:10.1016/j.media.2016.07.007.
 23. Медло А.А., Уткин Л.В., Моисеенко В.М. Алгоритмы диагностики XXI века. Искусственный интеллект в распознавании рака легкого // *Практическая онкология.* — 2018. — Т. 19(3). — С. 292–298. — doi:10.31917/1903292.
 24. Le E.P.V., Wang Y., Huang Y. et al. Artificial intelligence in breast imaging // *Clin Radiol.* — 2019. — Vol. 74. — № 5. — P. 357–366. — doi:10.1016/j.crad.2019.02.006.
 25. Trister A.D., Buist D.S.M., Lee C.I. Will Machine Learning Tip the Balance in Breast Cancer Screening? // *JAMA Oncol.* — 2017. — Vol. 3. — № 11. — P. 1463–1464. — doi:10.1001/jamaoncol.2017.0473.
 26. Ганцев Ш.Х., Франц М.В. Искусственный интеллект в онкологии: взгляд в будущее // *Практическая онкология.* — 2019. — Т. 20 (1). — С. 21–28. — doi:10.31917/2001021.
 27. McKinney S.M., Sieniek M., Godbole V. et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening // *Nature.* — 2020. — Vol. 577. — № 7788. — P. 89–94. — doi:10.1038/s41586-019-1799-6.
 28. Houssami N., Kirkpatrick-Jones G., Noguchi N. et al. Artificial Intelligence (AI) for the early detection of breast cancer: a scoping review to assess AI's potential in breast screening practice // *Expert Rev Med Devices.* — 2019. — Vol. 16. — № 5. — P. 351–362. — doi:10.1080/17434440.2019.1610387.
 29. Егорова А.В. Цифровизация системы здравоохранения регионов в условиях цифровой экономики // *Научный ежегодник Центра анализа и прогнозирования.* — 2018. — №2. — С. 256–261.
 30. Rodriguez-Ruiz A., Lång K., Gubern-Merida A. et al. Stand-Alone Artificial Intelligence for Breast Cancer Detection in Mammography: Comparison With 101 Radiologists // *J Natl Cancer Inst.* — 2019. — Vol. 111. — №9. — P. 916–922. — doi:10.1093/jnci/djy222.
 31. Kretz T., Anton M., Schaeffter T., Elster C. et al. Determination of contrast-detail curves in mammography image quality assessment by a parametric model observer // *Physica medica.* — 2019. — Vol. 62. — P. 120–128. — doi:10.1016/j.ejmp.2019.05.008.
 32. Lakhani P., Prater A.B., Hutson R.K. et al. Machine Learning in Radiology: Applications Beyond Image Interpretation // *J Am Coll Radiol.* — 2018. — Vol. 15. — №2. — P. 350–359. — doi:10.1016/j.jacr.2017.09.044.
 33. Новикова Т.С., Доможирова А.С., Аксенова И.А. Состояние профилактических программ в онкологии в Челябинской области // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* — 2017. — Т. 6 (5). — С. 50–55. — doi:10.17116/onkolog20176550-55.
 34. Li Y., Ye X., Li Y. Image quality assessment using deep convolutional networks // *AIP Advances.* — 2017. — Vol. 7. — №12. — doi:10.1063/1.5010804.
 35. Çelik L. Role of Artificial Intelligence in Imaging: From A Radiologist's Point of View with A Focus on Breast Imaging // *Anatol J Cardiol.* — 2019. — Vol. 22 (Suppl 2). — P. 13–14. — doi:10.14744/AnatolJCardiol.2019.35625.
 36. Lee J.G., Jun S., Cho Y.W. et al. Deep Learning in Medical Imaging: General Overview // *Korean J Radiol.* — 2017. — Vol. 18, № 4. — P. 570–584. — doi:10.3348/kjr.2017.18.4.57.
 37. Sasaki M., Tozaki M., Rodriguez-Ruiz A. et al. Artificial intelligence for breast cancer detection in mammography: experience of use of the ScreenPoint Medical Transpara system in 310 Japanese women // *Breast Cancer.* — 2020. — Vol. 27. — № 4. — P. 642–651. — doi:10.1007/s12282-020-01061-8.
 38. Lunit Insight MMG. Fore breast cancer detection. / *Electronic data.* — Seoul. — URL: https://www.lunit.io/en/product/insight_mmg/ (accessed: 18.07.20).
 39. Kheiron Medical Technologies. Meet Mia™ Mammography Intelligent Assessment. / *Electronic data.* — London. — URL: <https://www.kheironmed.com/meet-mia> (accessed: 18.07.20).
 40. Curemetrix. Pursuing A New Standard For Breast Health Exams / *Electronic data.* — California. — URL: <https://curemetrix.com/> (accessed: 18.07.20).
 41. Цельс. Маммография. Искусственный интеллект для выявления онкологии на ранней стадии. [Электронный ресурс]. — Электрон. дан. — Калуга. — URL: <https://celsus.ai/products-mammography/> (дата обращения: 18.07.20).

Поступила в редакцию 30.07.2020 г.

*S.P. Morozov¹, V.G. Govorukhina², V.V. Didenko¹,
O.S. Puchkova¹, N.A. Pavlov¹, A.G. Ovsyannikov¹,
A.E. Andreychenko¹, N.V. Ledikhova¹,
A.V. Vladzimirsky¹*

Prospect of application of artificial intelligence systems for breast cancer screening

¹Research and Practical Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine Technologies, Department of Health Care of Moscow,

²Faculty of Fundamental Medicine, Moscow State University

The article presents a literature review of the databases such as PubMed, MEDLINE, Springer eLIBRARY and found via Google Scholar relevant Russian scientific articles. Articles were searched using the keywords: “breast cancer”, “artificial intelligence”, “screening”. The information obtained was then pooled, structured and analyzed in order to review the current state and problems in the field of breast cancer screening and application of artificial intelligence systems in this field in the world and in Russia. The possibility of applying artificial intelligence technologies for breast cancer screening in Russian healthcare system is discussed.

Key words: artificial intelligence, screening, mammography, breast, cancer

А.Б. Зудин, С.А. Линник, В.О. Щетин, О.Ю. Александрова

Анализ перечней лекарственных препаратов для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями на предмет возможности применения данных лекарственных препаратов в амбулаторных условиях

ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко» Министерства науки и высшего образования России, Москва

Увеличение со стороны государства финансирования закупок лекарственных препаратов для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями актуализирует вопрос доведения лекарственных препаратов до пациентов. В приведенной работе приводится анализ закупок лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований и возможностей применения данных лекарственных препаратов в амбулаторных условиях по месту жительства пациента.

Ключевые слова: лекарственные препараты, обеспечение необходимыми лекарственными средствами, региональное лекарственное обеспечение, медицинская помощь в амбулаторных условиях, злокачественные новообразования

Введение

Ежегодно в Российской Федерации впервые в жизни злокачественные новообразования (ЗНО) диагностируют более чем у 620 000 человек [1]. Всего на учёте в онкологических учреждениях России на конец 2018 года находилось 3 762 218 пациентов. Общее количество пациентов, закончивших любое лекарственное лечение (самостоятельное, а также в составе комбинированного комплексного), составило 328 416 человек, при этом 14,6% и них были пациенты с ЗНО кровяной и лимфатической ткани [2]. В 2018 году от ЗНО в Российской Федерации умерло 293 704 человек (16% от всех умерших), составив вторую по частоте причину смерти в стране 1, 3].

Лекарственное лечение пациентов с ЗНО осуществляется в условиях стационара (дневного и круглосуточного), а также в амбулаторных условиях. Обеспечение лекарственными препаратами (ЛП) больных с ЗНО в стационарных условиях финансируется территориальными фондами ОМС. Обеспечение пациентов ЛП в амбулаторных условиях обеспечивается за счёт федерального бюджета — программа обеспече-

ния ЛП для медицинского применения, в том числе ЛП для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (ОНЛС) и за счёт бюджетов субъектов РФ — региональное лекарственное обеспечение (РЛО). Программа ОНЛС регулируется Федеральным законом Российской Федерации №178 от 17 июля 1999 года [4], в соответствии с которым право на бесплатное лекарственное обеспечение имеет ряд наиболее социально уязвимых категорий граждан, среди которых инвалиды, ветераны боевых действий и другие. Региональное лекарственное обеспечение регламентируется Постановлением Правительства РФ №890 от 30 июля 1994 года «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», устанавливающим перечень групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно или с 50% скидкой. Согласно данному Постановлению Правительства, пациенты с ЗНО обеспечиваются ЛП в амбулаторных условиях бесплатно вне зависимости от наличия или отсутствия инвалидности [5]. Перечень лекарственных препаратов для обеспечения пациентов с ЗНО за счёт регионального бюджета регламентируется Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [6], в соответствии с которой за счёт бюджетных ассигнований субъектов РФ происходит обеспечение граждан зарегистрированными в установленном порядке на территории Российской Федерации ЛП в соответствии с перечнем групп населения и категорий и медицинские изделия в соответствии с законодательством Российской Федерации отпускаются по рецептам врачей бесплатно, не менее Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), за исключением препаратов,

используемых исключительно в стационарных условиях. Важно отметить, что ЛП, полученные пациентами для медицинской помощи в амбулаторных условиях по обоим спискам (ОНЛС и РЛО), предназначены только для амбулаторного применения.

Таким образом, амбулаторный этап лечения пациентов с ЗНО предполагает обеспечение ЛП отдельных категорий граждан (инвалидов) за счёт федерального бюджета в рамках Программы ОНЛС и всех пациентов с ЗНО вне зависимости от наличия группы инвалидности и прочих условий — за счёт бюджета субъекта РФ (РЛО).

Реализуемый в Российской Федерации Национальный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями 2019 — 2024 гг.» ставит перед онкологической службой страны амбициозные цели: снижение одногодичной летальности с 22,5 на 100 тыс. населения до 17,3; увеличение удельного веса больных ЗНО, состоящих на учёте 5 и более лет с 53,9 до 60,0 в 2024 году на 100 тыс. населения [7]. Для достижения поставленных задач Правительством РФ запланировано выделение субвенций из федерального бюджета на оказание медицинской помощи в субъектах РФ пациентам с ЗНО. Так в 2019 году объём субвенций составил 70 млрд. рублей, а в 2020 запланировано 115 млрд. рублей. Все дополнительные средства, выделяемые Правительством РФ, направляются в Федеральный Фонд ОМС, а дальше в территориальные фонды ОМС, и предназначены для оказания медицинской помощи с соответствующим лекарственным обеспечением исключительно в условиях стационара (круглосуточного и дневного). Дополнительных средств для обеспечения больных ЗНО лекарственными препаратами в амбулаторных условиях не предусмотрено. При этом по данным IQVIA в 2019 году было потрачено более 158 миллиардов рублей на закупку ЛП, применимых для лечения больных ЗНО (без учёта сопутствующих препаратов и препаратов для поддерживающей терапии). Из них более 72 миллиардов рублей приходилось на каналы ОНЛС и РЛО [8], в том числе для парентерального применения, т.е. на оказание медицинской помощи не в условиях круглосуточного и дневного стационаров, а исключительно в амбулаторных условиях. ЛП для амбулаторного применения используются самостоятельно пациентом или в процедурном кабинете поликлиники под наблюдением среднего медицинского персонала.

Возникает вопросы, возможно ли самостоятельно или в условиях процедурного кабинета поликлиники под наблюдением медицинской сестры вводить лекарственные ЛП с парентеральным способом применения, закупленные за счёт

средств ОНЛС и РЛО? Все ли ЛП с парентеральным способом применения могут быть использованы в амбулаторных условиях? Чем регламентируется применение ЛП в амбулаторных условиях? Какие существуют механизмы оплаты введения ЛП с парентеральным способом применения?

Чтобы ответить на эти вопросы, мы провели анализ перечней лекарственных препаратов для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями на предмет возможности применения данных лекарственных препаратов в амбулаторных условиях и анализ нормативной базы, регулирующей применение лекарственных препаратов в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

Анализ нормативной базы включал в себя федеральные законы, постановления Правительства РФ и приказы Министерства здравоохранения РФ, регулирующих оказание медицинской помощи пациентам, страдающим ЗНО.

Для оценки возможности применения схем лекарственной терапии больных ЗНО на амбулаторном этапе мы проанализировали инструкции по медицинскому применению всех ЛП, зарегистрированных в Российской Федерации на 31 декабря 2019 года на предмет условий применения ЛП (в условиях круглосуточного стационара, дневного стационара, амбулаторно). Все ЛП вне зависимости от формы выпуска и способа применения в соответствии с Порядками оказания медицинской помощи могут применяться в условиях круглосуточного стационара и дневного стационара под наблюдением врача. К ЛП, которые возможно применять в амбулаторных условиях (в процедурном кабинете, в штате которого не предусмотрено наличие врачебной должности, а предусмотрено только наличие должности медицинской сестры) мы отнесли все лекарственные препараты для перорального применения (с формой выпуска в виде таблеток, капсул, суппозиториях, спреях) и ЛП для внутримышечного и внутривенного применения под контролем медицинской сестры. Лекарственные препараты, имеющие формы выпуска, предполагающие инфузионный способ введения (растворы, лиофилизаты, концентраты и т.д.), мы определили как препараты только для стационарного применения в условиях круглосуточного или дневного стационаров под наблюдением врача. Лекарственные препараты, требующие соблюдения температурного режима хранения мы отнесли к препаратам, применение которых должно осуществляться в условиях круглосуточного и дневного стационаров. Информацию о требованиях к температурному режиму хранения мы также анализировали из инструкций по медицинскому применению ЛП.

Для анализа инструкций по медицинскому применению всех ЛП мы использовали Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) [9]. Анализ закупок осуществлялся с помощью консолидированной базы данных о поставках ЛП в аптеки и лечебные учреждения РФ компании IQVIA.

Результаты

Для определения возможных условий оказания медицинской помощи пациентам с ЗНО мы провели анализ Приказа МЗ РФ №915н от 15 ноября 2012 года со всеми изменениями «Об

утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология». В соответствии с Вышеуказанным Приказом оказание медицинской помощи пациентам с ЗНО в амбулаторных условиях возможно в первичных онкологических кабинетах (ПОК), а с 2019 года — в условиях центров амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП) [10, 11]. Функции ПОК не включают в себя лечение пациентов с ЗНО, а только динамическое наблюдение в соответствии с рекомендациями врача-онколога за больными с онкологическими заболеваниями, получающими лекарственную противоопухолевую терапию, проводимую в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями. Стандарт оснащений ПОК не подразумевает наличие процедурного кабинета и вытяжного шкафа для стерильного разведения ЛП [10, 11].

ЦАОП создается в качестве структурного подразделения на базе медицинских организаций, имеющих лицензию на первичную медико-санитарную помощь, должен иметь укомплектованные должности врачей-онкологов, необходимое оборудование и оснащение для проведения лечения больным с ЗНО в амбулаторных условиях, а именно процедурный кабинет, вытяжной шкаф, весы для взвешивания больных и др. [10, 11] и иметь соответствующую дополнительную лицензию [2].

По данным ГРЛС на 31 декабря 2019 года в Российской Федерации было зарегистрировано 173 [9] международных непатентованных наименования (МНН) для лечения больных ЗНО, имеющих суммарно 267 форм выпуска. Это ЛП группы L01 (антинеопластические средства), L02 (средства, применяемые для гормональной терапии), L03 (иммуностимуляторы) и L04 (им-

мунодепрессанты) по анатомо-терапевтической и химической классификации (АТС). Для анализа ЛП последних двух групп мы выбрали ЛП, имеющие показания для лечения больных ЗНО. Из 267 лекарственных форм 168 являются парентеральными. В 2019 году обращалось (закупались в аукционах за счёт средств ОМС, ОНЛС и РЛО) 145 ЛП, из которых 89 имели формы для парентерального применения (табл. 1).

В 2019 году из 173 МНН лекарственных препаратов в государственных аукционах за счёт средств ОМС, ОНЛС и РЛО закупалось 152 МНН [8], из них 131 (86% от всех продаваемых в РФ) МНН за счёт средств РЛО, 127 (83%) МНН за счёт средств ОНЛС и 146 (96%) МНН за счёт средств ОМС.

Анализ динамики закупок ЛП за счёт средств региональных бюджетов (РЛО) обнаружил тенденцию к уменьшению закупок парентеральных форм выпуска ЛП (табл. 2). Так, в 2019 году объём закупок МНН этих форм выпуска ЛП в сравнении с 2018 годом уменьшился на 16%, однако увеличился объём средств, потраченных на закупки МНН с парентеральной формой выпуска более чем на 1 миллиард рублей. Необходимо отметить, что в связи с ростом совокупного бюджета РЛО в процентном отношении объём закупок МНН с парентеральной формой выпуска в 2019 году сократился с 47% до 36% (рис. 1). Количество МНН инфузионных форм выпуска ЛП осталось неизменным в сравнении с 2018 годом — 43, но более чем в два раза сократилось количество закупленных упаковок. Однако, сумма средств, затраченных на приобретение ЛП с инфузионным способом введения, напротив, увеличилась в сравнении с 2018 годом в абсолютном выражении почти на 1,5 миллиарда рублей (рис. 2).

Таблица 1. Анализ форм выпуска лекарственных препаратов для лечения ЗНО, зарегистрированных и обращавшихся на рынке РФ

	2018	2019	динамика, %
Зарегистрировано МНН		173	
всех форм выпуска	230	267	+16%
из них парентеральных форм	154	168	+9%
Обращалось МНН	141	152	+6%
упаковок	11 220 096	15 588 996	+39%
рублей	89 733 991 498	158 522 384 368	+77%
из них парентеральных форм, МНН	86	89	+3%
упаковок	9 494 547	13 515 466	+46%
% от всех обращавшихся на рынке	68%	73%	+5%
рублей	49 546 698 183	90 340 261 133	+84%
% от всех обращавшихся на рынке	55%	57%	+2%

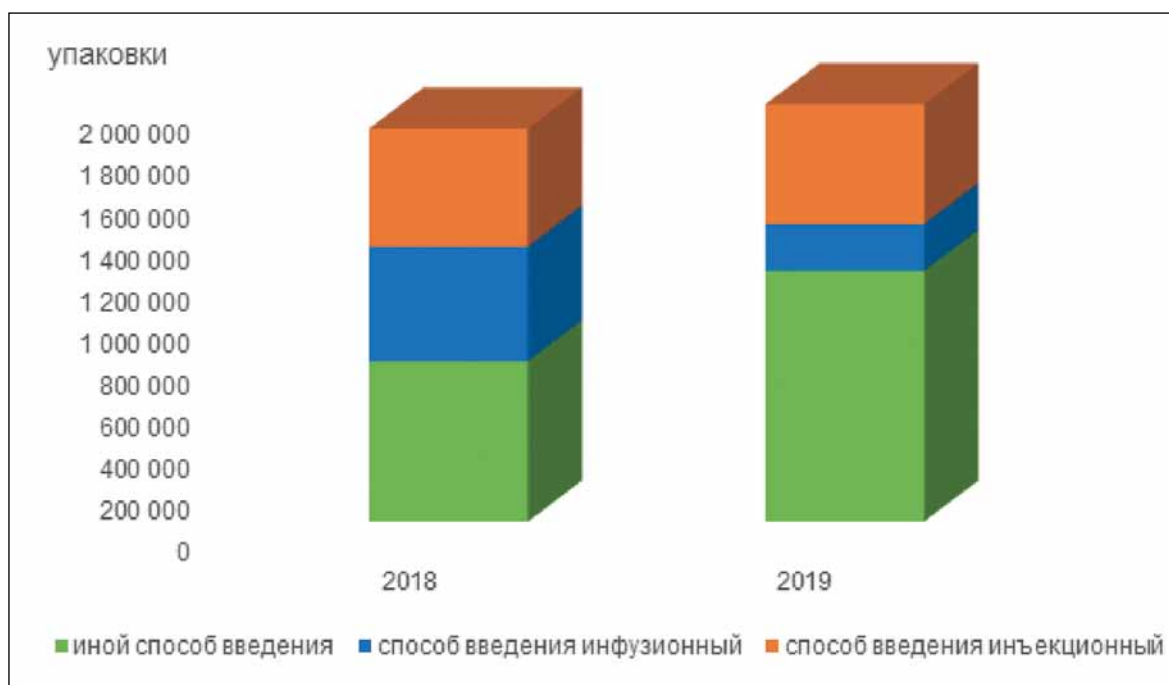


Рис. 1. Анализ закупок лекарственных препаратов в упаковках за счёт средств РЛО

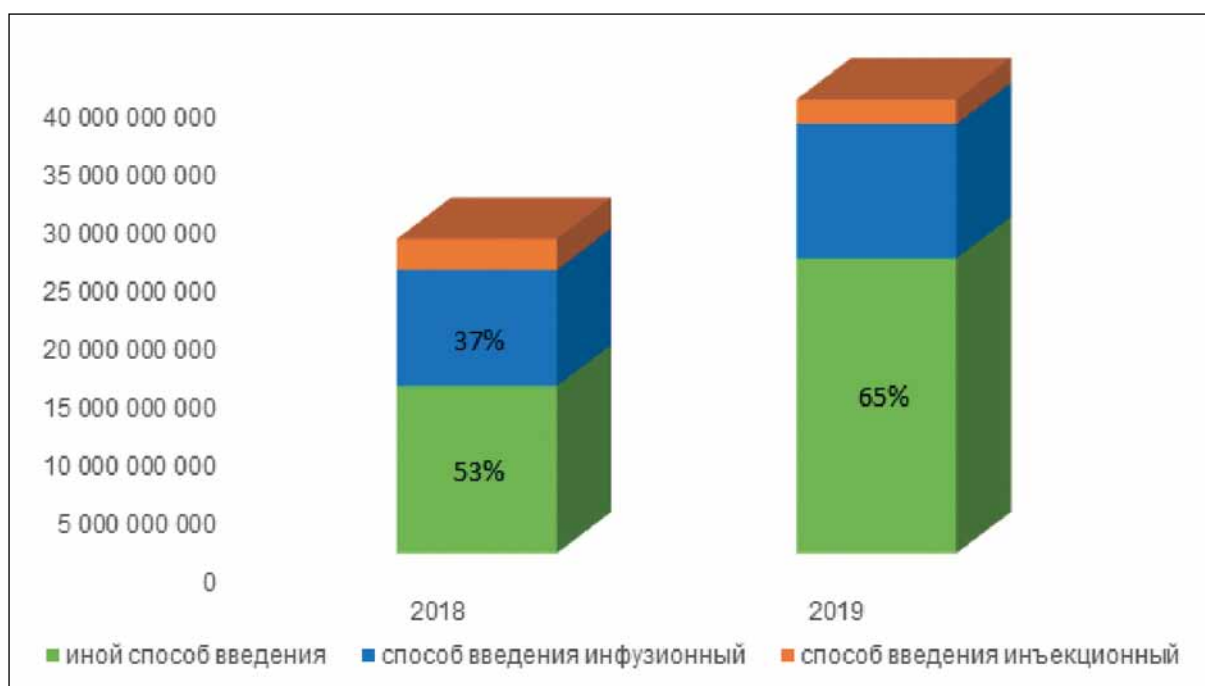


Рис. 2. Анализ закупок лекарственных препаратов в рублях за счёт средств РЛО

Таблица 2. Анализ закупок лекарственных препаратов за счёт средств РЛО

	2018	2019	динамика, %
МНН всех форм выпуска	130	135	+4%
упаковок	1 909 284	2 169 929	+14%
рублей	26 886 759 958	38 810 682 908	+46%
МНН с инъекционным способом введения	36	31	-14%
МНН с инфузионным способом введения	43	43	0%

Проведённый анализ закупок ЛП за счёт средств федерального бюджета (ОНЛС) показал, что в 2019 году из 127 ЛП, закупаемых за счёт средств программы ОНЛС, 12 имели парентеральный способ введения (рис. 3). При этом в отличие от РЛО, объём закупленных упаковок с парентеральным способом ведения за счёт средств ОНЛС практически не изменился в 2019

году в сравнении с 2018 годом и составил 23% от всех упаковок, купленных за счёт ОНЛС. Незначительно увеличилось количество МНН, имеющих инфузионный способ введения ЛП (табл. 3), но количество упаковок наоборот, сократилось на 11%, составив только 5% от всего объёма упаковок, закупленных за счёт средств ОНЛС в Российской Федерации в 2019 году (рис. 4).

Таблица 3. Анализ закупок лекарственных препаратов за счёт средств ОНЛС

	2018	2019	динамика, %
всего МНН	115	127	+10%
упаковок	2 636 026	2 553 733	-3%
рублей	30 413 763 076	33 876 259 335	+11%
из них парентеральных форм применения, МНН	10	12	+20%
способ введения инфузионный, МНН	10	11	+10%
способ введения инъекционный, МНН	11	12	+9%

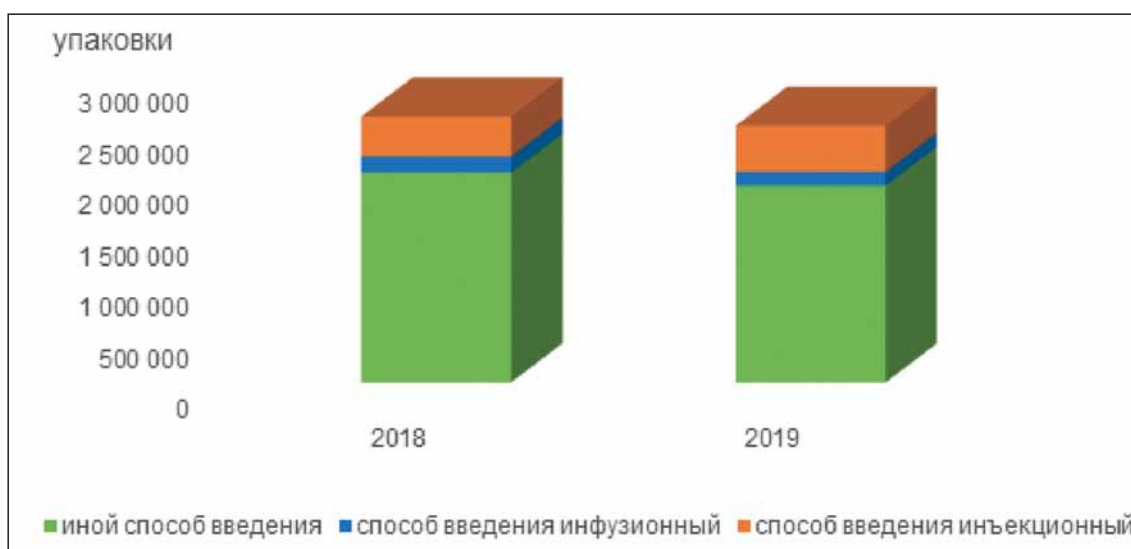


Рис. 3. Анализ закупок лекарственных препаратов в упаковках за счёт средств ОНЛС

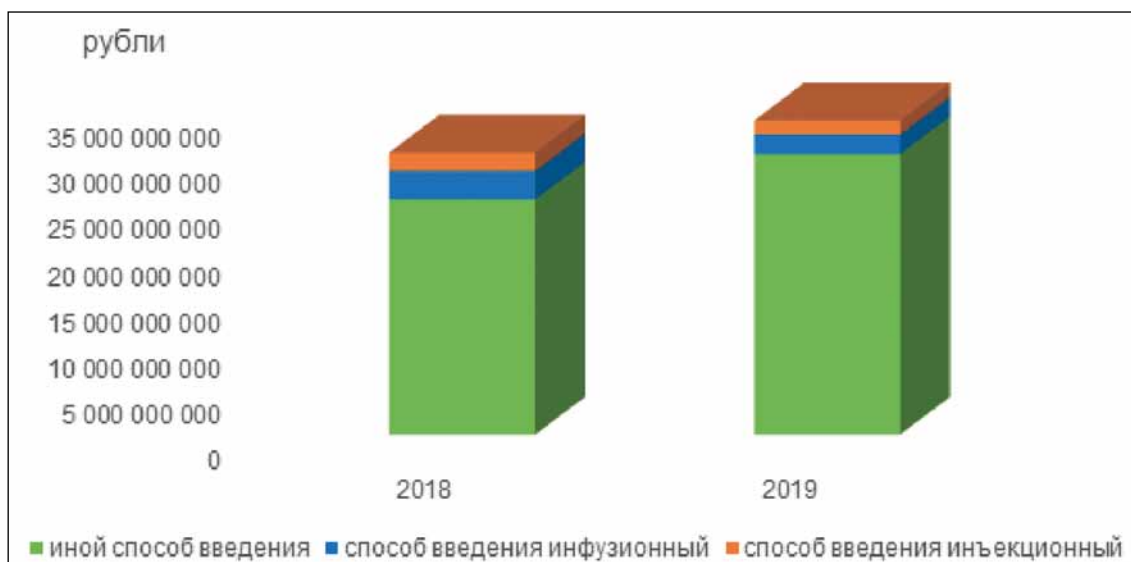


Рис. 4. Анализ закупок лекарственных препаратов в рублях за счёт средств ОНЛС

Таким образом, совокупный объём упаковок, закупленных за счёт средств РЛО и ОНЛС в 2019 году составил более 4,7 миллиона упаковок и 8% из них составили МНН с инфузионным способом введения. Сумма средств, потраченных на закупку этих препаратов составила суммарно за счёт средств двух каналов более 13,5 миллиардов рублей. т.е. 16% от всех средств ОНЛС и РЛО в 2019, потраченных на закупку ЛП для лечения больных с ЗНО.

Поскольку амбулаторный этап лечения предполагает получение пациентами ЛП по рецепту врача в аптеке, самостоятельное хранение ЛП и доставку его в лечебное учреждение, мы провели анализ инструкций по применению ЛП на предмет необходимости соблюдения особых температурных условия хранения (от +2⁰С до +8⁰С) и транспортировки, т.е. соблюдения так называемой холодной цепи. Анализ показал, что 117 ЛП, из перечня ЖНВЛП 2019 года, требовали соблюдение холодной цепи и 58 МНН, находящихся в перечне ОНЛС в 2019 году. При этом

более 400 тысяч упаковок ЛП с парентеральной формой выпуска, требующей соблюдения температурного режима хранения, были закуплены за счёт средств программ ОНЛС и РЛО на сумму более 12,5 миллиардов рублей.

Резюмируя полученные результаты, необходимо отметить, что в 2019 году доля лекарственных препаратов, закупленных за счёт средств программ ОНЛС и РЛО, применение которых должно быть осуществлено в стационарных условиях (инфузионный способ введения) составила 8% от всех закупленных упаковок в этих двух каналах финансирования и 16% от суммы всех средств этих программ. В то же время доля ЛП с инъекционным путём введения, требующих соблюдения температурного режима хранения, составила суммарно в ОНЛС и РЛО более 170 тысяч упаковок на сумму почти 1,5 миллиарда рублей, что составило 40% от консолидированного бюджета этих двух программ, потраченных на закупку ЛП с инфузионным способом введения.

Таблица 4. Анализ закупок ЛП с инфузионным способом введения за счёт консолидированных средств ОНЛС и РЛО

	2018	2019	динамика, %
всего упаковок	4 545 310	4 723 662	4%
всего рублей	64 893 876 461	84 332 618 938	30%
из них для инфузионного введения, МНН	53	54	2%
из них для инфузионного введения, упаковок	705 892	359 870	-49%
% упаковок для инфузионного введения от ОНЛС и РЛО суммарно	16%	8%	-51%
рублей, потраченных на закупку инфузионных ЛП	12 982 160 716	13 541 482 108	4%
% средств для инфузионного введения от ОНЛС и РЛО суммарно	20%	16%	-20%

Таблица 5. Анализ закупок ЛП для амбулаторного применения в зависимости от необходимости соблюдения температурного режима хранения

	2018	2019	динамика, %
Упаковок ЛП, закупленных за счёт РЛО, имеющих инъекционный путь введения и требующих соблюдения температурного режима хранения	212 854	116 788	-45%
% от всех упаковок с парентеральным введением ЛП, закупленных за счёт РЛО	38%	20%	-46%
Сумма средств РЛО, потраченных на закупку ЛП, имеющих инъекционный путь введения и требующих соблюдения температурного режима хранения, руб.	1 148 452 324	812 726 924	-29%
% от всего бюджета РЛО на парентеральные формы ЛП	43%	39%	-11%
Упаковок ЛП, закупленных за счёт ОНЛС, имеющих инъекционный путь введения и требующих соблюдения температурного режима хранения	214 335	164 170	-23%
% от всех упаковок с инъекционным введением ЛП, закупленных за счёт ОНЛС	22%	13%	-41%
Сумма средств ОНЛС, потраченных на закупку ЛП, имеющих инъекционный путь введения и требующих соблюдения температурного режима хранения, руб.	1 103 236 856	642 501 688	-42%
% от всего бюджета ОНЛС на инъекционные формы ЛП	55%	42%	-24%
Кол-во упаковок суммарно РЛО и ОНЛС ЛП с парентеральным способом введения	300 269	176 058	-41%
% от всех упаковок с инъекционным путём введения	31%	17%	-45%
Сумма РЛО и ОНЛС, рубли	2 251 689 180	1 455 228 613	-35%
% от суммы РЛО и ОНЛС на все ЛП с парентеральным способом введения	48%	40%	-17%

Обсуждение

Определение условий применения лекарственного препарата в стационарных или амбулаторных условиях, оказалось непростой задачей. Инструкции по медицинскому применению ЛП, не являясь нормативно-правовым документом, тем не менее, могли дать ответ на этот вопрос. Однако, в большинстве инструкций ЛП, зарегистрированных в РФ для лечения ЗНО, нет чётких указаний на условия применения препарата. Производители ограничиваются упоминанием «под наблюдением врача, имеющего опыт лечения противоопухолевыми препаратами». Формально этим критериям отвечают ПОК и ЦАОП. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «онкология» косвенно указывает на то, что применение ЛП с парентеральным способом введения в амбулаторных условиях возможно в условиях ЦАОП. Эти структурные подразделения медицинских организаций имеют всё необходимое оборудование, инфраструктуру и подготовленный персонал для проведения лечения ЗНО [10, 11]. Использование инфузионных ЛП, а также инъекционных ЛП, требующих приготовления раствора, в амбулаторных условиях вне рамок ЦАОП невозможно. Во-первых, Порядок оказания медицинской помощи по профилю «онкология» [10, 11] не определяет иных мест проведения амбулаторного лечения больных с ЗНО. Во-вторых, обычные процедурные кабинеты поликлиник не приспособлены для оказания такого вида помощи по нескольким причинам: это и отсутствие вытяжных шкафов для разведения цитостатических препаратов, и отсутствие инфузоматов для проведения инфузионной терапии, отсутствие специально обученного персонала по приготовлению растворов для внутривенного введения ЛП, инструкции которых требуют наличие такого персонала в штате лечебного учреждения. Наконец, оказание медицинской помощи пациентам с ЗНО требует наличия соответствующей лицензии у ЛПУ. Учитывая вышесказанное, проведение лечения больных ЗНО в амбулаторных условиях с применением любых парентеральных препаратов в условиях поликлиники без ЦАОП представляется крайне затруднительным.

В соответствии с планом открытия [7] всего в Российской Федерации будут открыты 420 ЦАОП [13]. На конец 2019 года в РФ действовали 138 ЦАОП [13], опубликованных данных о количестве ПОК в Российской Федерации нет. На 14 578 штатных должностях врачей — онкологов в 2018 году в РФ работало только 7 963 физических лица, т.е. дефицит врачей-онкологов составил почти 50% [2].

Еще одна проблема — необходимость соблюдения температурных режимов хранения ЛП. Многие ЛП, предназначенные для лечения больных ЗНО, требуют соблюдения холодной цепи, например бевациумаб (температура хранения от +2 до +8 °С, согласно инструкции по медицинскому применению хранение должно быть только в тёмном месте), ритуксимаб (температура хранения от +2 до +8 °С, согласно инструкции по медицинскому применению транспортировка возможна только в термоконтейнерах) трастузумаб (в инструкции по медицинскому применению требования к хранению те же, что и к бевацизумабу) и др. Гарантий того, что пациенты транспортируют ЛП в специальной переноске с холодным контейнером и хранят его дома в холодильнике при правильной температуре, не допуская перепадов температур или замораживания ЛП, нет. Принимая ЛП от пациента для введения в медицинской организации, врач принимает на себя всю ответственность за безопасность применения данного лекарственного препарата.

Вопрос оплаты медицинской организации услуги введения лекарственного препарата, полученного пациентом на руки по рецепту врача в рамках программ ОНЛС и РЛО, также является сложным. С одной стороны, оплата введения парентерального ЛП в амбулаторных условиях в соответствие с Методическими рекомендациями по способам оплаты помощи за счёт средств обязательного медицинского страхования может быть оплачена как услуга в случае, если субъект РФ выделил это в отдельный вид услуг, или в соответствии с подушевым нормативом [14]. Однако существующие инфраструктурные ограничения, в том числе дефицит кадров, уменьшают возможность реализации такой услуги. Тем более нелогичной выглядит оплата введения инфузионного ЛП в рамках подушевого финансирования.

Введение парентеральных ЛП в условиях стационара, финансируемого из средств ОМС, но закупленных за счёт средств бюджетов по программам ОНЛС и РЛО, т.е. предназначенных для лечения больных в амбулаторных условиях, могло бы частично решить проблему. Как известно, всё лекарственное лечение больных ЗНО в условиях стационара оплачивается за счёт средств ОМС и регламентируется схемами лекарственной терапии, которых в 2019 году было 599 схем в условиях дневного стационара (522 схемы, если не учитывать задваивающиеся схемы, подразумевающие различное количество дней госпитализации пациента) и 447 схем для применения в круглосуточном стационаре (370 схем без учёта задваивающихся) [14]. Однако кодирование законченного случая лечения в

рамках ОМС с включением ЛП, не закупленного лечебным учреждением за счёт средств ОМС (закупленным за счет бюджетов по программам ОНЛП и РЛО) невозможно. Кодирование законченного случая возможно только с учётом схем лечения и тех ЛП из схемы, которые есть в группировщике ОМС.

Широко обсуждаемое в настоящее время изменение в постановление Правительства №178 о гармонизации перечней ЖНВЛП и ОНЛС не только не решит проблему использования парентеральных ЛП в амбулаторных условиях, но и усугубит её, поскольку количество МНН с парентеральным способом введения в перечне ЖНВЛП сейчас больше, чем в перечне ОНЛС.

Выводы

1. Условия оказания медицинской помощи пациентам с ЗНО определяются Порядком оказания медицинской помощи по профилю «онкология». Инструкции по медицинскому применению ЛП не регламентируют условия оказания медицинской помощи.

2. Использование ЛП, требующих соблюдения температурного режима хранения, принесенных пациентом в медицинскую организацию самостоятельно, несёт в себе риски причинения вреда жизни и здоровью пациента введением некачественного ЛП.

3. В перечнях для РЛО суммарно по всем субъектам РФ в 2019 году 43 ЛП не должны применяться в амбулаторных условиях из-за способа введения (инфузионный). В общем объёме закупок за счёт средств бюджетов субъектов РФ (РЛО) МНН с этой формой введения составило 10% упаковок и 23% в рублях.

4. В перечне ОНЛС в 2019 году 11 ЛП не должны применяться в амбулаторных условиях из-за способа введения (инфузионный). В общем объёме закупок за счёт средств федерального бюджета (программа ОНЛП) МНН с этой формой введения составило 5% упаковок и 6% в рублях.

5. С учётом необходимости соблюдения температурного режима хранения и транспортировки 43 ЛП из перечня РЛО и 11 ЛП из перечня ОНЛП не должны выписываться по рецепту врача, поскольку не могут быть доставлены в медицинскую организацию самостоятельно пациентом в целях введения ЛП. В абсолютных выражениях в 2019 году суммарно по программам ОНЛП и РЛО это составило более 176 тысяч упаковок (17% от всех препаратов с парентеральным способом применения) и почти полтора миллиарда рублей (40% от закупок всех ЛП с парентеральным способом применения).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019:4. [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M., 2019:4 (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019:156. [The state of cancer care for the Russia's population in 2018. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M., 2019:156 (In Russ.)].
3. Федеральная Служба Государственной Статистики. http://www.gks.ru/free_doc/2018/demo/edn12-18.htm Сведения о числе умерших по основным классам причин смерти населения 2018 г. [Federal Service of State Statistics http://www.gks.ru/free_doc/2018/demo/edn12-18.htm Information on the number of deaths by the main classes of causes of death of the population in 2018 (In Russ.)].
4. Федеральный закон Российской Федерации № 178 от 17 июля 1999 года «О государственной социальной помощи» [Federal Law of the Russian Federation No. 178 of July 17, 1999 "On State Social Assistance" (In Russ.)].
5. Постановление Правительства Российской Федерации № 890 от 30 июля 1994 года «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» [Decree of the Government of the Russian Federation No. 890 of July 30, 1994 "On state support for the development of the medical industry and improving the provision of the population and health care institutions with medicines and medical products" (In Russ.)].
6. Постановление Правительства Российской Федерации №1610 от 7 декабря 2019 года «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов» [Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1610 of December 7, 2019 "On the Program of State Guarantees of Free Provision of Medical Care to Citizens for 2020 and for the Planning Period of 2021 and 2022" (In Russ.)].
7. Постановление Правительства Российской Федерации № 1640 от 26 декабря 2017 г. «Государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения» [Decree of the Government of the Russian Federation No. 1640 of December 26, 2017 "State program of the Russian Federation" Development of health care « (In Russ.)].
8. Данные аналитической компании IQVIA 2019 г. [Data of the analytical company IQVIA 2019 (In Russ.)].
9. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> [State Register of Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (In Russ.)].

10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №915н от 15 ноября 2012 года «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 915n of November 15, 2012 "On approval of the procedure for providing medical care to the population in the field of oncology" (In Russ.)].
11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №48н от 5 февраля 2019 года «О внесении изменений в Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «онкологи», утверждённый Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №915н от 15 ноября 2012 года» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 48n of February 5, 2019 "On Amendments to the Procedure for the Provision of Medical Care to the Population in the Profile of" Oncologists ", approved by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 915n of November 15, 2012" (in Russ.)].
12. Постановление Правительства РФ от N 291 от 16.04. «О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра "Сколково" [Decree of the Government of the Russian Federation of N 291 of 16.04. «On licensing of medical activities (with the exception of the specified activities carried out by medical organizations and other organizations that are part of the private health care system, on the territory of the Skolkovo innovation center» (In Russ.)].
13. Паспорт Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями 2019 — 2024 гг.» [Passport of the Federal project "Fight against oncological diseases 2019 — 2024" (In Russ.)].
14. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств обязательного медицинского страхования. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2 декабря 2019 года №66/11/9 [Methodological recommendations on methods of payment for medical care at the expense of compulsory medical insurance. Ministry of Health of the Russian Federation, December 2, 2019 No. 66/11/9 (In Russ.)].

*A.B. Zudin, S.A. Linnik, V.O. Shepin,
O.Y. Alexandrova*

Analysis of the lists of drugs for the treatment of patients with malignant neoplasms for the possibility of using these drugs on an outpatient basis

Federal Scientific State Budgetary Institution
«N.A. Semashko National Research Institute
of Public Health», Moscow

The increase of the state funding of the provision of cancer medicines actualizes the question of access to treatment. This research provides an analysis of the of cancer medicines purchasing and the possibilities of using these medicines on an outpatient basis in frame of state healthcare system.

Key words: cancer medicines, essential drug management program, regional drug coverage, outpatient

Поступила в редакцию 03.07.2020 г.

И.Р. Миннихметов, М.В. Забелин, И.Г. Ольков, Р.И. Хусаинова

Пилотный проект по скринингу рака шейки матки с применением ВПЧ-тестирования

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республиканский медико-генетический центр, г. Уфа

Проведено обобщение результатов масштабного пилотного проекта по ВПЧ-тестированию методом двойного гибридного захвата (digene HC2 HPV DNA Test) 28928 женщин в Республике Башкортостан. Частота инфицирования ВПЧ высокого риска (ВР) в исследуемом регионе России составила 10,6%, средний уровень вирусной нагрузки составил 319,97 отношения RLU/COV в общей выборке, что соответствует высокой вирусной нагрузке (более 3×10^7 геномных эквивалентов). У 5,4% ВПЧ позитивных женщин выявлена патология шейки матки, рак шейки матки на ранних стадиях выявлен у 21 (0,69%) женщины (20 cancer in situ и 1 cancer IA).

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, ВПЧ тестирование, вирусная нагрузка, дисплазия шейки матки

Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает 2-е место по частоте среди злокачественных новообразований органов репродуктивной системы, уступая лишь раку молочной железы, и относится к группе онкологических заболеваний с установленной этиологией [1]. Причиной заболевания практически в 100% случаев является вирус папилломы человека (ВПЧ), который также вовлечен в развитие и других видов рака нижних отделов половых путей и аногенитальных онкологических заболеваний, из которых рак шейки матки является наиболее распространенным [2]. Злокачественная трансформация эпителия шейки матки является непрерывным процессом, развивающимся на протяжении десятков лет, и своевременное выявление ВПЧ позволяет предотвратить дальнейшее развитие РШМ и неблагоприятный исход заболевания.

Одним из путей снижения смертности от злокачественных новообразований является массовый скрининг — выявление бессимптомного онкологического заболевания путем регулярных профилактических осмотров. Перспективным и современным направлением совершенствования скрининговых программ является внедрение новых технологий и методов

исследований. После установления роли ВПЧ вируса папилломы человека в цервикальном канцерогенезе во многих странах стали активно включать тестирование на ВПЧ высокого онкогенного риска в программы скрининга РШМ [3]. В ряде проспективных исследований продемонстрировано, что отрицательный ВПЧ-тест прогнозирует отсутствие РШМ в течение следующих 5 лет. Наблюдения последних лет показали, что использование только ВПЧ-теста в качестве скринингового метода у женщин старше 25 лет имеет равнозначную эффективность по сравнению с гибридным скринингом, при котором в возрасте 25-29 лет проводят только цитологическое исследование, а в группе старше 30 лет дополнительно выполняют ВПЧ-тест [4].

С учетом высокой распространенности РШМ и факта, что ВПЧ-тестирование является эффективным методом для ранней диагностики предраковых и раковых заболеваний шейки матки, в Республике Башкортостан была разработана и внедрена региональная скрининговая программа, которая была осуществлена на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республиканского медико-генетического центра (ГБУЗ РМГЦ).

Целью данной работы является обобщение результатов пилотного проекта по скринингу РШМ методом ВПЧ-тестирования в Республике Башкортостан и оценка эффективности проведенных исследований.

Материалы и методы

Всего обследовано 29 438 женщин в возрасте 30-39 лет, отбор материала для исследования осуществлялся при проведении профилактических осмотров, ВПЧ-тестирование проводилось за счет средств регионального фонда обязательного медицинского страхования.

Исследование проводилось централизованно в лаборатории молекулярно-генетической диагностики ГБУЗ РМГЦ. Биоматериал из 14 медицинских организаций доставлялся в соответствии с маршрутизацией проекта.

Забор материала осуществлялся из шейки матки с помощью цервикальных щеток/шпателей во флаконы (виалы) (Digene cervical sampler).

В качестве технологии ВПЧ-тестирования использован метод гибридного захвата (digene HC2 HPV DNA Test), который заключается в связывании вирусной ДНК с РНК-

зондом с последующим захватом полученного гибрида моноклональными антителами и хемилюминесцентной детекцией образуемых комплексов. В работе использован набор реагентов digene HC2 High-Risk HPV DNA Test производства QIAGEN GmbH (Германия) для обнаружения *in vitro* 13 типов вируса высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) с определением суммарной вирусной нагрузки. Интенсивность свечения измерялась на люминометре и выражалась в условных единицах свечения (Relative Light Units=RLU). На присутствие ДНК-ВПЧ в образце указывали результаты анализа (выраженные в RLU), эквивалентные величине порогового контроля (Cutoff Value =COV) или превышающие ее. Величины RLU ниже COV свидетельствовали либо об отсутствии в образце специфических ДНК ВПЧ, либо о таком количестве молекул ДНК, которое не превышает порога чувствительности метода. Уровень COV соответствует следующей концентрации ВПЧ = 1 пг/мл или 10^5 копий/мл или 5000 копий/тест. При величине отношения $RLU/COV \geq 1,0$ образцы считались положительными, при величине отношения $RLU/COV < 1,0$, образцы считались отрицательными.

Цитологические исследования соскобов эпителия цервикального канала, кольпоскопия и биопсия проводились по месту прикрепления пациентов. Гистологический анализ биопсийного материала осуществлялся в Республиканском клиническом онкологическом диспансере.

Использованы стандартные методы описательной статистики и пакет программ Excel, Statistica 6.0, таблицы сопряженности 2x2.

Результаты исследования

Для реализации проекта были разработаны мероприятия информационного, организационного, диагностического, профилактического характера, нацеленные на раннее выявление бессимптомных предраковых и раковых заболеваний шейки матки среди женщин, обратившихся в женские консультации в рамках ежегодных профилактических осмотров. Была разработана маршрутизация и организована доставка биоматериала в лабораторию молекулярно-генетической диагностики ГБУЗ РМГЦ из 14 медицинских организаций г. Уфы. Скрининг имел

двухэтапный характер. На 1 этапе проводился ВПЧ-тест мазка шейки матки и цитологическое исследование мазка шейки матки по методу Папаниколау (ПАП-тест), на 2 этапе при положительном результате ВПЧ-теста проводилась кольпоскопия, биопсия и гистологический анализ биоптатов.

В рамках пилотного проекта проведено исследование 28928 женщин, основной возрастной диапазон составил 30-39 лет — 96,1%, другие возрастные категории — 4,9% (табл. 1). В общей выборке частота ВПЧ-положительных женщин составила 10,6%, при этом наибольшая частота инфицирования выявлена среди женщин моложе 30 лет, достигая 24,9%. В группе женщин 30-39 лет частота ВПЧ высокого онкогенного риска составила 10,3%, тогда как в старшей возрастной группе не превысила 8,1%.

Использованная нами технология digene HC2 HPV DNA Test позволяла не только выявлять ВПЧ-положительных женщин, но и оценить клинически значимый уровень инфицирования вирусом папилломы человека — вирусную нагрузку, рассчитанную путем оценки количества вирусных частиц в определенном объеме биологической жидкости зараженного организма.

При правильном и стандартизированном заборе клинического материала вирусная нагрузка до 10^3 ГЭ (геномных эквивалентов), приходящихся на 100000 клеток человека (логарифмическое исчисление), считается клинически малозначимой, так как практически не встречается при РШМ и тяжелой дисплазии. Вирусная нагрузка до 10^5 ГЭ считается средней нагрузкой, свыше этих значений — высокая вирусная нагрузка.

В использованной нами методике уровень вирусной нагрузки 1 (величина отношения RLU/COV) соответствует 10^5 копий ДНК ВПЧ в 1 мл, $10-10^6$, $100-10^7$, $1000-10^8$ копий геномов ВПЧ.

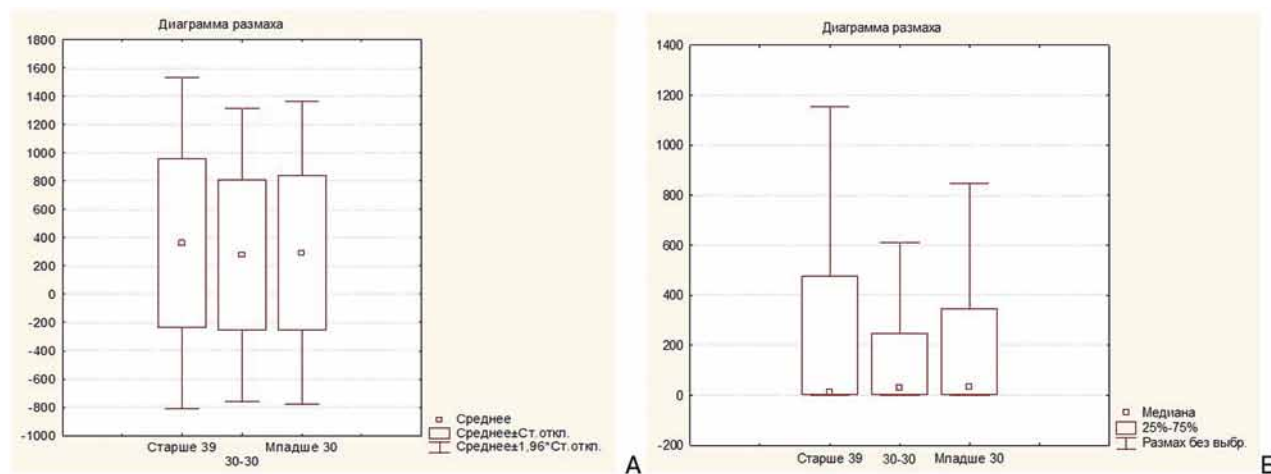


Рис. 1. Диаграммы распределения вирусной нагрузки ВПЧ в группах женщин в зависимости от возраста. А – средние значения, Б – медиана значений

Таблица 1. Характеристика исследованной выборки и частота ВПЧ-инфицирования с учетом возраста женщин и вирусной нагрузки

Диапазон лет	Всего		ВПЧ-позитивные абс. число (частота)	Вирусная нагрузка величина отношения RLU/COV*				В среднем
	абс.	частота		До 10	До 100	До 1000	>1000	
				абс. (частота)	абс. (частота)	абс. (частота)	абс. (частота)	
Старше 39 лет	520	0,018	42 (0,081)	15 (0,357)	13 (0,310)	6 (0,143)	8 (0,190)	361,1
30-39 лет	27809	0,961	2865 (0,103)	1007 (0,352)	829 (0,289)	739 (0,258)	290 (0,101)	287,9
Младше 30 лет	599	0,021	149 (0,249)	42 (0,282)	45 (0,302)	47 (0,315)	15 (0,101)	310,9
Всего	28928	1	3056 (0,106)	1064 (0,348)	887 (0,290)	792 (0,315)	313 (0,102)	319,97

* При величине отношения RLU/COV $\geq 1,0$ образцы считаются позитивными, при величине отношения RLU/COV $< 1,0$ образцы считаются негативными

Таблица 2. Результаты дополнительных диагностических исследований

	ВПЧ-позитивные	Повторно осмотрены	Подозрительные цитологические результаты	Проведено кольпоскопий	Аномальная кольпоскопическая картина	Проведено биопсий
абс. число	3056	2711	175	2711	156	174
%	100,0	88,7	6,5	100,0	5,8	6,4

Таблица 3. Выявленная патология шейки матки по результатам биопсии

Всего 174	Фоновые состояния	CIN I	CIN II	CIN III	Cancer in situ	Cancer IA
абс. число	88	22	11	24	20	1
%	50,6	12,6	6,3	13,8	11,5	0,6

Средний уровень вирусной нагрузки составил 319,97 в общей выборке, что соответствует высокой вирусной нагрузке (более 3×10^7), наиболее высокое значение — 361,1 выявлено в группе женщин более 39 лет, а самое низкое значение — 287,9 — в возрастной группе 30-39 лет.

Мы разделили величину вирусной нагрузки на четыре категории и провели сравнительный анализ между различными возрастными группами женщин и величиной отношения RLU/COV. Оказалось, что более 10^8 копий ДНК онкогенных типов вируса папилломы человека чаще встречается у женщин старше 39 лет (у 19%), тогда как у женщин младшего возраста не превышает 10,1% (табл. 1), наибольшие различия выявлены между группами 30-39 лет и более 39 лет ($\chi^2=3,583$, $p=0,058$), однако различия не достигли статистической значимости. Обнаружены статистически значимые различия при сравнении групп женщин возрастом более 39 лет и менее 30 лет с уровнем вирусной нагрузки от 100 до 1000 RLU/COV (10^6-10^7 копий ВПЧ) ($\chi^2=4,842$, $p=0,028$). Учитывая отсутствие однозначных статистически значимых закономерностей уровня вирусной нагрузки с возрастом ВПЧ-позитивных женщин, мы провели оценку распределения вирусной нагрузки ВПЧ в группах женщин в зависимости от возраста по средним значениям и медиане (рис. 1).

Оказалось, что средние значения во всех группах приблизительно равны и находятся в середине диапазона возможных вариантов (рис. 1 А). При этом медианы в каждой группе невысоки, и 2–3 квартильный интервал (25-75 % результатов) покрывает также сравнительно небольшие значения. Из этого можно сделать вывод о выраженной асимметричности распределения значений в группах обследованных, и наличие «выбросов» — крайне высоких значений у отдельных лиц.

Из 3056 ВПЧ-позитивных женщин повторно были осмотрены гинекологом 2711 (88,7%) человек, всем проведены кольпоскопия и биопсия. В группе риска были сопоставимы подозрительные цитологические результаты (6,5%) (ASC-US и ASC-H — 133 (4,9%), LSIL и HSIL — 39 (1,4%), атипии и карциномы — 3 (0,1%)) и аномальные варианты кольпоскопической картины (5,8%), биопсия проведена в 99,4% из этих случаев (табл. 2).

В результате проведенной биопсии и гистологических исследований у 95,4% из 174 ВПЧ-позитивных женщин были выявлены различные патологии шейки матки: РШМ у 21 (12%) (20 cancer in situ и 1 cancer IA) и дисплазия шейки матки различной степени проявления у 54 (31%) женщин (табл. 3).

Среди женщин с установленным РШМ в основном наблюдался высокий уровень вирусной

нагрузки — в среднем 548,77 RLU/COV, однако разброс в значениях был довольно большим: от 4,14 до 1637,88. Результаты ПАП-теста в данной группе женщин только в одном случае показали вероятность плоскоклеточного ороговевающего рака, в одном — атипию неясного генеза, в остальных случаях варианты дисплазии или нормальную цитологическую картину. Кольпоскопия также не обнаружила РШМ в большинстве случаев, и только гистологический анализ биопсийного материала позволил установить диагноз заболевания.

В целом среди всех ВПЧ-позитивных женщин у 166 выявлена патология шейки матки, что составило 5,4%, они все взяты на учет и находятся под наблюдением участковых гинекологов, рак шейки матки на ранних стадиях выявлен у 21 (0,69%) женщины, проведены радиоволновые эксцизии и конизации шейки матки.

Таким образом, масштабный пилотный проект по ВПЧ-тестированию женщин в Республике Башкортостан показал эффективность данной технологии скрининга для ранней диагностики РШМ и впервые выявил частоту инфицирования ВПЧ в исследуемом регионе России.

Обсуждение

В большинстве развитых стран мира за последние три десятилетия показатели заболеваемости и смертности женщин от РШМ имеют тенденцию к снижению, благодаря планомерной работе скрининговых программ и своевременному лечению [5]. Многочисленные исследования, подтвердившие этиологическую роль ВПЧ в развитии цервикальной злокачественной трансформации, позволили таким странам как США, Австралия, Нидерланды, Италия и ряда других стран включить идентификацию ДНК ВПЧ высоких онкогенных типов в национальные скрининговые программы в качестве первичного теста диагностики РШМ.

В России с 2017 г. вступили в силу клинические рекомендации «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики» [17], которые предусматривают использование цитологического метода в сочетании с ВПЧ-тестом у женщин старше 30 лет, участвующих в цервикальном скрининге. Однако ВПЧ-тестирование не входит в стандарты оказания медицинской помощи при проведении профилактических осмотров у женщин и не является обязательным.

Распространенность ВПЧ в разных популяциях определяется как медицинскими, так и немедицинскими факторами: географическим положением, социально-экономическим уровнем региона, возрастом пациенток, методами кон-

трацепции и т.д. Исследования, проведенные в других регионах, выявили несколько большую распространенность ВПЧ-инфекции: 36,7% — в Кемеровской области, 49,4% — Томской области, 38,2% — в Республике Тыва [6], по сравнению с проведенным нами исследованием. Данный факт, вероятно, обусловлен более молодым возрастом пациенток, включенных в эти исследования, а также разными методологическими подходами [6]. В нашем исследовании скрининг проводился у условно здоровых женщин при проведении профилактических осмотров, без клинических проявлений патологии шейки матки. По данным литературы удельный вес ВПЧ-позитивных пациенток в возрастной группе менее 25 лет существенно выше (около 30%), чем среди женщин старшего возраста (25-34 лет — около 12%, 35-44 лет — около 6%, 45-65 лет — менее 5%) [6].

В настоящее время общая эффективность цитологического теста Папаниколау все чаще подвергается сомнению. Данные литературы, а также результаты нескольких метаанализов, показывают, что тест Папаниколау не обнаруживает в среднем 50% клинически значимых предраковых и раковых заболеваний. Кроме того, остается проблемой субъективная интерпретация мазков Папаниколау, зависящая от квалификации цитолога и уровня нагрузки на специалиста. Таким образом, из-за ограничений цитологического тестирования, на первый план выходят молекулярные тесты скрининга ВПЧ. Исследования показывают, что скрининговые тесты на наличие ДНК ВПЧ в отдельности или с сопутствующим цитологическим тестированием демонстрируют лучшие результаты для выявления предраковых изменений.

Сегодня РШМ входит в число наиболее распространенных форм онкологических заболеваний у женщин во всем мире, знания о патогенезе, а также концепции о профилактике и лечении РШМ быстро развиваются. Как и многие другие виды злокачественных новообразований, РШМ является хроническим комплексным заболеванием, вызываемым сочетанием наследственных генетических и внешних факторов окружающей среды.

Несмотря на то, что ВПЧ относится к основному фактору, приводящему к РШМ, большинство инфекций являются временными и могут быть спонтанно элиминированы иммунной системой организма. Это подтверждается тем фактом, что 60% инфекций ВПЧ регрессируют спонтанно в течение 1 года и 90% регрессируют в течение 2 лет [6, 9].

При персистирующей инфекции ВПЧ требуются десятилетия для прогрессирования РШМ. Длительное временное окно, в течение

которого развивается заболевание, предоставляет прекрасную возможность для клинического вмешательства. В этом аспекте развитие онкологического процесса идет по пути формирования многофакторного заболевания, где помимо самой этиологической причины (наличие вирусной инфекции), для развития заболевания необходимы дополнительные факторы, в качестве которых могут выступать другие неблагоприятные факторы среды (курение, алкоголь), а также специфический генетический профиль и эпигенетические нарушения. Таким образом, на первый план выходят поиски наследственных генетических и эпигенетических факторов риска, поскольку они позволят лучше понять взаимодействия между организмом и вирусом, а также общее этиологическое понимание канцерогенеза шейки матки.

Доказательствами влияния генетических факторов, способствующих канцерогенезу шейки матки, могут быть состояния, которые характеризуются ВПЧ-инфицированностью и высоким риском развития РШМ: гипогаммаглобулинемия, различные иммунодефицитные состояния, синдром миелокатексиса, а также синдромом наследственного неполипозного колоректального рака (синдром Линча).

Первые исследования предрасположенности к РШМ были сосредоточены на генах семейства HLA (Human leukocyte antigens) — человеческие лейкоцитарные антигены, или система тканевой совместимости человека — группа антигенов гистосовместимости человека (МНС). В нескольких работах было показано увеличение относительного риска РШМ для генотипов МНС DQB1*0303 и DQB1*0604, и снижение относительного риска для DQB1*0201 и гетерозигот DQB1*0301 / *0501 у афроамериканских женщин [7]. В дальнейшем, в различных популяциях мира для многих вариантов генов МНС была обнаружена корреляция с РШМ [8]. В настоящее время, появляются исследования, указывающие на потенциально важную роль генетических вариантов, которые участвуют в регуляции клеточного цикла, апоптоза, пролиферации и дифференцировке клеток, репарации ДНК. Однако, мы до сих пор мало знаем о том, как генетическая предрасположенность связана с прогрессированием РШМ. Поэтому необходимо расширение функциональных исследований для понимания возможных механизмов генетической предрасположенности к РШМ.

Соматические мутации, возникающие в геноме в ходе ВПЧ-индуцированного развития рака, также являются важным аспектом изучения канцерогенеза шейки матки. Анализ мутаций ДНК играет важную роль в выявлении различий между раковыми и не раковыми тканями,

а также в определении диагностических и терапевтических подходов. На сегодняшний день, используя методы секвенирования следующего поколения (NGS), выявлен геномный ландшафт РШМ, обнаружены как известные, так и новые частые мутации. В ряде работ было показано, что характерными мутациями для плоскоклеточной карциномы являются EP300 (16%), FBXW7 (15%), PIK3CA (14%), HLA-B (9%) и p53 (9%), тогда как для аденокарциномы идентифицированы мутации генов PIK3CA (16%), ELF3 (13%), KRAS (8%) и CBFB (8%) [9]. Goia-Ruşanu et al. обнаружили, что у пациентов с разным цитологическим статусом выявляются мутации в области D-петли митохондриальной ДНК [10]. Определение мутаций имеет важное прикладное значение, т.к. они могут использоваться в качестве потенциальных ранних скрининговых биомаркеров РШМ.

Другим прикладным значением изучения мутационного статуса является определение прогноза у пациентов с РШМ. Мутации генов CHEK1, E124, PTCH1 и ATM принадлежащие к семейству PI3 / PI4-киназ, а также ген-супрессор опухолей CADM1 являются предиктором плохого прогноза [11]. Мутации генов ATM и CADM1 могут прогнозировать раннюю инвазивность опухоли [11]. У пациентов с мутацией гена PIK3CA может наблюдаться снижение частоты метастазирования. Так в исследовании с участием 771 пациента из Китая, наличие мутации PIK3CA значительно улучшила трехлетнюю безрецидивную выживаемость пациентов [12], а у пациентов с мутациями KRAS наблюдалось явное снижение безрецидивной выживаемости [13].

Помимо генетических факторов в последнее время пристальное внимание уделяется эпигенетическим механизмам развития онкологических заболеваний. Распространенным эпигенетическим механизмом ВПЧ-индуцированного канцерогенеза является метилирование ДНК. Эпигеномный профиль ВПЧ, как экзогенный патоген, может иметь важное клиническое значение. С помощью метода пиросеквенирования было обнаружено, что РШМ связан с метилированием областей L1, L2 и E2 / E4 в геноме HPV16 [14]. Другое исследование показало значительно повышенный уровень метилирования ДНК в области E2, L1 и L2 в цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3 степени (CIN3 +), чем при транзитной инфекции для типов ВПЧ 18, ВПЧ 31 и ВПЧ 45 [15].

Известно, что E6 и E7 участки ДНК ВПЧ высокого риска напрямую связаны с функциями ДНК-метилтрансферазы, которые являются ключевыми ферментами, ответственными за метилирование ДНК. Это свидетельствует о том, что

онкогены ВПЧ связаны с метилированием генов человека. Во время прогрессирования злокачественного новообразования локальное гиперметилирование CpG островков в промоторных областях генов-супрессоров опухоли может привести к их пониженной экспрессии. В исследованиях было показано, что уровень метилирования был положительно коррелирован с тяжестью как CINs, так и РШМ. Данное обстоятельство позволило создать новые высокочувствительные молекулярные методы диагностики РШМ на основе определения профиля метилирования образцов пациентов с РШМ [16]. Таким образом, измененная картина метилирования ДНК для ВПЧ высокого риска и ряда генов человека могут служить потенциальными биомаркерами развития злокачественной опухоли, и таким образом, могут применяться для скрининга и диагностики рака шейки матки.

Заключение

Таким образом, внедрение новых скрининговых и профилактических технологий, при помощи простых и стандартизованных методов, показывает эффективные результаты, направленные на снижение заболеваемости и смертности женщин. Успешный опыт реализации пилотного проекта в Республике Башкортостан позволяет рекомендовать внедрение ВПЧ-тестирования в обязательный этап диспансеризации населения как более эффективный скрининг с точки зрения клинико-экономического аспекта. Вместе с тем необходимо проведение дальнейших мероприятий по мониторингу и дальнейшему дообследованию ВПЧ-позитивных пациентов в прикрепленных медицинских организациях с созданием реестра ВПЧ-положительных пациентов и контролем за движением онкоскрининга. Также необходимо продолжить начатую работу по проведению семинаров, обучающих мастер-классов, конференций для медицинских работников с целью повышения уровня информатизации, сотрудничества и преемственности между медицинскими организациями.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb;8(2):e191-e203.
2. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Ежова Л.С. и др. Плодсклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток. *Доктор.Ру*. 2019,11(166):61-67. doi: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67 [Bairamova G.R., Baranov I.I., Ezhova L.S. et al. Squamous Intraepithelial Cervix Lesions: Possible Early Diagnostics and Management. *Doctor.Ru*. 2019,11(166):61-67. doi:10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67. (in Russ.)].
3. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. Под ред. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. М.: МЕДпрессинформ, 2012:192. [Prevention of cervical cancer: a guide for doctors. Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N. ed. 3rd ed. M.: MEDpress-inform, 2012:190. (in Russ.)].
4. Белокриницкая Т.Е., Туранова О.В., Фролова Н.И. Сравнительная оценка прогностической ценности самостоятельного и врачебного забора материала для ВПЧ-теста. *Гинекология*, 2018;2:51-54 [Belokrinitckaya T.E., Turanova O.V., Frolova N.I. Purpose of the study. Evaluate the prognostic value of an independent and medical fence of the vaginal discharge for the HPV test. *Gynecology*. 2018;20(2):51-54. doi: 10.26442/2079-5696_2018.2.51-54 (in Russ.)].
5. Туранова О.В., Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И. и др. Современный подход к первичному цервикальному скринингу (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(3):47-53 [Turanova O.V., Belokrinitckaya T.E., Frolova N.I. et al. Modern approach to primary cervical cancer screening (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(3):47-53. doi:10.29413/ABS.2018-3.3.7. (in Russ.)].
6. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Туранова О.В. и др. Результаты тестирования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном заборе материала. *Consilium Medicum. Акушерство и гинекология*. 2017;19(1):56-62 [Belokrinitckaya T.E., Frolova N.I., Turanova O.V. et al. Results of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples. *Gynecology*. 2017;19(1):56-62 (in Russ.)].
7. Gregoire L., Lawrence W.D., Kukuruga D. et al. Association between HLA-DQB1 alleles and risk for cervical cancer in African-American women. *Int. J. Cancer*. 1994;57:504-507.
8. Odunsi K., Terry G., Ho L. et al. Association between HLA DQB1 * 03 and cervical intra-epithelial neoplasia. *Mol. Med*. 1995;1:161-171.
9. Ojesina A.I., Lichtenstein L., Freeman S.S. et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas. *Nature*. 2014;506:371-375.
10. Goia-Rusanu C.D., Iancu I.V., Botezatu A. et al. Mitochondrial DNA mutations in patients with HRHPV-related cervical lesions. *Roum. Arch. Microbiol. Immunol*. 2011;70:5-10.
11. Dockter J., Schroder A., Eaton B. et al. Analytical characterization of the APTIMA HPV Assay. *J. Clin. Virol*. 2009;45(Suppl 1):S39-S47.
12. Xiang L., Jiang W., Li J. et al. PIK3CA mutation analysis in Chinese patients with surgically resected cervical cancer. *Sci. Rep*. 2015;5:14035.
13. Wegman P., Ahlin C., Sorbe B. Genetic alterations in the K-Ras gene influence the prognosis in patients with cervical cancer treated by radiotherapy. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2011; 21:86-91.
14. Mirabello L., Sun C., Ghosh A., Rodriguez A.C. et al. Methylation of human papillomavirus type 16 genome and risk of cervical precancer in a Costa Rican population. *J. Natl Cancer Inst*. 2012;104:556-565.

15. Wentzensen N., Sun C., Ghosh A. et al. Methylation of HPV18, HPV31, and HPV45 Genomes and Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3. *JNCI*. 2012;104:1738-1749.
16. Lando M., Fjeldbo C.S., Wilting S.M. et al. Interplay between promoter methylation and chromosomal loss in gene silencing at 3p11-p14 in cervical cancer. *Epigenetics*. 2015;10:970–980.
17. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А. и др. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации. М., 2017:54 [Adamyan L.V., Artyumuk N.V., Ashrafyan L.A. et al. Benign tumors and precancerous lesions of the cervix from the position of cancer prevention. Guidelines. М., 2017: 54 (in Russ.)].

Поступила в редакцию 19.08.2020 г.

*I.R. Minniakhmetov, M.V. Zabelin, I.G. Olkov,
R.I. Khusainova*

**Pilot project for screening cervical cancer
using HPV testing**

Governmental Budgetary Public Health Institution
Republican Medical Genetics Center, Ufa

The results of a large-scale pilot project on HPV-testing by the Hybrid Capture technology (digene HC2 HPV DNA Test) of 28928 women in the Republic of Bashkortostan were summarized. The frequency of high-risk HPV infection in the studied region of Russia was 10.6%, the average viral load was 319.97 RLU / COV ratio in the total sample, which corresponds to a high viral load (more than 3×10^7 genomic equivalents). In 5.4% of HPV-positive women, cervical pathology was revealed, cervical cancer in the early stages was detected in 21 (0.69%) women (20 cancer in situ and 1 cancer IA).

Key words: cervical cancer, human papillomavirus, HPV-testing, viral load, cervical dysplasia

А.Х. Исмагилов¹, И.Ф. Камалетдинов¹, Г.И. Мизипова²

Возможности профилактики образования серомы после аксиллярной лимфатической диссекции (обзор литературы)

¹КГМА – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, г. Казань,

²Клиника «Онкопрофи», г. Казань

Выполнение аксиллярной лимфодиссекции приводит к формированию полости, в которой после операции скапливается серозная жидкость и вызывает образование серомы. Большая частота развития данного осложнения вызывает необходимость применения профилактических мероприятий, эффективное применение которых позволит снизить экономическую нагрузку на лечебное учреждение, ускорить реабилитацию пациентов и повысить качество их жизни. В обзорной статье представлен анализ причин образования серомы с оценкой их эффективности.

Ключевые слова: лимфорея, серома, аксиллярная лимфодиссекция, профилактика серомы, рак молочной железы

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) в структуре онкологической заболеваемости среди женщин занимает ведущую позицию. Согласно ежегодному отчету ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена в 2018 г. выявлено 70 682 случая впервые диагностированного РМЖ, что составляет 20,9% от всех злокачественных новообразований среди женщин. При этом показатель заболеваемости на 100 000 населения с 2008 по 2018 гг. вырос на 32,21% [1], что указывает на ежегодное увеличение количества женщин с установленным диагнозом РМЖ в популяции.

Современные принципы терапии РМЖ основаны на теории Бернарда Фишера, согласно которой, любое злокачественное новообразование является системным заболеванием. Поэтому на сегодняшний день при лечении РМЖ применяется комбинированный подход, при котором большой акцент уделяется проведению системной терапии (химиотерапия, гормонотерапия, таргетная терапия). Несмотря на это, до сих пор, основным компонентом в комплексе лечебных мероприятий является хирургическое вмешательство, которое позволяет не только добиться оптимального локального контроля, но и провести полноценное стадирование онкологического заболевания.

Согласно рекомендациям по лечению РМЖ, принятым на сегодняшний день, у пациентов с клинически интактными лимфатическими узлами (cN0) необходимо проведение биопсии сторожевого лимфатического узла для определения распространенности болезни [2]. Данный метод признан «золотым стандартом» в оценке состояния регионарных лимфатических узлов, так как является высокочувствительным и малотравматичным, а так же его применение не вызывает изменения качества жизни пациентов до и после оперативного вмешательства [3]. Однако при невозможности выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла или в случае N+, больным РМЖ выполняется подмышечная лимфаденэктомия.

Удаление лимфатических узлов в подмышечной области происходит вместе с жировой клетчаткой и сопровождается пересечением большого числа лимфатических коллекторов, что приводит к нарушению физиологической целостности лимфатической системы [4]. В послеоперационном периоде из пересеченных лимфатических сосудов происходит истечение лимфатической жидкости (лимфорея), которая начинает скапливаться в полости, образовавшейся после регионарной лимфаденэктомии – так называемом «мертвом пространстве». Следствием накопления этой серозной жидкости в области послеоперационной раны является формирование серомы (лимфоцеле), которая является наиболее частым осложнением аксиллярной лимфодиссекции [5].

Образование подкожной послеоперационной серомы, по данным различных авторов, встречается у 15-85% больных [6]. Такой большой диапазон выявляемости серомы в разных исследованиях обусловлен разнообразием клинических проявлений (от асимптомной, до осложненной) и зависит от выбранной авторами техники ее обнаружения [7]. По данным ультразвукового исследования жидкость в подмышечной области присутствует у 92% пациентов, подвергнутых диссекции регионарных лимфатических узлов при проведении органосохраняющих операций [8].

Появление клинически значимого скопления серозной жидкости вызывает дискомфорт пациента и в некоторых случаях болезненность, что

приводит к ухудшению качества жизни женщин после оперативного вмешательства [3]. Однако ухудшение качества жизни является не основной проблемой серомы, так как ее появление связано с риском развития вторичных осложнений: инфекционные осложнения; разрастание рубцовой ткани в области регионарной лимфаденэктомии, что способствует развитию контрактуры верхней конечности; расхождение или некрозы краев раны; длительное заживление послеоперационной раны. Полость скопления серозной жидкости в стадии абсцедирования требует повторного хирургического вмешательства [9]. Все эти особенности течения серомы и длительного ее существования приводят к увеличению пребыванию больных в условиях стационара в послеоперационном периоде и количества амбулаторных обращений, что повышает экономическую нагрузку на лечебно-профилактическое учреждение. Кроме того, длительная лимфорея приводит к задержке проведения реабилитационных мероприятий (лечебная физкультура, массаж и т.д.) и препятствует началу адьювантной терапии в установленные сроки, что может ухудшать эффективность специализированного лечения [5]. Таким образом, профилактика лимфорей и развития серомы в послеоперационном периоде является актуальной задачей.

Методы профилактики образования серомы

Причины появления серомы до сих пор до конца не выяснены. Повреждение лимфатических сосудов приводит к истечению лимфатической жидкости, в результате чего на ранних этапах серома представлена транссудатом. Однако, состав серомы меняется через несколько дней и приобретает характер экссудата, образованного в процессе первой фазы заживления раны - воспалительного ответа на хирургическую травму [10]. Исследования на животных моделях показали, что раневые медиаторы воспаления — гистамин, аденозин, простагландины отвечают за образование серомы послеоперационной раны [11]. Эти медиаторы вызывают вазодилатацию, миграцию лейкоцитов и макрофагов в область хирургической травмы, а также увеличивают сосудистую проницаемость, давая возможность лимфе пропотевать сквозь стенку лимфатического протока и скапливаться в доступной полости [12].

Учитывая большое количество работ, указывающих на значительную роль воспаления в этиологии образования серомы, были предприняты попытки использования глюкокортикоидов, с целью уменьшения воспалительной реакции и как следствия уменьшения экссудации. К сожалению, рандомизированные исследования, оценивающие объем образования серомы после

болюсных инъекций 125 мг раствора метилпреднизолона перед мастэктомией, не показали достоверного снижения ее формирования в послеоперационном периоде [13].

Объем послеоперационного воспалительного ответа обусловлен не только нанесением хирургической травмы как таковой, но зависит также и от интраоперационного способа разделения мягких тканей. Традиционно для этих целей применяется электрокоагуляция, которая позволяет снизить длительность операции и объем кровопотери, в сравнении с применением только скальпеля. Однако электрокоагуляция использует направленную высокую термическую энергию, которая распространяется не только на разделяемые ткани, но и на глубжележащий слой. Таким образом, появляется как поверхностная, так и глубокая зона термического повреждения тканей, что увеличивает послеоперационный воспалительный ответ. Было показано, что использование только скальпеля в сравнении с электрокоагуляцией повышает процент образования серомы на 16,8% [14].

С целью уменьшения интраоперационной травматизации тканей перспективным направлением является использование ультразвукового скальпеля, который использует не термическую энергию, а высокочастотные ультразвуковые волны. В результате чего зона повреждения ограничена только местом разъединения тканей, без травматизации глубжележащего слоя, что, в свою очередь, уменьшает послеоперационный воспалительный ответ [15]. Использование ультразвукового скальпеля позволяет снизить процент образования серомы на 19,4% в сравнении с применением электрокоагуляции [14]. Однако ультразвуковой скальпель есть не во всех хирургических отделениях, что ограничивает использование данного метода. К тому же его применение только уменьшает посттравматический воспалительный ответ, но полностью его не купирует, так как все равно присутствует хирургическая травма вследствие разъединения мягких тканей и пересечения лимфатических путей.

Кроме лимфорей и воспалительной реакции в самостоятельном варианте на объем серомы прямое влияние оказывает полость, образованная после радикального оперативного вмешательства [16]. Обусловлено это не только тем, что появляется пространство для скопления серозной жидкости, но и площадью раневой поверхности, на которой начинает протекать посттравматическая асептическая воспалительная реакция, способствующая возникновению экссудации.

Рассматривая физиологию процесса регенерации раны, если рана чистая и обе поверхности плотно соприкасаются друг с другом, то зажив-

ление происходит первичным натяжением и в кратчайшие сроки [12], в результате чего происходит быстрая облитерация полости, в которой может скапливаться серозная жидкость. Таким образом, исчезает один из основных факторов, способствующий образованию и длительному существованию серомы.

Однако, анатомические особенности грудной клетки, как правило, препятствуют быстрому срастанию мобилизованных кожных лоскутов с подлежащими тканями [9]. В частности дыхательные движения вызывают их трение между собой, что с одной стороны не позволяет мобилизованной ткани длительно находиться в плотно сомкнутом состоянии с тканями грудной клетки, необходимого для их быстрого срастания между собой, а с другой стороны, вызывая постоянное раздражение мягких тканей, увеличивает тем самым экссудацию. К тому же лимфорея, которая начинается в раннем послеоперационном периоде, приводит к просачиванию серозной жидкости в образованную полость и отслойке кожного лоскута от подлежащих тканей. Поэтому длительное и значительное внешнее давление, оказываемое на кожные лоскуты после проведения радикального лечения, выполняемое для механической фиксации, само по себе не уменьшает риск формирования серомы [17].

При отсутствии длительного и плотного соприкосновения двух раневых поверхностей, а так же при наличии «мертвого пространства», рана начинает заживать вторичным натяжением с образованием грануляционной ткани [12], что является более длительным процессом, в сравнении с первичным натяжением, и способствует более длительному существованию серомы [16]. Поэтому многими исследователями большое внимание уделяется интраоперационным способам закрытия «мертвого пространства», как наиболее надежным методам фиксации тканей между собой [18, 19].

Использование фибринового клея с целью облитерации «мертвого пространства» имеет неоднозначные результаты. Некоторые авторы, в ходе проведения своего исследования пришли к выводу, что его применение приводит к уменьшению объема лимфореальной жидкости до 300 мл после хирургического лечения [20]. Другие авторы после применения фибринового клея у людей приходят к заключению, что статистически достоверная разница в возникновении серомы отсутствует в группах с применением и в группах без его использования [21]. По данным проведения рандомизированного исследования некоторые исследователи пришли к выводу, что применение фибринового клея увеличивает частоту сером в послеоперационном периоде [22]. К тому же его использова-

ние увеличивает финансовые затраты медицинского учреждения на проведение оперативного вмешательства. Таким образом, использование фибринового клея в клинической практике с целью ликвидации «мертвого пространства» является достаточно дорогой процедурой с сомнительными результатами.

Основным направлением интраоперационных методов облитерации «мертвого пространства» на сегодняшний день являются различные методы подшивания мобилизованных лоскутов к мышцам грудной клетки, направленные на предотвращение отслаивания кожных лоскутов во время дыхания. Среди данных методов наиболее эффективным является подшивание кожных лоскутов не только к большой грудной мышце, но и к передней зубчатой мышце начиная от подмышечной впадины и ниже. Таким образом, происходит восстановление нормального анатомического крепления кожного лоскута к грудной клетке как с латеральной стороны, так и в передней ее части. При этом происходит уменьшение общего объема серозной жидкости к 7 дню после операции до среднего значения 1530 мл в сравнении с группой пациентов без подшивания кожных лоскутов к грудной клетке, у которых общий объем серозной жидкости составил 4700 мл [19]. По данным других авторов подшивание кожных лоскутов к мышцам грудной клетки способствует уменьшению частоты развития серомы до 25%, в сравнении с группой без подшивания, где она составила 85% [23]. Таким образом, облитерация «мертвого пространства» за счет подшивания кожных лоскутов к мягким тканям грудной клетки является эффективным способом уменьшения объема лимфореи и снижения частоты образования серомы.

Однако, в процессе аксиллярной лимфодиссекции образуется полость треугольной формы, вершина которого направлена в подключичную область и располагается под большой и малой грудными мышцами. В результате этого даже при подшивании кожных лоскутов к грудной клетке, облитерировать данную полость невозможно. При этом эта область находится непосредственно в месте удаления лимфатических узлов, и, значит, именно в нее в первую очередь происходит истечение лимфатической жидкости из пересеченных сосудов. Таким образом, для полноценного и эффективного закрытия всего «мертвого пространства», кроме подшивания кожных лоскутов к тканям грудной клетки, необходима также облитерация полости в подключичной области.

Для достижения этой цели наиболее разумно использовать местные ткани, что позволяет избежать дополнительных финансовых затрат и

применять эти методы в условиях любого медицинского учреждения. С этой целью возможно применение лоскута широчайшей мышцы спины [24]. Для чего интраоперационно производят выделение лоскута широчайшей мышцы спины, удаление фасции с внутренней стороны мышцы и подшивание лоскута к грудной стенке и пересеченным лимфатическим сосудам подмышечной области. Использование данной методики миопластики позволило уменьшить продолжительность и объем лимфореи после мастэктомии по Маддену в целом на 45,4% (794 мл), а длительность эвакуации сократить на 7 дней. Однако применение данного метода приводит к удлинению продолжительности операции за счет увеличения ее сложности, к тому же широчайшая мышца спины является функционально значимой для пациента и ее травматизация сказывается на дееспособности.

Известен также способ предупреждения длительной лимфореи, заключающийся в использовании лоскута малой грудной мышцы, предложенной А.Х. Исмагиловым [25]. Применение данного метода заключается в пересечении малой грудной мышцы у места прикрепления к ребрам, ее укладывании на подключичную вену и подшивании к латеральной части аксиллярной впадины. Использование метода миопластики малой грудной мышцей позволило на 98,2% уменьшить объем лимфореи на 14-й день, тем самым сократив срок госпитализации на 14 дней. Применение этого способа актуально тем, что малая грудная мышца является функционально мало значимой, поэтому потеря ее функции не сказывается на дееспособности. К тому же применение данного метода с технической точки зрения является простым способом, который не приводит к существенному удлинению оперативного вмешательства.

Выводы

С целью профилактики образования серомы после выполнения аксиллярной лимфатической диссекции наиболее эффективным является применение интраоперационных методов ликвидации «мертвого пространства», что способствует уменьшению длительности и объема лимфореи, и как следствие снижению частоты возможных осложнений. При этом требуется надежная фиксация мобилизованных кожных лоскутов к тканям грудной клетки с целью быстрого их срастания посредством первичного натяжения. В дополнении к этому необходима тампонада подключичной области для полноценной ликвидации «мертвого пространства» и максимального снижения риска развития серомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. - Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2019:250. [Malignancies in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. - Moscow, Moskovskii nauchno-issledovatel'skii onkologicheskii institut imeni P.A. Gertsena, 2019:250 (In Russ.)].
2. Клинические рекомендации «Рак молочной железы». Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 20.12.2019г. №10/2-3-4), 2020:123.
3. Афанасьева К.В., Петровский А.В., Нечушкин М.И. и др. Качество жизни больных, страдающих раком молочной железы, после подмышечной лимфаденэктомии в сравнении с качеством жизни женщин после биопсии сторожевого лимфатического узла. Сравнительный анализ. Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». 2017; 28(1):45-52 [Afanas'eva K.V., Petrovskii A.V., Nechushkin M.I. et al. Quality of life of patients with breast cancer after axillary lymphadenectomy compared with the quality of life of women after biopsy of the sentinel lymph node. Comparative analysis. Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2017;28(1): 45-52 (In Russ.)].
4. Максимов Д.А., Асеев А.В., Сурсимова О.Ю. Миопластика малой грудной мышцы как способ профилактики длительной лимфореи при выполнении радикальной мастэктомии и радикальной резекции. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2019;2:13-19 [Maksimov D.A., Aseev A.V., Sursimova O.Yu. Myoplasty of pectoralis minor as a method of prevention of persisting lymphorrhoea during the radical mastectomy and radical resection. Issues of Reconstructive and Plastic Surgery. 2019;2:13-19 (In Russ.)].
5. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Любота Р.В. и др. Комплексный анализ факторов, влияющих на длительность существования подкожных сером после хирургического лечения больных раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014;2:37-40 [Shchepotin I.B., Zotov A.S., Liubota R.V. et al. Comprehensive analysis of the factors affecting the duration of the existence of subcutaneous seroma after surgical treatment of breast cancer patients. Tumors of Female Reproductive System. 2014;2:37-40. doi: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2014-0-2-37-40> (In Russ.)].
6. Ивашков В.Ю., Соболевский В.А. Клинический случай лечения длительной лимфореи, возникшей после радикальной мастэктомии. Поволжский онкологический вестник. 2015;3:67-72 [Ivashkov V.Yu., Sobolevskii V.A. Case report: treatment of long persistent limforreya after radical mastectomy. Povolzhskii Onkologicheskii Vestnik. 2015;3:67-72 (In Russ.)].
7. Chand N., Aertssen A., Royle G.T. Axillary "Exclusion" - a successful technique for reducing seroma formation after mastectomy and axillary dissection. Advances in Breast Cancer Research. 2013;2:1-6.
8. Jeffrey S.S., Goodson W.H., Ikeda D.M. Axillary lymphadenectomy for breast cancer without axillary drainage. Arch. Surg. 1995;130 (8):909-912.
9. Корнеев К.В. Современные направления профилактики лимфореи у больных раком молочной железы после радикальных мастэктомий (обзор литературы

- ры). Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России (электронный журнал). 2012;12:17 [Korneev K.V. Modern tendencies of prevention of lymphorrhea after radical mastectomies (the literature review). Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology. 2012;12:17. available at: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/korneev_v12.htm (In Russ.)].
10. Wyld L., Markopoulos C., Leidenius M., Senkus-Konefka E. Breast Cancer Management for Surgeons: A European Multidisciplinary Textbook. Springer, 2017:731.
 11. Sajid M., Hutson K., Kalra L. The role of fibrin glue instillation under skin flaps in the prevention of seroma formation and related morbidities following breast and axillary surgery for breast cancer: a meta-analysis. Journal of surgery oncology. 2012;6:783-795.
 12. Бордаков В.Н. Рана. Раневой процесс. Принципы лечения ран: учеб.-метод. Пособие. – Минск: БГМУ, 2014:31 [Bordakov V.N. Wound. Wound process. Principles of wound healing. Minsk, Belorusskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet. 2014:31 (In Russ.)].
 13. Okholm M., Axelsson C.K. No effect of steroids on seroma formation after mastectomy. Danish medical bulletin. 2011;2:1-5.
 14. Yilmaz K.B., Dogan L., Nalbant H. et al. Comparing scalpel, electrocautery and ultrasonic dissector effects: the impact on wound complications and pro-inflammatory cytokine levels in wound fluid from mastectomy patients. J Breast Cancer. 2011;1:58-63.
 15. Qingqing H., Dayong Z., Luming Z. et al. Harmonic focus versus electrocautery in axillary lymph node dissection for breast cancer: a randomized clinical study. Clinical Breast Cancer. 2012;12(6):454-458.
 16. Kuroi K., Shimozuma K., Taguchi T. Pathophysiology of seroma in breast cancer. Breast Cancer. 2005;4:288-293.
 17. Aydiner A., Igci A., Soran A. Breast Disease: Management and Therapies. Volume 2. Springer, 2019:824.
 18. Almond L.M., Khodaverdi L., Kumar B. Flap anchoring following primary breast cancer surgery facilitates early hospital discharge and reduces costs. Breast Care (Basel). 2010;5:97-101.
 19. Elbalsky M., Fayed A.M., Hagag M.G. Axillary space obliteration - an effective technique in reducing seroma formation after mastectomy and axillary dissection. Advances in Breast Cancer Research. 2018;7:23-32.
 20. Johnson C., Jason T., Josh K. The effect of fibrin sealant on the prevention of seroma formation after postbariatric abdominoplasty. Canadian journal of plastic surgery. 2012;20(3):178-180.
 21. Docimo G., Limongelli P., Conzo G. Axillary lymphadenectomy for breast cancer in elderly patients and fibrin glue. BMC Surgery. 2013;13(Suppl 2):1-5.
 22. Vaxman F., Kolbe A., Stricher F. Does fibrin glue improve drainage after axillary lymph node dissection? Prospective and randomized study in humans. EurSurg Res. 1995;27:346-352.
 23. Coveney E.C., O'Dwyer P.J., Geraghty J.G. et al. Effect of closing dead space on seroma formation after mastectomy—a prospective randomized clinical trial. Eur J Surg Oncol. 1993;19(2):143-146.
 24. Пак Д.Д., Ермощенко Е.В. Пластика подключично-подмышечно-подлопаточной области при радикальных мастэктомиях. Онкохирургия. 2008;1:113-114 [Pak D.D., Ermoshchenko E.V. Plastic surgery of auxiliary subclavicular subscapular area after radical mastectomy. Oncosurgery. 2008;1:86 (In Russ.)].
 25. Исмагилов А.Х., Ванесян А.С., Шакирова Г.И. и др. Миопластика как метод профилактики длительной лимфорей при радикальной мастэктомии. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015;11(2):47-51 [Ismagilov A.K., Vanesyan A.S., Shakirova G.I. et al. Myoplasty as a method for the prevention of prolonged lymphorrhea after radical mastectomy. Tumors of Female Reproductive System. 2015;11(2):47-51. doi: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2015-11-2-47-51> (In Russ.)].

Поступила в редакцию 14.07.2020 г.

A.H. Ismagilov¹, I.F. Kamaletdinov¹, G.I. Mizipova²

Possibilities for preventing seroma formation after axillary lymphatic dissection (literature review)

¹Kazan state medical academy of Russian Ministry of Health, Kazan,
²Oncologist in cancer prevention clinic «Oncoprofi», Kazan

Axillary dissection leads to the formation of a cavity in which serous fluid accumulates after surgery and causes seroma formation. The high frequency of this complication causes the need for preventive measures. Effective use of this preventive measures will reduce the economic burden on the medical institution, accelerate the rehabilitation of patients and improve their quality of life. This review article presents an analysis of the causes of formation and possible methods for preventing the development of seroma, with an assessment of their effectiveness.

Key words: limforey, seroma, axillary lymph node dissection, prevention of seroma, breast cancer

В.М. Мерабшвили, Э.Н. Мерабшвили

Эпидемиология, достоверность учета, гистологическая структура, погодичная летальность и выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (С43). Популяционное исследование — часть I

¹Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург
²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Злокачественная меланома кожи (ЗМК) — один из многочисленных типов опухолей кожи, которая состоит из трех слоев — эпидермиса, дермы и гиподермы. ЗМК развивается из меланоцитов — клеток, располагающихся в базальном слое эпидермиса и вырабатывающих пигмент меланин. Именно меланин дает коричневый оттенок кожи в результате инсоляции. Он же определяет цвет кожи человека. Примерами скопления меланоцитов являются также невусы.

В структуре онкологической заболеваемости экономически развитых стран ЗМК занимает достаточно скромное место, однако за последние 30–40 лет наблюдается неблагоприятная ее тенденция.

В России ЗМК не входит даже в десятку основных локализаций злокачественных новообразований (ЗНО), еще меньший ее удельный вес в общей структуре ЗНО России составлял в 80-е годы XX века. До 1982 г. государственная отчетность не предусматривала свод данных о ЗМК по СССР и в России в том числе. По нашему предложению в 1982 году Минздрав СССР принял решение о выделении отдельной строки в государственной отчетности для ЗМК [9, 10].

В данном исследовании наряду с оценкой распространенности ЗМК в мире и России мы основное внимание уделили углубленной разработке материалов по Северо-Западному федеральному округу, в основном опираясь на данные созданного популяционного ракового регистра (ПРР).

Многие годы анализ онкологической заболеваемости и выживаемости больных ЗНО осуществлялся нами на базе ПРР Санкт-Петербурга. В феврале 2019 г. в России появился первый раковый регистр на уровне федерального округа — ПРР СЗФО РФ. На 01.02.2019 г. ПРР СЗФО РФ насчитывал более 1 млн случаев ЗНО (1 067 661), в том

числе более 20 000 (21 428) со ЗМК (2,0%). ПРР на уровне федерального округа позволяет осуществлять углубленную разработку динамики локализационной и гистологической структуры ЗМК по четвертому знаку МКБ–10 изучить особенности распространенности и выживаемости больных ЗМК по любой части локализационной структуры (губы, уха, туловища, верхних и нижних конечностей и др.), что невозможно осуществлять на основе форм государственной отчетности, как и осуществлять анализ выживаемости больных по любой локализации ЗНО.

Ключевые слова: злокачественная меланома кожи, мир, Россия, СЗФО РФ, заболеваемость, смертность, детальная локализационная и гистологическая структура

По экспертной оценке ВОЗ — МАИР — в мире ежегодно возникает 500 — 550 тысяч новых случаев ЗМК [14].

Злокачественная меланома кожи (ЗМК) — один из многочисленных типов опухолей кожи, которая состоит из трех слоев — эпидермиса, дермы и гиподермы. ЗМК развивается из меланоцитов — клеток, располагающихся в нижней части эпидермиса и вырабатывающих пигмент меланин, который определяет цвет кожи человека. Меланин придает коричневый оттенок кожи в результате инсоляции. Примерами скопления меланоцитов являются невусы, так называемые родимые пятна [8, 10]. Риск развития ЗМК обусловлен рядом экзогенных и эндогенных факторов, наиболее значимыми из которых считаются «светлый» фенотип человека, ультрафиолетовое облучение кожи и некоторые виды невусов.

В структуре онкологической заболеваемости экономически развитых стран ЗМК занимает достаточно скромное место, однако выявляется неблагоприятная ее динамика за последние 30–40 лет.

В России ЗМК не входит даже в десятку основных локализаций злокачественных новообразований (ЗНО), еще меньший ее удельный вес в общей структуре ЗНО России составлял в 80-е гг. XX века.

В данном исследовании, наряду с оценкой распространенности ЗМК в мире и России мы основное внимание уделим углубленной разработке материалов по Северо-Западному федеральному округу [11, 12].

Многие годы анализ динамики онкологической заболеваемости и выживаемости больных ЗНО осуществлялся нами на базе ПРР Санкт-Петербурга. В феврале 2019 г. появился в России первый раковый регистр на уровне федерального округа — ПРР СЗФО РФ. На 01.02.2019 г. ПРР СЗФО РФ насчитывал более 1 млн случаев ЗНО (1 067 661), в том числе более 20 000 (21 428) со ЗМК (2,0%). ПРР на уровне федерального округа позволяет осуществлять углубленную разработку динамики локализационной и гистологической структуры ЗМК по четвертому знаку МКБ-10 изучить особенности распространенности и выживаемости больных ЗМК по любой части локализационной структуры (губы, уха, туловища, верхних и нижних конечностей и др.), что невозможно осуществлять на основе форм государственной отчетности, как и осуществлять анализ выживаемости больных по любой локализации ЗНО [11, 12].

Заболеваемость

На рис. 1, 2 представлено ранговое распределение стандартизованных показателей (мировой стандарт) заболеваемости населения некоторых стран ЗМК. Наивысшие показатели (более 30,0 ‰) зарегистрированы среди мужского населения в Австралии и Новой Зеландии, наименьшие — в Китае, Индии и Алжире (менее 0,5 ‰). Близкие к этим показатели заболеваемости ЗМК и среди женского населения (рис. 2). Эти данные представлены из последнего тома монографии МАИР «Рак на пяти континентах» т. 11, усредненные к 2010 году [12]. Данные по России и Санкт-Петербургу за 2010 г. взяты из справочника, подготовленного сотрудниками МНИОИ им. П.А. Герцена [7, 14]. За последующий период ЗМК значительно возросла во многих странах в связи с большой активностью населения проводить отпуск на берегах морей и океанов под палящим солнцем. По всей вероятности в 2020 г. мы можем ожидать снижение уровня заболеваемости населения различных стран ЗМК в связи с введением карантина по коронавирусу (COVID-19) и прекращением воздуш-

ных перевозок, в связи с резким снижением пляжного туризма. На рис. 1 и 2 представлены новые территории России, включенные в 11 том монографии МАИР, а также данные по России и Санкт-Петербургу по состоянию на 2010 и 2018 гг.

На рис. 3 представлены сравнительные данные повозрастных показателей заболеваемости ЗМК в России и США за 2010 г. Совершенно очевиден общий характер распределения повозрастных показателей заболеваемости: мизерный ее уровень в младших возрастных группах и максимальные уровни в старших возрастных группах. США существенно опережает Россию, как по уровню повозрастных показателей, так и по отрыву от осевой линии. Среди женского населения интенсивный рост заболеваемости ЗМК начинается в более молодом возрасте [1-7, 9, 10].

В России ежегодно регистрируется более 11 000 новых случаев ЗМК (11 392 — 2018 г.), в СЗФО РФ — более 1300 (1332 — 2018 г.) [7]. За последние 10 лет в стране число первичных случаев ЗМК возросло на 47,1% (с 7744 до 11392 случаев). Заболеваемость мужчин нарастала интенсивнее, чем у женщин. Уровень стандартизованных показателей ЗМК, соответственно несколько выше 4,57; 4,97 ‰.

На рис. 4 представлена динамика стандартизованных показателей заболеваемости ЗМК по России и СЗФО РФ. Прослеживается интенсивный рост заболеваемости ЗМК в России и в СЗФО РФ, на более высоком уровне в федеральном округе.

Морфологическая верификация

Уровень морфологической верификации по базе данных ракового регистра СЗФО РФ с 1995 по 2018 гг. возрос среди мужчин с 88,1 до 98,2%, среди женщин от 90,0 до 96,7%. Мы можем констатировать, что в настоящее время, уровень морфологической верификации составляет практически 100%, т.к. по итогам ранее проведенного нами исследования оказалось, что отсутствие в базе данных ПРР морфологических заключений в основном было связано с задержкой пересылки документов из морфологической лаборатории — лечащему врачу, а следовательно и сотрудникам ПРР. При прочих равных условиях уровни морфологической верификации среди молодых выше, чем среди лиц пожилого возраста.

Государственная отчетность располагает сведениями об уровне морфологической верификации ЗНО только одной цифрой — на оба пола.

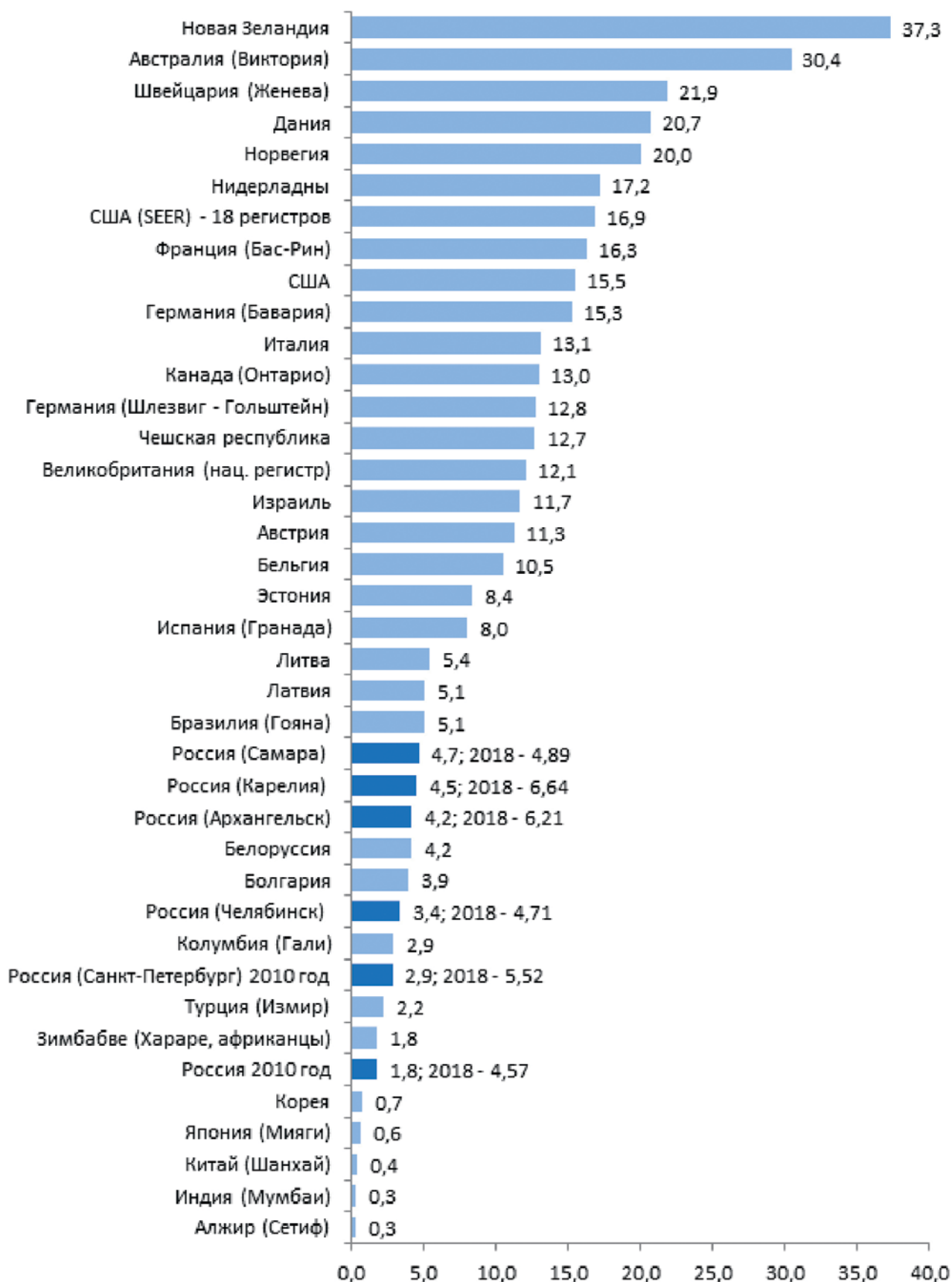


Рис. 1. Злокачественные новообразования в некоторых странах мира. Меланома кожи (C43). Мужчины. 2008 — 2012. МАИР «Рак на 5 континентах» XI том. Cancer incidence in Five Continents. Males. V. XI IARC. 2008 — 2012 [3, 12]

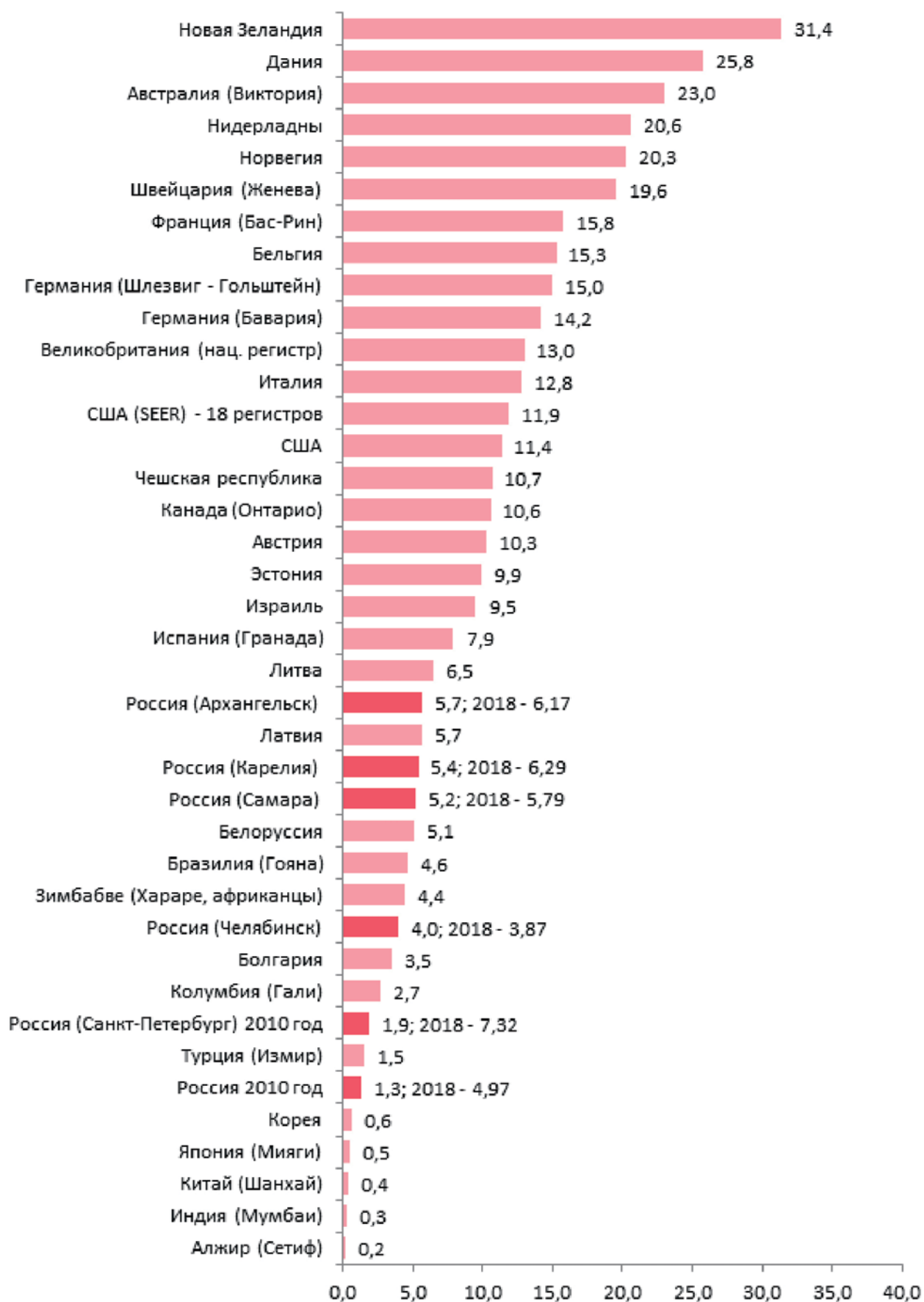


Рис. 2. Злокачественные новообразования в некоторых странах мира. Меланома кожи (C43). Женщины. 2008 — 2012. МАИР «Рак на 5 континентах» XI том. Cancer incidence in Five Continents. Females. V. XI IARC. 2008 — 2012 [3, 12]

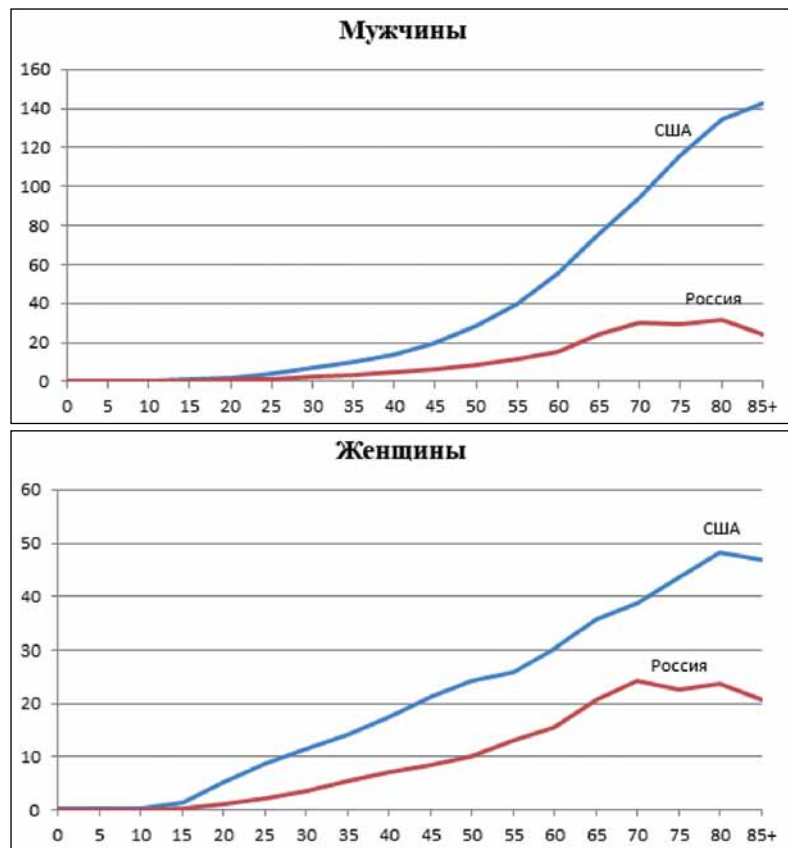


Рис. 3. Сравнительные данные повозрастных показателей заболеваемости населения России и США (ЗМК) в 2010 году [1-7, 9, 10]

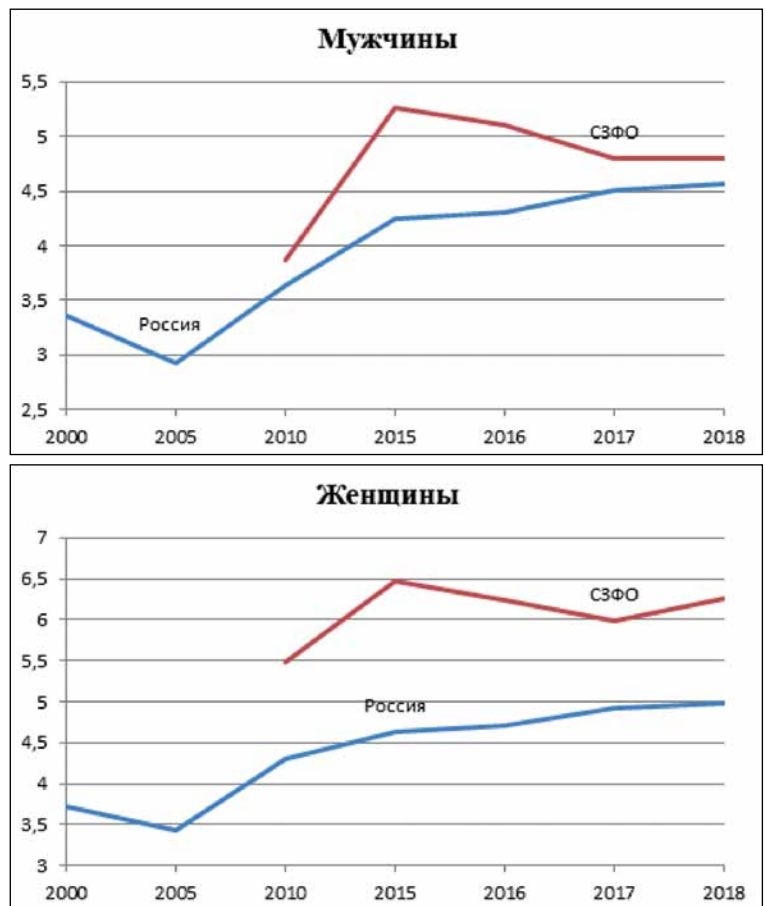


Рис. 4. Стандартизованные показатели заболеваемости ЗМК (С43) в России и СЗФО РФ [1 — 7, 9, 10]

Погодичная летальность

Погодичная летальность (ПЛ) — летальность больных на каждом году наблюдения. Для ЗМК этот показатель имеет особое значение. Из рис. 5 и прилагаемой табл. видно, что из 1 709 мужчин, заболевших в течение 5 лет (2009 — 2013 гг.), на первом году наблюдения погибло от ЗМК 21,2%, из доживших до 2 года наблюдения 1 160 больных в течение второго года наблюдения умерло — 18,6%, на третьем году из доживших умерло — 13,2%. Особенностью порядка гибели больных по некоторым локализациям ЗНО является экстремальный всплеск летальности. Здесь

мы отмечаем, что летальность больных мужчин ЗМК на пятом году наблюдения выше, чем на четвертом 10,2 и 8,2 соответственно. Среди женского населения такого парадоксального явления не отмечается.

Погодичная летальность женщин на каждом году наблюдения заметно ниже аналогичной среди мужского населения, что можно объяснить более ранним обращением женщин к врачу по поводу возникшей болезни.

К пятому году наблюдения из 1709 мужчин осталось только 608 (35,6%), а из 3250 женщин больных ЗМК осталось 1542 (47,4%).

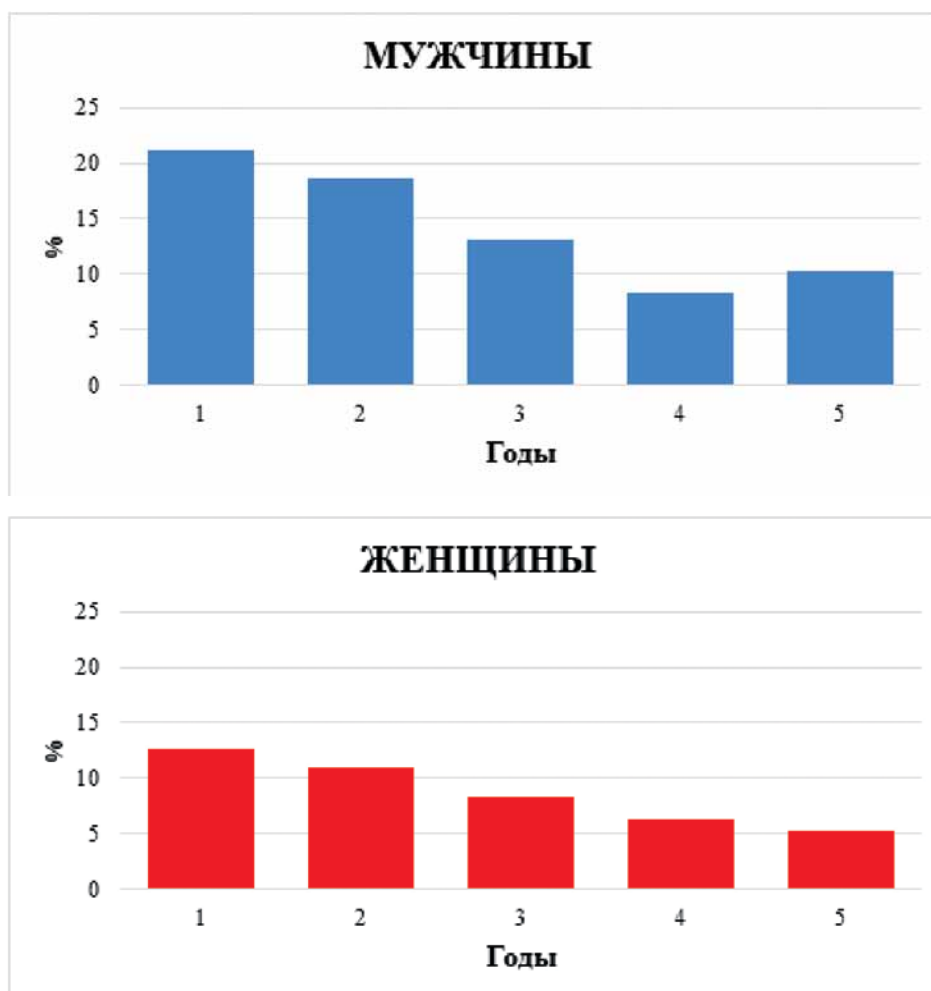


Рис. 5. Погодичная летальность больных ЗМК в СЗФО РФ. БД ПРР СЗФО РФ (2009 — 2013)

Таблица.

Период наблюдения 2009 — 2013	Мужчины		Женщины	
	Абс.число	Летальность	Абс.число	Летальность
1	1709	21,2	3250	12,7
2	1160	18,6	2362	11,0
3	905	13,2	2033	8,3
4	747	8,2	1789	6,3
5	608	10,2	1542	5,2

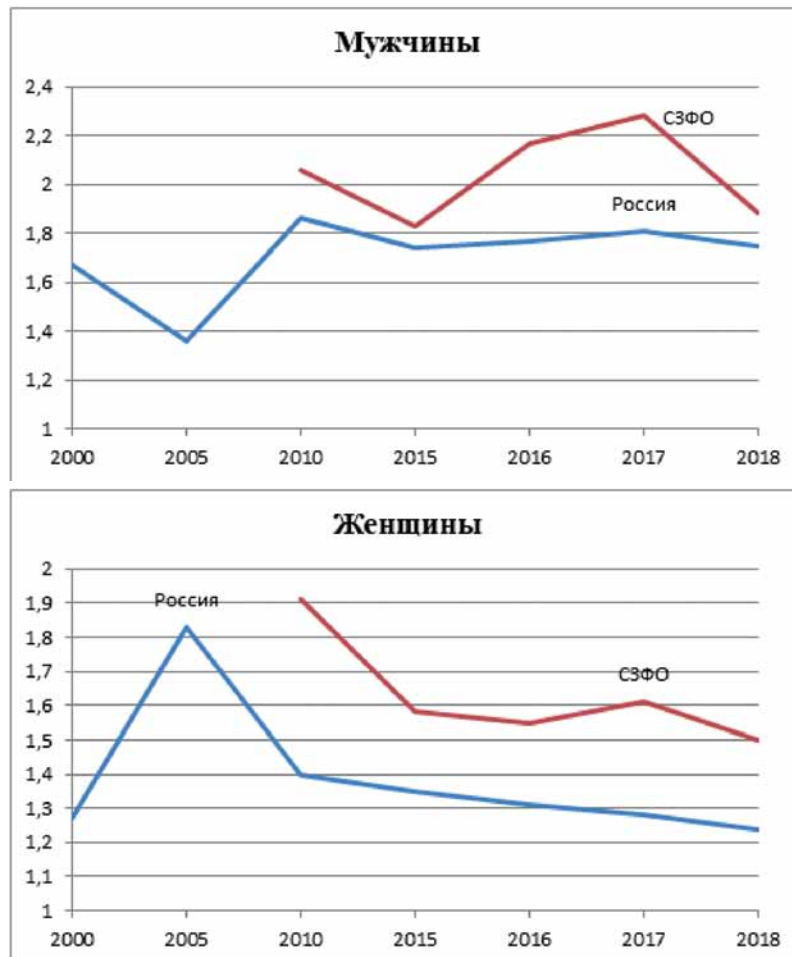


Рис. 6. Стандартизованные показатели смертности ЗМК (С43) в России и СЗФО РФ [1 — 7, 9, 10]

Смертность

Ежегодно в России умирает более 3000 заболевших ЗМК (3713 — 2018 г.), в СЗФО РФ более 400 (434 — 2018 г.). Абсолютное число умерших в России от ЗМК за последние 10 лет возросла с 3 159 до 3 759 человек (или на 19,0%). Кривая смертности в стандартизованных показателях неустойчивая, особенно в федеральном округе, однако в последние годы наметилась благоприятная тенденция, особенно среди женского населения (рис. 6).

Необходимо с осторожностью использовать данные отчетности о ЗНО по форме № 7 в части ранее относившейся к форме № 35, которая обобщает данные вне материала, включенного в БД ПРР. Прежде всего, это относится к удельному весу учтенных больных с ранней стадией заболевания населения ЗМК. Официально (по ф. №7) ранние стадии ЗМК в России и СЗФО РФ составляют более 80% на оба пола, тем более, что ЗМК — визуальная локализация. Однако, расчет выживаемости больных ЗНО осуществляемый нами по международным стандартам [12] показывает, что ее реальная величина для мужского населения не более 40%, для женского

около 55%. То же самое можно отнести к показателю одногодичной летальности ее реальная величина не 10%, а существенно больше.

Мы рассмотрели особенности динамики гистологической структуры ЗМК в СЗФО РФ. Гистологическая структура ЗМК практически не менялась весь период наблюдения. Из общего числа 4164 наблюдений, ведущая роль по-прежнему принадлежит М-8720/3-ЗМК-БДУ-59,5%, эпителиоидно-клеточной меланоме — М-8771/3 — 14,7% и веретенчатой меланоме БДУ-М-8772/3-5,2%.

Таким образом, проведенное исследование показало, что несмотря на достаточно скромный уровень стандартизованных показателей заболеваемости, по сравнению с другими странами особенно среди мужского населения, ЗМК в России и СЗФО РФ продолжает увеличиваться достаточно быстрыми темпами с параллельным снижением смертности среди мужского и более резким ее снижением среди женского населения. Детальная локализационная структура онкопатологии — несколько меняется, особенно среди женского населения, где на первое место претендуют ЗМК туловища. Гистологическая структура ЗМК остается стабильной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского.-М.:МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002. — 264 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2005 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. — М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2007. — 252 с.
3. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. — 260 с.
4. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. — 250 с.
5. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. — 250 с.
6. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. — 250 с.
7. 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 «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. — 250 с.
8. Международная классификация болезней — онкология (МКБ-О-3), 1 пересмотр. Сост. Э. Фритц, К. Перси, Э. Джек, К. Шанмугаратнам, Л. Собин, Д.М. Паркин, Ш. Уилан / Пер. с англ. А.В. Филочкиной, под ред. А.М. Беляева, О.Ф. Чепика, А.С. Артемьевой, А.А. Барчука, Ю.И. Комарова — СПб.: Издательство «Вопросы онкологии», 2017. — 352 с.
9. Мерабишвили В.М. Географическая патология заболеваемости населения СССР злокачественной меланомой кожи // Клиника и лечение меланомы кожи. Все-союзный симпозиум. Саратов 13-14 сентября 1990 г. Л., 1990. — С. 50-51.
10. Мерабишвили В.М. Злокачественная меланома — современные тенденции (заболеваемость, смертность, морфологическая верификация // Вопросы онкологии. — 2006. Т.52 — №3. — С.275-286.
11. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск третий/ под ред. А.М. Беляева. СПб.: Т8. Издательские технологии, 2017.
12. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск четвертый. Пособие для врачей/Под ред. А.М. Беляева. СПб.:Т8. Издательские технологии,2018. — 444.
13. Справочник сопоставления кодов МКБ 9 и 10 пересмотров по классу новообразований. Второе издание, уточненное и дополненное. Ред. В.М. Мерабишвили. СПб. 1998, — 92 с.
14. Cancer incidence in five continents. Vol. XI. IARC Scientific Publication №166. Lyon.2019. (<http://ci5.iarc.fr/Ci5-XI/default.aspx> 25.02.2020).

Поступила в редакцию 16.06.2020 г.

V.M. Merabishvili, E.N. Merabishvili

Epidemiology, index of accuracy, histological structure, year-by-year lethality and survival of patients with malignant melanoma. Population study — part I

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg

²I.I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg

Malignant melanoma of the skin (MMS) is one of the many types of skin tumors that consists of three layers — the epidermis, dermis and hypoderma. MMS develops from melanocyte cells located in the basal layer of the epidermis and producing the pigment melanin. The melanocyte is a dangerous and vindictive cell, it remembers all sunburns and accumulates them. It is the melanin that gives the skin a brown hue as a result of insolation. It also determines the skin color of African-Americans. Birthmarks are also examples of a cluster of melanocytes.

In the structure of cancer incidence in economically developed countries, MMS occupies a fairly modest place, but over the past 30 — 40 years, there has been an unfavorable trend.

In Russia, MMS is not even among the top ten main localities of malignant tumors, its even smaller share in the overall structure of malignant tumors in Russia was in the 80s of the XX century. Until 1982, state reporting did not provide a set of data on the MMS in the USSR and in Russia, including. At our suggestion, in 1982, the Ministry of health of the USSR decided to allocate a separate line in the state reporting for malignant tumors.

In this study, along with assessing the prevalence of MMS in the world and Russia, we focused on the in-depth development of materials for the North-Western Federal district, mainly based on data from the established population cancer registry (PCR).

For many years, the analysis of cancer incidence and survival of patients with malignant tumors was carried out by us on the basis of the PCR of St. Petersburg. In February 2019, the first cancer registry at the Federal district level appeared in Russia — PCR of the NWFD of the Russian Federation. As of 01.02.2019, the PCR of the NWFD of the Russian Federation had more than 1 million cases of malignant tumors (1,067,661), including more than 20,000 (21,428) with MMS (2.0%). The PI on the Federal district level allows for in-depth development of the dynamics of localization and histological structure of malignant tumors fourth sign of ICD-10 to study the characteristics of prevalence and survival of patients malignant tumors in any part of the localization structures (lips, ear, trunk, upper and lower extremities, etc.) that cannot be done on the basis of public reporting, and provide analysis of survival of patients of any localization.

Key words: malignant melanoma of the skin, world, Russia, Northwestern Federal district of the Russian Federation, morbidity, mortality, detailed localization and histological structure

В.М. Мерабишвили, Э.Н. Мерабишвили

Эпидемиология, достоверность учета, гистологическая структура, погодичная летальность и выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (С43). Популяционное исследование — часть II

¹Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, ²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Для проведения любых исследовательских разработок мы, в первую очередь, должны убедиться в надежности отобранного для исследования материала. Среди шести основных наиболее надежных критериев оценки деятельности онкологической службы, таких как заболеваемость, смертность, уровень морфологической верификации опухолей — важнейшее значение имеют такие показатели как индекс достоверности учета (ИДУ), погодичная летальность и выживаемость больных злокачественными новообразованиями (ЗНО).

Цель. Определить уровень достоверности учета больных меланомой кожи (С43) и ее динамику с 1995 по 2018 гг. по России в целом и по ряду административных территорий. Исчислить 5-летнюю наблюдаемую и относительную выживаемость и погодичную летальность в СЗФО РФ.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования являются статистические сборники, в том числе авторские, база данных ракового регистра СЗФО РФ. Используются стандартные методы статистического анализа.

Полученные результаты. Важно отметить, что по всем административным территориям, чьи БД ПРР были привлечены для расчета 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости, уровень показателей выживаемости больных ЗМК существенно ниже среднеевропейских (Eurocare-4).

Выводы. Таким образом, проведенное исследование выявило существенное улучшение учета больных злокачественной меланомой кожи. Вместе с тем, сохраняются относительно низкий уровень расчетных показателей 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости больных злокачественной меланомой кожи.

Ключевые слова: злокачественная меланома кожи, индекс достоверности учета, выживаемость, Россия, СЗФО РФ

В первой части данной статьи мы рассмотрели динамику заболеваемости, смертности, уровень морфологической верификации и специфику гистологической структуры злокачественной меланомы кожи (ЗМК).

В данной работе основное внимание уделено важнейшим критериям оценки эффективности противораковой борьбы — достоверности учета анализируемых материалов показателю погодичной летальности и расчету показателей наблюдаемой и относительной выживаемости больных злокачественными новообразованиями [1, 10-12, 15, 16, 19, 20].

Достоверность учета

Наиболее надежной оценкой эффективности противораковой борьбы являются показатели выживаемости онкологических больных при условии организации работы популяционного ракового регистра по международному стандарту. Предварительно необходимо оценить качество учета больных ЗНО для чего можно использовать индекс достоверности учета.

Достоверность учета оценивается расчетом индекса достоверности учета (ИДУ) — отношением числа умерших к заболевшим. В среднем по России и СЗФО РФ его величина в настоящее время составляет для ЗМК — 0,33, естественно динамика ИДУ по России более устойчивая, чем в СЗФО РФ (рис. 1), хотя четко проявляется положительная динамика — снижение величины ИДУ, следовательно увеличение достоверности учета больных ЗМК.

ИДУ больных злокачественной меланомой кожи относится к группе ЗНО с низким уровнем летальности (ИДУ < 0,5). С 1995 по 2018 гг. ее величина (на оба пола) снизилась в России с 0,4 до 0,33. Вместе с тем, необходимо обратить внимание, что среди мужского населения в 1995 г. его величина составляла 0,79, т.е. относилась к группе ЗНО с высоким уровнем летальности. В 2018 г. составляла 0,38. Эти же тенденции характерны для женского населения. Величина ИДУ уменьшилась с 1995 по 2018 гг. с 0,47 до 0,29.

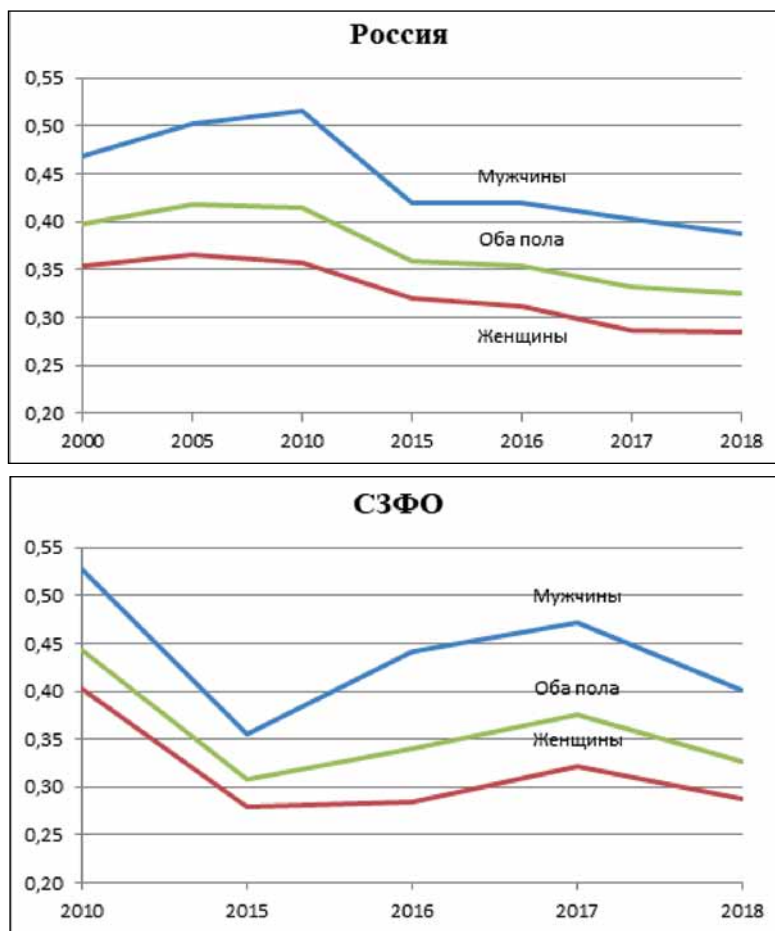


Рис. 1. Динамика ИДУ больных ЗМК (С43) в России и СЗФО РФ [2-8]

Таблица 1. Ранговое распределение ИДУ ЗМК по некоторым административным территориям России (оба пола). 2018 г. [8]

Респ. Карачаево-Черкесия	1,16	Республика Коми	0,31
Город Севастополь	0,74	Ивановская область	0,31
Астраханская область	0,54	Мурманская область	0,31
Ульяновская область	0,53	Республика Карелия	0,30
Республика Чечня	0,50	*****	
*****		Волгоградская область	0,29
Республика Татарстан	0,46	Белгородская область	0,28
*****		Калужская область	0,28
Новосибирская область	0,41	*****	
г. Москва	0,40	Алтайский край	0,28
*****		Челябинская область	0,27
Ленинградская область	0,37	*****	
*****		Архангельская область (б/а.о.)	0,27
Калининградская область	0,36	*****	
Иркутская область	0,36	Самарская область	0,27
Ростовская область	0,35	*****	
*****		Краснодарский край	0,23
г. Санкт — Петербург	0,35	Республика Марий Эл	0,23
Вологодская область	0,35		
*****		Нижегородская область	0,23
Россия	0,33	*****	
Северо-Западный ФО	0,33	Новгородская область	0,20
*****		*****	
Хабаровский край	0,32	Псковская область	0,19

В табл. 1 представлено ранговое распределение ИДУ больных ЗМК по административным территориям России в 2018 г. Максимальные показатели исчислены для Карачаево-Черкессии — 1,16, Севастополя — 0,74, Астраханской и Ульяновской областях — 0,54 и 0,53. В большинстве территорий его величина меньше 0,4. На трех территориях не зарегистрирован ни один случай смерти [8].

Выживаемость

Наиболее надежным показателем оценки эффективности организации онкологической помощи населению является расчет показателей

наблюдаемой и относительной 1 и 5-летней выживаемости больных, при условии соблюдения международного стандарта ведения базы данных Популяционного ракового регистра и методологии расчета показателей [11, 12, 15-18].

Улучшение показателя выживаемости концентрирует в себе весь комплекс противораковых мероприятий от ранней диагностики, адекватного лечения и проведения реабилитационных мероприятий. Он не терпит суеты. Надежные данные о состоянии онкологической помощи появляются не ранее чем через 2 — 3 года (однолетняя выживаемость) и через 7 — 8 лет (пятилетняя выживаемость). Попытки ускорить оценку работы онкологической службы приводят только к недоверию к таким расчетам

Таблица 2. Кумулятивная наблюдаемая выживаемость больных ЗМК (С43). БД ПРР СЗФО РФ

Оба пола																			
Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Абс. число заболевших	675	739	728	806	850	841	943	993	997	994	1055	1021	1062	827	1100	1332	1310	1408	
Медиана	6,1 лет	5,1 лет	6,3 лет	6 лет	7,5 лет	5,5 лет	7,1 лет	7,6 лет	6,7 лет	8,2 лет									
Период наблюдения	1	80,3	80,4	82,1	81,1	82,9	83,0	83,7	84,3	83,0	84,0	82,8	86,0	84,6	84,2	86,7	86,6	85,2	85,5
	2	69,3	68,5	70,5	70,5	72,4	69,1	72,7	71,6	71,1	71,7	70,9	74,2	73,9	74,4	76,5	75,1	66,5	
	3	62,3	59,7	64,3	63,5	65,0	60,6	63,8	64,5	63,4	63,7	64,5	65,6	67,1	68,4	68,0	64,4		
	4	57,3	55,1	57,3	56,0	59,5	55,5	58,7	59,7	58,2	59,5	59,8	61,7	62,8	62,9	59,4			
	5	53,6	50,3	54,1	52,2	56,0	51,2	55,0	56,4	53,5	55,3	56,8	58,5	58,5	55,4				
Мужчины																			
Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Абс. число заболевших	233	261	244	257	288	287	335	342	329	354	341	353	376	285	365	455	476	492	
Медиана	2,9 года	2,9 года	3,5 года	3,9 года	3,8 года	3,2 года	3,4 года	3,5 года	3,8 года	4,3 года	3,5 года	4,1 года	4,7 года	4,3 года	3,8 года				
Период наблюдения	1	72,1	73,7	76,6	75,5	76,3	75,5	74,5	76,3	77,3	82,0	75,1	80,5	79,2	76,6	83,3	82,2	79,0	82,0
	2	57,8	59,0	62,3	63,0	61,6	61,2	61,3	60,6	63,3	68,4	59,2	66,5	64,0	61,8	70,6	67,6	56,4	
	3	48,8	49,5	54,5	56,4	55,0	51,5	51,6	52,6	55,3	57,4	51,9	54,9	56,8	57,4	60,6	55,8		
	4	45,2	42,8	45,2	49,3	49,0	44,0	47,0	47,7	48,9	51,7	47,8	50,4	53,2	52,6	47,2			
	5	39,2	38,2	41,0	44,8	44,8	39,5	43,6	44,7	42,8	46,1	43,6	46,2	48,8	43,0				
Женщины																			
Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Абс. число заболевших	442	478	484	549	562	554	608	651	668	640	714	668	686	542	735	877	834	916	
Медиана	10,9 лет	6,9 лет	8,9 лет	8 лет	12,1 лет	7,8 лет	11,4 лет	10,6 лет	9,5 лет										
Период наблюдения	1	84,6	84,1	84,9	83,7	86,4	86,9	88,9	88,6	85,8	85,2	86,5	88,9	87,6	88,2	88,4	89,0	88,7	87,4
	2	75,3	73,6	74,5	74,0	78,1	73,2	79,1	77,4	75,0	73,6	76,6	78,2	79,3	81,2	79,5	79,1	72,6	
	3	69,4	65,3	69,2	66,8	70,4	65,3	70,6	70,9	67,4	67,4	70,7	71,2	72,9	74,4	71,9	69,0		
	4	63,6	61,7	63,2	59,1	65,1	61,4	65,3	66,1	62,8	64,2	65,6	67,5	68,1	68,5	66,1			
	5	61,2	57,0	60,5	55,7	62,1	57,3	61,5	62,6	58,9	60,7	63,2	64,9	63,9	62,1				

данных государственной отчетности, как одно-
дичная летальность и удельный вес ранних ста-
дий. С 2000 по 2017 гг. однолетняя наблюдаемая
выживаемость возросла в СЗФО РФ с 80,3 до
85,5% (или на 6,9%), относительная с 82,8 до
90,2% (или на 8,9%). Пятилетняя выживаемость
возросла: наблюдаемая с 53,6 до 55,4% (или на
3,3%), относительная с 63,0 до 68,8% (или на
9,2%). Пятилетняя выживаемость мужчин досто-
верно ниже, чем среди женского населения 43,0
и 62,1%, что может быть связано и со специфи-
кой локализационного размещения меланомы.
У мужчин ЗМК в основном располагается на
коже туловища, а у женщин на нижних конеч-
ностях, хотя в последние годы по материалам
базы данных ПРР Санкт-Петербурга ЗМК среди

женского населения также чаще стала фиксиро-
ваться на коже туловища (С43.5), это основная
локализация ЗМК >40,0% [11-14].

Отчетная форма № 35 представляет завышен-
ные уровни удельных весов, выявленных ранних
стадий заболевания ЗНО и заниженные — од-
ногодичной летальности.

Как правило, в дальнейшем, расчеты показате-
лей выживаемости по БД ПРР опровергают эти
расчеты. Опираясь в оценке противораковой борь-
бы следует только на показатели, рекомендуемые
Международной ассоциацией раковых регистров.
Рассмотрим состояние онкологической помощи в
России на основе расчетов показателей выживае-
мости на примере сформированного в 2019 г. тер-
риториального ракового регистра СЗФО РФ.

Таблица 3. Кумулятивная относительная выживаемость больных ЗМК (С43). БД ПРР СЗФО РФ

Оба пола																			
Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Абс. число заболевших	675	739	728	806	850	841	943	993	997	994	1055	1021	1062	827	1100	1332	1310	1408	
Медиана	6,1 лет	5,1 лет	6,3 лет	6 лет	7,5 лет	5,5 лет	7,1 лет	7,6 лет	6,7 лет	8,2 лет									
Период наблюдения	1	82,8	82,9	84,7	83,9	85,5	85,6	86,4	86,7	85,4	86,5	85,1	88,4	86,8	86,4	89,1	89,0	87,5	87,9
	2	73,6	72,7	74,9	75,0	76,8	73,5	77,3	75,6	75,3	76,1	74,8	78,4	77,5	78,3	80,8	79,4	70,1	
	3	68,3	65,4	70,3	69,6	71,0	66,3	70,0	70,0	69,1	69,5	69,9	71,1	72,1	74,0	73,9	69,8		
	4	65,0	62,1	64,4	63,2	66,9	62,4	66,6	66,5	65,2	66,9	66,3	68,5	68,9	69,9	66,4			
	5	63,0	58,5	62,6	60,7	65,0	59,2	64,6	64,5	61,7	63,8	64,6	66,7	65,7	63,4				
Мужчины																			
Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Абс. число заболевших	233	261	244	257	288	287	335	342	329	354	341	353	376	285	365	455	476	492	
Медиана	2,9 года	2,9 года	3,5 года	3,9 года	3,8 года	3,2 года	3,4 года	3,5 года	3,8 года	4,3 года	3,5 года	4,1 года	4,7 года	4,3 года	3,8 года				
Период наблюдения	1	75,2	76,5	79,8	79,0	79,3	78,6	77,6	79,2	80,1	85,2	77,9	83,5	81,9	78,9	86,3	85,0	81,8	84,9
	2	62,7	63,7	67,7	68,6	66,4	66,2	66,4	65,2	67,9	73,8	63,6	71,5	68,1	65,5	75,9	72,4	60,4	
	3	55,4	55,7	61,7	64,2	61,5	57,8	58,2	58,5	61,4	64,3	57,8	61,1	62,2	62,5	67,6	61,9		
	4	53,8	50,2	53,4	58,6	56,9	51,2	55,1	54,9	56,3	60,1	54,8	58,0	60,1	59,0	54,7			
	5	48,9	46,7	50,4	55,5	54,0	47,4	53,3	53,2	51,1	55,5	51,5	55,1	56,9	49,6				
Женщины																			
Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Абс. число заболевших	442	478	484	549	562	554	608	651	668	640	714	668	686	542	735	877	834	916	
Медиана	10,9 лет	6,9 лет	8,9 лет	8 лет	12,1 лет	7,8 лет	11,4 лет	10,6 лет	9,5 лет										
Период наблюдения	1	86,8	86,4	87,1	86,2	88,7	89,2	91,2	90,7	88,0	87,3	88,6	91,0	89,5	90,3	90,5	91,1	90,8	89,5
	2	79,3	77,5	78,3	78,0	82,3	77,2	83,2	81,1	79,0	77,4	80,3	82,0	82,7	85,2	83,3	83,0	76,0	
	3	75,0	70,6	74,4	72,2	76,0	70,5	76,5	76,0	72,9	72,5	75,7	76,2	77,5	80,1	77,1	74,0		
	4	70,8	68,4	69,5	65,4	72,2	68,0	72,9	72,5	69,6	70,7	71,8	73,8	73,8	75,7	72,6			
	5	70,2	64,8	68,2	63,2	70,9	65,1	70,7	70,3	66,9	68,4	70,7	72,5	70,6	70,7				

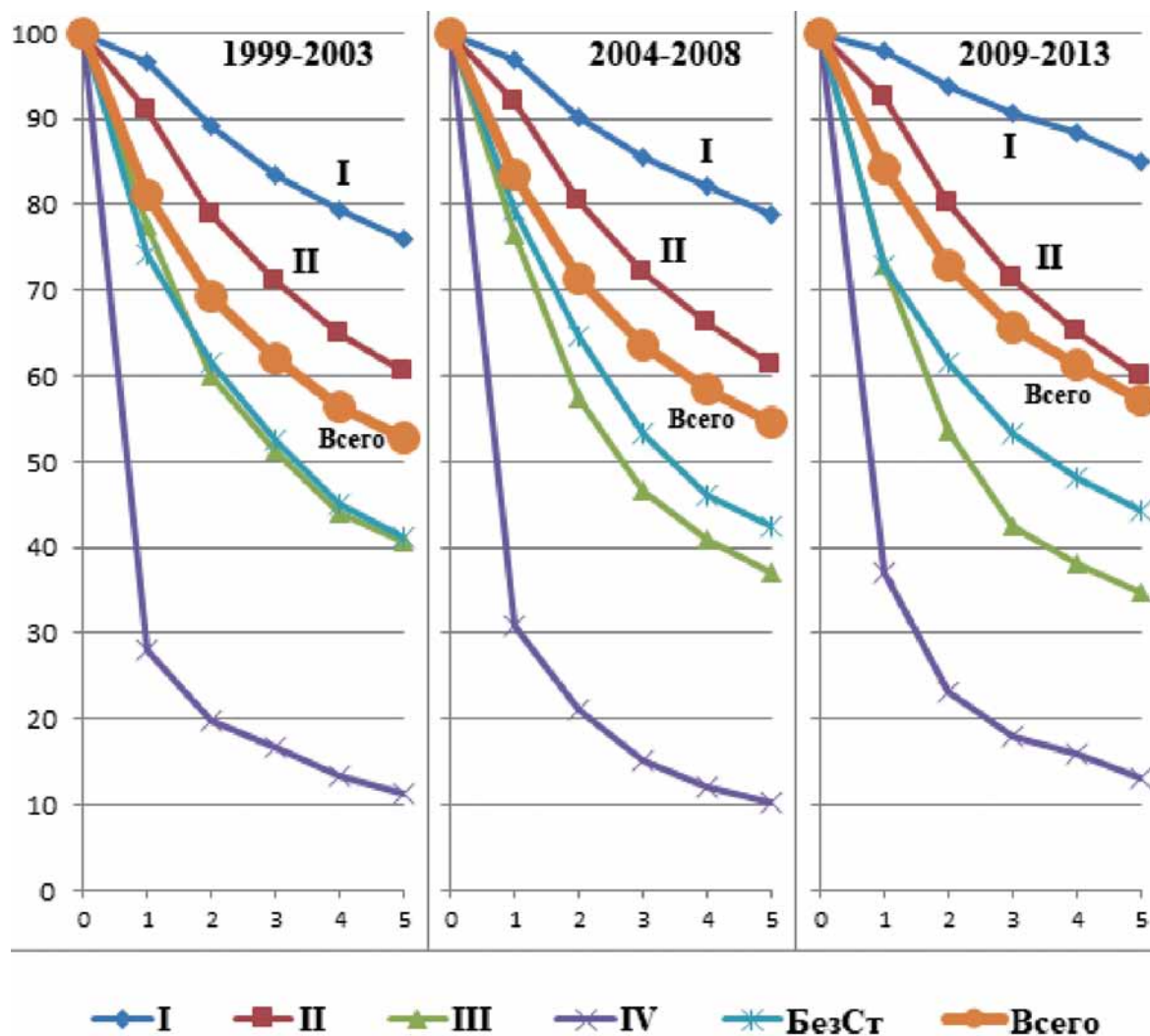


Рис. 2. Динамика наблюдаемой 5летней выживаемости больных ЗМК (С43) (оба пола) в СЗФО РФ с учетом стадии заболевания. БД ПРР СЗФО РФ

Таблица 4. Динамика структуры и выживаемости больных ЗНО по гистотипам в СЗФО РФ (оба пола). БД ПРР СЗФО РФ

	1999 — 2003					2004 — 2008					2009 — 2013					2014 — 2017		
	Абс. число	%	Выживаемость			Абс. число	%	Выживаемость		Абс. число	%	Выживаемость		Абс. число	%	Выж 1-лет		
			1-лет	5-лет	10-лет			1-лет	5-лет			1-лет	5-лет					
8720/3	2082	58,6	83,3	54,5	45,2	2648	57,3	84,4	55,1	2951	59,5	85,8	57,4	3195	62,0	85,0		
8771/3	552	15,5	88,4	58,5	49,1	739	16,0	88,8	64,0	731	14,7	90,3	68,4	636	12,3	89,1		
8772/3	149	4,2	89,8	55,3	50,2	259	5,6	91,8	60,0	260	5,2	85,4	57,6	193	3,7	92,8		
8770/3	75	2,1	81,3	49,3	38,4	159	3,4	85,2	53,4	143	2,9	87,8	54,6	96	1,9	88,9		
8743/3	34	1,0	91,2	82,4	70,0	30	0,6	96,4	83,6	79	1,6	98,7	88,0	208	4,0	97,9		
Итого	2892	81,5				3835	82,9			4164	84,0			4328	84,0			
Прочие	365	10,3				568	12,3			543	10,9			523	10,2			
Всего	3550		81,2	52,8	43,3	4624		83,4	54,5	4959		84,3	57,2	5150		86,0		

Медиана выживаемости

Медиана выживаемости больных ЗМК за период с 2000 по 2009 г. возросла на оба пола с 6,1 лет до 8,2 лет. Среди мужского населения с 2000 до 2014 года с 2,9 до 3,8 года, среди женского с 2000 до 2008 практически не изменилась.

Может возникнуть вопрос почему расчеты для мужского населения ограничены 2014 годом, а для женского только 2009. Ответ — очевиден. Выживаемость женщин существенно выше, так как они значительно тщательнее контролируют состояние своих кожных покровов и половина заболевших погибает практически через 10 лет, а мужчины через 4 года в связи со значительно большим удельным весом поздних стадий заболеваний [15, 16].

1 и 5-летняя наблюдаемая и относительная выживаемость

В табл. 2 и 3 построенных по классическому типу представлена динамика наблюдаемой и относительной однолетней и пятилетней выживаемости больных ЗМК в СЗФО РФ. Однолетняя наблюдаемая выживаемость больных ЗМК возросла (на оба пола) с 2000 по 2017 гг. с 80,3 до 85,5%, среди мужского с 72,1 до 82%, среди женского с 84,6 до 87,4%. Наблюдаемая пятилетняя выживаемость среди мужского населения СЗФО РФ возросла с 39,2 до 43,0%, среди женского с 61,2 до 62,1%. Уровни относительной выживаемости выше однолетней на 2–3%, пятилетней — на 7–8%.

На рис. 2 представлена динамика 5-летней выживаемости больных ЗМК в СЗФО РФ с учетом стадии заболевания на оба пола. Пятилетняя наблюдаемая выживаемость возросла с 52,8 до 57,2% (или на 8,3%). Максимальное увеличения (на 12,0%) отмечено для первой стадии заболевания и составила к третьему периоду наблюдения 85,1%. По второй стадии отмечено снижение 5-летней выживаемости на 0,7%, по третьей еще больше (- 14,3%). На 15,0% возросла 5-летняя выживаемость больных ЗМК с IV стадией заболевания. Исходя из представленных данных, можно сделать заключение, что административное давление на главных врачей приводит к искажению распределения больных по стадиям заболевания. Не должна пятилетняя выживаемость во второй стадии заболевания быть менее 75 — 80%, а первая — 90%. Вероятнее всего часть больных с III стадией заболевания переведены во II, тем более, что ЗМК относится к визуальным локализациям ЗНО. Важно отметить, что к третьему периоду наблюдения существенно снизился удельный вес больных с неуказанной стадией заболевания с 14,4 до 9,0%,

причем 5-летняя выживаемость среди этих больных была значительно выше учтенных с III стадией заболевания.

В табл. 4 показана специфика распределения больных ЗМК в СЗФО РФ по гистологическим типам опухолей с расчетами показателей выживаемости больных. По всем представленным гистотипам ЗМК отмечено увеличение выживаемости больных. Максимальный уровень однолетней выживаемости пришелся на гистотип М-8743/3 — поверхностно-распространяющаяся меланома — 97,9%, составляющая в общей структуре ЗМК — 4,0% [9].

Таким образом, проведенное исследование показало, что в мире, в том числе и в России продолжается рост заболеваемости населения ЗМК. Наметилась благоприятная динамика показателей смертности, особенно среди женского населения. Отмечен рост медианы выживаемости, однолетней и пятилетней кумулятивной выживаемости больных ЗМК в СЗФО РФ, снизился удельный вес больных с неустановленной стадией заболевания. Практически неизменной остается гистологическая структура опухолей ЗМК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березкин Д.П. Методы изучения выживаемости онкологических больных. Методологические рекомендации. Л. 1982. — 24 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского.-М.:МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002. — 264 с.
3. Злокачественные новообразования в России в 2005 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского.-М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2007. — 252 с.
4. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой.-М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. — 260 с.
5. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой.-М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. — 250 с.
6. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой.-М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. — 250 с.
7. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой.-М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. — 250 с.
8. 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 «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. — 250 с.
9. Международная классификация болезней — онкология (МКБ-О-3), 1 пересмотр. Сост. Э. Фритц, К. Перси, Э. Джек, К. Шанмугаратнам, Л. Собин, Д.М. Паркин, Ш. Уилан / Пер. с англ. А.В. Филочкиной, под ред. А.М. Беляева, О.Ф. Чепика, А.С. Артемьевой, А.А. Барчука, Ю.И. Комарова — СПб.: Издательство «Вопросы онкологии», 2017. — 352 с.
 10. Мерабишвили В.М. Выживаемость и погодичная летальность больных злокачественной меланомой кожи // Меланома кожи. Современное состояние диагностики и лечения. Материалы научно — практической конференции онкологов СЗФО. Великий Новгород. 21-22 апреля 2005 г. СПб., — 2005. с.35–38
 11. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть I./ Под ред. Ю.А. Щербука. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011.-332. V.M. Merabishvili Survival of cancer patients. Issue 2. Part 1 / Edited by Prof. Yu.A. Shcherbuk. — SPb., 2011. — 332 p. (Russian and English)
 12. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть II/ Под ред. Ю.А. Щербука. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011.- 408. V.M. Merabishvili Survival of cancer patients. Issue 2. Part II / Edited by Prof. Yu.A. Shcherbuk. — SPb., 2011. — 408 p. (Russian and English)
 13. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск третий/ под ред. А.М. Беляева. СПб.: Т8. Издательские технологии, 2017. — 282 с. V.M. Merabishvili. Malignant tumors in the North-West Federal District of Russia (morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Third issue / Ed. Prof. A.M. Belyaev. — SPb, 2017. — 282 p. (Russian and English)
 14. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск четвертый. Пособие для врачей/Под ред. А.М. Беляева. СПб.:Т8. Издательские технологии, 2018.— 444. Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal District of Russia (morbidity, mortality, contingents, survival of patientd). Express-information. The fourth issue. Manual for doctors. / Ed. Prof. A.M. Belyaev. — SPb, 2018. — 444 p. (Russian and English)
 15. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Издание второе, дополненное. Часть I., 2015. — 223 с.
 16. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Издание второе, дополненное. Часть II., 2015. — 248 с.
 17. Мерабишвили В.М. Чепик О.Ф. Анализ выживаемости и погодичной летальности больных злокачественной меланомой кожи на популяционном уровне // Вопросы онкологии. — 2006. — Т. 52. №4 — с. 385 — 391.
 18. Справочник сопоставления кодов МКБ 9 и 10 пересмотров по классу новообразований. Второе издание, уточненное и дополненное. Ред. В.М. Мерабишвили. СПб. 1998, — 92 с.
 19. Cancer incidence in five continents. Vol. XI. IARC Scientific Publication №166. Lyon.2019. (<http://ci5.iarc.fr/CI5-XI/default.aspx> 25.02.2020)
 20. Survival of Cancer patients in Europe: the Eurocare-3 Study/Ed. F. Berrino et al.//Annals of Oncology.-Vol.14. Supplement 5. — Oxford press,2003.
 21. Eurocare-4. Survival of Cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. M. Sant, C. Alleman, M. Santaquilani et al. // European journal of Cancer.- 2009.- №45.- P. 931-991.

Поступила в редакцию 16.06.2020 г.

V.M. Merabishvili, E.N. Merabishvili

Epidemiology, index of accuracy, histological structure, year-by-year lethality and survival of patients with malignant melanoma. Population study – part II

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg

²I.I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg

For any research development, we must first make sure that the material selected for research is reliable. Among the six main most reliable criteria for evaluating the performance of cancer services, such as morbidity, mortality, and the level of morphological verification of tumors – the most important indicators are the index of accuracy, primary mortality and survival of patients with malignant tumors.

Purpose. To determine the level of index of accuracy for patients with skin melanoma (C43) and its dynamics from 1995 to 2018 in Russia as a whole and in a number of administrative territories. Calculate the 5-year observed and relative survival and typical mortality in the northwestern Federal district of the Russian Federation.

Materials and methods of research. The material for the study is statistical collections, including author’s ones, and the database of the cancer register of the northwestern Federal district of the Russian Federation. Standard methods of statistical analysis were used.

Obtained result. It is important to note that for all administrative territories, whose PCR database were involved in calculating the 5-year observed and relative survival rates, the level of survival rates of patients with melanoma of the skin is significantly lower than the average European (Eurocare-4).

Conclusions. Thus, the study revealed a significant improvement in the treatment of patients with malignant melanoma of the skin. At the same time, the estimated 5-year observed and relative survival rates of patients with malignant melanoma of the skin remain relatively low.

Key words: malignant melanoma of the skin, index of accuracy, survival rate, Russia, northwestern Federal district of the Russian Federation.

А. Клинические исследования

© Коллектив авторов, 2020
УДК 616-036.21
Doi:10.37469/0507-3758-2020-66-6-645-652

Вопросы онкологии, 2020. Том 66, № 6

С.М. Гаджиева¹, А.М. Беляев², В.К. Сокольская³, В.Н. Галкин³, А.В. Мищенко^{2, 3}

Особенности системы противоэпидемиологических мероприятий онкохирургического стационара в условиях пандемии COVID-19

¹Департамент здравоохранения г. Москвы,

²ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург,

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва

Особые условия в период пандемии обнажили проблемы и поставили крайне актуальные вопросы безопасной организации плановой работы неинфекционных стационаров для приема пациентов с онкологической патологией. Хирургический этап лечения, как составная часть онкологической помощи, следует рассматривать как срочный, поскольку задержка в его оказании неминуемо ухудшает результаты лечения. С другой стороны проведение хирургической операции в условиях эпидемии сопряжено с очевидными дополнительными рисками. В статье приводится опыт реализации элементов системы противоэпидемиологических мероприятий в онкохирургическом стационаре, рассматриваются объективные характеристики ситуации, которые влияют на ее компоненты и анализируются их эффективность.

Ключевые слова: онкологический стационар, пандемия COVID-19, противоэпидемиологические мероприятия

Актуальность:

Актуальность проблемы безопасной организации плановой работы неинфекционных стационаров в условиях пандемии приобретает все большее медицинское, социальное и экономическое значение по мере увеличения продолжительности периода ограничительных мер. Косвенно подтверждают это опубликованные в конце апреля 2020 г. данные о глобальных социальных тенденциях в жизни США (IQVIA Institute for Human Data Science Reports), согласно которым более 80% случаев онкологических заболеваний к июню 2020 г. не будут взяты на лечение из-за пандемии COVID-19 [1]. Поэтому оказание онкологической помощи в этих условиях имеет особое значение, так как отказ или отсрочка лечения приводит к прогрессированию заболевания, что, в свою очередь, требует позднее более затратных способов лечения, приводит к ранней инвалидизации и увеличению показате-

лей смертности. Этот принцип является краеугольным и четко зафиксирован в основном регламентирующем документе Федерального Закона от 01.04.2020 №98-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций» [2]. Более того, в Постановлении правительства №432 от 03 апреля 2020 «Об особенностях реализации базовой программы обязательного медицинского страхования в условиях возникновения угрозы распространения заболеваний, вызванных новой коронавирусной инфекцией» согласно п.1 однозначно указано, что помощь при онкологических заболеваниях и других социально значимых заболеваниях должна оказываться в исключительно полном объеме [3].

В рамках онкологической помощи особым образом представляется этап хирургического лечения, который, начавшись, может быть прерван в исключительных случаях. Более того, по мнению большинства онкологических сообществ, оперативное лечение относится к срочному виду помощи, отсрочка которого является крайне нежелательным действием. В качестве примера можно привести последние обновления рекомендаций такой наиболее авторитетной организации — Американской коллегии хирургии, согласно которым онкологические пациенты при планировании хирургического вмешательства относятся к группе 3а, т.е. требуют срочного вмешательства без отсрочек [4].

С другой стороны, вполне логично, что сочетание острого инфекционного процесса с хирургическим лечением крайне усугубляет прогноз для заболевания и жизни пациента и не могут сочетаться при плановой помощи. Также очевидно, что в отсроченные периоды карантинных мероприятий наблюдается возрастание нагрузки на онкологические стационары из-за концентрации потоков таких пациентов, так как многопрофильные больницы, которые до этого частично оказывали данный вид помощи, в большинстве своем переведены в режим работы инфекционных ста-

ционаров [5, 6]. В связи с этим, вопросы организации особой системы противоэпидемических мероприятий для онкологических медицинских учреждений, осуществляющих хирургический этап лечения, очевидны. Актуальность этих вопросов принимает особый характер по причине их «открытого» статуса и невозможности организации работы с четким выделением так называемых «грязных (красных) зон», сложности перевода сотрудников на «вахтовый» режим работы с исключением их бытовых контактов (семья, общественный транспорт и др.), что максимально исключило бы занос инфекции извне.

Цель: на примере специализированного онкологического стационара крупного мегаполиса представить системный подход к организации работы и описать конкретные специфические организационные решения противоэпидемической направленности, которые позволили сохранить эффективность оказания онкохирургической помощи населению в условиях карантинных мероприятий.

Для реализации поставленной цели были проанализированы исходные условия работы онкохирургического стационара, отобрана группа пациентов, поступавших в период пандемии в онкохирургические отделения, а также проанализированы результаты их инструментальных обследований в пределах 14 дней со дня обследования, которые сопоставлены с итоговыми данными реестра случаев COVID-инфекции (АИС ОРУИБ — автоматизированная информационная система отдела учета и регистрации инфекционных болезней).

Исходные условия для создания системы противоэпидемических мероприятий

При создании системы противоэпидемических мероприятий следует учитывать специфику основного лечебного процесса онкохирургических отделений. Такие особенности можно подразделить на три группы:

1. связанные с клиническими особенностями опухолевого процесса;
2. обусловленные условиями организации работы персонала;
3. определяемые клинико-эпидемиологическими факторами самой вирусной инфекцией и способами ее выявления.

К первой группе, а именно, к принципиальными особенностями течения опухолевых заболеваний, которые необходимо учитывать при планировании противоэпидемических мероприятий, следует отнести то, что, во-первых, лечебная тактика значительной части пациентов не позволяет длительно откладывать хирургическое вмешательство, а, во-вторых, в послеоперационном периоде повышается риск клинической манифе-

станции инфекционного заболевания, при этом выписка пациента на долечивание или перевод в инфекционный стационар практически невозможны до стабилизации пациента в послеоперационном периоде (в том числе, заживление раны).

Ко второй группе (факторы организации работы персонала) относится плановость госпитализации, которая играет определяющую роль в привязке противоэпидемических мероприятий к этапам госпитализации пациентов. Кроме того, необходимо в этой группе факторов отметить невозможность и низкую эффективность четкого определения эпидемических границ опасности заражения (т.н. «красных зон») при госпитализации пациентов, как это принято в медицинских учреждениях инфекционного профиля. Другой особенностью работы персонала является то, что сотрудники онкологического стационара не могут быть изолированы на определенный период времени от бытовых контактов: они приезжают из дома, пользуются общественным транспортом, ходят в магазины и т.д. Третья особенность алгоритма работы онкохирургических подразделений связана с цикличностью и определенной программируемостью процессов госпитализации, лечения и выписки пациентов, что отражается в ежедневном одновременном поступлении большого количества пациентов. В зависимости от коечной емкости и количества действующих операционных такое число может варьировать от 20 до 60 пациентов в день.

Третья группа факторов, которые влияют на формирование системы противоэпидемических мероприятий связана с особенностями самого инфекционного агента (вирус SARS-CoV-2) и клиническим течением инфекционного процесса, который он вызывает (COVID-19). А именно:

- преобладание случаев мало- или бессимптомного клинического течения,
- длительный инкубационный или продромальный период (до 14 дней),
- преимущественно воздушно-капельный или контактный пути передачи инфекции,
- отсутствие легко воспроизводимого способа верификации носительства и активного распространения вируса инфицированным,
- отсутствия быстрого способа (в течение нескольких минут) выявления пациентов из групп риска носительства и активного распространения вируса.

Таким образом, существуют конкретные условия, которые определяют особенности организации работы учреждения и которые должны быть учтены при формировании системы противоэпидемиологических мероприятий онкологического стационара при оказании хирургической помощи соответствующим пациентам в условиях пандемии.

Система противоэпидемических мероприятий при госпитализации пациентов (результаты внедрения)

С учетом вышеизложенных условий был предложен комплекс мер, который соответствовал поставленным целям. Основными элементами такой системы определены контрольные мероприятия «на входе» в учреждение, контроль безопасности его работы, а также защита операторов системы (персонала) и по завершению цикла функционирования системы передача пациентов под контроль других медицинских организаций:

1. Недопущение заноса инфекции:
 - a. термометрия пациентов на входе;
 - b. выдача набора средств индивидуальной защиты (маска, перчатки) на входе в учреждение;
 - c. размещение кожных антисептиков в общедоступных местах как для пациентов, так и для персонала;
 - d. отказ от использования бахил и размещение на входе в каждое подразделение антибактериальных липких покрытий;
 - e. измерение сатурации при осмотре.
2. Раннее выявление инфекции до госпитализации и в период лечения, мониторинг заболеваемости и напряженности иммунитета:
 - a. проведение ПЦР, ИХЛА, КТ до поступления в онкохирургические отделения;
 - b. размещение пациентов без готовых анализов (ПЦР и ИХЛА) в специальных палатах временного пребывания (обсервационные палаты);
 - c. проведение ПЦР перед выпиской пациента из стационара.
3. Недопущение распространения инфекции внутри учреждения, направленное на прерывание путей передачи возбудителя:
 - a. максимальное ограничение контактов пациентов с размещением в 1-2 — местных палатах и организацией приема пищи в палатах;
 - b. немедленное изолирование инфицированного пациента в специально предусмотренные отдельные палаты с соблюдением строгих мер санитарной обработки и последующего противоэпидемического контроля;
 - c. увеличение кратности проведения текущих уборок с применением дез. средств по вирусному режиму;
 - d. увеличение кратности проветривания помещений;
 - e. применение бактерицидных ламп для обеззараживания воздуха;
 - f. проведение заключительной дезинфекции силами Московского городского центра дезинфекции территории и помещений больницы;
 - g. гигиеническое воспитание пациентов;

h. лечение и изоляция больных пациентов в инфекционном стационаре.

4. Защита и сохранение работоспособности персонала:

- a. применение неспецифической профилактики;
- b. еженедельный мониторинг результатов ИХЛА;
- c. проведение ПЦР-тестов при повышении IgM по данным ИХЛА;
- d. использование средств индивидуальной защиты повышенного класса с учетом особенностей проводимых манипуляций (процедурные, смотровые, операционные и др.).

5. Регистрация и передача пациентов под контроль (наблюдение и лечение) других медицинских организаций:

- a. регистрация случаев инфицированных пациентов в единой системе учета (АИС ОРУИБ);
- b. передача информации о выявленном случае по нескольким независимым каналам (Департамент здравоохранения Москвы, служба Главного санитарного врача и др.);
- c. госпитализация онкологических пациентов в профильные инфекционные клиники по завершению хирургического этапа лечения.

Система представляет собой последовательные мероприятия, четко связанные с определенными этапами пребывания пациента в онкохирургическом стационаре.

Среди таких этапов были определены:

1. Догоспитальный.
2. Этап госпитализации.
3. Обсервационный.
4. Лечебный (изоляционно-боксовый).
5. Этап излечения (выписки).

Разработка основных этапов предлагаемой системы была проведена заблаговременно в феврале-марте 2020 года и вводилась постепенно при усугублении эпидемиологической обстановки в регионе. Начиная с 01 апреля, была реализована система раннего выявления инфицированных путем проведения компьютерной томографии (КТ) всем пациентам в день госпитализации, а 30 апреля 2020 года, при получении соответствующих распоряжений от Департамента здравоохранения Москвы, система была реализована в базовом варианте (полимеразно-цепная реакция — ПЦР и КТ). Начиная с 08 мая 2020 года, при получении возможности систематического тестирования с использованием всех лабораторных анализов (ПЦР и иммунохемилюминисцентный анализ — ИХЛА) алгоритм функционирует в полном масштабе (рис. 1).

При этом необходимо констатировать факт невозможности обеспечить абсолютную эффективность в выявлении всех случаев инфицирования. В нашем опыте был зарегистрирован 1

случай подтвержденной SARS-CoV-2 инфекции при отрицательных первичных тестах. Вероятно, такая ситуация была связана с возможным инфицированием непосредственно перед госпитализацией, когда данные лабораторной диагностики имеют отрицательные или сомнительные результаты. Таким образом, идеально реализованные мероприятия на входе в клинику не дают абсолютной гарантии отсутствия возможности заноса инфекции, поэтому противоэпидемические мероприятия в самом стационаре в период лечения имеют не меньшее значение, а разработанная система должна функционировать как единое целое на всех этапах.

На догоспитальном этапе согласно спискам плановой госпитализации пациентам предлагалось заблаговременно пройти тестирование на COVID-19 в приемном отделении онкологического стационара: взятие мазков со слизистых полости носо- и ротоглотки (ПЦР), а также забор венозной крови для анализа на иммуноглобулины (ИХЛА-тест на IgM и IgG). Общее количество проведенных исследований превышало более тысячи за не полные два месяца. Для последующего статистического анализа было отобрано почти 250 случаев, в которых проведен полный объем тестирования в пределах нескольких дней (табл. 1).

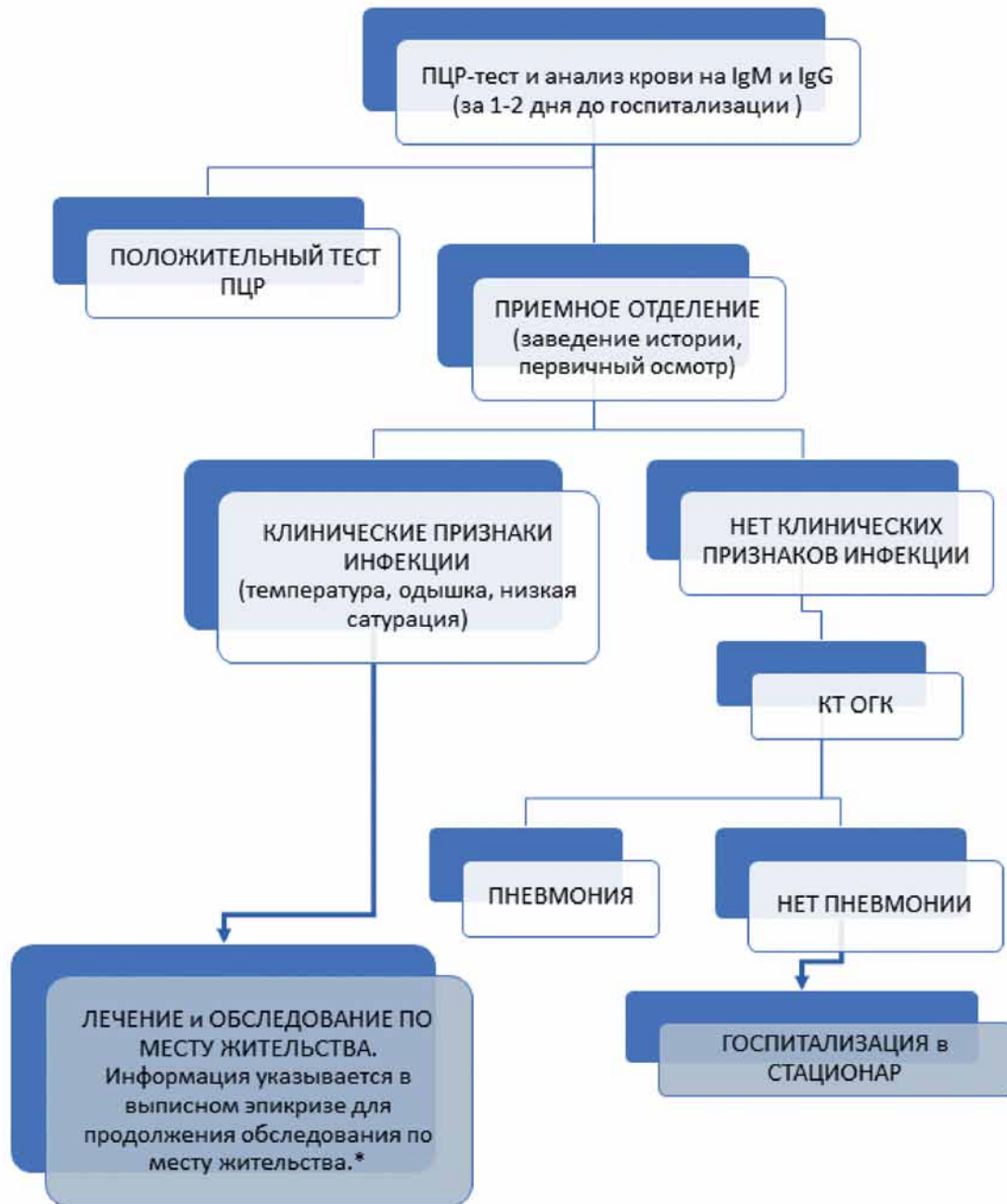


Рис. 1. Алгоритм маршрутизации пациентов при госпитализации в онкохирургические отделения в условиях пандемии. Примечание: * следующая госпитализация возможна только при наличии заключения врача-терапевта по месту жительства об отсутствии инфекционного процесса

Таблица 1. Общее количество проведенных тестов на COVID-19 в ГКОБ№1 пациентам онкохирургических отделений

	ИХЛА-тест на IgM (>1,0 ОСЕ)	Компьютерная томография	ПЦР-тест
Общее количество	248	248	248
Из них выполненные накануне	224	0	224

Как видно из представленных данных, около 90% всех пациентов, запланированных на госпитализацию, прошли предварительное обследование накануне, менее 10% пациентов не смогли по разным причинам пройти обследование заблаговременно и были госпитализированы с одновременным забором необходимых анализов и КТ в день госпитализации. С учетом того, что ПЦР-тест, а иногда и результаты ИХЛА поступали с некоторой задержкой от нескольких часов до 2 суток, было принято решение об организации специального обсервационного отделения, где пациенты находились некоторое время до получения подтверждения отсутствия инфекции. Только после этого пациенты переводились в соответствующие онкохирургические отделения для лечения. Среднее время нахождения пациентов в палатах обсервации составило $20,3 \pm 13,8$ часов. Несмотря на задержку в начале лечения и увеличение койко-дня, такую тактику следует считать вполне разумной. Так, на этапе обсервации было выявлено 2,4% (6 из 248 случаев) пациентов с положительным тестом ПЦР, что оправдало отсрочку в проведении оперативного лечения. При выявлении случая инфицирования данные заносились в АИС ОРУИБ с получением эпидномера на каждого пациента и оформлением экстренных донесений в соответствующие инстанции Департамента Здравоохранения города и Главному санитарному врачу. В течение суток пациенту автоматически назначался визит участкового терапевта с необходимыми дополнительными обследованиями. Последующая госпитализация пациента в онкохирургический стационар становилась возможной только при повторном двухкратном отрицательном ПЦР-тесте и оформлении заключения участковым терапевтом об отсутствии лабораторно подтвержденного вирусоносительства. При этом средний период отсрочки операции составил $12,8 \pm 7,2$ дня.

Другим используемым видом лабораторного тестирования являлся анализ крови на иммуноглобулины. Как представлено в табл., 17,3% (43 из 248 пациентов) от поступающих пациентов имели повышенные титры IgM (более 1,0 ОСЕ), что соответствовало признакам «острой реакции иммунитета» и требовало повышенной настороженности. В этих случаях пациент (даже при отрицательных результатах ПЦР) также передавался под активное наблюдение и обследование в

поликлинику по месту жительства до подтверждения отсутствия заболевания или вирусоносительства. Отсрочка госпитализации большинству этих случаев была существенно короче и составляла $8,3 \pm 6,2$ дня. Следует отметить, что такая тактика подтвердила свою жизнеспособность, и в 6,5% (16 из 248 пациентов) клинические проявления наступили в период наблюдения по месту жительства и потребовали более длительного времени, связанного со специфическим лечением иногда в инфекционном стационаре. А госпитализация этой группы пациентов в онкохирургический стационар наступила в пределах $24,1 \pm 10,2$ дня.

Третьим инструментом активного выявления потенциально инфицированных пациентов являлась низкодозовая КТ грудной клетки в день госпитализации. Возможность проведения КТ-исследования в короткий временной промежуток (не более 10-12 минут на одного пациента) позволило без особых проблем проводить до 40-50 исследований в день с формированием заключений по упрощенному скрининговому протоколу на предмет наличия изменений в легких с отражением степени вероятности вирусной этиологии воспаления (высокая, средняя, низкая) и степени поражения легочной ткани (1, 2, 3, 4) [7, 8]. Так, по результатам КТ было выявлено 10,1% (25 из 248 случаев) воспалительных поражений легких, из которых высокую вероятность вирусного генеза имели 16, среднюю — 4, а низкую — 5 пациентов, соответственно 64,0%, 16,0% и 20,0% от общего количества случаев выявленных изменений на КТ. При этом по объему пораженной паренхимы легких случаев крайне тяжелого и тяжелого поражения не наблюдалось, а преобладала легкая степень (1) — 88,0%, у остальных 3 пациентов (12,0%) была зарегистрирована средняя степень поражения легких (2).

В связи с изложенным выше необходимо отметить, что предварительное приглашение следует рассматривать как один из наиболее эффективных способов распределения потока большого количества ежедневно поступающих пациентов. Это позволяет сгладить пиковые нагрузки на диагностические подразделения клиничко-диагностическую лабораторию и возможно кабинет КТ. На этом предварительном этапе также возможно выявление случаев явного инфекционного поражения на основе обязательной термометрии, а при необходимости, и проведение предварительного

врачебного клинического осмотра с целью наиболее раннего выявления случаев с инфекционной симптоматикой. Хотя в нашем случае, такой первичный осмотр проводился в день госпитализации врачом приемного отделения. Теоретически возможно допустить такую ситуацию, что при выявлении явных признаков интоксикационного синдрома по данным или термометрии, или пульсоксиметрии, или клинического осмотра (подозрительный эпиданамнез, одышка, тахикардия, потливость и др.), который не мог быть объяснен опухолевым процессом, после консультации с заведующим профильного отделения пациента может быть направлен на углубленное обследование и лечение по месту жительства даже при отсутствии лабораторных или КТ-данных за инфекционное поражение. Однако в нашей практике таких наблюдений не встречалось.

С целью определения зависимости выявленных случаев от общей эпидемиологической ситуации в регионе были проанализированы данные официальной статистики по г. Москве и

количества случаев, подозрительных на COVID-инфекцию, выявленных при обследовании перед поступлением в стационарные отделения больницы. При анализе данных обследования пациентов при плановой госпитализации в онкохирургические отделения в зависимости от даты наблюдалась сильная положительная корреляция ($R=0,78$) количества выявленных случаев вирусносительства по ПЦР и ИХЛА с данными официальной статистики в г. Москве (<https://coronavirus-monitor.info/country/russia/moskva/>) по количеству новых выявленных случаев инфицирования (рис. 2).

Эти данные косвенно подтверждают положение о необходимости изменения набора диагностических тестов в алгоритмах обследования поступающих пациентов в зависимости от общей санитарно-эпидемиологической обстановки в регионе. При этом следует обратить внимание на некоторую закономерность пиков и падений двух графиков: тренд количества случаев в больнице отставал от тренда изменения количества

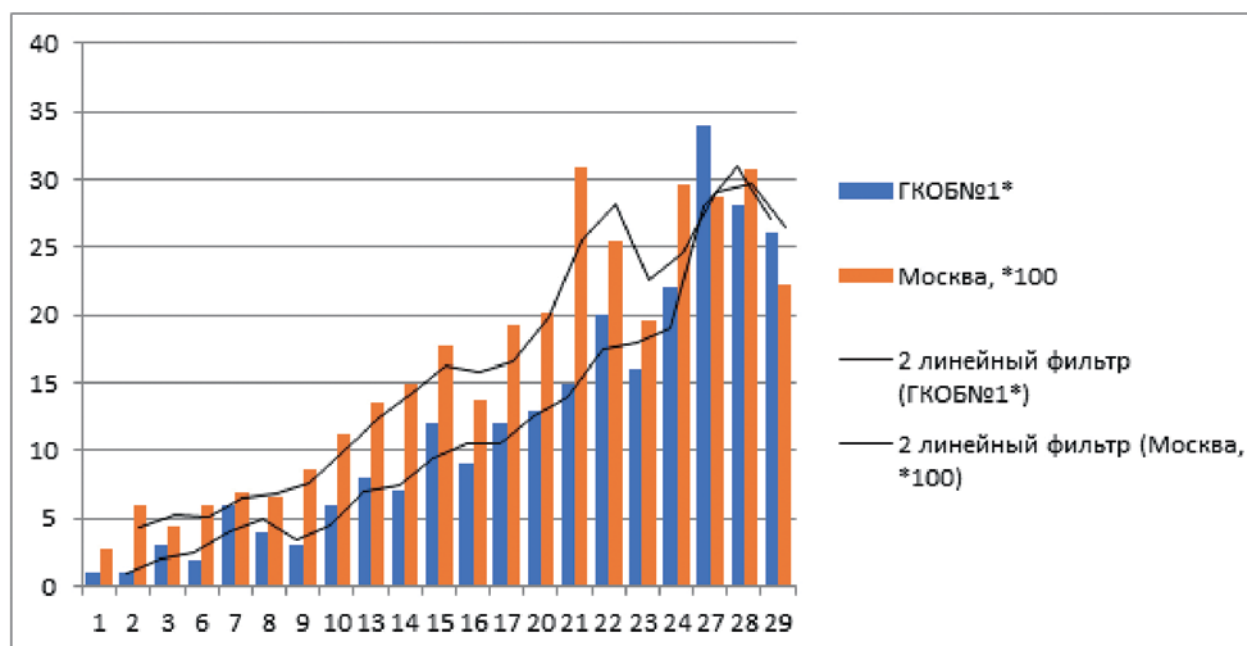


Рис. 2. Графики количества случаев выявленной COVID-инфекции в г. Москве (случаи кратно *100, оранжевые столбцы) и выявленных случаев, подозрительных на COVID-инфекцию, выявленных в ГКОБ№1 (абс., синие столбцы) за период с 01.04.2020 по 29.04.2020. Линейные тренды (сплошные черные линии) демонстрируют общую тенденцию изменения количества случаев по датам

Таблица 2. Диагностическая информативность тестов на COVID-19 (данные ГБУЗ «ГКОБ№1 ДЗМ»)

	Чувствительность	Специфичность	Безошибочность
ПЦР	86,2	46,3	62,7
ИХЛА	61,5	87,9	75,2
КТ	58,6	31,6	34,3
ПЦР+ИХЛА	87,5	100	83,8
ПЦР+КТ	86,2	46,3	62,7
ИХЛА+КТ	64,9	78,4	64,9
ПЦР+ИХЛА+КТ	92,0	100	89,3

выявленных случаев в городе примерно на 7-10 дней. Из этой тенденции можно сделать следующее предположение: для изменения степени жесткости противоэпидемических мероприятий в неинфекционном стационаре, скорее всего, имеется некоторый временной лимит, который можно использовать как для ужесточения, так и для смягчения карантинных мероприятий. Длительность такого периода реагирования должна быть рассчитана при более детальном дальнейшем анализе данных (лучше, из нескольких неинфекционных клиник).

Были сопоставлены данные обследования всеми диагностическими тестами (ПЦР, ИХЛА, КТ) для каждого пациента и результаты единого городского реестра заболевших COVID-19 в пределах 14 дней со дня обследования пациента. Эти сведения использовались в качестве референтных значений. На основе анализа этих данных были рассчитаны показатели диагностической информативности диагностических тестов в отдельности и в комбинации (табл. 2).

Как представлено в табличных данных, наиболее эффективным инструментом в выявлении COVID-инфекции является ПЦР-тест. Однако его значения не имеют необходимого уровня диагностической эффективности для использования в монорежиме для определения условно безопасных пациентов. Тем не менее, использование теста ПЦР показало высокую эффективность в распознавании болезни, включая и варианты двухкомпонентного тестирования (чувствительность превысила 86,2%). При этом эффективность выявления потенциально «здоровых» пациентов при использовании ПЦР показала высокие показатели только в сочетании с ИХЛА (специфичность — 100%). Наименее эффективным сочетанием следует считать вариант ИХЛА+КТ. Обращают на себя внимание достаточно высокие показатели комбинации ПЦР+ИХЛА, что объясняется сочетанием высокой чувствительности ПЦР и высокой специфичности ИХЛА. При этом, уровень диагностической информативности ПЦР+ИХЛА сравним с трехкомпонентным набором тестов (ПЦР+ИХЛА+КТ).

Вполне объяснимо, что сочетание всех трех способов выявления пациентов с потенциальной вероятностью инфицирования позволяют достигнуть максимального повышения диагностической информативности (чувствительность — 92,0%, специфичность — 100%, безошибочность — 89,3%).

Таким образом, следует определить принципиальные моменты при организации поступления пациентов в онкохирургические отделения в условиях инфекционной пандемии COVID-19:

1. Основные усилия должны быть сконцентрированы на недопущении заноса инфекции в стационар. При этом отсрочка оперативного лечения должна быть до момента доказанности эпидемиологической безопасности пациента.

2. Крайне эффективным следует считать организацию отделения предварительной обсервации (до 2-х суток) поступивших больных до момента получения лабораторного подтверждения эпидемиологической опасности/безопасности пациента. Перевод в онкохирургическое отделение для начала лечения был возможен только при получении всех трех отрицательных тестов (ПЦР, ИХЛА, КТ). При выявлении случая инфицирования пациент без клинических проявлений или в легком состоянии переводится под наблюдение и лечение по месту жительства, в среднетяжелом состоянии решение принимается индивидуально, в тяжелом состоянии — перевод в инфекционный стационар.

3. Система противоэпидемических мероприятий в онкохирургическом стационаре — это последовательность связанных правил при поступлении пациентов, в период проведения лечения, в период выписки пациента. В системе таких мероприятий особым образом должны быть выделены мероприятия, направленные на защиту и безопасность работы персонала.

4. Среди наиболее эффективных инструментов по выявлению инфицированных пациентов следует считать сочетание лабораторных тестов (ПЦР и ИХЛА), которые показали максимально высокие информационные показатели, дополненное компьютерной томографией.

5. При планировании введения или исключения дополнительных элементов в системе противоэпидемиологических мероприятий в стационаре следует иметь в виду, что эпидемиологическая ситуация в регионе в целом может иметь некоторую задержку в реализации на уровне медицинского учреждения до 14 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Murrey A., Kleinrock M. Shifts in healthcare demand, delivery and care during the COVID-19 era. IQVIA Institute for Human Data Science, April 2020. Available at: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/covid-19/shifts-in-healthcare-demand-deliveryand-care-during-the-covid-19-era>.
2. Федеральный закон от 01.04.2020 № 98-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций». Доступно по:
3. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202004010072>. [Federal law from 01.04.2020 No. 98-FZ "On changes in individual legislative actions relating to prevention and elimination of emergencies". Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202004010072>. (In Russ.)].

4. Постановление Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 432 «Об особенностях реализации базовой программы обязательного медицинского страхования в условиях возникновения угрозы распространения заболеваний, вызванных новой коронавирусной инфекцией». Доступно по: <http://www.pravo.gov.ru>. [Decree of the Government of the Russian Federation from 03.04.2020 No. 432 "On features of implementation of the basic program of mandatory medical insurance in the conditions of the risk of spread of diseases caused by the new coronavirus infection". Available at: <http://www.pravo.gov.ru>. (In Russ.)].
5. Guidance for Triage of Non-Emergent Surgical Procedures. American College of Surgeons Committee on Trauma COVID-19: Available at: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/triage>.
6. Приказ ДЗМ №549 от 25.05.2020 «Об утверждении временного алгоритма плановой госпитализации пациентов в медицинские организации государственной системы здравоохранения города Москвы в период заболеваемости населения коронавирусной инфекцией COVID-19» [Order of the DZM No. 549 dated 05/25/2020 «On approval of the temporary algorithm for planned hospitalization of patients in medical healthcare organizations of the city of Moscow during the period of incidence of the population with coronavirus infection COVID-19» (In Russ.)].
7. Приказ ДЗМ №828-р от 02.04.2020 «О временном порядке оказания медицинской помощи по профилю «онкология» на период проведения мероприятий по предупреждению заболеваний новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в городе Москве» [Order of the DZM No. 828-r dated 02.04.2020 "On the temporary procedure for the provision of medical care in the field of "oncology" for the period of measures to prevent diseases of the new coronavirus infection COVID-19 in the city of Moscow" (In Russ.)].
8. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020)» (утв. Минздравом России) [Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (06/03/2020) «(approved by the Ministry of Health of Russia) (In Russ.)].
9. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов : препринт № ЦДТ — 2020 — II. Версия 2 от 17.04.2020 / сост. С. П. Морозов, Д. Н. Проценко, С. В. Сметанина [и др.] // Серия "Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики". — Вып. 65. — М. : ГБУЗ "НПКЦ ДиТ ДЗМ", 2020. — 78 с. [Radiological diagnosis of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of the results: preprint No. CDT — 2020 — II. Version 2 dated 04/17/2020 / comp. S. P. Morozov, D. N. Protsenko, S. V. Smetanina [et al.] // Series «The best practices of radiology and instrumental diagnostics». — Issue. 65. — М.: GBUZ "NPKTs DiT DZM", 2020. — 78 p. (In Russ.)].

*S.M. Gadzhieva¹, A.M. Beliaev², V.K. Sokolskaia³,
V.N. Galkin³, A.V. Mishchenko^{2, 3}*

Features of the anti-epidemic measures system in oncosurgery hospital in pandemic period of COVID-19

¹Department of Health of Moscow, Moscow,

²N. N. Petrov National Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg,

³City Clinical Hospital No. 1 of the Department of Health of Moscow, Moscow

The special conditions during the pandemic show the problems and raised actuality of questions about the safe organization of planned work of non-infectious hospitals for the management of oncological patients. The surgical component of treatment, as an integral part of oncological care, should be considered as urgent, since the delay in its realisation inevitably worsens the results of treatment. On the other hand surgical operations in the epidemic condition is associated with the obvious additional risks. The article describes the experience of implementing elements of the system of anti-epidemic measures in a oncological surgical hospital, examines the objective characteristics of the situation that affect its components and analyzes their effectiveness.

Key words: oncological hospital, pandemic COVID-19, anti-epidemic measures

Поступила в редакцию 20.07.2020 г.

*Е.А. Бусько^{1,2}, А.Б. Гончарова², Н.И. Рожкова⁴, В.В. Семиглазов³, А.С. Шишова³,
Е.К. Жильцова¹, Г.В. Зиновьев¹, К.А. Белобородова³, П.В. Криворотько¹*

Модель системы принятия диагностических решений на основе мультипараметрических ультразвуковых показателей образований молочной железы

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург,

²Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург,

³ФГБОУ ВО «ПСПбГ медицинский университет им. И.П. Павлова», Санкт-Петербург,

⁴Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва

В целях стандартизации описания медицинской визуализации молочной железы в мировой практике широко используется система протоколирования изображений BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System), разработанная американской коллегией радиологов ACR. Вместе с тем, многочисленные визуальные проявления заболеваний молочной железы при разных лучевых методах исследования затрудняют принятие диагностических решений при использовании системы BI-RADS. Наибольшие сложности возникают при оценке многообразных мультипараметрических ультразвуковых (УЗ) признаков заболеваний. В этой связи для повышения эффективности настоящих технологий и скорейшего принятия диагностических решений становится актуальной разработка системной модели на основе алгоритмов с использованием лексикона BI-RADS.

Материалы и методы. С 2017 по 2019 гг. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России были обследованы 277 женщин с различными жалобами на заболевание молочных желез с помощью мультипараметрического УЗИ с применением эластографии и контрастного усиления (2,5 мл Соновью) на ультразвуковом сканере Hitachi Hi Vision Ascendus. Программная реализация модели принятия диагностических решений осуществлялась средствами языка программирования C# с использованием интегрированной среды разработки Microsoft Visual.

Результаты. Эффективность разработанной диагностической модели с помощью оптимального алгоритма применения различных УЗ технологий при определении злокачественности образования показала чувствительность (Ч) = 90,8%, специфичность (С) = 95,5%, прогностичность положительного результата (ППР) = 88,5%, прогностичность отрицательного результата (ПОР) = 96,4%, точность (Т) = 94,2%. Эффективность

разработанной модели при группировании заболеваний показала Ч = 84,2%, С = 81,1%, ППР = 62,7%, ПОР = 93,1%, Т = 81,9%.

Выводы. Предложенная системная модель оптимального алгоритма принятия диагностического решения на основании статистически значимых мультипараметрических УЗ признаков повышает диагностическую эффективность

Ключевые слова: рак молочной железы, доброкачественные образования молочной железы, ультразвуковое исследование (УЗИ), система BI-RADS, цветное доплеровское картирование (ЦДК), соноэластография (СЭГ), эластотипы, контрастно усиленное ультразвуковое исследование (КУЗИ) паттерн контрастирования

Введение

В мировой практике для медицинской визуализации молочной железы широко используется система описания и протоколирования изображений BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System), разработанная американской коллегией радиологов ACR [1]. Внедрение данной системы позволило не только стандартизировать и структурировать протокол описания, но и способствовало улучшению взаимопонимания между специалистами смежных направлений (лучевых диагностов и онкологов). Категории от 0 до 6 позволяют определить диагностическую тактику и последующую маршрутизацию пациента [2]. Однако, несмотря на все преимущества, система BI-RADS не предоставляет правила принятия диагностических решений. В 2018 году Matthias Dietsel & Pascal A.T. Baltzer опубликовали интуитивную и достаточно эффективную блок-схему алгоритма принятия диагностического решения на основании магнитно-резонансных изображений молочных желез, опираясь на диагностические критерии лексикона BI-RADS [3].

Вместе с тем, до настоящего времени подобных работ по данным мультипараметрического

УЗ исследования с применением соноэластографии (СЭГ), контрастного усиления (КУ) в литературе не представлено. С учетом расширения спектра использования бездозовых УЗ технологий эта тема становится актуальной для оптимизации принятия диагностических решений на основе статистически значимых критериев системы BI-RADS для УЗИ.

Целью данного исследования явилось построение алгоритма принятия диагностических решений на основании данных мультипараметрического УЗ исследования молочной железы.

Материалы и методы

С 2017 по 2019 гг. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России были обследованы 277 женщин с различными жалобами на заболевания молочных желез с помощью широкого спектра технологий УЗИ, включающих эластографию и контрастное усиление (2,5 мл Соновью), выполненных на УЗ сканере Hitachi Hi Vision Ascendus с помощью линейного датчика в диапазоне частот 5-13 МГц. Протоколы оформлялись согласно лексикону BI-RADS. Оценка жесткости выявленных образований осуществлялась по классификации эластотипов японских авторов Itoh & Ueno [4] с использованием коэффициента жесткости (Strain Ratio, StR) с пороговым значением StR 4,0 [5]. Контрастное усиление достигалось введением в кубитальную вену 2,5 мл микропузырькового контрастного вещества (Соновью). Оценка васкуляризации патологических образований молочной железы в режиме контрастного усиления проводилась по классификации паттернов контрастирования [6], согласно которой различали: 0 паттерн (кольцевидный), 1 паттерн (изоконтрастный), 2 паттерн (древовидный), 3 паттерн (кольцевидный с пристеночным компонентом), 4 паттерн (спиралевидный), 5 паттерн (спикулообразный). Также проводилось построение кинетических кривых, расчет показателей пиковой интенсивности (ПИ) и времени пиковой интенсивности (ВПИ).

При подозрении на злокачественный процесс (76 пациенток) выполнялась трепан биопсия с последующим гистологическим и при необходимости иммуногистохимическим исследованием. При УЗ признаках доброкачественного заболевания (201 пациентка) выполнялась пункция для исключения злокачественного процесса с последующим цитологическим исследованием.

Из 277 больных у 219 по данным мультипараметрического УЗ исследования молочной железы с применением СЭГ и КУ отмечалось совпадение диагноза с гистологическим и цитологическим заключением. Общая характеристика пациенток, входящих в выборку, приведена в табл. 1.

В соответствии с УЗ характеристиками в В-режиме и данными гистологического и цитологического заключения больные были разделены на 6 групп:

1. Доброкачественные образования:

группа 1 — солидные образования с кистозным компонентом (n=53, -24,2%): локальный аденоз (n=7, -3,2%), жировой некроз (n=1, -0,5%), сложная киста (n=37, -16,9%), цистаденопапиллома (n=8, -3,6%);

группа 2 — участки локального фиброза с нарушением архитектоники (n=35, -16,0%): воспалительные изменения (n=1, -0,5%), локализованный фибroadеноматоз (n=26, -11,9%), пролиферативные изменения протоков (n=6, -2,7%), склерозирующий аденоз (n=1, -0,5%), фиброз (n=1, -0,5%);

группа 3 — солидные образования, имеющие четкие контуры (n=67, -30,6%): гранулема (n=3, -1,4%), папиллома (n=2, -0,9%), фибroadенома (n=60, 27,6%), фибролипوما (n=1, 0,5%), филоидная опухоль доброкачественного типа (n=1, 0,5%).

2. Злокачественные образования:

группа 4 — солидные образования, имеющие четкие контуры (n=28, -12,8%): метапластический рак (n=1, -0,5%), муцинозный рак (n=1, -0,5%), нейроэндокринный рак (n=1, -0,5%), папиллярный рак (n=2, -0,9%), саркома (n=2, -0,9%), филоидная опухоль злокачественного типа (n=1, -0,5%), неспецифический рак в виде узла с четкими контурами (n=18, -8,3%), метастазы меланомы (n=1, -0,5%), лимфома (n=1, -0,5%);

группа 5 — солидные образования, имеющие нечеткие контуры (n=32, -14,6%): неспецифический рак в виде узла с нечеткими контурами (n=32, -14,6%);

группа 6 — участки нарушения архитектоники (n=4, -1,8%): протоковая карцинома in situ (n=3, -1,4%), тубулярный рак (n=1, -0,5%).

Для расчета алгоритма принятия диагностического решения были учтены клинические данные и весь спектр мультипараметрических УЗ признаков, включающих режимы серошкального В-режима, СЭГ и КУ. С этой целью у всех пациентов измерены следующие параметры:

1. Количественные данные: возраст, StR, ПИ, ВПИ.

2. Качественные номинальные показатели: наличие капсулы; четкость контура; ровность контура; форма; ориентация образования; эластотип; паттерн контрастирования; тип кинетической кривой.

С использованием Microsoft Excel 365 проведен первичный анализ данных, включающий расчет частоты встречаемости определенного количественного номинального показателя в каждой группе: количество объектов в группе с данным конкретным значением критерия относительно общего количества объектов (рис. 1). Для оценки непараметрических количественных данных в группах проведен расчет квартилей для предоставления оценки центральной тенденции, ширины и асимметрии распределения результатов: нижний квартиль Q1 (25%), 50% квартиль Q2, который соответствует медиане, и верхний квартиль Q3 (75%) (рис. 2). Таким образом, для каждой группы определен числовой интервал от нижнего квартиля до верхнего квартиля, содержащий 50% объектов в группе [7].

Математическая методика дифференциации диагноза в общем случае выбора между несколькими группами приведена в работе Norman T.J. Bailey [8]. Идея метода состоит в частоте встречаемости признаков. К примеру, чет-

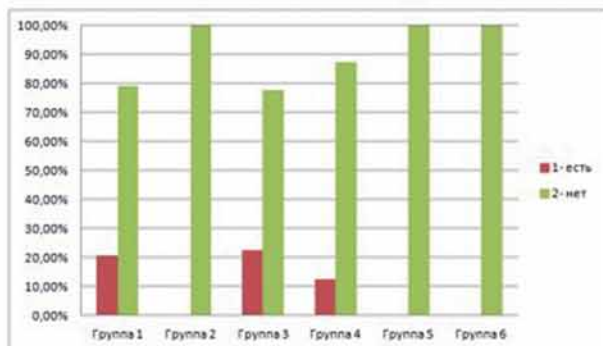
Таблица 1. Общая характеристика пациенток, входящих в выборку

Параметр	Минимальные и непальпируемые образования (<15мм) (абс)	Минимальные и непальпируемые образования (<15мм) (%)	Пальпируемые образования (>15мм) (абс)	Пальпируемые образования (>15мм) (%)	Всего (абс)	Всего (%)
Число больных	148	67,58%	71	32,42%	219	100,00%
Средний возраст, лет	44,4±11,0		41,5±11,7		43,6±12,1	
Репродуктивный период	105	70,95%	51	71,83%	156	71,23%
Менопауза	43	29,05%	20	28,17%	63	28,77%

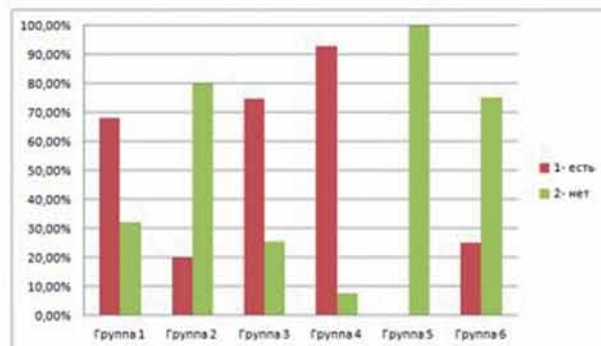
кость контура и ориентация — это независимые события, есть вероятность их совместного появления у конкретного пациента, есть произведение вероятностей определенной четкости контура и определенной ориентации, присущей именно этой группе. Такой подсчет произведения частот встречаемости проводится по всем группам для каждого пациента в зависимости от его признаков. Группа с наи-

большей частотой и будет определять группу, к которой относится диагноз пациента, включая и злокачественные процессы.

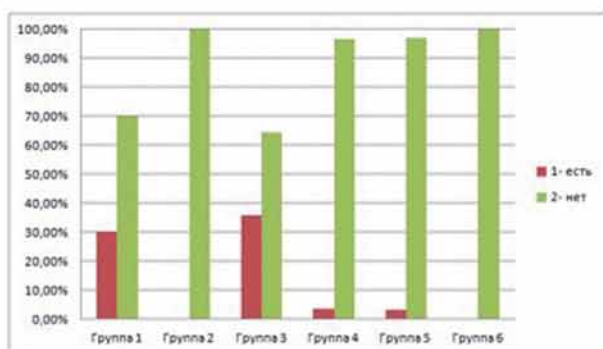
На основании анализа данных параметров [9], примененных к выборке из 219 пациентов, составлена база данных с частотами встречаемости наиболее статистически значимых признаков в группе ($p < 0,05$).



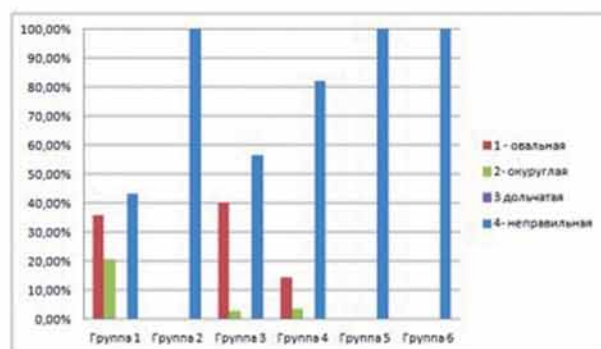
а) Наличие капсулы образования



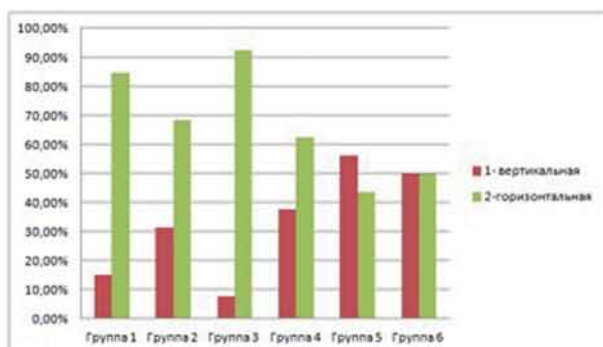
б) Четкость контура образования



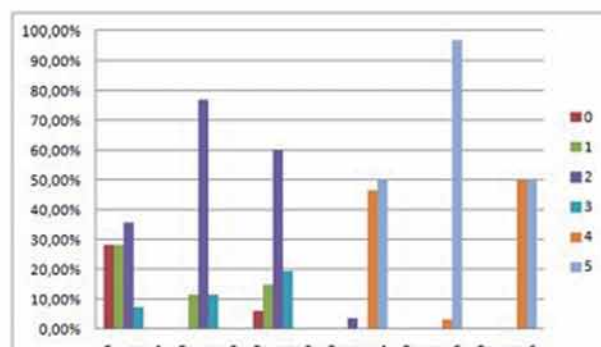
в) Ровность контура образования



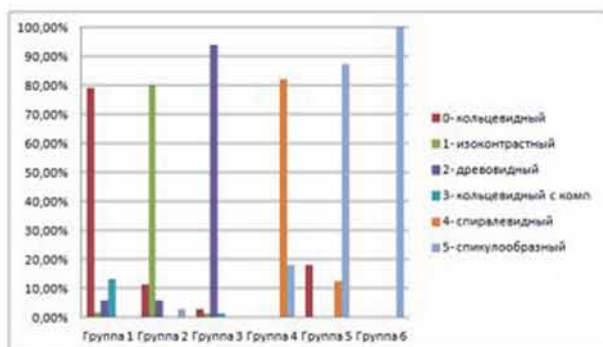
г) Форма образования



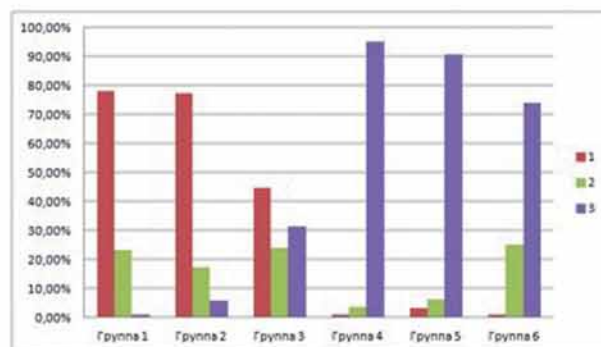
д) Ориентация образования



е) Эластотип образования



ж) Паттерн контрастирования



з) Тип кинетической кривой

Рис. 1. Гистограммы качественных номинальных данных в исследуемых группах

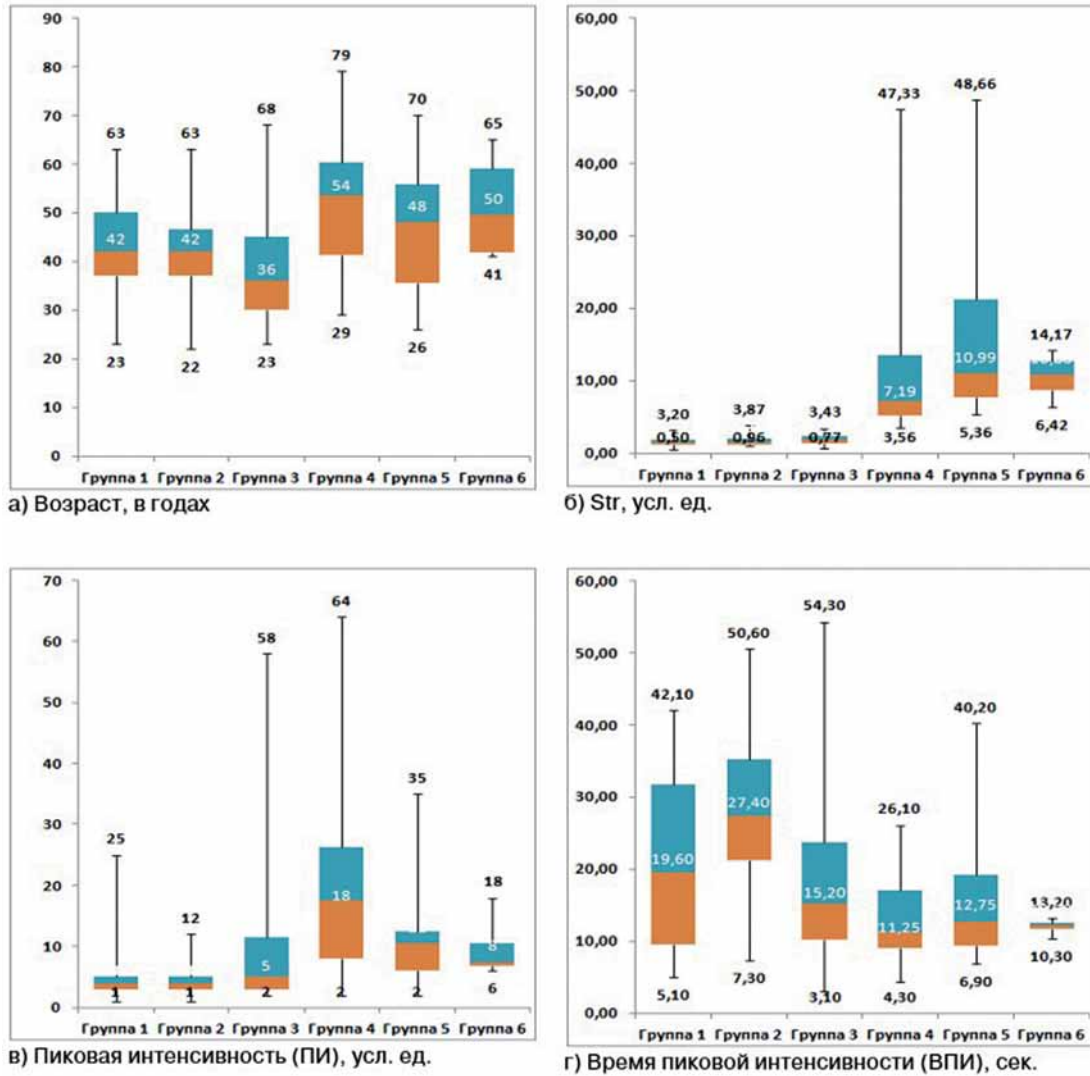


Рис. 2. Диаграммы диапазона количественных данных в исследуемых группах



*пат. — паттерн контрастирования; *ЛФ — локализованный фиброаденоматоз

Рис. 3. Блок-схема принятия диагностического решения при мультипараметрическом УЗ исследовании образований молочной железы

Результаты

Алгоритмическая модель для принятия диагностического решения построена с помощью математического анализа на основании данных частоты встречаемости того или иного клинического и мультипараметрического УЗ признака (рис. 3).

В ходе исследования была определена диагностическая эффективность данной алгоритмической модели, для этого модель была протестирована на исходной базе из 277 пациенток. Программное обеспечение модели принятия диагностических решений реализовано средствами языка программирования С# с использованием интегрированной среды разработки Microsoft Visual. Диагностическая эффективность математического метода при определении злокачественности образования показала чувствительность — 90,8%, специфичность — 95,5%, прогностичность положительного результата — 88,5%, прогностичность отрицательного результата — 96,4%, точность — 94,2%. Диагностическая эффективность математического метода при отнесении образования к определенной группе диагнозов показала чувствительность — 84,2%, специфичность — 81,1%, прогностичность положительного результата — 62,7%, прогностичность отрицательного результата — 93,1%, точность — 81,9%. Результаты анализа свидетельствуют об эффективности предложенного алгоритма в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований молочной железы.

Обсуждение

Мультипараметрическое УЗ исследование с использованием СЭГ и КУ, как и другие методы диагностики, имеет свои преимущества и недостатки. К преимуществам следует отнести высокую эффективность в диагностике образований молочной железы [10], безопасность, отсутствие лучевой нагрузки, доступность [11]. К недостаткам относятся оператор-зависимость, отсутствие четких алгоритмов, которые бы объединяли множественные УЗ признаки, упрощающие принятие диагностического решения [12].

Главной задачей настоящей работы было выделить наиболее значимые УЗ признаки, характерные для той или иной природы заболевания молочной железы, и построить их в определенной последовательности, чтобы обозначить алгоритм принятия диагностического решения. Для получения большей статистической достоверности предложенную модель следует про-

тестировать на более репрезентативном клиническом материале с многообразной патологией молочной железы.

Также следует помнить, что в ряде случаев качественную диагностику может обеспечить только комплексный подход с применением новейших технологий рентгеновской, магнитно-резонансной маммографии и других лучевых методов исследования [13].

Выводы

Предложенная алгоритмическая модель принятия диагностического решения на основании статистически значимых мультипараметрических УЗ признаков имеет существенный потенциал для практического применения с целью повышения диагностической эффективности.

Предложенная система оценки позволяет определить вероятность злокачественности, стандартизировать принятие решения в дифференциальной диагностике образований молочной железы, тем самым нивелировать оператор-зависимость УЗ метода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mendelson E.B., Böhm-Vélez M., Berg W.A. et al. ACR BI-RADS Ultrasound. In: ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System, 5th Edition, American College of Radiology, Reston, VA. 2013:128-130.
2. D'Orsi C.J., Sickles E.A., Mendelson E.B. et al. ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology. 2013.
3. Dietzel M., Baltzer P.A.T. How to use the Kaiser score as a clinical decision rule for diagnosis in multiparametric breast MRI: a pictorial essay. *Insights Imaging*. 2018;(9):325-335. doi: 10.1007/s13244-018-0611-8.
4. Itoh A., Ueno E., Tohno E. et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*. 2006;239(2):341-350. doi:10.1148/radiol.2391041676.
5. Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В. Определение порогового значения соноэластографического коэффициента жесткости в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований молочной железы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2013;1:112-115 [Busko E.A., Mishchenko A.V., Semiglazov V.V. Determination of the cut of the sonoelastographic stiffness coefficient in the differential diagnosis of benign and malignant breast lesions. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. 2013;1:112-115 (In Russ.)].
6. Бусько Е.А. Паттерны контрастного ультразвукового исследования молочной железы. *Радиология-Практика*. 2017;4:6-17 [Busko E.A. Patterns of contrast

- ultrasound examination of the breast. *Radiology-Practice*. 2017;4:6-17 (In Russ.).
7. Гончарова А.Б., Аржаник А.А. Сравнение способов преобразования количественных данных в бинарные при предсказании рисков осложнений внебольничной пневмонии. Процессы управления и устойчивость. 2020;7(1):148-152 [Goncharova A.B. Arzhanik A.A. Comparison of methods for converting quantitative data into binary data in predicting the risks of complications of community-acquired pneumonia. *Control processes and stability*. 2020;7(1):148-152 (In Russ.)].
 8. Бейли Н. Математика в биологии и медицине. М.: Мир. 1970:327 [Bailey N. *Mathematics in biology and medicine* / N. Bailey. M.: Mir;1970:327 (In Russ.)].
 9. Гончарова А.Б. Постановка предварительного медицинского диагноза на основе теории нечетких множеств с использованием меры Сугено. Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. 2019;15(4):529-543. doi: <https://doi.org/10.21638/11702/spbu10.2019.409> [Goncharova A. B. Formulation of a preliminary medical diagnosis based on the theory of fuzzy sets using the Sugeno measure. *Bulletin of St. Petersburg University. Applied Mathematics. Computer science. Management processes*. 2019;15(4):529-543. doi:<https://doi.org/10.21638/11702/spbu10.2019.409> (In Russ.)].
 10. Cai Z. et al. Values of contrast-enhanced ultrasound combined with BI-RADS in differentiating benign and malignant breast lesions. *Int J Clin Exp Med*. 2018;11(11):11957-11964.
 11. Kapetas P., Clauser P., Woitek R. et al. Quantitative multiparametric breast ultrasound: application of contrast-enhanced ultrasound and elastography leads to an improved differentiation of benign and malignant lesions. *Investigative radiology*. 2019;54(5):257-264. doi: [10.1097/RLI.0000000000000543](https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000543).
 12. Li J., Liping Guo, Li Yin et al. Can different regions of interest influence the diagnosis of benign and malignant breast lesions using quantitative parameters of contrast-enhanced sonography? *European journal of radiology*. 2018;108:1-6. doi: [10.1016/j.ejrad.2018.09.005](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.09.005).
 13. Cheng R., Li J., Ji L., Liu H. et al. Comparison of the diagnostic efficacy between ultrasound elastography and magnetic resonance imaging for breast masses. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;15(3):2519-2524. doi: [10.3892/etm.2017.5674](https://doi.org/10.3892/etm.2017.5674).

Поступила в редакцию 01.08.2020 г.

E. A. Busko^{1,2}, A.B. Goncharova², N.I. Rozhkova⁴, V. V. Semiglazov³, A.S. Shishova³, E.K. Zhiltsova¹, G.V. Zinovev¹, K.A. Beloborodova³, P. V. Krivorotko¹

Model for making diagnostic decisions in multiparametric ultrasound of breast lesions

¹Federal state budgetary institution «National medical research center of Oncology named after N. N. Petrov» of the Ministry of health of the Russian Federation, St. Petersburg,

²St. Petersburg State University, St. Petersburg,

³First St. Petersburg state medical University named after I. P. Pavlova, St. Petersburg,

⁴Moscow Scientific Research Oncological Institute named after P.A. Herzen — a branch of the federal state budgetary institution «National medical research center of radiology» of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow

In order to standardize the description of the breast imaging, the BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System) imaging system developed by the American College of Radiologists ACR is widely used in world practice. At the same time, numerous visual characteristics of breast lesions with different diagnostic methods complicate the adoption of diagnostic decisions while using the BI-RADS system. The greatest difficulties arise when assessing a variety of multiparametric ultrasound signs of diseases. In this regard, in order to increase the efficiency of these technologies and make fast diagnostic decisions, it becomes relevant to develop a system model based on algorithms using the BI-RADS lexicon.

Materials and methods: from 2017 to 2019 on the basis of the Research Oncology Center named after N.N. Petrov 277 women with various complaints of breast disease were examined using multiparametric ultrasound with elastography and contrast enhancement (2.5 ml Sonovue) on a Hitachi Hi Vision Ascendus ultrasound scanner. The software implementation of the diagnostic decision-making model was carried out using the C # programming language using the Microsoft Visual integrated development environment.

Results: The effectiveness of the developed diagnostic model using the optimal algorithm for the use of various ultrasound technologies in determining the malignancy of the formation showed Sensitivity (Se) = 90.8%, Specificity (Sp) = 95.5%, Positive Predictive Value (PPV) = 88.5%, Negative Predictive Value (NPV) = 96.4%, Accuracy (Ac) = 94.2%. The effectiveness of the developed model in grouping diseases showed Se = 84.2%, Sp = 81.1%, PPV = 62.7%, NPV = 93.1%, Ac = 81.9%.

Conclusions: The proposed system model of the optimal algorithm for making a diagnostic decision based on statistically significant multiparametric ultrasound signs increases the diagnostic efficiency.

Key words: breast cancer, benign breast lesions, ultrasound (US), BI-RADS system, Color Doppler mapping (CDM), elastography (EG), elastotypes, contrast enhanced ultrasound (CEUS), contrast pattern

Е.Л. Дикарева¹, И.Е. Говоров¹, Э.В. Комличенко¹, Т.М. Первунина¹, Е.А. Ульрих^{1,2}

Результаты успешного лечения злокачественных новообразований тела матки у пациентов с отягощенным коморбидным статусом (клинические случаи)

¹ФГБУ «НМИЦ им В.А.Алмазова» Минздрава России
²ГБОУ ВО «СЗГМУ им.И.И.Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

В России, как и во многих развитых странах, рак тела матки (РТМ) является самой распространенной злокачественной опухолью женских половых органов с неуклонной тенденцией роста заболеваемости. За последние десятилетия увеличился удельный вес больных РТМ с отягощенным коморбидным статусом. Этот контингент требует индивидуального подхода к выбору метода лечения, подготовке и ведению периоперационного периода с целью профилактики возможных осложнений. Проведен анализ результатов хирургического лечения 17-ти больных раком эндометрия с полиморбидным статусом, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ им. А.В.Алмазова» за период с 01.01.2019 по 30.04.2020. У большинства пациенток (52,9%) индекс Чарлсона превышал 6 баллов, что свидетельствует о наличии 3х и более заболеваний с тяжелым течением. Наблюдение всех 17 пациенток в периоперационном периоде осуществлялось многопрофильной бригадой с участием не только врача онколога, но и кардиолога, кардиохирурга, кардио-реаниматолога, ревматолога и других специалистов. Такой мультидисциплинарный подход позволил выполнить радикальные вмешательства с учетом особенностей опухолевого процесса и согласно клиническим рекомендациям по лечению злокачественных новообразований.

Ключевые слова: рак эндометрия, коморбидность

Введение

Современные мировые тенденции характеризуются увеличением распространенности среди населения хронических заболеваний, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертония, аритмии, цереброваскулярные заболевания и др.) [8]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются наиболее распространенной причиной смерти во всем мире. Исследова-

ние по глобальному бремени болезней (Global Burden of Disease) показало, что сердечно-сосудистые заболевания ежегодно вызывают 17,3 миллионов смертей во всем мире, что в два раза превышает количество смертей от рака. У женщин на долю смертей от ССЗ приходится 49% всех смертей, что составляет ежегодно 2,2 миллиона, при этом, в возрасте до 65 лет в Европе умирают чуть менее 700 000 (рис. 1). Увеличивается доля заболеваний с тяжелым течением, в том числе требующих стационарного лечения и постоянного контроля. Так, в возрастной группе старше 70 лет неблагоприятный коморбидный статус определяется у 95% людей, при этом для большинства случаев характерно сочетание нескольких значимых хронических заболеваний [6, 8].

Рак тела матки (РТМ) является самой распространенной опухолью среди злокачественных новообразований женских половых органов. В 2018 г. на долю РТМ приходилось 8,0% от всех случаев злокачественных новообразований, выявленных среди женского населения, что соответствовало третьему месту в структуре общей онкологической заболеваемости в Российской Федерации [20, 21]. В 2018 г. в Санкт-Петербурге было зарегистрировано 993 новых случаев заболевания РТМ, стандартизированный показатель заболеваемости (на 100 тыс женского населения) составил 18,25 [19, 20]. Средний возраст больных раком эндометрия составляет 63 года [4, 11, 15].

Усугубляет проблему коморбидности при РТМ общность факторов риска, приводящих к развитию ССЗ и рака эндометрия. Более 70% случаев РТМ относится к I патогенетическому варианту и характеризуется наличием выраженного метаболического синдрома [16, 17]. Ожирение и метаболический синдром с сопровождающими их изменениями углеводного и липидного обмена являются ведущими звеньями в патогенезе, как большинства ССЗ, так и рака эндометрия [8, 12, 13, 17]. Всеобщая мировая тенденция, связанная с увеличением удельного веса населения, страдающего ожирением, в том числе экстремальным,

является еще одним фактором увеличения заболеваемости РТМ и сердечно-сосудистых заболеваний среди женского населения. По данным Gynecologic Oncology Group (GOG), в 2014 г. более 1,9 миллиарда взрослых в возрасте 18 лет и старше страдали ожирением [7]. По данным SEER, в 2012 г. в США почти 70% пациенток с начальными стадиями рака эндометрия имели избыточную массу тела, ожирение различной степени выраженности, в 1970 г. — только 30% [5]. По данным ESGO (2016 г.), большинство пациенток с РТМ имеют характерный клинический профиль, включающий высокий индекс массы тела (ИМТ 25 и более), метаболический синдром. Мета-анализ 3132 случаев РЭ показал, что относительный риск рака эндометрия у женщин с метаболическим синдромом составляет 1,89, с ожирением — 2,21 [4]. Само по себе ожирение усугубляет риск ССЗ и, соответственно, риск смерти [Flegal et al.]

Основным методом радикального лечения РТМ является хирургический. Прогноз для злокачественных новообразований тела матки, как правило, благоприятный при условии выполненного радикального хирургического вмешательства. По данным национальных регистров, 5-летняя выживаемость пациентов с I стадией заболевания определяется рядом прогностических факторов (гистологический тип опухоли, глубина инвазии и др.), и, в целом, составляет 90-95% [1, 3, 9, 15, 17].

Многочисленные исследования показывают, что пациенты с тяжелым течением хронических

заболеваний получают менее агрессивную терапию. Это частично обусловлено субъективным мнением врачей, что эта категория больных не может перенести обширные хирургические вмешательства [7]. Действительно, отягощенный коморбидный статус, так же, как и пожилой возраст пациента, являются независимыми факторами риска периоперационных осложнений, даже при тщательном медицинском контроле [14]. При рассмотрении оптимального подхода к лечению пациентов коморбидного статуса со злокачественными новообразованиями тела матки учитываются несколько факторов: риск смерти от рака, риск хирургического вмешательства, риск развития осложнений со стороны сопутствующих заболеваний. Оценка этих факторов позволяет определить возможность и объем хирургического вмешательства и адъювантной терапии.

Цель исследования: суммировать накопленный опыт лечения больных раком эндометрия с конкурирующими сопутствующими жизнеугрожающими заболеваниями для оптимизации тактики ведения таких пациенток.

Материалы и методы

В 2019 г. в ФБГУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России получили лечение 17 больных раком эндометрия, отягощенных выраженной сопутствующей патологией. Всем пациенткам было отказано в лечении в специализированных онкологических стационарах ввиду необходимости многопрофильного оказания помощи данному контингенту больных.

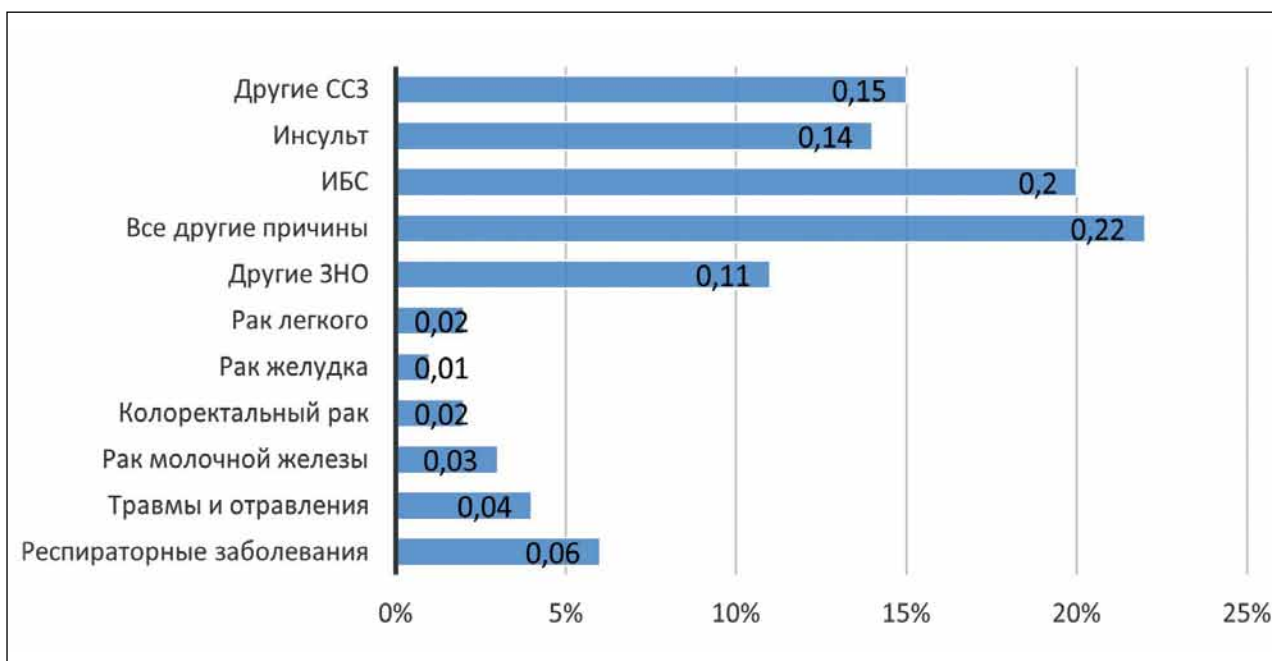


Рис. 1. Доля всех смертей от основных причин в Европе среди женщин, 2016 г.
Источник: база данных ВОЗ по смертности

Результаты

Средний возраст больных составил 60 лет и варьировал от 35 до 81 года. Большую часть составили пациентки в возрастной группе от 51 до 70 лет (64,7%), табл. 1.

Таблица 1. Распределение полиморбидных больных раком эндометрия по возрастным группам, распространенности процесса и гистологическим вариантам опухоли

		Абс.количество (%)
Возраст (лет)	<40	2 (11,8)
	41-50	1 (5,9)
	51-60	5 (29,4)
	61-70	6 (35,3)
	71-80	2 (11,8)
	> 80	1 (5,9)
Стадия *	Ia	9 (52,9)
	Ib	2 (11,8)
	II	2 (11,8)
	III	2 (11,8)
	IV	2 (11,8)
Гистологический вариант**	G1	6 (35,3)
	G2	10 (58,8)
	G3	1 (5,9)

* классификация FIGO, 8th edition 2017
 ** классификация ВОЗ, 2014

Среди больных с III стадией РТМ у одной были выявлены метастазы в тазовые лимфатические узлы, у другой — при гистологическом исследовании обнаружен метастаз в маточную трубу. С IV стадией заболевания были пациентки с отдаленными метастазами в легкие, кости и в надключичный лимфатический узел.

У всех пациенток опухоль была представлена эндометриоидным раком: в 58,8% случаев (n=10) — G2, в одном случае — G3 (5,9%), в шести (35,3%) — G1.

Для оценки тяжести соматического статуса использовался индекс коморбидности Чарльсона (Charlson) [2], который позволяет учитывать тяжесть и количество сопутствующих заболеваний. Большинство пациентов с РТМ имели сочетание 3-х и более сопутствующих заболеваний с тяжелым течением. Длительность анамнеза сопутствующих заболеваний, как правило, превышала 10 лет (табл. 2).

С целью оценки степени риска хирургического вмешательства использовалась система классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов (ASA physical status classification system). Большая часть пациенток — 11 (64,7%) относилась к III классу риска, что соответствовало определению их, как пациентов с тяжелыми системными заболеваниями. В нашей группе исследования среди сопутствующих процессов наиболее часто

Таблица 2. Распределение пациенток со злокачественными новообразованиями тела матки с учетом индекса коморбидности Charlson

Индекс коморбидности (баллы)	Абс. количество (%)	Средний возраст (лет)	Стадия заболевания				Степень дифференцировки		
			I	II	III	IV	G1	G2	G3
0-2	1(5,9%)	56	1(100%)				1(100%)		
3-4	2(11,8%)	63	2(100%)				1(50%)	1(50%)	
5-6	5(29,4%)	59	4(80%)		1(20%)		2(40%)	3(60%)	
более 6	9(52,9%)	61	4(44%)	2(22%)	1(10%)	2(20%)	2(20%)	6(67%)	1(10%)

Таблица 3. Характеристика коморбидных больных раком эндометрия в зависимости от сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания	Абсолютное количество (%)
Артериальная гипертония 3 ст.	9 (52,9%)
Сахарный диабет 2 тип.	5(29,4%)
Ожирение 3 ст.	4(23,5%)
Нарушение ритма сердца (фибрилляция, трепетание)	4(23,5%)
Стентирование коронарных артерий, аортокоронарное шунтирование в анамнезе	4(23,5%)
ТЭЛА	3(17,6%)
Инфаркт в анамнезе	3(17,6%)
Легочная гипертензия 1-2 ст	2(11,8%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	2(11,8%)
Протезирование клапанов сердца механическими протезами	2(11,8%)
Системная красная волчанка (с поражением суставов, почек)	1(5,9%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	1(5,9%)

встречались ССЗ: врожденные и приобретенные пороки сердца, потребовавшие установки механических протезов клапанов сердца, нарушения сердечного ритма (фибрилляция, трепетание). У 3-х пациенток (17,6%) в анамнезе отмечались рецидивирующие эпизоды ТЭЛА, причем, у одной в сочетании с инфарктами обеих почек и селезенки. В одном случае потребовалось выполнение баллонной ангиопластики нижнедолевых ветвей правой и левой легочной артерии (табл. 3).

Выполненное лечение соответствовало рекомендациям ESGO, NCCN и «Практическим рекомендациям по лечению злокачественных опухолей» RUSSCO, AOP. Решение о выборе метода лечения принималось на консилиуме с участием радиолога, онколога с активным привлечением врачей других специальностей (кардиологов, кардиохирургов, ревматологов, анестезиологов-реаниматологов). Индивидуально для каждой пациентки выбирался метод анестезии и способ контроля сопутствующих заболеваний. Планировался комплекс мероприятий по предотвращению возможных нежелательных осложнений, в том числе таких серьезных, как декомпенсация с отеком легкого, нарушением сердечного ритма и др. Всем пациенткам на I этапе проводилась коррекция базовой кардиотропной, гипотензивной, антиаритмической терапии с учетом предстоящего хирургического вмешательства. Все пациентки относились к группе высокого риска по развитию тромбоэмболических осложнений и требовали назначения лечебных доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ), или перехода с непрямых антикоагулянтов, что выполнялось под контролем показателей свертывающей системы крови. На II этапе всем пациенткам было выполнено хирургическое вмешательство. Объем операции определялся распространенностью опухолевого процесса, гистологическим строением новообразования (табл. 4).

Таблица 4. Оперативное лечение пациенток со злокачественными новообразованиями тела матки

Объем оперативного вмешательства	Абс. количество
Экстирпация матки с придатками, в том числе с оментэктомией	11 1
Экстирпация матки с придатками, 2х сторонняя тазовая лимфаденэктомия, в том числе с оментэктомией	5 3
Симультанная операция: Стернотомия. Удаление образования правого желудочка, митрального клапана. Пластика трикуспидального клапана в условиях ЭКК, КПП. Лапаротомия. Радикальная гистерэктомия (операция Вертгейма – Мейгса)	1

Одной пациентке с РТМ выполнена экстренная операция по поводу маточного кровотечения при проведении двойной дезагрегантной терапии после баллонной ангиопластики со стенти-

рованием передней межжелудочковой и правой коронарной артерий по поводу ИБС, атеросклероза коронарных артерий.

Длительная и тщательная подготовка больных к хирургическому лечению позволила избежать интраоперационных и тяжелых послеоперационных осложнений. Осложнения в течении послеоперационного периода отмечались у одной больной (5,9%) и были связаны с развитием симптомов декомпенсации со стороны сердечно-сосудистой системы в виде нарастания легочной гипертензии. Проводимая антикоагулянтная терапия НМГ в лечебных дозах в сочетании с Варфарином у этой пациентки сопровождалась умеренно выраженным геморрагическим синдромом с формированием гематом в местах инъекций и в послеоперационной ране, успешно пролеченной консервативно.

Клинический случай

Пациентка 35 лет, диагноз: Рак тела матки IV стадии. pT3bN1M1 с метастазами в тазовые, парааортальные л/узлы, левый надключичный л/узел, левый яичник. Сопутствующие заболевания: Тромбоэмболия сегментарных и субсегментарных легочных артерий с обеих сторон. Инфекционный эндокардит правого желудочка. Тромб левого желудочка.

При обследовании по месту жительства по поводу бесплодия была обнаружена гиперплазия эндометрия по данным УЗИ. Выполнена гистерорезектоскопия, гистологически верифицирована как умеренно дифференцированная эндометриоидная аденокарцинома. При дообследовании по данным МРТ обнаружены признаки глубокой инвазии в миометрий с распространением на строму шейки матки, вторичным поражением тазовых лимфоузлов.

При выполнении КТ-исследования появились жалобы на общую слабость, одышку в покое: результат КТ исследования органов грудной клетки — массивная тромбоэмболия сегментарных и субсегментарных легочных артерий с обеих сторон, инфаркты обеих почек, селезенки; результат КТ исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства — инфаркты обеих почек, селезенки, метастатическое поражение тазовых, абдоминальных, левого надключичного л/узлов. В течение месяца получала антикоагулянтную терапию с использованием лечебных доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (Эноксипарин 0.7мл п/к 2 раза в сутки). На этом фоне отмечено два эпизода обильных кровотечений. С учетом высокого риска тромбоэмболических осложнений в хирургическом лечении в учреждении онкологического профиля пациентке было отказано. Госпитализирована

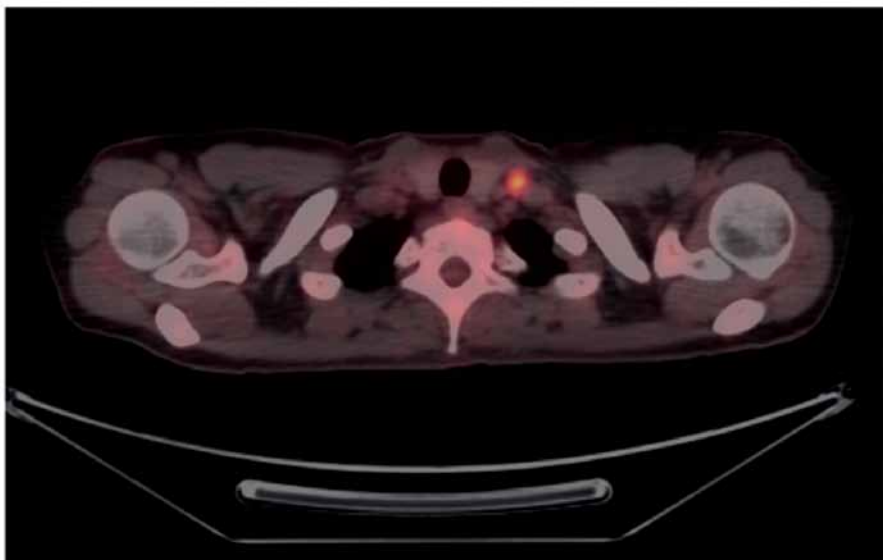


Рис. 2. ПЭТ-КТ. РФП: F-18-фтордезоксиглюкоза. Метастаз в надключичный узел слева

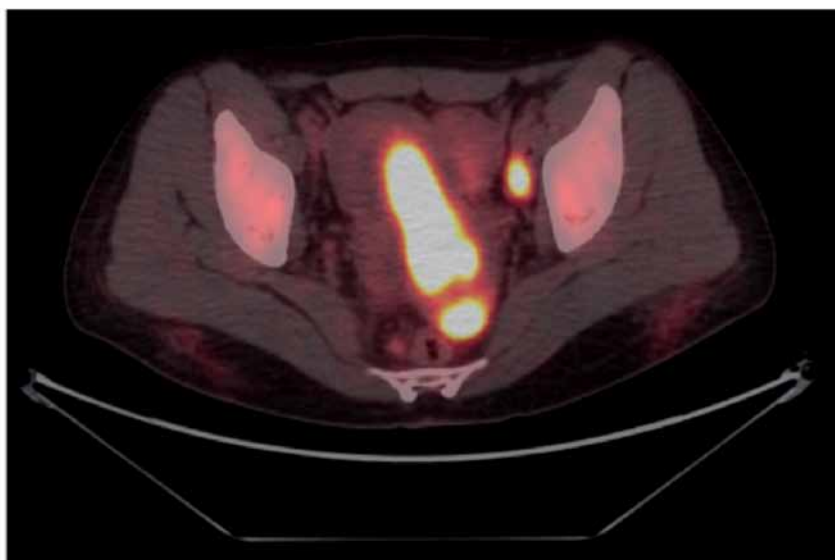


Рис. 3. ПЭТ-КТ. РФП: F-18-фтордезоксиглюкоза. Поражение органов малого таза



Рис. 4. ПЭТ-КТ. Накопление РФП, характеризующих распространение опухолевого процесса

в ФГБУ «НМИЦ им.В.А.Алмазова» Минздрава России для решения вопроса о возможности хирургического лечения.

По данным транспециеводной ЭХО-кардиографии в правом желудочке обнаружено подвижное, ближе к округлой форме образование, прикрепленное к стенке правого желудочка тонкой ножкой, без четких контуров, размером до 10-11x13-19 мм, умеренной плотности, флотирующее с током крови. Митральный клапан: лоцируется подвижное, неправильной формы образование, умеренной плотности, размером 8x7мм, прикрепленное тонкой ножкой к задней створке (сегмент P1 с предсердной стороны), значимо не нарушающее гемодинамики на клапане — вегетация? миксома? образование? По данным ПЭТ-КТ-исследования, с РФП: F-18-фтордезоксиглюкоза подтвержден диагноз Рак тела матки с переходом на шейку матки с метастазами в левый надключичный, забрюшинные и тазовые лимфатические узлы. Изменения в базальных отделах легких — вероятнее всего последствия инфарктов легких (рис. 2, 3, 4).

Пациентка обсуждена на консилиуме: в связи с высоким риском развития тромбэмболических осложнений, невозможностью проведения адекватного антикоагулянтного лечения на фоне продолжающегося маточного кровотечения, принято решения о выполнении симультанной операции.

Симультанная операция: стернотомия, удаление образования правого желудочка, митрального клапана. Пластика трикуспидального клапана. Лапаротомия. Радикальная гистерэктомия (операция Вертгейма–Мейгса). Время операции 490 мин. Общая кровопотеря — 400 мл. При ревизии правого предсердия: под задней створкой трикуспидального клапана рыхлые образования неправильной формы, размерами 2,0 x 3,0 см, плотно фиксированы к хордальному аппарату створки и трабекулам стенки правого желудочка (тромб). Аналогичное по структуре образование фиксировано к задней створке митрального клапана, размерами 6x15мм (тромб). Наблюдение в послеоперационном периоде осуществлялось совместно с кардиохирургом, кардиологом. Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводилась антикоагулянтная терапия НМГ в лечебных дозах (Фраксипарин 0,7 мл 2 раза в сутки), антибактериальная терапия. Гистологическое заключение: эндометриодная карцинома с участками плоскоклеточной дифференцировки, G 2, с инвазией в миометрий более 1/2 стенки. Инвазия в строму шейки матки, включая экзоцервикс, с распространением на стенку влагалища. Метастаз в яичник, метастазы в лимфатические узлы с обеих сторон. Сальник без опухолевого роста. Выписана на 28 суток

послеоперационного периода с рекомендациями по контролю за состоянием свертывающей системы и продолжению антикоагулянтной терапии НМГ (Фраксипарин 0,7 мл 2 раза в сутки) минимальной продолжительностью до 6-ти мес. В дальнейшем пациентка получила 6 циклов химиотерапии по схеме паклитаксел, карбоплатин. Результат лечения: стабилизация процесса.

Обсуждение

Особенности современного образа жизни, наличие общих в патогенезе рака эндометрия и ССЗ факторов риска, а также тенденции последних десятилетий, связанные с увеличением средней продолжительности жизни населения, возраст, как самостоятельный фактор риска развития РТМ и сопутствующих заболеваний, привели к существенным изменениям в представлении о пациентках со злокачественными новообразованиями тела матки. В настоящее время, большинство пациенток с РТМ — это больные с отягощенным коморбидным статусом, старше 60 лет, требующие взвешенного, часто нестандартного подхода к лечению. Другая тенденция связана с появлением больных РТМ молодого возраста (в том числе до 40 лет) с тяжелым течением хронических заболеваний, у которых выполнение хирургических вмешательств связано с высоким риском периоперационных осложнений. Среди пролеченных в ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова», 2 больные в возрасте 35 и 36 лет имели в анамнезе эпизоды рецидивирующей ТЭЛА, с высоким риском периоперационных осложнений при выполнении стандартных диагностических и лечебных процедур. В 2018 г. в Российской Федерации 6,9% всех больных ЗНО имели противопоказания к проведению специального лечения, 38,8% из них с I-II стадией заболевания [20, 21]. От неонкологических заболеваний в этот же период умерли 75282 больных, что соответствует 21,7 на 100 умерших больных ЗНО (в 2005 г. — 15,7) [20, 21].

Результаты лечения больных РТМ с отягощенным коморбидным статусом определяются особенностями самого опухолевого процесса, проведенным лечением, и, в равной мере, степенью тяжести сопутствующих заболеваний. В большинстве случаев именно последний фактор оказывает решающее влияние при оценке возможности выполнения и выборе объема хирургического вмешательства. Анализ результатов лечения более, чем 37 000 женщин с РТМ (SEER, 2016 г.) продемонстрировал, что хирургическое лечение в объеме гистерэктомии, было выполнено у 95% больных в возрасте младше 70 лет, в возрасте старше 80 лет — только в 67%. Причи-

нами отказа от оперативного лечения являлись не столько возраст, сколько наличие одного или нескольких хронических заболеваний с тяжелым, плохо поддающимся коррекции течением. При наличии неблагоприятных факторов со стороны опухоли тазовая лимфаденэктомия выполнялась в 50% случаев в возрастной группе от 60 до 69 лет и в 25% случаев у пациенток старше 80 лет. По данным ESGO (2016), во Франции у этой же категории пациенток с РТМ в возрасте до 65 лет тазовая лимфаденэктомия выполнялась в 85% случаев, старше 80 лет в 46% [7]. Необходимость выполнения тазовой лимфаденэктомии была показана в крупном проспективном исследовании Gynecologic Oncology Group (GOG) Study LAP2 (2017 г.). Из всей когорты пациентов, включенных в исследование, 37% соответствовали критериям N-IR (группа высокого промежуточного риска), из них 43% были старше 70 лет. Риск рецидива и прогрессирования заболевания в этой группе составляет 25%. Однако, если в возрасте до 50 лет при наличии высокого и промежуточного риска, адъювантная лучевая терапия проводилась в 60% случаев, то в возрасте от 50 до 79 лет — в 24-27% случаев, старше 80 лет — в 17,3% [7]. Мультидисциплинарный подход позволил всем больным РТМ выполнить в ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» адекватный онкологическому заболеванию объем хирургического вмешательства.

Оценка коморбидного статуса больных РТМ, которые получили лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова», показала, что у 52,9% из них, индекс Чарлсона был 6 и более баллов. В качестве сравнения: по данным противоракового Агентства Британской Колумбии (ВССА), из 401 пациентки, получавших лечение в Ванкувере с 1 января 1989 года по 31 декабря 1996г с первичным диагнозом РТМ, большинство не имело, или страдало одним значимым сопутствующим заболеванием, что соответствовало 0-1 баллам индекса коморбидности по шкале Чарлсона. Доля пациентов с индексом коморбидности 2 балла варьировала в зависимости от возраста и составляла 12% у пациенток 65 лет, 18% в возрастном периоде 65-70 лет, и 29% в возрасте старше 70 лет.

Не менее важное влияние на качество жизни и ее продолжительность оказывает тяжесть течения и осложнения со стороны сопутствующих заболеваний. Практически единственное крупное ретроспективное исследование причин смерти женщин с инвазивным раком эндометрия было проведено в США в 2008 г. Использовались данные регистров SEER о результатах лечения 44 145 женщин с РТМ за период с 1973 по 1988 гг. Проведенный анализ причин смерти показал, что, в целом, пациенты с РТМ чаще

умирали от сердечно-сосудистых заболеваний, чем от прогрессии злокачественного новообразования. Особенно это касается больных с начальными стадиями РЭ. Так, авторы исследования отмечают, что при I стадии смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы на 30% выше, чем от ЗНО. Риск смерти от РТМ наиболее высокий в течение 5 лет с момента установления диагноза, независимо от стадии заболевания, гистологического строения опухоли. Через 5 лет, риск смерти от ССЗ превышает риск смерти от рака эндометрия [2].

Выводы

Выполнение хирургических вмешательств, адъювантного лечения у больных РТМ с отягощенным коморбидным статусом практически невозможно в условиях специализированных онкологических учреждений, поскольку требует активного участия специалистов неонкологического профиля (кардиохирургов, кардио-реаниматологов, кардиологов и др.). Для большинства таких больных, единственно возможным является лечение, в том числе хирургическое, в условиях многопрофильных стационаров, что и было продемонстрировано на примере описанных клинических случаев.

Другой, не менее важный момент заключается в том, что наблюдение больных РТМ после завершения специального лечения не должно осуществляться только в рамках контроля за злокачественными новообразованиями. С целью улучшения качества жизни, снижения смертности для них должен составляться четкий план совместного активного наблюдения со стороны онколога и врача, осуществляющего контроль за течением сопутствующих заболеваний.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки

ЛИТЕРАТУРА

1. Bakkum-Gamez J.N., Gonzalez-Bosquet J., Laack N.N. et al. Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc.* 2008 Jan;83(1):97-112.
2. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40(5): 373-383.
3. Chen L., Liu X., Li M. et al. A novel model to predict cancer-specific survival in patients with early-stage uterine papillary serous carcinoma (UPSC). *Cancer Med.* 2020 Feb;9(3):988-998.

4. Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Jan;27(1):16-41.
5. Cusimano M.C., Simpson A.N., Dossa F. et al. Laparoscopic and robotic hysterectomy in endometrial cancer patients with obesity: a systematic review and meta-analysis of conversions and complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Nov;221(5):410-428.
6. Haggerty J., Fortin M., Beaulieu M.D. et al. At the interface of community and healthcare systems: a longitudinal cohort study on evolving health and the impact of primary healthcare from the patient's perspective. *BMC Health Serv Res.* 2010 Sep 3;10:258.
7. Moore K., Brewer M.A. Endometrial Cancer: Is This a New Disease? *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2017;37:435-442.
8. Morice P., Leary A., Creutzberg C. et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2016; 387:1094-108.
9. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P. et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal.* 2016;37(Issue 42):3232-3245.
10. Póka R., Baradács I. Comparison of progression-free and overall survival between endometrial cancer patients treated with laparoscopic and open surgical techniques. *Orv Hetil.* 2020 Mar;161(10):382-388.
11. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan;69(1):7-34.
12. Truong P.T., Kader H.A., Lacy B. et al. The effects of age and comorbidity on treatment and outcomes in women with endometrial cancer. *Am J Clin Oncol.* 2005 Apr; 28(2):157-64.
13. Ward K.K., Shah N.R., Saenz C.C. et al. Cardiovascular disease is the leading cause of death among endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2012 Aug;126(2):176-9.
14. Wright J.D., Lewin S.N., Deutsch I. et al. Effect of surgical volume on morbidity and mortality of abdominal hysterectomy for endometrial cancer. *Gynecol.* 2011 May;117(5):1051-9.
15. Zhu L., Sun X., Bai W. Nomograms for Predicting Cancer-Specific and Overall Survival Among Patients With Endometrial Carcinoma: A SEER Based Study. *Front. Oncol.* 10:269.
16. Бохман Я.В. Рак тела матки. Кишинев: Штиинца, 1972:218 [Bohman YA.V. Rak tela matki. Kishinev: Shtiinca, 1972:218 (In Russ.)].
17. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989:464 [Bohman YA.V. Rukovodstvo po onkoginekologii. L.: Medicina, 1989:464 (In Russ.)].
18. Всемирная Организация Здравоохранения. Резюме. Всемирный доклад о старении и здоровье. 2015. <http://www.who.int>. [Vsemirnaya Organizaciya Zdravoohraneniya. Rezyume. Vsemirnyj doklad o starenii i zdorov'e. 2015g. <http://www.who.int>. (In Russ.)].
19. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Издание второе, дополненное. Часть I., 2015:223 [Merabishvili V.M. Onkologicheskaya statistika (tradicionnye metody, novye informacionnye tekhnologii): Rukovodstvo dlya vrachej. Izdanie vtoroje, dopolnennoe. CHast' I., 2015: 223 (In Russ.)].
20. 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 [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost') Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. M.: MNI OI im. P.A. Gercena filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2019:250 (In Russ.)].
21. 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 [Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. M.: MNI OI im. P.A. Gercena filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2019. ill. — 236 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 28.07.2020 г.

*E.L. Dikareva¹, I.E. Govorov¹, E.V. Komlichenko¹,
T.M. Pervunina¹, E.A. Ulrikh^{1,2}*

Results of successful treatment of uterine malignant neoplasms in patients with a severe comorbid status (clinical cases)

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg,

²The North-Western state medical university named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

In Russian Federation, as in other developed countries, endometrial cancer (EC) is the most common malignant tumor within the female reproductive system. Over the past decades, patients with EC more often present with severe comorbidities. They require an individual management approach through the perioperative period in order to prevent possible complications. We performed the analysis of the surgical treatment of 17 patients with endometrial cancer with multiple comorbidities that were treated in Almazov National Medical Research Centre for the period from 01.01.2019 to 30.04.2020. Majority of patients (52.9%) exceeded 6 points of Charlson index, indicating the presence of 3 or more severe somatic diseases. Due to multidisciplinary treatment approach (including oncologists, cardiologists, cardiac surgeons, intensive care specialists, rheumatologists, and others) radical surgery was performed in all patients.

Key words: endometrial cancer, comorbidity

*Е.А. Ульрих^{1,2,3}, Г.М. Телетаева¹, А.И. Семенова¹, Е.В. Левченко^{1,2}, Д.Г. Ульрих⁴,
И.В. Берлев^{1,2}, Т.Ю. Семизлазова^{1,2}, С.А. Проценко¹, А.Ф. Урманчиева^{1,2}*

Индивидуализация в лечении резистентных форм гестационной трофобластической неоплазии

¹ФГБОУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России

²ФБОУ ВО «СЗГМУ им.И.И.Мечникова» Минздрава России,

³ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,

⁴ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России,
Санкт-Петербург

Цель исследования: суммировать опыт лечения пациенток с резистентными формами гестационной трофобластической неоплазии (ГТН) для оптимизации тактики ведения таких пациенток.

Материалы и методы: проанализированы данные 15 пациенток с резистентными формами ГТН, получавших лечение в НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова в период с 01.01.10 по 12.11.19.

Результаты: Из 15 пациенток в трех случаях опухоль первоначально относилась к группе низкого риска (3/15, 20%), в остальных 12 — к группе высокого риска (12/15, 80%). Из двенадцати больных высокого риска — 4 были ультравысокого риска (> 12 баллов по FIGO классификации). У пациенток низкого риска с резистентными формами в качестве второй линии химиотерапии оказалась эффективна схема ЕМА-СО. В восьми случаях среди пациенток высокого риска комбинированное лечение включало хирургический компонент (экстирпация матки — в 3-х случаях, торакотомия с метастазэктомией — в 3-х случаях, гистеротомия с иссечением опухолевого узла — в 1-м случае, иссечение опухолевого узла в проекции рубца передней брюшной стенки — в 1-м случае). В трех случаях ультравысокого риска ГТН эффективной оказалась схема химиотерапии ЕМА-ЕР, в одном из них — без комбинации с хирургическим лечением. Комбинированное лечение в двух других случаях эффективно дополнено в одном случае — торакотомией и метастазэктомией, в другом — использованием гамма-ножа для удаления метастаза головного мозга.

Заключение: таким образом, даже в случаях ГТН низкого риска, требуется тщательный мониторинг больных, поскольку, несмотря на адекватное лечение среди резистентных форм в 20% (3/15) случаев встречаются пациентки из группы первоначально низкого риска рецидивирования. После неэффективности монохимиотерапии метотрексатом пациентки

ГТН низкого риска могут быть излечены с помощью полихимиотерапии по схеме ЕМА-СО. Лишь редкие гистологические формы (эпителиодноклеточная трофобластическая опухоль, опухоль плацентарной площадки) не чувствительны к лекарственной терапии и требуют хирургического лечения. В случаях ГТН ультравысокого риска при резистентности к химиотерапии 1-й линии эффективна схема ЕМА-ЕР в сочетании или без хирургического вмешательства. Остаточные «опухолевые узлы» после завершения лечения и нормализации уровня маркера ХГЧ не всегда требуют хирургического удаления, возможно их динамическое наблюдение, поскольку по результатам наблюдений, когда все же производилось их иссечение, гистологически жизнеспособной опухолевой ткани обнаружено не было.

Ключевые слова: гестационная трофобластическая болезнь; гестационная трофобластическая неоплазия; инвазивный пузырный занос; хориокарцинома; резистентная опухоль; опухоль низкого; высокого риска.

Введение

Гестационная трофобластическая болезнь (ГТБ) является редким новообразованием и представлена спектром расстройств, связанных с беременностью, которые включают доброкачественные/предраковые заболевания (полный и частичный пузырный занос, атипичский узел плацентарного ложа) [1], а также злокачественные расстройства, такие, как инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль. Гестационная трофобластическая неоплазия (ГТН) — термин, используемый для злокачественных и резистентных опухолей.

Инвазивный пузырный занос и хориокарцинома являются опухолями, высокочувствительными к химиотерапии. Лекарственная терапия

(в сочетании с хирургическим вмешательством или без него) эффективна в 90 — 100% случаях ГТН низкого риска, в отличие от 80 — 90% — при ГТН высокого риска. Тем не менее, около 25% этих опухолей будут резистентны к первичной терапии и потребуют химиотерапии второй линии [2].

Женщины с ГТН низкого риска обычно получают химиотерапию одним препаратом: Метотрексатом (с Лейковорином) или Дактиномицином. Восьмидневные схемы лечения Метотрексатом являются выбором первой линии лечения во многих центрах Европы и Северной Америки [3]. Считается, что Дактиномицин связан с большим количеством побочных эффектов, чем Метотрексат (особенно с алопецией и тошнотой). Однако, один Кокрейновский обзор химиотерапии первой линии для ГТН низкого риска показал, что Дактиномицин с большей вероятностью приведет к первичному излечению, чем Метотрексат с сопоставимыми побочными эффектами, особенно, если используется двухнедельная пульс-терапия [4].

Резистентность опухоли к химиотерапии первой линии возможна у 45% больных ГТН низкого риска. Предполагают, что трудности лечения такие, как резистентность или неэффективность терапии, при ГТН низкого риска, возможно, связаны: с изначально высоким уровнем ХГЧ (>100 000 мМЕ/мл — 30% успешного излечения; >400 000 мМЕ/мл — терапия неэффективна); с большим количеством баллов (5-6) по классификации ВОЗ-FIGO; с наличием гистологического диагноза хориокарциномы [5].

При неэффективности первой линии терапии для достижения ремиссии начинают вторую линию химиотерапии (дактиномицин, если до этого в качестве первой линии использовался метотрексат, либо режим ЕМА/СО: этопозид, метотрексат, дактиномицин/циклофосфамид, винкристин).

Хотя ГТН высокого риска встречается реже, чем ГТН низкого риска, ее лекарственная устойчивость к химиотерапии первой линии гораздо сложнее поддается лечению.

В настоящее время ЕМА/СО является стандартом химиотерапии первой линии ГТН высокого риска, поскольку имеет наилучшее соотношение «эффективность/токсичность». Для ГТН высокого и очень высокого риска (≥ 12 баллов) режим ЕМА/ЕР оказался наиболее эффективным по сравнению с ЕМА/СО с показателями ремиссии 88% и 67%, соответственно, однако, с выраженной токсичностью [6].

Такие редкие новообразования, как опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль менее чувствительны к химиотерапии, и имеют более высокую вероятность резистентности. Поэтому первым этапом лече-

ния этих редких опухолей является хирургическое вмешательство (гистерэктомия с возможным удалением лимфатических узлов малого таза) с назначением адъювантной химиотерапии женщинам с метастатическим заболеванием [7].

Даже при использовании стандартного режима ЕМА/СО при ГТН высокого риска в 30-40% может развиваться резистентность или рецидив опухоли, что потребует спасательной химиотерапии. По мнению ряда авторов [8, 9] возможными факторами, способствующими развитию резистентности к лечению при ГТН высокого риска являются: количество и локализация метастазов (прогноз у больных с метастазами в головном мозге, печени и желудочно-кишечном тракте хуже), неадекватность предыдущего лечения.

В качестве компонента комбинированного лечения резистентных опухолей рассматривается и хирургический метод лечения (гистеротомия, гистерэктомия, метастазэктомия) [7].

Новым подходом к лечению резистентных форм ГТН является иммунотерапия. Согласно современным исследованиям таким компонентом спасательной терапии может выступать пембролизумаб (иммунный препарат, воздействующий на путь PD1/PDL1). Препарат препятствует блокированию активности Т-лимфоцитов опухолевыми клетками и восстанавливает подавленную противоопухолевую активность. В небольшой серии случаев получены обнадеживающие результаты, указывающие на его эффективность при умеренной токсичности, что делает его раннее применение привлекательной альтернативой высокодозной химиотерапии [10, 11].

Впервые на конференции ASCO в 2020 г. французскими коллегами из центра, занимающегося лечением ГТН, доложено об успешном использовании другого иммунного таргетного препарата Авелумаба при резистентных формах ГТН после неэффективной монохимиотерапии. Авелумаб представляет собой полностью гуманизированное моноклональное анти-PD-L1 антитело. Исследование изначально было рассчитано на две когорты пациенток: с резистентными формами после монохимиотерапии и с резистентными формами после полихимиотерапии. К настоящему времени опубликованы результаты II фазы этого исследования TROPHIMMUN, среди когорты пациенток изначально низкого риска (в 14-и случаях после неэффективности Метотрексата, в 1-м случае после неэффективности Дактиномицина). За период 2016-2019 года проанализированы данные этих 15 пациенток, получивших Авелумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели до нормализации уровня ХГЧ и затем 3 консолидирующих курсов. В среднем, пациентки получили 8 курсов Авелумаба (от 2 до 11) с удовлетворительной переносимостью. В

93% случаев наблюдались побочные проявления лишь 1-2 степени, преимущественно слабость (33%), тошнота-рвота (33%), инфузионные реакции (27%), расстройство щитовидной железы (20%), «сухость» в глазах (20%) и диарея (20%). В среднем, длительность наблюдения составила 30 месяцев. Нормализация уровня ХГЧ достигнута у 8 больных (53%), в среднем, за 9 циклов Авелумаба. Не зарегистрировано ни одного рецидива среди этих пациенток. В 7 случаях (47%) наблюдалась резистентность к терапии Авелумабом, потребовавшая перехода на полихимиотерапию/комбинированное лечение. По мнению авторов стадия заболевания не являлась прогностическим фактором эффективности Авелумаба. Таким образом, учитывая выраженную токсичность полихимиотерапии, используемой при резистентных формах ГТН, обнадеживающим вариантом выбора при лечении этих новообразований может стать иммунотерапия.

Материалы и методы

Проанализированы данные больных резистентными формами гестационных трофобластических неоплазий, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» в период с 01.01.10 по 12.11.19 года. Первоначально в исследование включено 18 пациенток, однако, из-за недостаточной полноты данных, потери связи с больными, подверглись детальному анализу результаты лечения 15 пациенток.

Результаты

За 10-летний период проанализированы данные 15 пациенток с резистентными формами трофобластической болезни (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациенток с резистентными формами гестационной трофобластической неоплазии

Характеристика пациенток	n
Первично низкого риска	3
Лечение первой линии:	
Метотрексат	3
Лечение второй линии:	
ЕМА-СО	3
Комбинированное лечение, включавшее хирургическое	1*
Первично высокого риска	12
С метастазами в легких	11
С метастазами в легких и других органах	3
Лечение первой линии:	
Метотрексат	2
ЕМА-СО	8**
ВЕР	1
Паклитаксел, Цисплатин, 5-FU	1
Лечение второй линии:	
ЕМА-СО	4
ЕМА-ЕР	7
Гистеротомия, резекция миометрия	1
Комбинация с хирургическим лечением:	
Гистерэктомия	3
Торакотомия/метастазэктомия	3
Иссечение метастаза передней брюшной стенки	1

* — опухоль плацентарного ложа
 ** — одной пациентке проводилась ЕМА-СО с несоблюдением режима и дозы препаратов

Средний возраст больных составил 31,08 года±7,11 (от 20 до 46 лет).

Время установления диагноза, исходя из среднего интервала от предшествующей беременности и началом лечения составил 6,1 мес. (1-24 мес.). У 8 пациенток опухоль ассоциирована с доношенной беременностью и установлена в период 6,5 мес. после родов (от 1 до 24 мес.), у 4 — с медицинским абортom и установлена в период 3,5 мес. после искусственного прерывания беременности (от 1,5 до 8 мес.), у 3 — диагностирован пузырный занос.

При тщательном сборе анамнеза оказалось, что основными симптомами заболевания были маточные кровотечения (n=8), ошибочно расцененные, как нарушение менструального цикла, три пациентки обратились в связи с симптоматикой, обусловленной наличием отдаленных метастазов: у одной — птоз правого века, кровохарканье и неврологическая симптоматика, у второй — неврологическая симптоматика, у третьей — нарушение зрения.

Из 15 пациенток в трех случаях опухоль первоначально была из группы низкого риска (3/15, 20%), остальные 12 были, соответственно, из группы высокого риска (12/15, 80%).

Все пациентки из группы низкого риска были старше 30 лет (36 лет, 43 лет и 31 года). Предшествующая диагнозу беременность у одной из них закончилась доношенной беременностью, у двух других — замершей беременностью и самопроизвольным выкидышем. В среднем, число баллов по системе FIGO, 2009 составило 4,7 баллов (4, 6 и 4 баллов). У одной пациентки в анамнезе было четыре беременности (искусственное прерывание беременности — 2, роды -1, самопроизвольный выкидыш — 1), у другой — 7 беременностей (самопроизвольный выкидыш — 3, роды — 3, замершая беременность — 1), у третьей — число беременностей составило 3 (искусственное прерывание беременности — 1, роды — 2). Ни у одной пациентки не было отдаленных метастазов. Всем пациентками проводили стандартный режим химиотерапии (метотрексат в сочетании с фолином кальция).

Только в одном случае среди пациенток группы низкого риска диагностирована редкая гистологическая форма злокачественной трофобластической неоплазии, а именно, опухоль плацентарного ложа у 31-летней пациентки. Женщина обратилась с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, за семь месяцев до этого у нее были срочные роды без осложнений, уровень ХГЧ на момент установления диагноза составлял 159 мМЕ/мл. По месту жительства выполнено раздельное диагностическое выскабливание полости матки и установлена ГТН. Было начато лекарственное лечение в со-

ответствие с критериями низкого риска, на фоне 2 цикла химиотерапии выявлена эскалация ХГЧ вдвое (до 361,1 мМЕ/мл). Далее осуществлена попытка проведения двух циклов химиотерапии 2-й линии по схеме ЕМА-СО, на фоне которой положительной динамики не наблюдалось. Учитывая нечувствительность опухоли к лекарственному лечению выполнена экстирпация матки, с двухсторонней тубэктомией, двусторонней тазовой лимфаденэктомией. В удаленном препарате обнаружена эпителиодноклеточная трофобластическая опухоль тела матки с инвазией в миометрий более $\frac{1}{2}$ толщины (до 1,2 см), 4 см в наибольшем измерении, имевшая сходное морфологическое строение с первичной опухолью плацентарной площадки по препаратам материала диагностического выскабливания полости матки. Лимфатические узлы без патологических изменений. В дальнейшем у пациентки зарегистрировано нормализация уровня ХГЧ, после чего она оставлена под наблюдением.

У двух других пациенток уровень ХГЧ был крайне высоким, 19.000 мМЕ/мл и 383.700 мМЕ/мл, однако, сумма баллов по FIGO/2009 не превышала 4. В анамнезе число беременностей у этих пациенток составило 4 и 7 соответственно. На фоне первого и начала второго курса химиотерапии метотрексатом у обеих пациенток зарегистрировано снижение уровня ХГЧ (до 75,56 Ед/мл у первой и до 5.309 Ед/мл — у второй), с последующим увеличением уровня ХГЧ, что потребовало смены химиотерапии на схему ЕМА-СО. На фоне проводимой химиотерапии у обеих зарегистрирована положительная динамика: в первом случае проведено 2 курса, во втором — 3 курса химиотерапии до нормализации уровня маркера и далее обеим проведено 3 консолидирующих курса. В общей сложности, первая пациентка получила 5 курсов, а вторая — 6 курсов химиотерапии по схеме ЕМА-СО. Лечение пациентки перенесли без выраженных побочных явлений, у обеих восстановился менструальный цикл после лечения.

Из 12 пациенток группы высокого риска с развившимися резистентными формами заболевания, средний возраст составил 31 ± 7 года и колебался от 20 до 46 лет. Только 3 пациентки были старше 40 лет (25%), одной было 30 лет, остальные восемь были моложе 30 лет. Анамнестически отклонений в менструальной функции у пациенток не выявлено, лишь у одной менархе с 16 лет. Нельзя утверждать, что у большинства пациенток в анамнезе было большое число беременностей: только у одной было 14 беременностей (пять родов, семь аборт и один самопроизвольный выкидыш). У трех пациенток в анамнезе была единственная беременность, закончившаяся родами, с которой и была ассоци-

ирована трофобластическая неоплазия. В трех случаях трофобластической неоплазии предшествовал медицинский аборт, в двух — замершая беременность, но в большинстве случаев — доношенная беременность ($n=7$).

В 7-и наблюдениях диагноз хориокарциномы подтвержден морфологически до начала лечения. В остальных случаях диагноз установлен клинически, по совокупности имеющихся данных. В среднем, число баллов составило 10,5 (от 7 до 17 баллов). Во всех случаях кроме одного, имелись метастазы в легкие. В трех случаях метастазы в легких сочетались с другими отдаленными метастазами: у одной пациентки — с метастазами в сетчатку глаза, у второй — с метастазами в головной мозг, у третьей — с метастазами в печень и левый надпочечник. Все три пациентки были из группы ультравысокого риска (> 12 баллов). Всего пациенток ультравысокого риска в нашем наблюдении было 4. Только у одной пациентки ультравысокого риска (13 баллов, без учета еще двух баллов ввиду неадекватной предшествующей химиотерапии), не было других отдаленных метастазов, кроме множественных изменений в легких, однако, резистентность у этой пациентки, возможно, связана с длительным установлением диагноза: в течение двух лет женщине выполняли неоднократные выскабливания полости матки по поводу «замерших беременностей», в дальнейшем, по месту жительства назначена неадекватная лечения первой линии (Метотрексат, Лейковарин). После консультации в НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова проведено 3 курса ЕМА-СО, на фоне которого наблюдалось снижение уровня маркера с 330000 Ед/мл до 182 Ед/мл, рекомендовано продолжить химиотерапию по месту жительства, однако, рекомендации не выполнены в связи с осложнениями химиотерапии, через месяц — эскалация ХГЧ до 40800 Ед/мл, маточное кровотечение. Выполнена экстирпация матки в лечебном учреждении по месту жительства. Проведено еще два курса ЕМА-СО с тенденцией снижения маркера, однако в дальнейшем — прогрессирование заболевания (по данным КТ — в легких увеличение количества метастазов), проведено 5 курсов полихимиотерапии ЕМА-ЕР, на фоне которой — регресс метастатических изменений, нормализация уровня маркера. В настоящее время данных за рецидив нет.

В восьми случаях комбинированное лечение включало хирургический компонент в связи с резистентностью опухоли к лекарственному лечению (экстирпация матки — в трех случаях, торакотомия с метастазэктомией — в трех случаях, гистеротомия с иссечением опухолевого узла — в 1 случае, иссечение опухолевого узла в проекции рубца передней брюшной стен-

ки — в 1 случае). В двух случаях, выполнена экстирпация матки по поводу резистентности заболевания (одной пациентке на фоне ЕМА-СО с выраженными осложнениями лечения и эскалацией маркера, второй — после смены химиотерапии с ЕМА-СО на ЕМА-ЕР, но невозможности продолжения лекарственной терапии из-за непереносимости). В дальнейшем, в первом случае потребовалась смена химиотерапии на ЕМА-ЕР (суммарно 5 курсов) в связи с прогрессированием заболевания по метастазам в легких, во втором случае не потребовалось продолжения лекарственного лечения. Обе пациентки в настоящее время находятся в ремиссии. В одном наблюдении экстирпация матки выполнена по поводу подозрения на остаточную опухоль в матке по данным МРТ, хотя уровень маркеров снизился до нормы. По результатам послеоперационного гистологического исследования жизнеспособной опухолевой ткани не обнаружено, в настоящее время пациентка в ремиссии. Аналогичное гистологическое заключение было получено у пациентки, которой выполнена гистеротомия, иссечение опухолевого узла матки в связи с крупными размерами (5см) и медленным снижением ХГЧ (10 мМЕ/мл) после 7-го курса ЕМА-СО, после операции в дальнейшем в динамике наблюдалась нормализация уровня ХГЧ. В настоящее время данных за рецидив нет. Пациентке, которой выполнялось иссечение опухоли послеоперационного рубца после кесарева сечения в связи с маркерным плато (11,07 МЕд/мл) на фоне второй линии химиотерапии ЕМА-ЕР (после 9 курсов первой линии ЕМА-СО) гистологически жизнеспособной опухолевой ткани также не обнаружено. При послеоперационном наблюдении данных за рецидив не получено.

Во всех случаях ультравысокого риска эффективной оказалась схема химиотерапии ЕМА-ЕР, в одном случае без комбинации с хирургическим лечением: пациентке с метастазом в сетчатку глаза после установления диагноза ГТН ультравысокого риска (резистентной после химиотерапии Паклитаксел, Цисплатин, 5-FU) удалось достичь ремиссии после 4 курсов ЕМА-ЕР с полным регрессом отдаленных метастазов. В двух других случаях пришлось прибегнуть к комбинации хирургического, хирургического-радиоволнового методов лечения. В случае пациентки с метастазами в головной мозг, кроме торакотомии с метастазэктомией, выполнено лучевое лечение на аппарате гамма-нож — облучение метастаза в головной мозг. В дальнейшем достигнута нормализация уровня ХГЧ — полная ремиссия. Лишь в одном случае имело место крайне неблагоприятное течение заболевания у 29-летней пациентки с метастазами в легких, в печень, левый надпочечник. Диагноз

был установлен через 1,5 года после доношенной беременности по повышенному уровню ХГЧ (16672 МЕд/мл), отдаленным метастазам, при этом, изменений в матке не отмечено. Неэффективными оказались 6 курсов ЕМА/СО, 4 курса ЕМА/ЕР, 3 курса ТП, хирургическое лечение (торакотомия слева, метастазэктомия с изолированной нормотермической химиоперфузией левого легкого, левосторонняя адреналэктомия, с гистологическим: подтверждением поражения хориокарциномой), 4 курса ЕР (с эскалированной дозой этопозида), повторное хирургическое лечение (торакотомия справа, метастазэктомия из правого легкого, изолированная нормотермическая химиоперфузия правого легкого, гистологически — хориокарцинома). Пациентка отказалась от лечения, через 2 месяца по данным компьютерной томографии — появление новых метастазов в левом легком и левой почке, повышение уровня ХГЧ до 128000 МЕд/мл.

Тем не менее, в большинстве случаев ГТН оказалась чувствительной к лекарственному воздействию с возможностью сохранения репродуктивной функции: у 10 пациенток с сохраненной репродуктивной функцией во всех случаях восстановлен менструальный цикл; у одной пациентки наступила беременность через четыре года, которая закончилась замершей беременностью.

Заключение

Таким образом, даже несмотря на невысокую частоту резистентности к лечению 1-й линии ГТН низкого риска, требуется тщательный мониторинг данных больных, поскольку несмотря на адекватное лечение среди резистентных форм в 20% (3/15) случаях встречаются пациентки из первоначально низкого риска рецидивирования. После неэффективности монохимиотерапии метотрексатом пациентки успешно могут быть излечены полихимиотерапией ЕМА-СО. Лишь редкие гистологические формы (эпителиодноклеточная трофобластическая опухоль, опухоль плацентарной площадки) не чувствительны к лекарственной терапии и потребуют хирургического лечения, которое может оказаться единственно эффективным, и впоследствии не потребуются лекарственного лечения.

Ведение пациенток с гестационной трофобластической неоплазией требует тщательного динамического контроля, строгого соблюдения режимов и временных интервалов лекарственной терапии (в 4 из 15 случаев развились резистентные формы ввиду несоблюдения вышеуказанных рекомендаций). В случаях резистентности при ГТН ультравысокого риска эффективна схема ЕМА-ЕР в сочетании или

без хирургического вмешательства. Остаточные «опухолевые узлы» после завершения лечения и нормализации уровня маркера ХГЧ не всегда требуют хирургического удаления, возможно их динамическое наблюдение, поскольку по результатам наблюдений, когда все же производилось их иссечение, гистологически жизнеспособной опухолевой ткани обнаружено не было. В большинстве случаев, несмотря на большую распространенность опухолевого процесса, возможно сохранить фертильность в процессе лечения (в 10 из 15 случаев).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaur B., Short D., Fisher R.A. et al. Atypical placental site nodule (APSN) and association with malignant gestational trophoblastic disease; a clinicopathologic study of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 2015 Mar;34(2):152-8.
2. Ning F., Hou H., Morse A.N., Lash G.E. Understanding and management of gestational trophoblastic disease. *F1000Res.* 2019 Apr 10;8:F1000 Faculty Rev-428.
3. Banerjee D., Barsode S.D., Basu P. Management of Gestational Trophoblastic Diseases-An Update. *Rev Recent Clin Trials.* 2015;10(4):255-62.
4. Alazzam M., Tidy J., Hancock B.W. et al. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jul 11;7(7):CD007102.
5. Alazzam M., Tidy J., Osborne R. et al. Chemotherapy for Resistant or Recurrent Gestational Trophoblastic Neoplasia *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016; Issue 1. Art. No.: CD008891.
6. Cyriac S., Rajendranath R., Sridevi V. et al. Etoposide, cisplatin-etoposide, methotrexate, actinomycin-D as primary treatment for management of very-high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011 Oct;115(1):37-9.
7. Ngan H.Y.S., Seckl M.J., Berkowitz R.S. et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Oct;143(Suppl 2):79-85.
8. Жарова А.С., Мещерякова Л.А., Масленников А.Ф. и др. Современные возможности лечения резистентных трофобластических опухолей и рецидивов. *Доктор.Ру.* 2020; 19(1):55–61.
9. Lurain J.R. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2011;January:11–18.
10. Veras E., Kurman R.J., Wang T-L. et al. PD-L1 expression in human placentas and gestational trophoblastic diseases. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36:146–53.
11. Bolze P-A., Patrier S., Massardier J. et al. PD-L1 expression in premalignant and malignant trophoblasts from gestational trophoblastic diseases is ubiquitous and independent of clinical outcomes. *Int J Gynecol Cancer.* 2017; 27: 554–61.
12. You B., Bolze P.A., Lotz J.P. et al. Avelumab in patients with gestational trophoblastic tumors resistant to monotherapy: Final outcomes of TROPHIMMUN phase II trial, cohort A. *J Clin Oncol.* 2020;38(suppl; abstr LBA6008).

*E.A. Ulrikh^{1,2,3}, G.M. Teletaeva¹, A.I. Semenova¹,
E.V. Levchenko^{1,2}, D.G. Ulrikh⁴, I.V. Berlev^{1,2},
T.Yu. Semiglazova^{1,2}, S.A. Protsenko¹,
A.F. Urmancheeva^{1,2}*

Individualization in the treatment of resistant forms of gestational trophoblastic neoplasia

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov Ministry of Health of Russia,

³Almazov National Medical Research Centre Ministry of Health of Russia,

⁴Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of Russia

Objective: to summarize the experience of treatment patients with resistant forms of gestational trophoblastic neoplasia (GTN). **Materials and methods:** results of treatment of 15 patients with resistant forms of GTN treated in the N.N. Petrov Research Institute of Oncology through the period 01.01.10-12.11.19 were analyzed. **Results:** In three out of the 15 patients the tumor was initially characterized as the low-risk (3/15, 20%), the remaining 12 women were from the high-risk group (12/15, 80%). Four out of 12 high-risk patients were ultra-high risk (> 12 points according to the FIGO classification). In low-risk patients with resistant GTN forms EMA-CO therapy proved to be effective as the second line chemotherapy. In eight high-risk patients the combined treatment included the surgical component (hysterectomy in 3 cases, thoracotomy with metastasectomy in 3 cases, hysterotomy with excision of the tumor in 1 case, excision of the tumor from the abdominal wall — in 1 case). In three cases of ultra-high risk GTN, the EMA-EP chemotherapy proved effectiveness, in one of them — without a combination with surgical treatment. Combined treatment was performed in two other cases: in one case with chemotherapy was followed by thoracotomy, metastasectomy, in another — by a gamma knife radiotherapy of brain metastasis. **Conclusion:** even in cases of low-risk GTN careful monitoring of patients is required, despite adequate treatment among resistant forms. After the failure of methotrexate monotherapy with low-risk GTN patients can be successfully treated with EMA-CO chemotherapy. Only rare histological forms (epithelioid trophoblastic tumor, placental site trophoblastic tumor) are not sensitive to drug therapy and require surgical treatment. In cases of ultrahigh-risk GTN with resistance to 1st-line chemotherapy an EMA-EP regimen is effective with or without surgical intervention. Residual “tumor nodes” after completion of treatment and normalization of the HCG level do not always require surgical removal, their dynamic observation is possible, because according to the results of observations, when they were nevertheless excised, no histologically viable tumor tissue was found.

Key words: gestational trophoblastic disease, gestational trophoblastic neoplasia, invasive mole, choriocarcinoma, resistant tumor, low-risk, high-risk tumor

М.Х. Тобоева, Д.Ю. Пикунов, А.С. Цуканов, С.А. Фролов

Клинико-генетические особенности *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции

ФГУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва

Цель исследования. *MutYH*-ассоциированный полипоз (МАП) является редким полипозным синдромом с аутосомно-рецессивным типом наследования, фенотипически часто схожим с ослабленной формой семейного аденоматоза толстой кишки (САТК). В разных популяциях у пациентов с МАП имеются клинические и генетические особенности. В статье представлены особенности клинической картины и спектр мутаций в гене *MutYH* у больных *MutYH*-ассоциированным полипозом в российской популяции.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили клинические данные о 20 пациентах с генетически подтвержденным диагнозом *MutYH*-ассоциированного полипоза, проходивших лечение и последующее клиническое наблюдение в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Результаты. Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с МАП составило 7:13. Средний возраст установки диагноза — 49,7 (19-70) лет. Среднее количество полипов в толстой кишке составило 91 (24-420), при этом у большинства пациентов (70%; 14/20) они были распределены равномерно во всех отделах толстой кишки, у 6 пациентов большая часть локализовалась в правых отделах. Наиболее часто встречаемыми патогенными вариантами мутаций в гене *MutYH* оказались миссенс-мутации p.G382D (33%; 13/40), p.Y165C (15%; 6/40), p.G169D (15%; 6/40) и p.R231H (15%; 6/40), а также обнаруженная у 2 больных делеция c.462+19_462+31del. Частота других мутаций, которые встретились только по одному разу, составила 17% (7/40). При изучении клинической картины заболевания выявлено, что у 12 из 20 пациентов (60%) на момент диагностики МАП имелся рак толстой кишки, при этом средний возраст диагностики МАП без колоректального рака (КРР — 37,5 (19-50)) лет, а средний возраст выявления КРР на фоне МАП — 57,9 (42-70) лет.

Выводы. На основании проведенного исследования выявлены клинические и гене-

тические особенности пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом в российской популяции.

Ключевые слова: ген *MutYH*, *MutYH*-ассоциированный полипоз, семейный аденоматоз толстой кишки

Введение

Семейный аденоматоз толстой кишки (САТК) — наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, являющееся самым часто встречающимся полипозным синдромом, которое приводит к развитию рака толстой кишки в случае несвоевременного хирургического лечения. В настоящее время выделяют 2 основные клинические формы заболевания: классическая, которая характеризуется наличием сотен полипов и ранним возрастом развития КРР (до 45 лет), и ослабленная (фенотипически более «мягкая», редкая и менее изученная форма САТК), характеризующаяся развитием меньшего количества аденом (менее 100) и более поздним возрастом возникновения КРР [1, 2].

Патогенетическим фактором развития САТК в большинстве случаев является наличие наследственной мутации в гене APC (adenomatous polyposis coli), которая выявляется у 70-75% пациентов с САТК [2, 3]. Однако в 2002 г. ученые из Саудовской Аравии N. Al-Tassan et al. впервые описали наличие герминальных биаллельных мутаций в гене *MutYH* при обследовании 3 родных братьев и сестер из одной валлийской семьи N, у которых был выявлен колоректальный рак на фоне наличия множественных полипов толстой кишки, однако мутаций в гене APC обнаружено не было [4]. Было установлено, что ген *MutYH* располагается на 1 хромосоме в участке 1p34.1, включает 16 экзонов и кодирует белок, который участвует в эксцизионной репарации ДНК с выщеплением окисленных производных гуанина [5, 6]. В последующем наличие мутаций в гене *MutYH* было обнаружено также у пациентов, имеющих сходную клиническую картину с аттенуированной формой САТК, у которых ранее не было выявлено мутаций в гене APC.

Таким образом, *MutYH*-ассоциированный полипоз (МАП) был выделен в самостоятельную нозологическую форму — полипозный синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленный наличием биаллельных мутаций в гене *MutYH*, который характеризуется развитием множественных полипов в толстой кишке с высоким риском малигнизации при несвоевременном выполнении хирургического вмешательства. Следует отметить, что, согласно ряду авторов, средний возраст, при котором устанавливают диагноз МАП, составляет 48 лет, а риск развития рака толстой кишки к 70 годам у пациентов с биаллельными мутациями достигает 80% [3, 7, 8]. Указанные данные подтверждают важность подробного генетического исследования в семьях с аденоматозным полипозом с последующим наблюдением в рамках национальных регистров наследственных форм КРР, что обеспечивает своевременную диагностику и лечение пациентов до развития КРР [9].

К настоящему времени описано около 1000 разнообразных мутаций в гене *MutYH*, при этом отмечено, что в разных этнических группах и популяциях имеются свои «излюбленные», наиболее часто встречающиеся варианты. Так, среди европейцев наиболее распространенными мутациями в гене являются р.Y165C и р.G382D по белковому продукту, встречающиеся в 80% случаев заболевания [3, 4, 6, 7, 10, 11]. По некоторым данным мутация р.A373V наиболее часто отмечена в японской и корейской популяции, с.1227_1228dup — в испанской, португальской и тунисской популяциях, с.1437_1439del — среди итальянцев [12]. К сожалению, в современной литературе мало убедительных данных о степени влияния варианта мутации на клиническую картину МАП. Так, M. Nielson et al. сообщили о более раннем возрасте выявления и большей выраженности симптомов заболевания у пациентов с биаллельной мутацией р.Y165C по сравнению с носителями компаунд-гетерозиготного варианта р.G382D/р.Y165C или биаллельного варианта р.G382D (так средний возраст установки диагноза МАП составил 46 лет vs. 52-58 лет, соответственно, $p=0,001$) [6].

Несмотря на почти 20-летнюю историю существования МАП, до настоящего времени не выявлено четких клинико-диагностических критериев для своевременной диагностики, мониторинга и лечения пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом. В первую очередь, это связано с редкой встречаемостью этого заболевания в популяции и, соответственно, малой выборкой в каждом конкретном исследовании, не дающей возможности выявить клинико-генетические корреляции на репрезентативном материале. Кроме того, в разных популяциях у пациентов имеются как

клинические, так и генетические особенности. Отметим также, что в литературе публикации, посвященные исследованию российских больных МАП единичны [13].

В данной статье представлены клинико-генетические особенности течения *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции.

Материалы и методы

Материалом для публикации стали данные о 20 пациентах с генетически подтвержденным диагнозом *MutYH*-ассоциированного полипоза, проходивших лечение и последующее клиническое наблюдение в рамках Регистра Наследственных Форм Колоректального Рака в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России с сентября 2012 по февраль 2020 гг.

В исследование были включены пациенты, у которых на основании данных анамнеза, клинической картины и инструментального обследования (тотальная колоноскопия, ЭГДС, СКТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза), заподозрено наличие аденоматозного полипозного синдрома, однако мутаций в гене APC выявлено не было, а при продолжении генетического поиска обнаружено наличие биаллельных мутаций в гене *MutYH*. У каждого пациента был тщательно собран семейный анамнез с составлением родословной, а при необходимости уточнения локализации мутаций (моно- или биаллельное расположение) кровным родственникам пациентов также проведен генетический анализ в лаборатории ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Выделение ДНК из лимфоцитов крови больных аденоматозным полипозом производили с помощью набора «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (ДНК технология, Россия) согласно протоколу производителя. Амплификацию 16 кодирующих экзонов гена *MutYH* проводили с помощью набора праймеров, подобранных с использованием ресурса Primer3 software (<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/primer3/input.htm>). Варианты в амплифицированных участках гена *MutYH* выявляли с помощью метода SSCP (Single-Stranded Conformation Polymorphism). Электрофорез проводили в 10% полиакриламидном геле. Фрагменты ДНК с обнаруженными вариантами секвенировали по двум комплементарным цепям с помощью прибора «ABI PRISM 3500» (8 capillaries; Applied Biosystems).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 13 (StatSoft, США). Для определения вероятности развития колоректального рака использовали метод Каплан-Майера, однофакторный анализ проводили с помощью метода логистической регрессии, достоверным результат считали при $p<0,05$.

Результаты

В результате проведенного клинического и молекулярно-генетического исследования у 20 неродственных больных выявлены биаллельные мутации в гене *MutYH*, таким образом, установлен диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза (табл. 1).

Среди пациентов, включенных в исследование, соотношение мужчин и женщин составило 7:13. Средний возраст установки диагноза МАП оказался 49,7 (19-70) лет. Среднее количество

полипов, обнаруженных в толстой кишке, составило 91 (24-420). Также необходимо отметить, что у большинства пациентов (70%; 14/20) они были распределены равномерно во всех отделах толстой кишки, у остальных 6 пациентов большая часть их была локализована в правых отделах. По гистологическому типу полипы были представлены тубулярными, тубуло-ворсинчатыми, зубчатыми и гиперпластическими. При этом важно отметить, что практически у всех больных имело место наличие тубулярных и тубуло-ворсинчатых аденом, у двух пациентов дополнительно имелись гиперпластические по-

липы, и лишь у 1 из 20 больных визуализированы зубчатые аденомы.

Наиболее часто встречаемыми патогенными вариантами мутаций в гене *MutYH* оказались миссенс-мутации p.G382D (33%; 13/40), p.Y165C (15%; 6/40), p.G169D (15%; 6/40) и p.R231H (15%; 6/40), а также делеция c.462+19_462+31del, которая была обнаружена у 2 больных. Частота других мутаций, которые встретились только по одному разу, составила 17% (7/40). При этом 8 пациентов являлись гомозиготными носителями мутаций, а оставшиеся 12 больных — компунд-гетерозиготными носителями.

Таблица 1. Клинико-генетическая характеристика больных с МАП

Номер (N=20)	Пол	Возраст диагностики МАП, лет	Наименование мутации	Число полипов	Морфология полипов	Наличие КРР на момент диагностики
A 66	Ж	63	p.G382D	60	Т, ТВ	есть
A 90	Ж	19	p.P18L и p.G25D	230	Т, ТВ	нет
A 102	М	59	p.Y165C	150	Т, ТВ	есть
A 254	М	59	p.G382D	80	Т, ТВ	есть
A 255	Ж	39	p.Y165C	100	Т, ТВ	нет
A 299	Ж	42	p.Y165C и p.R231H	90	Т, ТВ	есть
A 347	Ж	31	p.G169D и c.903delA	56	Т, ТВ	нет
A 395	Ж	62	p.G382D и p.R231H	100	Т, ТВ	есть
A 421	Ж	29	p.Y165C и p.G382D	22	Т	нет
A 446	М	70	p.R168H и p.R231H	120	Т, ТВ	есть
A 448	М	50	p.G382D и c.1598delC	33	Т	нет
A 459	М	50	p.G169D и p.G382D	36	Т, ТВ	нет
A 468	М	61	p.G382D	37	Т, ТВ, Г	есть
A 500	Ж	63	p.R260W и c.462+19_462+31del	150	Т, ТВ	есть
A 525	Ж	43	p.H231H	24	Т, ТВ	есть
A 539	Ж	69	p.G382D	24	Т, ТВ, З, Г	есть
A 620	М	57	p.D169D	420	Т, ТВ	есть
A 641	Ж	41	p.R231H и p.G382D	26	Т, ТВ	нет
A 660	Ж	47	p.G169D и c.462+19_462+31del	30	Т, ТВ	есть
A 703	Ж	41	p.G169D и c.1105delC	38	Т, ТВ	нет

Примечание: Т — тубулярные, ТВ — тубулярно-ворсинчатые, З — зубчатые, Г — гиперпластические

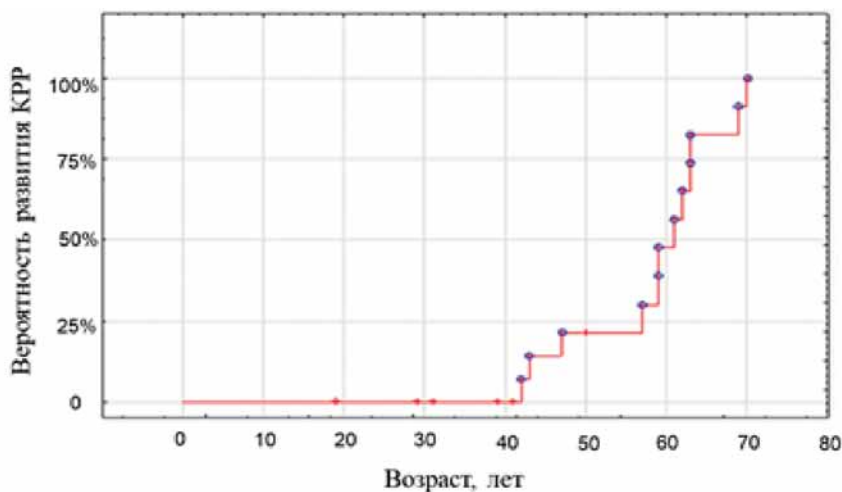


Рис. 1. Вероятность диагностики КРР у больных МАП в зависимости от возраста

При анализе клинической картины выявлено, что у 12 из 20 пациентов (60%) на момент диагностики МАП имелись данные о наличии КРР, причем средний возраст диагностики МАП без КРР — 37,5 (19-50) лет, а средний возраст выявления КРР на фоне МАП — 57,9 (42-70) лет (рис. 1).

У 5 из 12 пациентов с установленным диагнозом КРР на фоне МАП диагностировано наличие синхронных опухолей толстой кишки. Таким образом, у 12 пациентов с МАП было обнаружено 20 злокачественных опухолей: 9 (45%) — в прямой кишке, 8 (40%) — в правых отделах ободочной кишки, 3 (15%) — в сигмовидной кишке. При гистологическом исследовании все они имели строение аденокарциномы разной степени дифференцировки.

При однофакторном анализе вероятности развития КРР у больных с МАП выявлено, что единственным статистически значимым фактором оказался возраст диагностики полипоза. При этом ни пол, ни количество полипов в толстой кишке не оказали влияния на возможность развития КРР. Одновременно с этим стоит отметить предрасполагающую роль гомозиготного носительства мутаций к вероятной малигнизации и развитию рака, которая почти достигла статистической значимости (табл. 2). При этом анализ риска возникновения КРР в зависимости от варианта патогенной мутации в гене *MutYH* не выявил связи между этими факторами ни для одной из обнаруженных мутаций.

Таблица 2. Однофакторный анализ вероятности развития КРР у больных с МАП

Фактор	ОШ (ДИ 95%)	p
Пол (ж/м)	0,5 (0,06-3,3)	0,4
Количество полипов	1 (0,99-1,019)	0,38
Возраст	1,24 (1,03-1,48)	0,023
Гомо/компаунд-гетерозиготное носительство мутаций	9,8 (0,9-106,8)	0,06
Наличие мутации p.G382D (n=13)	0,71 (0,11-4,3)	0,7
Наличие мутации p.Y165C (n=6)	0,6 (0,1-5,4)	0,6
Наличие мутации p.G169D (n=6)	0,3 (0,1-2,7)	0,3
Наличие мутации p.R231H (n=6)	3,5 (0,3-39)	0,3

ОШ — отношение шансов, ДИ- доверительный интервал

Обсуждение

По данным проведенного нами исследования выявлены как генетические, так и клинические особенности течения *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции. Так, по данным мировой литературы среднее количество выявляемых колоректальных полипов при МАП

составляет около 50, в то время как в представленном исследовании среднее количество полипов в толстой кишке было 91 (24-420) [3, 5, 6]. Также важно отметить, что у большинства пациентов они были распределены равномерно во всех отделах толстой кишки, однако зарубежные исследователи в своих работах описывают наиболее частое поражение правых отделов ободочной кишки [3, 5, 14, 15, 16].

Необходимо отметить, что важным фактором риска развития КРР на фоне МАП является возраст диагностики заболевания. Так, по данным проведенного нами исследования средний возраст диагностики КРР составил 57,9 (42-70) лет, в то время как в исследованиях зарубежных авторов средний возраст установки диагноза КРР составляет 48 лет [17].

Крайне интересным представляется тот факт, что в нашем исследовании у 7 гомозиготных носителей из 8 (88%) был диагностирован КРР, при этом среди 12 больных, являющихся компаунд-гетерозиготами, он выявлялся лишь в 5 (42%) случаях. Подобное наблюдение описывается нами впервые. Однако статистически достоверной разницы это различие не имело ($p=0,06$), что может быть обусловлено небольшим размером выборки. Также не исключено, что эта разница вызвана более старшим возрастом диагностирования МАП в группе гомозиготных носителей мутаций. В любом случае для выяснения причин более высокой частоты КРР при гомозиготном носительстве мутаций необходимо дальнейшее увеличение выборки. При этом такие факторы, как локализация и вариант патогенной мутации в гене *MutYH*, не показали корреляции с большим или меньшим риском развития рака толстой кишки, что также говорит о целесообразности дальнейшего исследования.

Еще одной интересной находкой выглядит спектр выявленных мутаций. Если у европейских и североамериканских пациентов частота мутаций p.G382D и p.Y165C составляет 80%, то в представленном нами исследовании их вклад составил лишь 48%. Однако, необходимо отметить тот факт, что у российских больных довольно часто встретились две мутации: p.G169D (15%; 6/40) и p.R231H (15%; 6/40), что может указывать на возможный «эффект основателя» для этих патогенных вариантов, однако для решения данного вопроса необходимо существенное увеличение выборки. Кроме того, у изученных больных довольно часто (17%; 7/40) встречались единичные мутации в разных экзонах гена *MutYH*, что говорит о целесообразности изучения всех кодирующих экзонов при подзрении на наличие *MutYH*-ассоциированного полипоза.

Заключение

В представленное исследование были включены пациенты с 20 и более полипами толстой кишки, у которых по результатам генетического исследования не было выявлено мутаций в гене APC, а при продолжении генетического поиска обнаружено наличие биаллельных мутаций в гене *MutYH*. У каждого пациента был тщательно собран семейный анамнез с составлением родословной, при этом в случае необходимости уточнения локализации мутаций (моно- или биаллельное расположение) кровным родственникам пациентов был также проведен генетический анализ. Изучение клинической картины пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом продемонстрировало наличие как клинических, так и молекулярно-генетических особенностей, характерных для российской популяции. Учитывая этот факт, пациенты с МАП становятся объектом повышенного внимания и требуют дальнейшего изучения. В настоящее время существует необходимость создания четких клинико-диагностических критериев, с помощью которых появится возможность ранней диагностики, своевременного мониторинга и лечения данной категории пациентов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: концепция и дизайн работы — Пикунов Д.Ю., Фролов С.А.; сбор и обработка материала — Тобоева М.Х., Цуканов А.С.; подготовка рукописи статьи — Тобоева М.Х., Пикунов Д.Ю.; редактирование — Пикунов Д.Ю., Фролов С.А., Цуканов А.С., Тобоева М.Х. Все авторы внесли значительный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Contribution: concept and design of the work — Pikunov D.Yu., Frolov S.A.; collection and processing of material — Toboeva M.Kh., Tsukanov A.S.; manuscript preparation of the article — Toboeva M.Kh., Pikunov D.Yu.; Editing — Pikunov D.Yu., Frolov S.A., Tsukanov S.A., Toboeva M.Kh. All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication

ЛИТЕРАТУРА

1. Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Фролов С.А. и др. Семейный аденоматоз толстой кишки. Хирург. 2017;3:14-23 [Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Frolov S.A. et al. Familial adenomatous polyposis. Surgeon. 2017;3:14-23 (In Russ.)].
2. Tsukanov A.S., Pospekhova N.I., Shubin V.P. et al. Mutations in the APC gene in Russian patients with classic form of familial adenomatous polyposis. Russian Journal of Genetics. 2017;53(3):369-375. doi: 10.1134/S1022795417030139.

3. Syngal S., Brand R.E., Church J.M. et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. The American Journal of Gastroenterology. 2015;110:223–262. doi:10.1038 / ajg.2014.435.
4. Tassan N.A., Chmiel N.H., Maynard J. et al. Inherited variants of *MYH* associated with somatic G:C/T:A mutations in colorectal tumors. Nature Genetics. 2002;30:227–232. doi:10.1038 / ng828.
5. Boparai K.S., Dekker E., Van Eeden S. et al. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of *MYH*-associated polyposis. Gastroenterology. 2008;135:2014–2018. doi:10.1053/j.gastro.2008.09.020.
6. Nielson M., Morreau H., Vasen H. et al. *MUTYH*-associated polyposis (MAP). Critical reviews in Oncology/Hematology. 2011;79:1–16. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.05.011.
7. Guarinos C., Juarez M., Egoavil C. et al. Prevalence and characteristics of *MUTYH*-associated polyposis in patients with multiple adenomatous and serrated polyps. Clinical Cancer Research. 2014;20:1158–1168. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1490.
8. Goodenberger M., Lindor N. M. Lynch syndrome and *MYH*-associated polyposis: review and testing strategy. Journal of Clinical Gastroenterology. 2011;45:488–500. doi:10.1097/MCG.0b013e318206489c.
9. Пикунов Д.Ю., Тобоева М.Х., Цуканов А.С. Роль регистров наследственных форм колоректального рака в выявлении групп риска и улучшении результатов лечения. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):16-22. doi:10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22 [Pikunov D.Yu., Toboeva M.Kh., Tsukanov A.S. The role of hereditary colorectal cancer registries in identification of high risk patients and treatment improvement. Almanac of clinical medicine. 2018;46(1):16-22. doi:10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22 (In Russ.)].
10. Цуканов А.С., Шубин В.П., Кузьминов А.М. и др. Дифференциальный диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза и спорадических полипов толстой кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(6):51–57. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57 [Tsukanov A.S., Shubin V.P., Kuzminov A.M. et al. Differential Diagnosis of *MutYH*-Associated Polyposis from Sporadic Colon Polyps. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):51–57. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57 (In Russ.)].
11. Sieber O.M., Lipton L., Crabtree M. et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germline mutations in *MYH*. The New England Journal of Medicine. 2003;348:791–799. doi:10.1056 / NEJMoa025283.
12. Nielsen M., Infante E., Brand R. *MUTYH* Polyposis. Gene Reviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 1993-2019.
13. Yanus G.A., Akhapkina T.A., Ivantsov A.O. et al. Spectrum of APC and *MutYH* germline mutations in Russian patients with colorectal malignancies. Clinical Genetics. 2018;93(5):1015-1021. doi:10.1111/cge.13228.
14. Pezzi A., Roncucci L., Benatti P. et al. Relative role of APC and *MUTYH* mutations in the pathogenesis of familial adenomatous polyposis. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2009;44:1092–1100. doi:10.1080/00365520903100481.

15. Vasen H.F., Moslein G., Alonso A. et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*. 2008;57:704–713. doi: 10.1136/gut.2007.136127.
16. Vogt S., Jones N., Christian D. et al. Expanded extracolonic tumor spectrum in *MUTYH*-associated polyposis. *Gastroenterology*. 2009;137:1976–1985. doi:10.1053/j.gastro.2009.08.052.
17. Kantor M., Sobrado J., Patel S. et al. Hereditary Colorectal Tumors: A Literature Review on *MUTYH*-associated Polyposis. *Gastroenterology Research and Practice*. 2017;57. doi:10.1155/2017/8693182.

Поступила в редакцию 04.06.2020 г.

*M.Kh. Toboeva, D.Yu. Pikunov, A.S. Tsukanov,
S.A. Frolov*

Clinical and genetic features in patients with MutYH-associated polyposis

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Centre for Coloproctology named after A.N. Ryzhikh» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Aim. MutYH-associated polyposis is a rare polyposis syndrome with an autosomal recessive type of inheritance, phenotypically often similar to an attenuated form of Familial adenomatous polyposis (FAP). In different populations, patients with MAP have clinical and genetic features. The article presents the features of the clinical picture and the spectrum of mutations in the MutYH gene in patients with MutYH-associated polyposis in the Russian population.

Materials and methods. The material for the study was clinical data of 20 patients with a genetically confirmed diagnosis of MutYH-associated polyposis underwent treatment at National Medical Research Centre for Coloproctology named after A.N. Ryzhikh».

Results. The male to female ratio among patients with MAP was 7:13. The average age of diagnosis was 49.7 (19-70) years. The average number of polyps in the colon was 91 (24-420), while in most patients (70%; 14/20) they were distributed evenly in all parts of the colon, in 6 patients, most were located in the right sections. The most common pathogenic mutations in the MutYH gene were missense mutations p.G382D (33%; 13/40), p.Y165C (15%; 6/40), p.G169D (15%; 6/40) and p.R231H (15%; 6/40), also found in two patients c.462 + 19_462 + 31del. The frequency of other mutations that occurred only once was 17% (7/40). It was revealed that 12 out of 20 patients (60%) had colorectal cancer (CRC) at the time of MAP diagnosis, while the average age for diagnosing MAP without CRC was 37.5 (19-50) years, and the average age of CRC diagnosing for patients with MAP background — 57.9 (42-70) years.

Conclusions. Clinical and genetic characteristics of patients with MutYH-associated polyposis were identified in the Russian population.

Key words: MutYH gene, MutYH-associated polyposis, familial adenomatous polyposis

*М.И. Волкова¹, Д.А. Хоченков^{1,2}, И.В. Тимофеев³, А.С. Ольшанская¹, Ю.А. Хоченкова¹,
Э.Ш. Соломко¹, С.А. Ашуба¹, В.Б. Матвеев¹*

Экспрессия ростовых факторов и рецепторов тирозинкиназ в клетках первичной опухоли и метастазов в надпочечники у больных почечно-клеточным раком

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва,

²ФГБОУ «Тольяттинский государственный университет», г. Тольятти,

³АНО «Бюро по изучению рака почки, г. Москва

Цель исследования. Гетерогенность экспрессии рецепторов-мишеней может являться причиной различий ответа первичной опухоли и метастазов почечно-клеточного рака (ПКР) на противоопухолевую терапию ингибитором рецепторных тирозинкиназ. Целью исследования являлось изучение экспрессии и прогностической значимости ростовых факторов: фактора роста эндотелия сосудов (VEGFA) и фактора роста фибробластов (FGF2) и их рецепторов VEGFR-1–3, FGFR-1–2, а также рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR- α , - β) на опухолевых клетках парных образцов первичной опухоли и метастазов у больных ПКР.

Материалы и методы. Исследование было проведено на операционном материале, полученном при удалении опухоли почки и метастазов в надпочечниках у 21 больного ПКР, при помощи иммуногистохимического анализа с первичными антителами к VEGFA и FGF2 и рецепторным тирозинкиназам VEGFR-1–3, FGFR-1–2 и PDGFR- α , - β .

Результаты. Клетки метастазов ПКР в надпочечниках отличаются меньшим уровнем экспрессии VEGFA и FGF2, а также VEGFR-1 и VEGFR-3 по сравнению с первичной опухолью. Гиперэкспрессия ростовых факторов и их рецепторов опухолевыми клетками ассоциирована с неблагоприятными морфологическими признаками опухоли и плохим прогнозом жизни у больных ПКР.

Выводы. Экспрессия ростовых факторов и их тирозинкиназных рецепторов в клетках первичной опухоли и метастазов гетерогенна. Гиперэкспрессия изученных маркеров в клетках ПКР любой локализации ассоциирована с неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, первичная опухоль, метастазы в надпочечниках, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, рецепторные тирозинкиназы

Введение

Диссеминация почечно-клеточного рака (ПКР) имеется у 30% пациентов на момент установления диагноза, еще у 30-40% больных после радикального хирургического лечения развиваются метастазы. Для рака почки характерно развитие множественных метастатических отсеков, при этом чаще всего поражаются нерегионарные лимфоузлы, легкие, кости, печень и надпочечники [1]. Диссеминация опухолевого процесса является важнейшей составляющей прогрессирования ПКР и клинически является летальным событием туморогенеза, резко ухудшающим прогноз пациентов.

Для повышения эффективности поиска терапевтических мишеней и прогностических факторов при ПКР производились попытки выявления различий между первичной опухолью и метастазами. Последние исследования были сфокусированы на выделении специфических мутаций, индуцирующих распространение и рост опухолевых клеток в анатомических областях, отдаленных от первичной опухоли. Высокая частота мутаций гена фон Гиппеля-Линдау (VHL), выявленная в метастазах ПКР [2, 3], подтверждает гипотезу о сохранении высокой значимости сигнальных путей, регулируемых гипоксия-индуцированными факторами (HIF), активированными инактивацией VHL, при диссеминации опухолевого процесса. В доступной нам литературе мы не обнаружили исследований, направленных на оценку экспрессии HIF-зависимых белков в метастазах рака почки.

Целью нашего исследования являлось изучение экспрессии и прогностической значимости ростовых факторов (фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и фактора роста фибробластов 2 типа (FGF-2) и их рецепторов VEGFR1-3; FGFR1,2; а также рецепторов тромбоцитарного фактора роста PDGFR α , PDGFR β на клетках парных образцов первичной опухоли и метастазов в надпочечники у больных ПКР.

Материалы и методы

Характеристика больных раком почки

В исследование включен 21 больной ПКР pT1b-T4N0/+M0/+. Медиана возраста составила 57,0 (43–79) лет, соотношение мужчин и женщин — 2,5:1. У большинства больных имели место односторонние опухоли почек — 19 (90,5%), однако у 2 (9,5%) пациентов было выявлено двухстороннее поражение. Медиана диаметра наибольшей опухоли почечной паренхимы составила 8 (3–17) см. У всех пациентов были диагностированы метастазы в надпочечники (ипсилатеральный — 16 (76,2%), контралатеральный — 2 (9,5%), двухсторонние — 3 (14,3%)). В 12 (57,1%) случаях отмечена опухолевая венозная инвазия. У 6 (28,6%) больных на момент операции имелись другие отдаленные метастазы: в легкие — 4 (19,0%), в кости — 2 (9,5%). Солитарные метастатические очаги диагностированы в 15 (71,4%), множественные — в 6 (28,6%) наблюдениях. Метастазы только в надпочечник имели место у 15 (71,4%), метастатическое поражение более чем одного органа — у 6 (28,6%) пациентов.

Всем больным была выполнена нефрэктомия, адреналэктомия с расширенной забрюшинной лимфодиссекцией. Ипсилатеральный надпочечник с опухолью удален в 16 (76,2%) случаях, контралатеральный у 2 (9,5%) больных, двухсторонняя адреналэктомия произведена в 2 (9,5%) случаях. В 12 (57,1%) наблюдениях объем операции также включал тромбэктомию. Двум (9,5%) пациентам удаляли опухолевые очаги других локализаций: резекция контралатеральной почки выполнена 1 (1,5%), удаление костного метастаза — 1 (1,5%) больному. Хирургическое лечение было радикальным в 15 (71,4%) наблюдениях и имело циторедуктивный характер в 6 (28,6%) случаях.

Гистологически во всех удаленных образцах первичной опухоли верифицирован ПКР, при этом в 20 (95,2%) случаях был выявлен светлоклеточный вариант опухоли. В 1 (4,8%) препарате был обнаружен папиллярный ПКР 1 типа. Степень анаплазии (G) расценена как G2 — у 9 (42,9%), G3 — у 10 (47,6%), G4 — у 2 (9,5%) пациентов. Категория pT1-T2 имела место в 6 (28,6%), pT3-T4 — в 15 (71,4%) наблюдениях. Опухолевая инвазия паранефральной клетчатки определялась в 9 (42,9%) препаратах. Во всех образцах, полученных во время тромбэктомии, тромботические массы имели строение, аналогичное опухоли почки. Метастазы в удаленных забрюшинных лимфоузлах были диагностированы в 2 (9,5%) наблюдениях, при этом у обоих больных имело место поражение более одного лимфоузла. Гистологическое исследование подтвердило, что все удаленные опухоли других локализаций имели строение ПКР и являлись метастазами первичной опухоли, локализовавшейся в удаленной почке.

Пациенты, подвергнутые радикальному хирургическому вмешательству, находились под динамическим наблюдением. После циторедуктивных операций все 6 больных получали антиангиогенную таргетную терапию.

Методика иммуногистохимического исследования

Для исследования использовали проспективно набранные парные операционные образцы ткани опухоли почки и метастаза в надпочечник. Во всех случаях выполнялось рутинное морфологическое исследование. Экспрессия ростовых факторов VEGFA и FGF2, а также рецепторов VEGFR1-3; PDGFR α,β ; FGFR1,2 изучалась в ткани ПКР путем иммуногистохимического исследования с использованием антител к исследуемым рецепторам и ростовым факторам и набора для иммуногистохимического окрашивания REAL™ EnVision™ (Dako). Экспрессию биомаркеров оценивали полуколичественным методом определения интенсивности окрашивания (0, 1+, 2+ и 3+) и подсчетом относительного количества окрашенных клеток, выражен-

ного в процентах (0–100%). Значение уровня экспрессии по иммуногистохимической шкале (H-score (HS)) рассчитывалось путем умножения процента окрашенных клеток на показатель интенсивности окрашивания [4].

Методы статистической обработки данных

Все данные пациентов были внесены в базу данных на основе электронных таблиц Microsoft Excel с помощью специально разработанного кодификатора. Анализ данных осуществлялся с применением блока статистических программ SPSS Statistics 19. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров применялся точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r) и проводили оценку его значимости; корреляцию считали значимой при ее уровне, составляющем $< 0,01$. Для оценки точности прогнозирования события в зависимости от значений анализируемых факторов строили ROC-кривые. Продолжительность жизни рассчитывали от даты хирургического вмешательства до последнего дня наблюдения или смерти, продолжительность жизни без рецидива — от даты радикального хирургического вмешательства до даты регистрации рецидива, продолжительность жизни без прогрессирования — от даты циторедуктивного хирургического вмешательства до даты регистрации прогрессирования рака почки. Выживаемость оценивали по методу Kaplan-Meier, различия выживаемости определяли с помощью log-rank теста.

Результаты

В цитоплазме и на мембране клеток метастазов рака почки экспрессировались ростовые факторы VEGFA и FGF2, а также рецепторы тирозинкиназы VEGFR1-3; PDGFR α,β ; FGFR1,2. Однако уровень экспрессии ростовых факторов VEGFA и FGF2 оказался значимо ниже в клетках метастатических очагов (в надпочечниках), чем в клетках первичной опухоли ($p < 0,05$ для всех). Также обращает на себя внимание более низкая экспрессия рецепторов тирозинкиназ в метастатических узлах (в надпочечниках), чем в первичной опухоли почки; разница результатов достигла статистической значимости для VEGFR1 ($p = 0,001$) и имела тенденцию к достоверности для VEGFR3 (0,064); для остальных рецепторов различия не являлись значимыми ($p > 0,05$) (табл. 1).

Проведен корреляционный анализ возможной взаимосвязи уровней экспрессии ростовых факторов и рецепторов тирозинкиназ в клетках опухоли и метастазов в надпочечники с характеристиками опухолевого процесса (степень анаплазии, размер первичной опухоли, наличие и протяженность опухолевого венозного тромба, вращание опухоли почки в паранефрий, категории pT, pN, наличие метастазов за пределами надпочечника). Отмечено, что низкая степень дифференцировки и значительная распространенность рака

Таблица 1. Экспрессия ростовых факторов и рецепторов тирозинкиназ в клетках первичной опухоли и метастазов у больных раком почки

Ростовые факторы и рецепторные тирозинкиназы	Экспрессия, средняя \pm σ , HS		Значимость 2-сторонняя
	Клетки опухоли почки	Клетки метастаза опухоли в надпочечник	
VEGF	66,9 \pm 12,0	19,1 \pm 5,7	0,001
FGF2	67,6 \pm 6,0	41,4 \pm 7,7	0,011
VEGFR-1	91,9 \pm 13,9	50,5 \pm 9,2	0,017
VEGFR-2	11,4 \pm 5,7	5,7 \pm 3,6	0,274
VEGFR-3	20,5 \pm 7,4	5,2 \pm 2,8	0,064
PDGFR-	48,1 \pm 12,8	17,1 \pm 5,4	0,032
PDGFR-	10,9 \pm 3,4	9,5 \pm 3,3	0,768
FGFR-1	11,4 \pm 2,4	9,5 \pm 3,9	0,685
FGFR-2	50,9 \pm 8,8	33,3 \pm 8,1	0,150

Таблица 2. Взаимосвязь экспрессии ростовых факторов и рецепторов тирозинкиназ в клетках первичной опухоли и метастазов в надпочечниках с характеристиками опухолевого процесса у больных раком почки

Уровень экспрессии	Корреляция Пирсона (r), 2-сторонняя значимость	Степень анаплазии G	Категория pT	Инвазия опухоли почки в паранефрий	Количество локализаций метастазов
PDGFR- α в клетках опухоли почки	r	0,290	0,463*	-0,026	-0,145
	Знч. (2-сторон)	0,202	0,035	0,911	0,532
FGF2 в клетках метастаза	r	0,455*	-0,249	0,737**	-0,149
	Знч. (2-сторон)	0,038	0,275	0,000	0,520
VEGFR-2 в клетках метастаза	r	-0,173	-0,038	0,097	0,502*
	Знч. (2-сторон)	0,454	0,871	0,676	0,020

** Корреляция значима на уровне 0.01 (2-сторон.)

* Корреляция значима на уровне 0.05 (2-сторон.)

почки ассоциируются с гиперэкспрессией ряда изучавшихся маркеров. Так, степень анаплазии опухоли коррелировала с уровнем экспрессии FGF2 в клетках метастаза ($p=0,038$), категория pT — с уровнем экспрессии PDGFR α в клетках первичной опухоли ($p=0,035$), вращение опухоли в паранефрий — с уровнем экспрессии FGF2 в клетках метастаза в надпочечник ($p<0,0001$). Наличие метастатических очагов за пределами надпочечников было прямо взаимосвязано с уровнем экспрессии VEGFR-2 в клетках метастаза ($p=0,020$). Других значимых взаимосвязей не было выявлено ($p>0,05$ для всех). В табл. 2 отражены только значимые корреляции.

Медиана наблюдения за всеми больными равна 22,0 (1-133) мес. Двухлетняя общая и специфическая выживаемость (N=21) составили 80,5% и 84,7%, медианы данных показателей равнялись 79,2 \pm 19,7 и 79,3 \pm 19,6 мес. соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости 15 радикально оперированных пациентов достигла 79,3 \pm 48,9 мес. (2-летняя — 66,7%), медиана беспрогрессивной выживаемости 6 больных, получавших первую линию противоопухолевой терапии после циторедуктивной операции, — 20,6 \pm 13,9 мес. (2-летняя — 30,0%).

Проведен анализ влияния на выживаемость степени анаплазии опухоли, категории pT, опу-

холевой инвазии в паранефрий, наличия опухолевого венозного тромба, категории pN, количества локализаций метастазов, радикальности хирургического лечения. Значимого влияния указанных факторов на выживаемость в малой выборке пациентов не выявлено.

Проведен поиск взаимосвязи рецидива рака почки после радикальной операции и смерти от рака почки после хирургического лечения с уровнями экспрессии ростовых факторов и рецепторов тирозинкиназ в клетках первичной опухоли и метастазах. Обнаружена прямая взаимосвязь между смертью от прогрессирования и экспрессией VEGFR2 в клетках метастаза ($r=0,502$; $p=0,020$). Небольшое количество наблюдений не позволило выделить пограничное значение уровня экспрессии данного маркера. Других значимых корреляций не отмечено.

Обсуждение

Рак почки характеризуется высокой склонностью к лимфогенному и гематогенному метастазированию, при этом солитарные метастазы выявляются редко, приблизительно в 10% наблюдений. В большинстве случаев диссеминация опухолевого процесса является показанием к системной противоопухолевой терапии.

Удаление метастатических очагов выполняется тщательно отобранными пациентам с солитарными метастазами или больным с симптомными метастатическими очагами в костях и центральной нервной системе. Как правило, нефрэктомия и удаление метастазов производится поэтапно, нередко — в разных клиниках. Однако пациентам с метастазами в надпочечниках чаще всего выполняется одновременная эрадикация первичной опухоли и гематогенного отсева [1]. Поэтому мы выбрали в качестве объектов для нашего исследования больных ПКР с метастазами в надпочечниках.

Нам удалось продемонстрировать, что клетки метастазов ПКР в надпочечники экспрессируют ростовые факторы VEGFA и FGF2, а также рецепторные тирозинкиназы VEGFR1-3; PDGFR α , β ; FGFR1-2. По нашим данным, клетки метастатических очагов имеют меньший уровень экспрессии VEGFA и FGF2, а также VEGFR1 и VEGFR3 по сравнению с первичной опухолью почки. Интересно, что в работах Tsimafeueu I. et al. (2011), изучавших экспрессию FGFR1, также отмечена меньшая частота окрашивания клеток метастазов в лимфоузлах по сравнению с первичной опухолью (98% и 82,5% соответственно) [5,24]. Гетерогенность в экспрессии ростовых факторов и рецепторов тирозинкиназы может приводить к различиям в потенциале скорости роста и метастазирования. Так, метастазы в надпочечник, как, например, и метастазы в кости, реже вторично метастазируют по сравнению с метастазами в других органах, а также имеют меньшую скорость роста, что подтверждается наблюдениями в клинике.

Не исключено, что различия в активации HIF-зависимых сигнальных путей являются причиной более высокой частоты объективных ответов на антиангиогенную терапию со стороны метастазов, чем первичных опухолей. Возможно, избыточное количество молекул-мишеней в клетках опухоли почки, позволяет избегать действия ингибиторов рецепторных тирозинкиназ в то время, как переносимые дозы антиангиогенных препаратов способны блокировать меньшее количество рецепторов в клетках метастазов и индуцировать уменьшение опухолевых очагов [6-17].

У больных ПКР с метастазами в надпочечниках гиперэкспрессия ростовых факторов и их рецепторов опухолевыми клетками оказалась ассоциирована с неблагоприятным течением опухолевого процесса. Так, повышенная продукция PDGFR α в клетках опухоли почки коррелировала с категорией pT. В исследовании I. Sulzbacher et al. (2003), включившем образцы ткани первичной опухоли 112 больных ПКР,

гиперэкспрессия PDGFR α коррелировала со степенью анаплазии опухоли G3-4 [18]. В работе O. Tawfik et al. (2007), направленной на определение прогностической значимости ряда молекулярных маркеров при ПКР у 62 радикально оперированных пациентов, экспрессия PDGFR α не коррелировала с характеристиками опухоли, однако являлась независимым фактором риска, влияющим на общую выживаемость, наряду с костными метастазами [19].

Интересно, что гиперэкспрессия FGF2 в клетках метастаза оказалась взаимосвязана с опухолевой инвазией паранефрия и степенью анаплазии G первичной опухоли. Одним объяснением этому факту может служить сохранение метастазом специфических свойств клеток первичной опухоли; другим, более интересным, — обратная активирующая связь метастаза с первичной опухолью путем экспрессии ростовых факторов и их секреции во внеклеточное пространство. Возможно, эту гипотезу могут подтвердить ранние исследования, показавшие, что сывороточная концентрация FGF2 прямо коррелировала со стадией ПКР и наличием отдаленных метастазов [20-23].

Мы выявили, что гиперэкспрессия VEGFR2 в клетках метастаза коррелировала с метастатическим поражением более одного органа. Более того, уровень экспрессии VEGFR2 в клетках метастаза оказался прямо взаимосвязан со смертью от прогрессирования рака почки. В совокупности с предыдущими данными по экспрессии рецепторов тирозинкиназы на лимфоцитах и клетках первичной опухоли [25], на наш взгляд, этот результат может оказаться очень важным, поскольку позволяет предположить влияние оси VEGFA/VEGFR-2 на дальнейшее распространение опухолевых клеток за счет ангиогенеза в метастазе, а не только первичной опухоли у больных ПКР.

Заключение

Таким образом, клетки метастазов рака почки экспрессируют ростовые факторы VEGFA и FGF2, а также рецепторные тирозинкиназы VEGFR1-3; FGFR1, 2 и PDGFR α , β . Клетки метастатических очагов имеют меньший уровень экспрессии VEGFA и FGF2, а также VEGFR1 и VEGFR3 по сравнению с первичной опухолью почки. Гиперэкспрессия ростовых факторов и их рецепторов опухолевыми клетками была ассоциирована с неблагоприятным течением опухолевого процесса. Гиперэкспрессия PDGFR α в клетках опухоли почки коррелирует с категорией pT, повышенная продукция FGF2 в клетках метастаза — с опухолевой инвазией паранефрия и степенью анаплазии G, гиперэкспрессия

VEGFR2 в клетках метастаза — с метастатическим поражением более одного органа. Уровень экспрессии VEGFR2 в клетках метастаза прямо взаимосвязан со смертью от прогрессирования рака почки ($r=0,502$; $p=0,020$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-15-00442).

ЛИТЕРАТУРА

1. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Последовательная таргетная терапия при диссеминированном раке почки. Онкоурология. 2013;9(1):28-33.
2. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S. et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. N Engl J Med. 2012;366(10):883-892.
3. de Velasco Guillermo, Wankowicz Stephanie A., Madison Russell, et al. Targeted genomic landscape of metastases compared to primary tumours in clear cell metastatic renal cell carcinoma. British Journal of Cancer. 2018;118:1238-1242.
4. Detre S., Saccani Jotti G., Dowsett M. A "quickscore" method for immunohistochemical semiquantitation: Validation for oestrogen receptor in breast carcinomas. J Clin Pathol. 1995;48: 876-878.
5. Tsimafeyeu I., Demidov L., Stepanova E. et al. Overexpression of fibroblast growth factor receptors FGFR1 and FGFR2 in renal cell carcinoma. Scand J Urol Nephrol. 2011;45(3):190-195.
6. Amin C., Wallen E., Pruthi R. et al. Preoperative tyrosine kinase inhibition as an adjunct to debulking nephrectomy. Urology. 2008;72:864-8.
7. Jonasch E., Wood C., Matin S. et al. (2009) Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009;27: 4076-4081.
8. Rini B.I., Escudier B.J., Michaelson M.D. et al. Phase III AXIS trial for second-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Effect of prior first-line treatment duration and axitinib dose titration on axitinib efficacy. J Clin Oncol. 2012;30(Suppl. 5):354.
9. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol. 2010;28:2137-43.
10. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:125-34.
11. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet. 2007;370(9605):2103-11.
12. Tsimafeyeu I., Ludes-Meyers J., Stepanova E. et al. Targeting FGFR2 with alofanib (RPT835) shows potent activity in tumour models. Eur J Cancer. 2016;61:20-28.
13. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010;28:1061-8.
14. Tyulyandina A., Harrison D., Yin W. et al. Alofanib, an allosteric FGFR2 inhibitor, has potent effects on ovarian cancer growth in preclinical studies. Invest New Drugs. 2017;35(2):127-133.
15. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17:917-27.
16. Hutson T.E., Larkin J.M., Gold A. et al. A phase Ib clinical trial of the multitargeted kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in combination with everolimus for treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). J Clin Oncol. 2013;31(Suppl. 6):358.
17. Tsimafeyeu I., Borisov P., Abdelgafur A. et al. Phase 2 Multicenter Single-Arm Study of Second-Line Axitinib in Favorable Risk Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: FavorAx. Target Oncol. 2019;14(1):33-38.
18. Sulzbacher I., Birner P., Traxler M. et al. Expression of platelet-derived growth factor- receptor is associated with tumor progression in clear cell renal cell carcinoma. Am J Clin Pathol. 2003;120:107-112.
19. Tawfik O.W., Kramer B., Shideler B. et al. Prognostic significance of CD44, platelet-derived growth factor receptor alpha, and cyclooxygenase 2 expression in renal cell carcinoma. Arch Pathol Lab Med. 2007 Feb;131(2):261-7.
20. Fujimoto K., Ichimori Y., Yamaguchi H. et al. Basic fibroblast growth factor as a candidate tumor marker for renal cell carcinoma. Jpn J Cancer Res. 1995; 86:182-186.
21. Duensing S., Grosse J., Atzpodien J. Increased serum levels of basic fibroblast growth factor (bFGF) are associated with progressive lung metastases in advanced renal cell carcinoma patients. Anticancer Res. 1995;15:2331-2333.
22. Rasmuson T., Grankvist K., Jacobsen J. et al. Impact of serum basic fibroblast growth factor on prognosis in human renal cell carcinoma. Eur J Cancer. 2001;37(17):2199-2203.
23. Slaton J.W., Inoue K., Perrotte P. et al. Expression levels of genes that regulate metastasis and angiogenesis correlate with advanced pathological stage of renal cell carcinoma. Am J Pathol. 2001;158:735-743.
24. Tsimafeyeu I., Zaveleva E., Stepanova E., Low W. OM-RCA-01, a novel humanized monoclonal antibody targeting fibroblast growth factor receptor 1, in renal cell carcinoma model. Invest New Drugs. 2013;31(6):1436-1443.
25. Tsimafeyeu I., Volkova M., Olshanskaia A. et al. Expression of Receptor Tyrosine Kinases on Peripheral Blood Mononuclear Cells and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients with Renal Cell Carcinoma and Healthy Donors [published online ahead of print, 2020 Feb 13]. Oncology. 2020;1-7. doi:10.1159/000505373.

Поступила в редакцию 14.05.2020 г.

*M.I. Volkova¹, D.A. Khochenkov^{1,2}, I.V. Tsimafeyev³,
A.S. Olshanskaya¹, Y.A. Khochenkova¹, E.Sh. Solomko¹,
S.A. Ashuba¹, V.B. Matveev¹*

Expression of growth factors and receptor tyrosine kinases in primary tumor cells and adrenal metastases in patients with kidney cancer

¹FSBI N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology, Moscow,

²Togliatti State University, Togliatti,

³Kidney Cancer Research Bureau, Moscow

Purpose. The heterogeneity of target receptors expression may cause different responses of the primary tumor and metastases of renal cell carcinoma (RCC) on tyrosine kinase inhibitors therapy. The aim of the study was to investigate expression and prognostic value of vascular endothelial growth factor (VEGFA) and fibroblast growth factor (FGF2) and their receptors VEGFR-1–3, FGFR-1–2, as well as platelet-derived growth factor receptors (PDGFR- α , - β) on the tumor cells of paired samples of the primary tumor and metastases in patients with RCC.

Materials and methods. Immunohistochemical analysis with primary antibodies to VEGFA and FGF2 and receptor tyrosine kinases VEGFR-1-3, FGFR-1-2 and PDGFR- α , - β was performed on surgical specimens of kidney tumor and adrenal metastases from 21 patients with RCC.

Results. Cells of RCC adrenal metastases are characterized by lower expression level of VEGFA and FGF2, as well as VEGFR-1 and VEGFR-3 compared with the primary tumor. Overexpression of growth factors and their receptors by tumor cells is associated with unfavorable morphological signs of the tumor and poor prognosis in RCC patients.

Conclusions. The expression of growth factors and their tyrosine kinase receptors in the cells of the primary tumor and metastases is heterogeneous. Overexpression of the studied markers in RCC cells of any localization is associated with an unfavorable prognosis.

Key words: renal cell carcinoma, primary tumor, adrenal metastases, vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor, platelet-derived growth factor, receptor tyrosine kinases

*С.Н. Новиков, С.В. Канаев, Р.В. Новиков, Г.И. Гафтон, М.Ю. Готовчикова,
М.М. Гиришович, Ю.С. Мельник, Н.Д. Ильин, Ю.О. Мережко*

Пятилетние результаты сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы высокого риска

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель исследования: оценить эффективность и радиационную токсичность лечения рака предстательной железы (РПЖ) с помощью сочетанной лучевой терапии (СЛТ), где в качестве дополнительной дозы облучения («boost») использовалась брахитерапия источником высокой мощности дозы (БТ-ВМД).

Материалы и методы: СЛТ проведена 98 больным РПЖ группы высокого и крайне высокого риска. Дистанционный этап лечения (конформная дистанционная лучевая терапия) подразумевал подведение суммарной очаговой дозы (СОД) 46-50 Гр с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр к предстательной железе (ПЖ), семенным пузырькам и зонам регионарного лимфооттока. Использовались два режима подведения «boost» к области ПЖ и семенных пузырьков: в первой группе — две фракции по 10 Гр (81 пациент), во второй — 15 Гр (17 пациентов).

Результаты: медиана наблюдения равнялась: I группа — 57,5 месяцев, II группа — 55,2. Трех- и пятилетняя выживаемость без биохимической прогрессии в I группе — 75,4% и 69,0%, во II группе — 76,4% и 52,9%, соответственно. Аналогичные показатели независимо от схемы СЛТ в группах различного риска рецидива равнялись: высокий риск — 84,6% и 75,9%, крайне высокий риск — 69,4% и 60,7%, соответственно ($p=0,05$).

Поздних лучевых осложнений со стороны органов мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта 4-5 степени не было. Наиболее значимыми вариантами поздних нарушений явилось формирование стриктуры уретры (один пациент I группы) и постлучевого стеноза прямой кишки (один пациент II группы). Поздняя мочеполовая лучевая токсичность (П-МПЛТ) в основном была представлена изменениями, которые можно характеризовать как нарушения первой степени: в I группе от 40,6% до 53,2%, II — от 18,8% до 35,3%.

В первый год у пациентов, подвергшихся СЛТ, регистрировались нарушения, которые можно отнести к поздней прямокишечно-интестинальной (П-ПИЛТ) первой степени. Оценка динамики изменения выраженности

показателей П-ПИЛТ свидетельствовала о постепенном ее снижении на протяжении времени наблюдения.

Выводы: исследуемые режимы СЛТ показали вполне приемлемые показатели выживаемости без признаков биохимической прогрессии и лучевой токсичности при пятилетнем сроке наблюдения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, высокий риск, радиотерапия, выживаемость, лучевая токсичность

Введение

Лечение пациентов РПЖ группы высокого риска представляет собой непростую задачу. Большая локо-регионарная распространенность заболевания определяет неизбежную агрессивность хирургической техники у данной категории больных. Это ведет к существенному снижению качества жизни, в основе которого лежит повреждение важнейших функциональных структур — произвольного сфинктера, шейки мочевого пузыря и сосудисто-нервных пучков. Внедрение в клиническую практику методик робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РПЭ) привело к расширению показаний для хирургического лечения, вплоть до отдельных случаев с клинически пораженными регионарными лимфатическими узлами и олигометастазами [1]. В последние годы выполнение РПЭ при высоком (крайне высоком) риске реализуется в рамках так называемой мультимодальной терапии: РПЭ+адьювантная лучевая терапия+длительная гормональная депривационная терапия [2, 3]. Обоснованием к хирургическому вмешательству является необходимость удаления основной массы опухоли для повышения эффективности последующих консервативных методов лечения. Вместе с тем, на сегодняшний день однозначного ответа о целесообразности такого подхода нет. Опубликованные в 2017-2019 гг. [4-8] работы демонстрируют весьма интересные данные: у пациентов с наиболее неблагоприятными характеристиками опухолевого процесса (сумма Gleason 9-10) РПЭ, выполненная как в качестве единственного

метода лечения, так и в сочетании с адъювантной дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), обеспечивает в лучшем случае схожие, а зачастую даже худшие отдаленные онкологические результаты лечения по сравнению с СЛТ.

Таким образом, на сегодня альтернативой лечению РПЖ групп высокого и крайне высокого риска может быть СЛТ на фоне длительной (2-3 года) гормональной депривации. СЛТ позволяет добиться двух важных целей: проведение элективного (профилактического) облучения путей регионарного лимфооттока в пределах малого таза (дистанционный этап лечения) и обеспечение эскалации дозы в области ПЖ и семенных пузырьков до СОД, превышающей 80 Гр (брахитерапия).

Материалы и методы

В период с июля 2012 г. по сентябрь 2016 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России СЛТ проведена у 98 больных РПЖ. Пациенты были разделены на группы в соответствии с режимом подведения «boost»: две фракции БТ-ВМД по 10 Гр — 81 (82,7%) пациент (I группа) и одна в 15 Гр — 17 (17,3%) больных (II группа).

Дистанционный этап лечения (конформная ДЛТ) подразумевал подведение 46-50 Гр к ПЖ, семенным пузырькам и зонам регионарного лимфооттока в соответствии с рекомендациями RTOG (2009) [9]. Для проведения конформной ДЛТ использовался линейный ускоритель «Novalis Tx» Varian (США) с энергией тормозного излучения 6 МэВ. Фракционирование было стандартным и предполагало подведение РОД в 2 Гр пять раз в неделю. Средний интервал между дистанционным этапом лечения и БТ-ВМД составлял три недели (от двух до четырех).

БТ-ВМД выполнялась на аппарате Microselectron (¹⁹²Ir). Детальное описание методики БТ-ВМД было сделано нами ранее [10 — 12], что соответствовало стандартному протоколу GEC-ESTRO [13] и первым отечественным рекомендациям, посвященным высокомоментной брахитерапии РПЖ [14]. У всех пациентов за одну госпитализацию выполнялся 1 сеанс БТ-ВМД.

Для перевода доз, которые давались нами при БТ-ВМД, в эквивалентные дозы (equi-effective dose — EQD₂), подводимые при ДЛТ в режиме стандартного фракционирования (РОД 2 Гр), мы использовали предложенное Н.Р. Withers et al. понятие о конвертировании каждого режима в эквивалентный режим по 2 Гр за фракцию, дающий такой же биологический эффект [15]. В нашем исследовании расчеты подводимых доз посредством брахитерапии осуществлялись исходя из значения величины отношения α/β равное 1,5 Гр, вне зависимости от степени дифференцировки опухоли [16]. Значения эквивалентных доз при изучаемых режимах фракционирования СЛТ представлено в табл. 1.

Таблица 1. Значения доз при различных режимах сочетания БТ-ВМД и конформной ДЛТ

Число фракций БТ-ВМД	2	1
Подведенная доза (D) при БТ-ВМД (за фракцию), Гр	10	15
EQD ₂ (за фракцию), Гр	32,9	70,7
EQD ₂ (суммарная доза «boost»), Гр	65,7	70,7
СОД за весь курс лечения (ДЛТ+БТ-ВМД), Гр	111,7–115,7	116,7–120,7

* EQD₂ — (equi-effective dose) суммарная доза стандартного режима по 2 Гр за фракцию, которая биологически эквивалентна суммарной дозе, подведенной в другом режиме фракционирования.

Пациентам, у которых имелись клинические данные за вовлечение в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов (РЛУ), на зоны предполагаемого поражения посредством конформной ДЛТ подводилась дополнительная доза по схеме: три фракции по 4 Гр, что в пересчете на EQD₂ суммарно составляло 68,9 Гр.

Критериями включения в исследование являлись: отнесение к группам высокого или крайне высокого риска, отсутствие клинических данных за отдаленные метастазы и выраженных нарушений со стороны мочевыводящих путей (объем остаточной мочи (ОМ) менее 50 мл, индекс International Prostate Symptom System (IPSS) (WHO, 1993) менее 17 баллов, максимальная скорость мочеиспускания ((Q_{max}) ≥ 10 мл/сек). Общепризнанные опросники International Index Erectile Function (IIEF-5) [17] и Quality of Life (QoL) (WHO, 1993) применялись для оценки половой функции и качества жизни.

Распределение больных в соответствии с риском рецидива (NCCN) [18] в обеих группах было одинаковым: высокий риск и крайне высокий риск рецидива РПЖ в I и II группах составили 40,7%, 59,3% и 35,3%, 64,7%, соответственно (p=0,6). Клинические признаки поражения РЛУ (увеличение при КТ или МРТ) имели место у 32 (32,7%) из 98 пациентов: I группа — 28 (34,6%), II группа — 4 (23,5%).

Подавляющее большинство пациентов получали гормональную депривационную терапию. У 15 (18,5%) и 4 (23,5%) больных I и II групп гормональная терапия на момент начала лучевого лечения не проводилась (неоадъювантная гормональная терапия) и было рекомендовано проводить ее одновременно с облучением. Общая продолжительность гормональной терапии составляла минимально — два, максимально — три года.

Биохимический рецидив после СЛТ определяли в соответствии с рекомендациями согласительной конференции RTOG-ASTRO: повышение сывороточного уровня ПСА более 2 нг/мл относительно наименьшего полученного значения ПСА (nadire) после завершения лечения [19].

В качестве клинического рецидива рассматривались случаи прогрессирования РПЖ в области ПЖ (семенных пузырьков) — местный рецидив, в регионарных или отдаленных лимфатических узлах и костях. В качестве основного метода диагностики клинических рецидивов использовалась позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) с ⁶⁸Ga-ПСМА или ¹¹C-холин. Дополнительно, если это было необходимо, могла применяться магнитно-резонансная томография и скintiграфия, выполненная в режиме однофотонной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) (^{99m}Tc-пирфотех). Все случаи подозрения на местный рецидив в области ПЖ или семенных пузырьков в обязательном порядке подвергались гистологической верификации процесса посредством сатурационной промежуточной биопсии ПЖ.

Безопасность исследуемых режимов СЛТ оценивалась по частоте и выраженности лучевых реакций и осложнений. Анализ лучевой токсичности осуществлялся в соответствии с общепринятыми критериями RTOG/EORTC и с учетом терминологических рекомендаций СТСАЕ v 3.0. [20, 21]. Выделяли раннюю (в пределах первых трех месяцев после окончания лучевого лечения) радиационную токсичность со стороны мочевыводящих путей (Р-МПЛТ) и нижних отделов желудочно-кишечного тракта (прямой кишки) — Р-ПИЛТ, а также поздние (после девяти месяцев с момента окончания лучевого лечения) осложнения ЛТ со стороны мочевыводящих путей (П-МПЛТ) и со стороны прямой кишки (П-ПИЛТ). Отдельно рассматривались изменения выраженности эректильной дисфункции (ЭД) в различные периоды наблюдения на основании данных опросника IIEF-5 [17].

Для статистических расчетов применялось программное обеспечение STATISTICA v.12.0 фирмы Statsoft Inc., USA. При отличающихся от нормального распределения указывалась медиана (Me) и интерквартильный размах (25% и 75% процентиля) [Q25;Q75]. Основная масса показателей имела значимые отклонения от нормальности (Shapiro-Wilk's W-тест ($p < 0,05$)). Поэтому для статистических выводов были выбраны непараметрические методы исследования (Wilcoxon, Mann-Whitney и ранговый дисперсионный анализ Kruskal-Wallis). Взаимосвязь исследуемых объективных показателей с результатами проводимых исследований определялась на основании оценки корреляционного анализа (непараметрический коэффициент корреляции Спирмена). Для анализа показателей выживаемости и возникновения биохимической прогрессии РПЖ, изучения частоты возникновения рецидивов использовали метод Kaplan-Meier, log-rank тест.

Результаты

Медиана наблюдения в группах СЛТ составила: I группа — 57,5 [48,9; 66,9] (38,5-88,0) мес., II группа — 55,2 [49,1; 66,2] (41,9-68,9) мес. ($p=0,9$).

В табл. 2 представлены основные клинические показатели пациентов групп СЛТ.

Эффективность СЛТ РПЖ. За время наблюдения отмечен один случай смерти пациента от прогрессирования РПЖ (I группа) и три случая от других причин (декомпенсация сердечно-сосудистой патологии (один пациент I группы), прогрессирование первично-множественных опухолей — два пациента II группы). Общая одно-, трех- и пятилетняя выживаемость суммарно в обеих группах СЛТ составила 98,9%, 97,9% и 93,8%, соответственно. Значимых различий по данным показателям в исследуемых группах не выявлено ($p=0,08$). Однолетняя выживаемость без признаков биохимического рецидива в обеих группах СЛТ ($n=98$) составила 94,8%. Трехлетняя выживаемость без биохимической прогрессии в группах независимо от схемы СЛТ составила 74,6%, пятилетняя — 66,8%. Применительно к схеме лечения величина этого показателя через один, три и пять лет наблюдения составила: I группа — 96,2%, 75,4% и 69,0%, II группа — 88,2%, 76,4% и 52,9%, соответственно ($p=0,69$) (рис. 1).

Таблица 2. Исходная характеристика исследуемых групп СЛТ

Показатель	I группа	II группа	p
Возраст, лет	65,1±6,6 (49,0-82,0)	65,9±8,0 (53,0-76,0)	0,27
Масса тела (ИМТ), балл	28,7±4,3 (19,4-44,19)	29,3±3,9 (22,8-38,4)	0,64
IPSS, балл	10,0 [5,0;12,0] (1,0-26,0)	8,0 [7,0;10,0] (3,0-17,0)	0,52
QoL, балл	2,0 [2,0;3,0] (1,0-3,0)	2,0 [2,0;3,0] (1,0-3,0)	0,8
III EF-5, балл	10,0 [3,0;17,0] (1,0-25,0)	12,0 [1,0;22,0] (2,0-18,0)	0,9
Q _{max} , мл/сек	14,0 [12,0;17,0](9,0-38,0)	14,0 [13,0;15,0](9,0-28,0)	0,89
ООМ, см ³	15,0 [10,0;30,0](0,0-60,0)	15,0 [6,0;30,0](0,0-56,0)	0,97
Объем ПЖ, см ³	34,9 [26,1; 41,9] (10,7-73,2)	32,1 [23,9; 42,1] (14,0-81,5)	0,59
ПСА, нг/мл	33,4 [14,0; 58,0] (4,1-189,0)	19,0 [13,0; 43,0] (7,5-148,0)	0,3
Сумма Gleason, балл	7,0 [7,0;8,0] (6,0-10,0)	8,0 [7,0;8,0] (6,0-8,0)	0,8

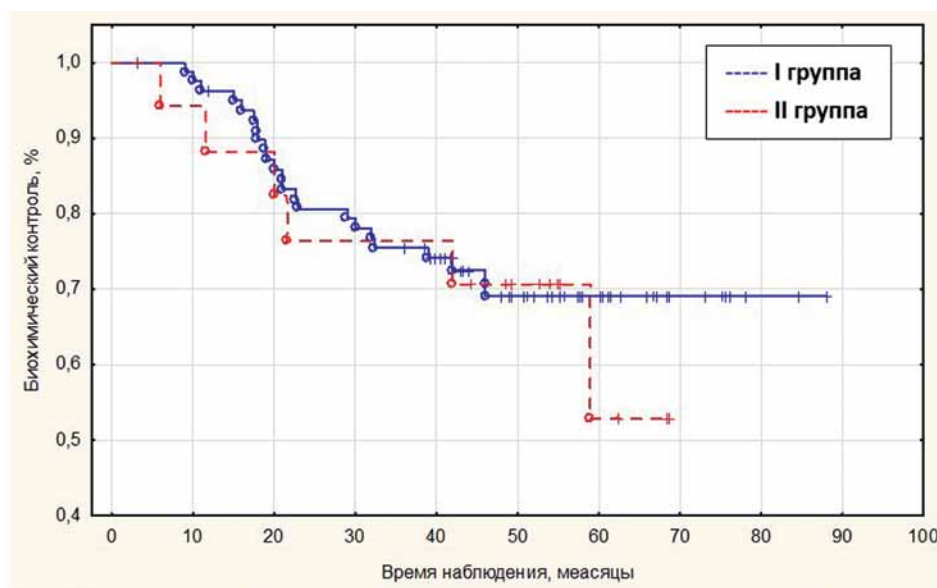


Рис. 1. Выживаемость больных РПЖ без биохимического рецидива в зависимости от режима СЛТ (по оси абсцисс — время наблюдения за пациентами (месяцы), по оси ординат — уровень биохимического контроля (%))

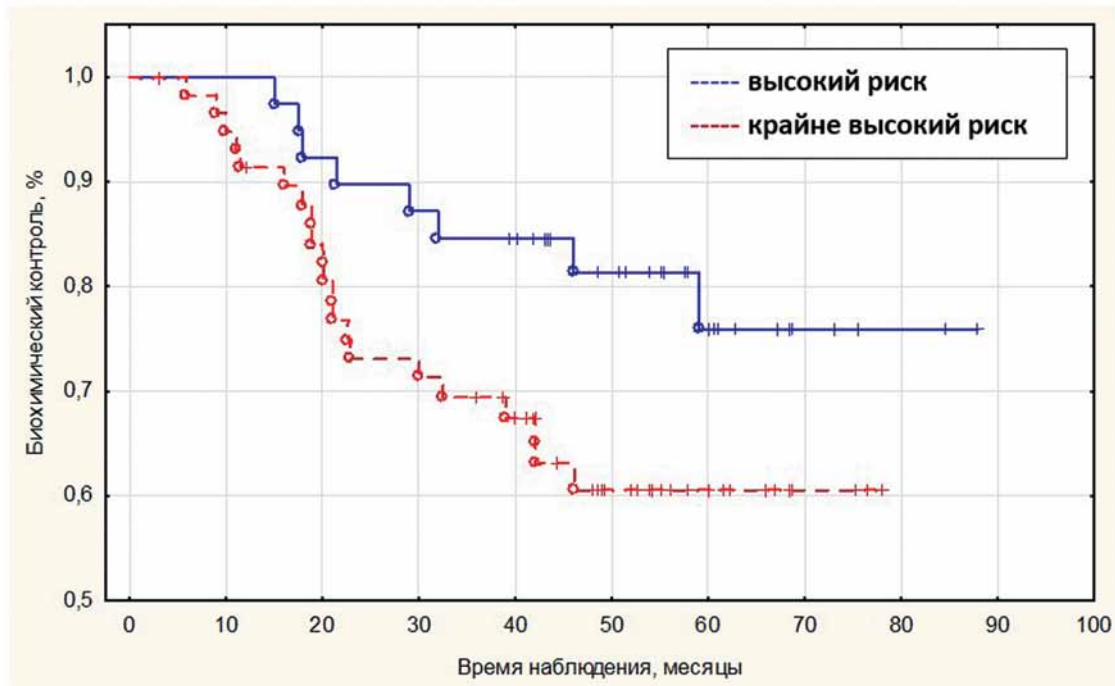


Рис. 2. Выживаемость больных РПЖ без биохимического рецидива после СЛТ в зависимости от группы риска по NCCN [17] (по оси абсцисс — время наблюдения за пациентами (месяцы), по оси ординат — уровень биохимического контроля (%))

Одно-, трех- и пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива у пациентов различной величины риска прогрессирования заболевания после лучевого лечения независимо от схемы СЛТ составила: группа высокого риска — 97,4%, 84,6% и 75,9%, крайне высокого риска — 91,3%, 69,4% и 60,7%, ($p=0,05$) (рис. 2).

За все время исследования биохимический рецидив зафиксирован у 29 (29,6%) из 98 пациентов. Из них 9 (31,0%) принадлежало к группе высокого, а 20 (69,0%) — крайне высокого риска рецидива по NCCN [17]. У 12 (41,4%) из 29 больных с рецидивами на момент начала проведения СЛТ имелись клинические признаки поражения РЛУ (увеличение более одного сантиметра в наибольшем измерении).

Дальнейшее обследование позволило выявить причину роста ПСА, соответствующего критериям рецидива, у 22 (75,9%) из 29 пациентов (5 — высокого риска, 17 — крайне высокого риска). Ни одного случая висцеральных метастазов у наблюдаемых нами пациентов зафиксировано не было.

Местный рецидив в области ПЖ отмечен у 3 (10,3%) из 29 пациентов с биохимическим рецидивом: двое из группы крайне высокого риска, получавших дополнительную лучевую нагрузку на область ПЖ в виде двух фракций БТ-ВМД по 10 Гр, один — высокого риска из II группы.

Поражение РЛУ, как возможная причина биохимической прогрессии, определено у 8 (27,6%) из 29 больных. Все эти пациенты принадлежали к группе крайне высокого риска рецидива и входили в I группу. Очевидно, что полученные

результаты не могут быть объяснены различиями режимов фракционирования «boost», определяющими характер лучевой нагрузки на ПЖ и семенные пузырьки, так как облучение путей регионарного лимфооттока в обеих группах было схожим.

Вовлечение в процесс отдаленных лимфатических узлов выявлено у 11 (37,9%) из 29 пациентов (один — высокого риска, 10 — крайне высокого риска), среди которых только два принадлежали ко II группе. Во всех случаях рецидив определен в зоне выше бифуркации аорты — парааортальных (каваловых) лимфоузлов, интактных на момент начала СЛТ.

Появление костных метастазов также зафиксировано у 11 (37,9%) (2 — высокого риска, 9 — крайне высокого риска) из 29 больных с биохимическим рецидивом: I группа — 9, II группа — 2 пациента.

Поздние лучевые осложнения со стороны нижних мочевыводящих путей

Поздние лучевые повреждения изучены (табл. 3) у большей части больных в I и II группах: в 12 мес. ($n=94$) — 77 (81,9%) и 17 (18,1%), 24 мес. ($n=91$) — 75 (82,4%) и 16 (17,6%), 36 мес. ($n=85$) — 69 (81,2%) и 16 (18,8%) соответственно.

В данной работе представлена характеристика только поздних лучевых осложнений, определяющих безопасность метода лучевого лечения в целом, оценённых через 12, 24 и 36 мес. после

окончания СЛТ. Детальный анализ показателей лучевой токсичности в более поздние сроки нами считался нецелесообразным, так как существенной динамики их изменений после 36 месяцев наблюдения не отмечалось. В период от 36 до 60 и более месяцев мы не наблюдали ни одного нового случая манифестации поздних осложнений 3 и более степени по RTOG [20]. За весь период наблюдения не было отмечено ни одного случая тяжелых осложнений 4-5 степени.

П-МПЛТ третьей степени зарегистрирована у одного (1,1%) из 94 пациентов, обследованных через 12 мес. после окончания лучевого лечения. Это наблюдение представляло собой случай формирования стриктуры уретры у больного I группы. Сужение локализовалось в простатическом отделе и клинически манифестировало прогрессирующим нарушением мочеиспускания с образованием множественных конкрементов мочевого пузыря. Данному пациенту в качестве первоначальной лечебной процедуры выполнена цистолитотомия и наложение надлобкового моче-пузырного свища. Спустя 3 мес. осуществлена трансуретральная резекция рубцовых тканей с удовлетворительными (на протяжении последующих пяти лет наблюдения) результатами.

С течением времени отмечалось снижение выраженности и частоты П-МПЛТ. П-МПЛТ в основном была представлена изменениями, которые можно было характеризовать как нарушения первой степени, то есть дизурические явления, не требующие обязательной коррекции: I группа (от 40,6% до 53,2%), II группа (от 18,8% до 35,3%). Более значимая П-МПЛТ второй степени (дизурия, требовавшая назначения медикаментозной терапии и периодическая макрогематурия) среди пациентов I группы отмечена в интервале от 11,6% до 28,6%, во II — от 6,3% до 31,2% случаев (табл. 4).

Сравнение показателей П-МПЛТ при различных схемах подведения брахитерапевтического «boost» демонстрирует отсутствие различий по данному показателю в группах через 12 мес. ($p=0,32$) и 36 мес. ($p=0,55$). К исходу второго года наблюдения выраженность осложнений в группах носила значимый характер ($p=0,04$).

Оценка статуса эректильной функции (ЭФ). Определение статуса ЭФ свидетельствуют об отсутствии значимых изменений уровня ее сохранности после СЛТ при сравнении в зависимости от применяемой схемы лечения независимо от сроков наблюдения (табл. 4).

Таблица 3. Поздняя мочеполовая лучевая токсичность через 12, 24 и 36 мес. после СЛТ

П-МПЛТ (RTOG/СТСА 1995/2009)	12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
	I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
отсутствует	13	16,9	6	35,3	24	32,0	8	50,0	33	47,8	10	62,5
1 степени	41	53,2	6	35,3	39	52,0	3	18,8	28	40,6	5	31,2
2 степени	22	28,6	5	29,4	12	16,0	5	31,2	8	11,6	1	6,3
3 степени	1	1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего	77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100

Таблица 4. Медианы ИИФ-5 через 12, 24 и 36 мес. после СЛТ

Время контроля	Значения ИИФ-5, балл		p
	I группа	II группа	
до лечения	10,0 [3,0; 17,0] (1,0-25,0)	12,0 [1,0; 18,0] (1,0-22,0)	0,91
3 месяца	5,0 [1,0; 11,0] (1,0-20,0)	4,0 [1,0; 11,0] (1,0-17,0)	0,53
12 месяцев	5,0 [1,0; 11,0] (1,0-20,0)	4,0 [1,0; 11,0] (1,0-15,0)	0,44
24 месяцев	5,0 [1,0; 10,0] (1,0-19,0)	4,0 [1,0; 11,0] (1,0-13,0)	0,46
36 месяцев	5,0 [2,0; 9,0] (1,0-19,0)	4,0 [1,0; 9,0] (1,0-13,0)	0,45

Таблица 5. ИИФ-5 через 12, 24 и 36 мес. после СЛТ

ИИФ-5, балл	12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
	I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ЭД отсутствует	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ЭД легкой степени	10	12,9	-	-	6	8,0	-	-	5	7,2	-	-
умеренная ЭД	10	12,9	5	29,4	9	12,0	5	31,2	8	11,6	3	18,8
выраженная ЭД	26	33,9	3	17,7	28	37,3	2	12,5	26	37,7	4	25
отсутствие ЭФ	31	40,3	9	52,9	32	42,7	9	56,3	30	43,5	9	56,2
Всего	77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100

Таблица 6. Поздняя прямокишечно-интестинальная лучевая токсичность через 12, 24 и 36 мес. после СЛТ

П-ПИЛТ (RTOG/CTCAE 1995/2009)	12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
	I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
отсутствует	29	37,7	7	41,1	43	57,3	10	62,5	51	73,9	12	75,0
1 степени	39	50,6	9	52,9	26	34,7	4	25,0	15	21,7	3	18,8
2 степени	9	11,7	1	5,9	6	8,0	1	6,25	3	4,4	1	6,2
3 степени	-	-	-	-	-	-	1	6,25	-	-	-	-
Всего	77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100

Распределение пациентов в зависимости от величины показателя ПЕФ-5 демонстрирует постепенное снижение сохранности ЭФ с течением времени: в I группе число больных, имеющих ЭД легкой и умеренной степени (11-25 баллов), через 12 мес. суммарно составило 25,8%, через 24 мес. — 20,0% и 36 мес. — 18,8%; во II группе — 29,4%, 31,2% и 18,8% соответственно (табл. 5).

В целом, можно сделать вывод о том, что комбинированное лечение РПЖ групп высокого и крайне высокого риска рецидива, включающее в себя СЛТ и гормональную депривацию, приводит к существенному снижению уровня ЭФ, независимо от схемы подведения «boost».

Поздние лучевые осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта

Наиболее часто (более половины) в первый год после окончания лечения у пациентов исследуемых групп СЛТ регистрировались нарушения, которые можно отнести к П-ПИЛТ первой степени: I группа — 50,6%, II группа — 52,9% (табл. 6). Умеренная лучевая токсичность второй степени отмечена в 11,7% и 5,9% наблюдений соответственно. К их числу были отнесены случаи умеренного кровотечения из прямой кишки и обильного отделения слизи при дефекации.

К выраженной (≥ 3 степени) П-ПИЛТ был отнесен один пациент II группы, у которого на втором году после лучевого лечения сформировалось субкомпенсированное рубцовое сужение прямой кишки, диагностированное при ректороманоскопии. Важно отметить, что данный случай можно с некоторой степенью условности отнести к категории П-МПЛТ, так как сформировавшееся сужение не требовало хирургической коррекции.

Изучение динамики изменения выраженности показателей П-ПИЛТ свидетельствует о постепенном ее снижении на протяжении времени наблюдения. Так, показатель П-ПИЛТ второй степени через 24 мес. после СЛТ в I группе составил 8,0%, во II — 6,25%, а через 36 мес. — 4,4% и 6,2% соответственно (табл. 6). Значимых

различий по выраженности П-ПИЛТ в периоды наблюдений через 12, 24 и 36 мес. в исследуемых группах не выявлено ($p=0,77$, $p=0,1$, $p=0,45$ соответственно).

Обсуждение

Термин «сочетанная» ЛТ подразумевает использование нескольких методик облучения у одного и того же больного, в то время как добавление гормональной депривационной терапии характеризует «комбинированность» лечебного протокола. Применение СЛТ РПЖ основано на двух идеях: необходимость одновременно облучать зоны регионарного лимфооттока с лечебной (сN1) или профилактической (вероятные микрометастазы) целью, а также обеспечение максимальной эскалации дозы в области ПЖ. Возможно применение сочетанного лучевого лечения при изолированном облучении простаты [13]. Такой подход обосновывается преимуществами в преодолении радиорезистентности аденокарциномы простаты за счет феномена реоксигенации, который в большей степени реализуется при сочетании стандартного фракционирования и брахитерапии [22]. В своей клинической практике мы используем СЛТ с обязательным облучением зон РЛУ. В радиационной онкологии рекомендовано профилактическое облучение внутритазовых путей лимфооттока в СОД 44-50 Гр при отсутствии клинических данных, свидетельствующих о вовлеченности их в опухолевый процесс и рассчитанном риске превышающем 15% [23]. Фактически в эту категорию попадают все пациенты групп высокого и крайне высокого риска.

Принцип эскалации дозы на область ПЖ может быть реализован посредством различных вариантов лучевой терапии: стереотаксической, низкоэнергетической брахитерапии и БТ-ВМД. Учитывая преимущества внутритканевой лучевой терапии источником высокой мощности дозы, наиболее адекватным и распространенным является сочетание ДЛТ и высокоэнергетической брахитерапии [24].

СЛТ обеспечивает высокий уровень контроля над опухолевым процессом по сравнению с альтернативными лучевыми методами, даже при условии достижения в них значительного повышения дозы. Анализ результатов СЛТ и ДЛТ с эскалацией дозы до 86,4 Гр представлен D. Spratt et al. [25]. В исследование вошло 870 больных РПЖ группы промежуточного риска, которым проводилась модулированная по интенсивности ДЛТ в СОД 86,4 Гр и СЛТ в виде модулированной по интенсивности ДЛТ в СОД 50,4 Гр и последующей брахитерапии. Медиана наблюдения составила 5,3 года. Оба показателя выживаемости — отсутствие биохимической прогрессии и появление отдаленных метастазов были значительно выше в группе СЛТ: 92% против 81% и 97% против 93%, соответственно ($p < 0,05$).

G. Morton et al. [26] проанализировали результаты 22 исследований, посвященных СЛТ РПЖ (около пяти тысяч пациентов с медианой наблюдения не менее 10 лет). Во всех случаях в качестве «boost» применялась БТ-ВМД. Средние показатели выживаемости без признаков биохимического рецидива составили 95%, 91% и 82% в группах низкого, промежуточного и высокого риска, соответственно.

A.L. Liss et al. сообщили о преимуществах СЛТ в группе пациентов, имеющих паттерн суммы Gleason 5, как один из наиболее значимых неблагоприятных факторов прогноза [27]. Было установлено, что 5-летняя выживаемость без признаков биохимической прогрессии и общая выживаемость составили 89% и 88% по сравнению с 67% и 65% при ДЛТ без брахитерапии, соответственно. A. Kishan et al. выполнили ретроспективное изучение исходов лечения 487 пациентов РПЖ с суммой Gleason 9-10: 230 больных — конформная ДЛТ, 87 — СЛТ и 170 — РПЭ [4]. Медиана длительности наблюдения составила 4,6 лет. Наиболее часто спасительное лечение требовалось после радикальной простатэктомии — в 49% (местное) и 30,1% (системное), после ДЛТ — 0,9% и 19,7%, СЛТ — 1,2% и 16,1% соответственно ($p < 0,001$). Показатели 5- и 10-летней выживаемости без появления отдаленных метастазов были существенно выше при СЛТ (94,6% и 89,8%), в то время как после ДЛТ и простатэктомии эти показатели составили 78,7% и 66,7% ($p = 0,0005$) и 79,1% и 61,5% ($p < 0,001$) соответственно.

На данный момент опубликованы результаты трех проспективных исследований III фазы, посвященных сравнению СЛТ и конформной ДЛТ РПЖ [28 — 30]. Во всех исследованиях продемонстрировано превосходство СЛТ над ДЛТ. В самом большом исследовании ASCENDE-RT

398 пациентов (276 группы высокого риска) были рандомизированы в две группы: первые получали ДЛТ в СОД 78 Гр, вторые — СЛТ (46 Гр на область малого таза + низкоэнергетическая брахитерапия (125I) в качестве boost) [29]. Оценивалась выживаемость без биохимической прогрессии по двум критериям рецидива — хирургическому (ПСА $> 0,2$ нг/мл) и радиотерапевтическому (минимальное значение ПСА после лечения + 2 нг/мл). В соответствии с хирургическим критерием биохимического рецидива после девяти лет наблюдения преимущество СЛТ составило 51% (82,2% против 31,5%; $p < 0,0001$). У 276 пациентов группы высокого риска при той же длительности наблюдения разница в показателях выживаемости на основе радиотерапевтического критерия составила 20% в пользу СЛТ: 78% против 58% ($p = 0,05$).

В нашем исследовании показатели одно-, трех- и пятилетней выживаемости без признаков биохимического рецидива у пациентов различных групп риска после лучевого лечения независимо от схемы СЛТ составила: группа высокого риска — 97,4%, 84,6% и 75,9%, крайне высокого риска — 91,3%, 69,4% и 60,7%. Анализ сроков фиксации биохимического рецидива выявил, что подавляющее число случаев роста ПСА — 24 (82,8%) из 29 отмечено в первые 3 года после СЛТ (первый год — шесть, второй — 14, третий — четыре) и только у 5 (17,2%) человек в более поздние сроки. Вероятным объяснением этому феномену может служить большая вероятность субклинического распространения процесса за локорегионарные границы, которая манифестирует достаточно ранним рецидивом. При этом высокие (более 100 Гр в эквиваленте) дозы, подводимые к облучаемым объемам, обеспечивают достаточный уровень локального контроля при условии соответствия топографии всех опухолевых очагов полям радиационного воздействия.

Частота и выраженность лучевых осложнений — второй важнейший показатель оценки метода лучевого лечения помимо его эффективности. Облучение достаточно больших объемов при СЛТ РПЖ естественно повышает риск осложнений со стороны органов малого таза и брюшной полости. Достижение приемлемого компромисса между безопасностью и высоким уровнем контроля над заболеванием в случае СЛТ возможно за счет применения современных методик ДЛТ — модулированной по интенсивности (IMRT) с обязательным визуальным контролем (IGRT). Так, N. Tharmalingam et al. [22] осуществили сравнение двух вариантов СЛТ: в первом случае облучалась простата и семенные пузырьки посредством сочетания IMRT (ПОД 2,5 Гр, СОД 37,5 Гр) и БТ-ВМД

(одна фракция в 15 Гр), во втором — IMRT на область малого таза+простата+семенные пузырьки (РОД 2 Гр, СОД 46 Гр) и БТ-ВМД (одна фракция в 15 Гр). Показатели ранней мочеполовой и прямокишечно-интестинальной лучевой токсичности в группе, где облучался весь объем малого таза, был значимо выше: $p=0,004$ и $p=0,003$ соответственно. При оценке поздних лучевых осложнений существенных различий продемонстрировано не было и уровень выраженной токсичности (≥ 3 степени) составлял не более 1,5%. В другом исследовании R. Marshall et al. [31] представили результаты использования различных вариантов брахитерапии при лечении 2495 больных РПЖ. После завершения IMRT (СОД на простату 86,4 Гр) и СЛТ 7-летняя поздняя токсичность со стороны прямой кишки 2 степени составили 4,6% и 4,1% ($p=0,89$), 3 степени — 0,4% и 1,4% ($p=0,36$) соответственно. Частота поздних лучевых осложнений 3 степени со стороны мочевыводящих путей после ДЛТ и СЛТ составила 3,1% и 1,4% ($p=0,74$). Сохранность эректильной функции в наблюдаемых группах была схожей — 57,8% и 55% соответственно.

В первый год у пациентов исследуемых нами групп СЛТ регистрировались нарушения, которые можно отнести к лучевой токсичности первой степени. Оценка динамики изменения выраженности этих показателей свидетельствует о постепенном ее снижении на протяжении контрольного времени. Среди наиболее выраженных осложнений можно отметить по одному случаю формирования стриктуры уретры и постлучевого субкомпенсированного стеноза прямой кишки. Сравнительный анализ не показал значимых различий по показателям поздней мочеполовой и прямокишечно-интестинальной лучевой токсичности в исследуемых группах фракционирования брахитерапевтического «boost».

Заключение

Для больных РПЖ с высоким и крайне высоким риском использовалась конформная ДЛТ (РОД 2 Гр, СОД 46-50 Гр). У этих пациентов подведение дополнительной дозой нагрузки на ПЖ осуществлялось при помощи БТ-ВМД в виде двух фракций по 10 Гр или одной фракции в 15 Гр. Таким образом, суммарная эквивалентная доза в каждой группе больных составила: первая — от 111,7 Гр до 115,7 Гр, вторая — от 116,7 Гр до 120,7 Гр.

Уровни пятилетней выживаемости без биохимического рецидива при различных вариантах подведения «boost» были схожими, составляя в первой группе 69,0%, во второй — 52,9%.

Наиболее неблагоприятным вариантом П-МПЛТ и П-ПИЛТ независимо от режима подведения дозой нагрузки на ПЖ был процесс постлучевого рубцового сужения уретры у одного больного и рубцового стеноза прямой кишки также у одного пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tosco L., Briganti A., D'Amico A.V. et al. Systematic review of systemic therapies and therapeutic combinations with local treatments for high-risk localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2019;75:44-60. doi: 10.1038/s41585-018-0017-x.
2. Zattoni F., Morlacco A., Matrone F. et al. Multimodal treatment for high-risk locally-advanced prostate cancer following radical prostatectomy and extended lymphadenectomy. *Minerva Urol Nefrol.* 2019;71:508-15. doi: 10.23736/S0393-2249.19.03388-5.
3. Heidenreich A., Fossati N., Pfister D. et al. Cytoreductive radical prostatectomy in men with prostate cancer and skeletal metastases. *Eur Urol Oncol.* 2018;1(1):46-53. doi: 10.1016/j.euo.2018.03.002.
4. Kishan A.U., Shaikh T., Wang P.C. et al. Clinical outcomes for patients with Gleason score 9-10 prostate adenocarcinoma treated with radiotherapy or radical prostatectomy: a multiinstitutional comparative analysis. *Eur Urol.* 2017;71(5):766-773. doi: 10.1016/j.euro.2016.06.046.
5. Sandler K.A., Cook R.R., Ciezki J.P. et al. Clinical outcomes for patients with Gleason score 10 prostate adenocarcinoma: results from a multi-institutional consortium study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(4):883-888. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.03.060.
6. Kishan A.U., Cook R.R., Ciezki J.P. et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or external beam radiotherapy with brachytherapy boost and disease progression and mortality in patients with Gleason score 9-10 prostate cancer. *JAMA.* 2018;319(9):896-905. doi: 10.1001/jama.2018.0587.
7. Tilki D., Chen M.H., Wu J. et al. Surgery vs radiotherapy in the management of biopsy Gleason score 9-10 prostate cancer and the risk of mortality. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):213-220. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4836.
8. Muralidhar V., Mahal B.A., Butler S. et al. Combined external beam radiation therapy and brachytherapy versus radical prostatectomy with adjuvant radiation therapy for Gleason 9-10 prostate cancer. *J Urol.* 2019;202(5):973-978. doi: 10.1097/JU.0000000000000352.
9. Lawton C.A., Michalski J., El-Naqa I. et al. RTOG GU Radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74 (2): 383-387. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.002.
10. Новиков Р.В. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы. *Медицинский вестник МВ.* 2014;6:61-65 [Novikov R.V. High-dose brachytherapy of prostate cancer. *MIA medical bulletin.* 2014;6:61-65 (In Russ.)].
11. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В. и др. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы в режиме реального времени с использованием источника 192-Ir (особенности дозиметрического пла-

- нирования). Вопросы онкологии. 2015;61(1):130-6 [Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V. et al. High-dose brachytherapy for prostate cancer in real time using 192-IR (specifics of dosimetric planning). *Vopr Onkol.* 2015;61(1):130-6 (In Russ.)].
12. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В. и др. Клинический опыт использования брахитерапии источниками высокой мощности дозы для монотерапии больных раком предстательной железы. Вопросы онкологии. 2018;3:366-73 [Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V. et al. Clinical experience of using brachytherapy with high dose rate sources for monotherapy in prostate cancer patients *Vopr Onkol.* 2018; 3: 366-373. doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-366-373 (In Russ.)].
 13. Hoskin P., Colombo A., Henry A. et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol.* 2013; 107: 325-332. doi: 10.1016/j.radonc.2013.05.002.
 14. Новиков С.Н., Канаев С.В., Баянкин С.Н. и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокомоментной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии) Экспертное совещание, 17 ноября 2016, Москва. Экспериментальная и клиническая урология. 2017; 3:10-23 [Novikov S.N., Oshcherkov V.N., Kanaev S.V. et al. Guidelines for prostate cancer HDR-brachytherapy treatment. Expert meeting 17th November 2016, Moscow. *Clinical and experimental urology.* 2017; 3: 10-23 (In Russ.)].
 15. Withers H.R., Thames Jr H.D., Peters L.J. A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother Oncol.* 1983; 1(2): 187-191. doi: 10.1016/s0167-8140(83)80021-8.
 16. Vogelius I.R., Bentzen S.M. Dose response and fractionation sensitivity of prostate cancer after external beam radiation therapy: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(4):858-865. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.12.011.
 17. Rosen R.C., Cappelleri J.C., Smith M.D. et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1999;11(6):319-326. doi: 10.1038/sj.ijir.3900472.
 18. Mohler J., Bahnson R.R., Boston B. et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8(2):162-200. doi: 10.6004/jnccn.2010.0012.
 19. Roach M. 3rd., Hanks G., Jr. Thames H. et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65(4):965-974. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.029.
 20. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341-1346. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
 21. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 / U.S. department of health and human services National Institutes of Health National Cancer Institute (2009).
 22. Tharmalingam H., Tsang Y., Choudhury A. et al. External beam radiotherapy (EBRT) and high-dose rate (HDR) brachytherapy for intermediate and high-risk prostate cancer: the impact of EBRT volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106(3):525-533. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.09.044.
 23. Roach M., Marquez C., Yuo H.S. et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28(1):33-37. doi: 10.1016/0360-3016(94)90138-4.
 24. Zaorsky N.G., Den R.B., Doyle L.A. et al. Combining theoretical potential and advanced technology in high-dose rate brachytherapy boost therapy for prostate cancer. *Expert Rev Med Devices.* 2013;10(6):751-63. doi: 10.1586/17434440.2013.841347.
 25. Spratt D.E., Zumsteg Z.S., Ghadjar P. et al. Comparison of high-dose (86.4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2014;114(3): 360-367. doi: 10.1111/bju.12514.
 26. Morton G.C. High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: rationale and technique. *J Contemp Brachyther.* 2014;6(3):323-330. doi: 10.5114/jcb.2014.45759.
 27. Liss A.L., Abu-Isa E.I., Jawad M.S. et al. Combination therapy improves prostate cancer survival for patients with potentially lethal prostate cancer: the impact of Gleason pattern 5. *Brachytherapy.* 2015;14(4):502-510. doi: 10.1016/j.brachy.2015.02.389.
 28. Hoskin P.J., Rojas A.M., Bownes P.J. et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2012;103(2):217-222. doi: 10.1016/j.radonc.2012.01.007.
 29. Morris W.J., Tyldesley S., Rodda S. et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(2):275-285. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.026.
 30. Sathya J.R., Davis I.R., Julian J.A. et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1192-1199. doi: 10.1200/JCO.2005.06.154.
 31. Marshall R.A., Buckstein M., Stone N.N., Stock R. Treatment outcomes and morbidity following definitive brachytherapy with or without external beam radiation for the treatment of localized prostate cancer: 20-year experience at Mount Sinai Medical Center. *Urol Oncol.* 2014;32: 38. e1-7. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.03.004.

Поступила в редакцию 17.08.2020 г.

*S.N. Novikov, S.V. Kanayev, R.V. Novikov, G.I. Gafton,
M.J. Gotovchikova, M.M. Hirschovich, J.S. Melnik,
N.D. Ilyin, J.O. Merezhko*

Five-year results of combined radiation therapy for high-risk prostate cancer

Federal State Budgetary Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

The purpose of the study is to assess the effectiveness and toxicity of the treatment of prostate cancer (PCa) with combined radiation therapy (CRT), where high dose rate brachytherapy (HDR-BT) “boost”.

Materials and methods: CRT was carried out in 98 patients of high-risk and extremely high-risk PCa. External part of treatment (conformal external radiation therapy) provided total dose 46-50 Gy with a single focal dose (SFD) 2 Gy to the prostate gland (PG), seminal vesicles and regional lymphatic zones. Two regimes of “boost” to the PG and seminal vesicles were used: in the first group — two fractions of 10 Gy (81 patients), in the second — 15 Gy (17 patients).

Results: median follow-up equals: I group — 57.5 months, II group — 55.2. Three- and five-year survival without biochemical progression in group I — 75.4% and 69.0%, II group — 76.4% and 52.9%, respectively. Similar indicators regardless of the CRT regime in groups of different risk of relapse were equal: high risk — 84.6% and 75.9%, extremely high risk — 69.4% and 60.7%, respectively ($p=0.05$).

There were no late radiation genitourinary and gastrointestinal complications of 4-5 degrees. The most significant variants of late disorders were the formation of urethra stricture (one patient of the I group) and stenosis of the rectum (one patient of the II group). Late genitourinary radiation toxicity (L-GURT) was mainly represented by changes that can be characterized as 1 degree (RTOG/CTCAE): I group — from 40.6% to 53.2%, II — 18.8% to 35.3%.

Conclusions: the studied CRT regimes showed perfectly acceptable survival rates with no signs of biochemical progression and radiation toxicity during the five-year period of follow-up.

Key words: prostate cancer; high risk; radiotherapy; survival; radiation toxicity

В.И. Один, В.В. Тишко, В.В. Клименко, О.В. Щербатюк, М.В. Васильев, В.В. Тыренко

Ниволумаб-индуцированная эндокринопатия

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ) — новая группа препаратов, применяемая для лечения больных злокачественными новообразованиями, в частности их метастатических форм. Однако при применении данной группы средств существует риск развития иммуноопосредованных нежелательных явлений со стороны ряда органов и систем. Под иммуноопосредованными нежелательными явлениями понимается побочный эффект, обусловленный избыточной активацией иммунной системы с аутоиммунным поражением нормальных тканей, что, естественно, не является целью иммунотерапии. В частности, одним из таких побочных эффектов при применении ИИКТ является развитие эндокринопатий (тиреоидит, гипопаратиреоз, аденолит, сахарный диабет 1 типа). В работе представлен обзор литературы и клинический случай развития тяжелого гипотиреоза в сочетании с гипонатриемией и психозом у пациента после применения препарата ниволумаб по поводу рецидивирующего колоректального рака спустя 3 месяца после проведения иммунотерапии.

Ключевые слова: ингибиторы иммунных точек; ниволумаб; иммуноопосредованные нежелательные явления; эндокринопатии; гипотиреоз; гипонатриемия, психоз

Введение

Известны различные формы гипотиреоза. Так причиной первичного (тиреогенного) гипотиреоза является разрушение или недостаток функционально активной ткани щитовидной железы различного генеза, а центральный (гипоталамо-гипофизарный, вторичный и третичный) гипотиреоз, в свою очередь, развивается вследствие анатомических или функциональных дефектов гипоталамо-гипофизарного комплекса [1].

Основной проблемой диагностики гипотиреоза является неспецифичность его клинических симптомов; ни один из них по отдельности не позволяет с точностью поставить диагноз. На практике выделяют следующие «маски» гипотиреоза: 1) гастроэнтерологическая (запоры, желчно-каменная болезнь, хронический гепатит, дискинезия желчевыводящих путей); 2) ревмато-

логическая (полиартрит, полисиновит, прогрессирующий остеоартроз); 3) дерматологическая (алопеция, онихолиз, гиперкератоз); 4) гинекологическая (дисфункциональное маточное кровотечение, бесплодие); 5) кардиологическая (диастолическая гипертензия, дислипидемия, гидроперикард); 6) психиатрическая (депрессия, деменция) и др. [2].

Наличие гипотиреоза также может быть причиной гипонатриемии с развитием соответствующей клинической симптоматики [3]. В экспериментальных условиях показано, что пациенты с гипотиреозом имеют повышенные уровни антидиуретического гормона (АДГ) и неспособны выделять свободную воду при нагрузочных пробах, что предрасполагает к гипонатриемии. Почему эти патофизиологические нарушения вызывают гипонатриемию лишь у небольшого числа пациентов с гипотиреозом, пока не совсем ясно.

Гипонатриемия — состояние, характеризующееся снижением концентрации натрия в крови <135 ммоль/л и представляет собой наиболее часто встречающееся в клинической практике нарушение водно-электролитного баланса. Наблюдается она у 15-20% больных, госпитализированных по неотложным показаниям, и у 20% больных в критическом состоянии [4]. Развивается гипонатриемия вследствие трех основных причин, которые могут сочетаться, это разведение крови, потеря натрия и перераспределение его между внеклеточным и внутриклеточным секторами. Причинами разведения крови являются: 1) усиление секреции АДГ и 2) полидипсия. Избыточная потеря натрия развивается в следствие: 1) усиленного натрийуреза (неадекватное использование диуретиков, выделения эндогенных натрийуретических факторов, гипотиреоза, адреналовой недостаточности, синдромов Барттера и Гигельмана); 2) диареи; 3) рвоты. Выделение эндогенных дигиталис-подобных натрийуретиков (мозговая травма), гипоксия, длительное использование дигиталиса, избыточное потребление этанола являются причинами перераспределения натрия между внеклеточным и внутриклеточными секторами [4, 5].

В последние годы большое внимание в лекарственном лечении злокачественных опухолей уделяется иммунотерапии, особенно у больных

Таблица 1: Частота развития эндокринопатий при применении некоторых ИИКТ [9]

Моноклональные антитела	Эндокринопатия				
	Гипофизит (%)	Гипотиреоз (%)	Гипертиреоз (%)	Первичная недостаточность надпочечников (%)	СД1 (%)
Анти-PD-1					
Ниволумаб	0,6-1,5	9-10.8	2,7	1	0.9
Пембролизумаб	0,6-1	7-9.1	3.4-7.8	NR	0.2
Анти-PD-L1					
Авелумаб	NR	5	0,4	0,5	0,1
Атезолизумаб	0.2	2.5-4.2	0,6-1,1	0,4	0,2-0,3

с метастатическими формами болезни. Это обусловлено разработкой и регистрацией нового класса препаратов — блокаторов контрольных точек иммунного пути. Одним из таких препаратов является препарат ниволумаб. Ниволумаб — человеческое моноклональное антитело, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). PD-1 рецептор является негативным регулятором активности Т-клеток. Связывание PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, которые способны экспрессироваться клетками опухолей или иными клетками микроокружения опухолей, приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток и секреции цитокинов. Ниволумаб потенцирует иммунный ответ посредством блокады связывания PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2 [6].

Препараты ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) все чаще являются частью терапевтического арсенала как эффективная терапия для ранее неизлечимых неоплазий. Ожидается, что их использование только будет увеличиваться в ближайшем будущем, в частности, в связи с ростом числа онкологических больных. Так в 2018 г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 624 709 случаев злокачественных новообразований (285 949 и 338 760 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Прирост данного показателя по сравнению с 2017 г. составил 1,2% [7].

На настоящий момент препарат ниволумаб зарегистрирован для применения в РФ по следующим показаниям: 1) неоперабельная или метастатическая меланома у взрослых; 2) монотерапия местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого; 3) монотерапия распространенного почечно-клеточного рака; 4) монотерапия рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина; 5) монотерапия рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи; 6) монотерапия местнораспространенного неоперабельного или метастатического уротелиального рака; 7) монотерапия гепатоцеллю-

лярного рака; 8) монотерапия метастатического колоректального рака после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов [8].

В то же время воздействие на иммунные контрольные точки может привести к дисбалансу в иммунологической толерантности и вызвать бесконтрольный иммунный ответ. Это может проявляться развитием аутоиммуноподобных/воспалительных побочных реакций, которые вызывают повреждение нормальных тканей и органов, в том числе: кожи, желудочно-кишечного тракта, печени, легких, эндокринной системы и др. Такие неблагоприятные реакции называются иммуноопосредованными нежелательными явлениями. При терапии анти-PD-1/PD-L1 препаратами тяжелые иммуноопосредованные нежелательные явления развиваются у 7–12% пациентов и проявляются усталостью, сыпью, зудом, диарей, тошнотой, снижением аппетита и артралгией [8]. Более редко — со стороны следующих органов и систем: 1) кожа (витилиго, псориаз, синдром Лайелла); 2) ЖКТ (гастриты, панкреатиты, гепатиты); 3) эндокринная система (тиреоидиты, гипофизиты, надпочечниковая недостаточность, диабет) [8, 9] (табл. 1); 4) легкие (пульмониты, плевральный выпот, саркоидоз); 5) нервная система (периферическая нейропатия, асептический менингит, синдром Гийена-Барре, энцефалопатия, миелит, менинго-радикулоневрит, миастения); 6) почки (грануломатозный интерстициальный нефрит, волчанкоподобный гломерулонефрит); 7) кроветворные органы (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, панцитопения); 8) мышечно-суставная система (артриты, миопатии); 9) сердце (перикардит, кардиомиопатия); 10) офтальмопатии (увеит, конъюнктивиты, блефариты, ретиниты, хореоидиты, орбитальный миозит [8].

По мнению авторов настоящего сообщения, представляет интерес случай ниволумаб-индуцированной эндокринопатии, включающей сочетание гипотиреоза и гипонатриемии с развитием психоза.

Описание случая

Пациент В., 45 лет, обратился в клинику 30.05.2019 г. с жалобами на выраженную общую слабость, нестабильность цифр артериального давления. Постоянную гипотензивную терапию не получал, эпизодически принимал эналаприл 5 мг с положительным эффектом.

С 15.05 по 01.09.2015 г. находился в хирургической клинике на лечении по поводу первичного инфекционного эндокардита аортального клапана, было выполнено хирургическое лечение — санация камер сердца, протезирование аортального клапана двустворчатым механическим протезом в условиях искусственного кровообращения.

В апреле 2016 г. диагностирован синдром Линча, наследственный неполипозный рак, рак (умеренно дифференцированная аденокарцинома) слепой кишки рT4bN0M0, IIb стадии. В связи с этим проходил комбинированное лечение в специализированной клинике, выполнена комбинированная гемиколэктомия. В сентябре 2017 г. рецидив заболевания в области оперативного вмешательства в правой подвздошной области, в связи с чем удалено выявленное образование, устранены послеоперационные вентральные грыжи с пластикой апоневроза сетчатым имплантатом. Тогда же выполнена орхэктомия справа, в связи с развитием гангренозного орхэпидидимита. В мае 2018 г. — рецидив заболевания в наружных подвздошных лимфоузлах справа, в связи с чем проходил курс полихимиотерапии по схеме FOLFIRI. В связи с недостаточной эффективностью проводимой терапии и высоким риском рецидивов в феврале 2019 г. проводилась иммунотерапия препаратом ниволумаб в монорежиме с дальнейшей стабилизацией состояния. В апреле 2019 г. проходил плановое обследование в хирургической клинике — признаки рецидива не обнаружены.

Из анамнеза известно, что ухудшение самочувствия отмечает с начала мая, когда стала нарастать общая слабость, повысилась утомляемость. Данное состояние связывает с явлениями простуды, в связи с чем самостоятельно принимал противовирусные и антибактериальные препараты. Позже отметил появление нестабильности гемодинамики, нарастание общей слабости. 30.05.2019 г. вызвал бригаду скорой медицинской помощи, был доставлен в клинику.

При беседе с пациентом обращали на себя внимание нечёткость речи, замедленность движений, предъявляет жалобы на сонливость, головную боль. АД при измерении 110/70 мм рт.ст.

В результатах лабораторных исследований отмечались лейкопения ($3,6 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($131 \times 10^9/\text{л}$), в общем анализе мочи —

кетонурия (7,8 ммоль/л). В биохимическом анализе крови выявлено снижение мочевины и креатинина (1,5 ммоль/л и 62 мкмоль/л соответственно), общего белка (63,3 г/л), повышение уровня общего билирубина (25,9 мкмоль/л), трансаминаз (АЛТ 93 ед/л, АСТ 711,5 ед/л), ЛДГ (903,8 ед/л), гиперлипидемия (общий холестерин 6,65 ммоль/л, триглицериды 2,88 ммоль/л), гипонатриемия (98,7 ммоль/л), гипокалиемия (2,46 ммоль/л), гипохлоремия (67 ммоль/л), повышение КФК (27285,0 ед/л) и КФК-МВ (397,8 ед/л), при нормальном уровне тропонина Т и гликемии (4,6 ммоль/л). При выполнении электрокардиографии и эхокардиографии: без признаков острой кардиологической патологии. При поступлении консультирован неврологом, для исключения острого нарушения мозгового кровообращения и объёмного образования головного мозга выполнена компьютерная томография (данных за наличие внутримозговых гематом, ишемических изменений вещества головного мозга не получено). Консультация реаниматолога: состояние средней степени тяжести, обусловленное электролитными нарушениями (К — 2,46 ммоль/л, Na — 98 ммоль/л). Сознание ясное, ориентирован, речь замедленная. Гемодинамически стабилен, тенденция к гипотензии. Рекомендовано проведение коррекции электролитных нарушений. При ухудшении состояния, нарушении витальных функций продолжить лечение в условиях ОРИТ.

31.05.2019 г. выполнено УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы (структура ЩЖ неоднородная с наличием гипоехогенных участков размером от 0,1 x 0,2 см до 0,2 x 0,3 см. Объём щитовидной железы 8,22 мл. (нормированный объём щитовидной железы 6,2 мл/1,73 кв.м). Для верификации диагноза взят анализ крови на гормоны щитовидной железы. Также была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, заключение: фокусы инфильтрации лёгочной ткани по типу «матового стекла» в S1+2, S3, S4, S6 левого лёгкого, в S3, S6, S10 правого лёгкого, вероятно, воспалительного характера. Ателектаз S7 левого лёгкого. Субсегментарные ателектазы в S4, S5, S7, S10 правого лёгкого и S9, S10 левого лёгкого. Жидкость в обеих плевральных полостях. Небольшое количество жидкости в полости перикарда. Учитывая полученные данные, проводилась инфузионно-метаболическая терапия препаратами калия, натрия, магния, также были назначены гепатопротекторы, гастропротекторы и антикоагулянты.

На фоне лечения отмечалась положительная клиничко-лабораторная динамика в виде уменьшения общей слабости, утомляемости, снижения уровня КФК (до 11327,1 ед/л), КФК МВ

(до 98,1 ед/л), АЛТ (до 93,7 ед/л), АСТ (442,2 ед/л), ЛДГ (787,1 ед/л), нарастания уровня калия и натрия (на 04.05.19 К — 3,74 ммоль/л, Na — 133,4 ммоль/л).

04.06.2019 г. получены результаты исследования крови для оценки функции щитовидной железы: Т4 — 0,00 нг/мл; АТ к ТГ — 0,3 МЕ/мл. Учитывая полученные результаты, назначен L-тироксин в дозе 25 мкг/сут., преднизолон 20 мг/сут. В тот же день было отмечено резкое ухудшение самочувствия, выросла дизартрия, пациент стал тревожен, возбуждён, контакту доступен с трудом, на вопросы о местонахождении, дате и времени не отвечал, высказывал параноидные идеи, категорически отказывался от выполнения лечебных и диагностических манипуляций. Консультирован неврологом, диагностирован острый галлюцинаторно-делириозный синдром, рекомендована консультация психиатра.

После консультации дежурного психиатра с диагнозом: органическое заболевание головного мозга, транзиторный симптоматический делириозный эпизод от 04.06.2019 г., был переведён для дальнейшего лечения в отделение реанимации и интенсивной терапии клиники психиатрии. При поступлении в ОРИТ состояние тяжёлое, отмечается выраженное психоэмоциональное и двигательное возбуждение, невозможно измерить артериальное давление, взять кровь на анализ. Сделаны инъекции галоперидола и феназепам, после чего больной успокоился, заснул. С 05.06. по 10.06.2019 г. в ОРИТ клиники психиатрии проводилось лечение: инфузионно-метаболическая терапия препаратами калия, магния, натрия, назначены антигипоксанты, продолжалась терапия гормональными препаратами (тироксин, преднизолон), гастропротективная и антикоагулянтная терапия. 07.06.2019 г. консультирован эндокринологом, установлен диагноз: Аутоиммунный тиреодит. Манифестный гипотиреоз. На фоне получаемого лечения наступила стабилизация состояния, пациент контактен, ориентирован, спокоен в поведении, отмечает уменьшение общей слабости, жалобы не предъявляет. В результатах лабораторных исследований нивелированы гипонатриемия (Na от 10.06.19 — 137,5 ммоль/л) и гипокалиемия (K — 5,12 ммоль/л), отмечается снижение трансаминаз (АЛТ 74,8 ед/л, АСТ 121,6 ед/л), ЛДГ (546 ед/л), по данным от 10.06.2019 г. показатели общего анализа мочи и клинического анализа крови в пределах нормальных значений.

В связи со стабилизацией состояния в дальнейшем лечении в условиях психиатрического стационара не нуждался и для продолжения лечения 10.06.2019 г. был переведён обратно в терапевтическую клинику в удовлетворительном

состоянии. 11.06.2019 г. пациент был выписан, от дальнейшего лечения в стационарных условиях отказался.

Обсуждение

Таким образом, у представленного нами пациента спустя 12-16 недель после введения препарата ниволумаб развились нежелательные побочные явления в виде эндокринной токсичности, поражения лёгких, мышц. В связи с техническими трудностями исследование содержания в крови кортизола, АКТГ, ТТГ, альдостерона и ренина не проводилось. Согласно клинико-лабораторной картине, данным инструментальных исследований диагностическое представление о больном должно звучать следующим образом: Ниволумаб-индуцированные: эндокринопатия (тиреоидит, гипотиреоз G3, гипонатриемия), пневмонит G1, миопатия G1. Осложнения: Транзиторный симптоматический делириозный эпизод от 04.06.2019г.

В представленном случае существенно, что гипонатриемия и расстройства сознания у пациента были купированы только после начала активной гормональной терапии, включающей гормоны щитовидной железы и коры надпочечников.

Согласно данным литературы заболевания и изменения щитовидной железы (такие как гипотиреоз, тиреотоксикоз, безболезненный тиреоидит) регистрируются у 1–6% пациентов, получавших анти-CTLA-4 и –анти-PDG антитела [10]. По данным метаанализа частота неблагоприятных эндокринных событий, спровоцированных ингибиторами PD-1 / PD-L1, в том числе дисфункции щитовидной железы, особенно гипотиреоза составляет: пембролизумаб, 8,5%; ниволумаб, 8,0%; ипилимумаб, 3,8% [10]. Так же у пациентов, которые получали анти-PD-1 агенты, была обнаружена недостаточность надпочечникового происхождения, в том числе описаны случаи пациентов с гипонатриемией, связанной с первичной недостаточностью надпочечников [11].

Первыми из симптомов гипонатриемии выявляются сонливость, тошнота, рвота, психомоторное возбуждение, слабость и головные боли. По мере прогрессирования гипонатриемии к ним присоединяются галлюцинации. Острая тяжёлая гипонатриемия вызывает судороги, кому, патологические рефлексы, псевдобульбарный паралич и дыхание Чейн-Стокса, представляющие собой следствия отека головного мозга.

Существенно, что на фоне коррекции гипонатриемии полное купирование психотических симптомов и дискинезий может быть отсрочено, несмотря на осторожную коррекцию уровня натрия в сыворотке крови, более того, состояние может даже ухудшиться на фоне лечения.



Рис. 1. Динамика изменения психического статуса на фоне коррекции гипонатриемии (адаптировано по [12])

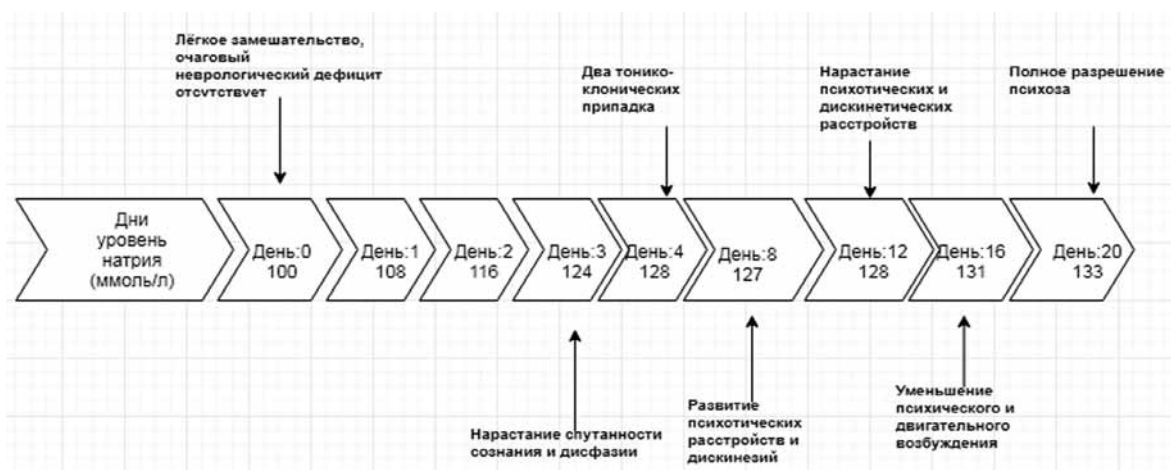


Рис. 2. Динамика изменения психического статуса на фоне коррекции гипонатриемии у пациента В

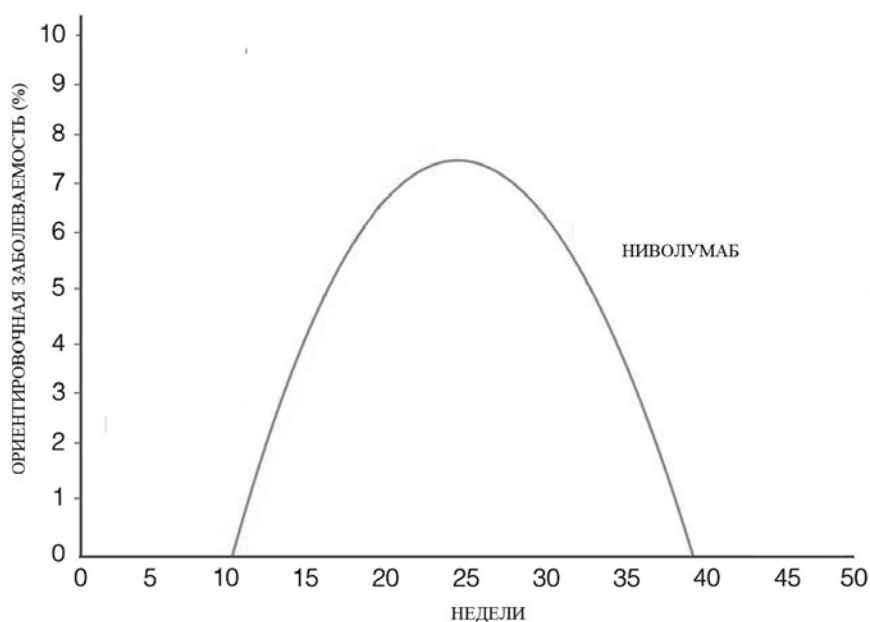


Рис. 3. Частота развития со временем иммуноопосредованных нежелательных явлений при лечении ниволумабом [13]

Так в зарубежной литературе описан следующий клинический случай: 65-летняя женщина была госпитализирована в отделение неотложной помощи с 48-часовой историей общей слабости и замешательства. При осмотре у нее отмечалась небольшая дизартрия, без признаков другой очаговой неврологической симптоматики. В анализах крови при поступлении обращала на себя внимание глубокая гипонатриемия (уровень натрия в сыворотке крови 100 ммоль / л) при поступлении, остальные метаболические параметры находились в пределах нормы. Несмотря на постепенную коррекцию уровня натрия до 130 ммоль/л, на 8-12 день лечения состояние пациентки резко ухудшилось, наблюдалось развитие психотического состояния, выросла дисфагия, пациентка стала с трудом доступна контакту, дезориентирована, апатична. После продолжения терапии по коррекции электролитных нарушений на 20-й день неврологическая симптоматика купирована, состояние стабилизировано [12] (рис. 1).

Развитие психотического состояния в данном случае авторы объясняют развитием осмотической демиелинизации в связи со слишком быстрой коррекцией низкого уровня натрия крови. У нашего пациента наблюдалась схожая динамика изменения психоневрологических симптомов на фоне коррекции гипонатриемии у пациента (рис. 2).

Данное наблюдение показывает, что в современных условиях в сложных клинических случаях требуется более тщательный сбор лекарственного анамнеза, так как в арсенале врачей появилась новая группа лекарственных препаратов, в частности ИИКТ, способная вызывать тяжёлые системные отсроченные осложнения. Так при приёме ниволумаба отсроченные нежелательные явления развиваются с 10 по 40 неделю, с максимальным проявлением на 25-30 неделях от момента применения препарата [13] (рис. 3).

Эндокринопатии при иммунотерапии ИИКТ представляют собой уникальную клиническую проблему для неэндокринологов, которые сталкиваются с возможностью развития как центральной, так и первичной эндокринной дисфункции у пациентов, получающих препараты данной группы. В связи с этим Американское общество клинической онкологии (ASCO) в 2018 г. разработало рекомендации по управлению побочными эффектами, связанными с иммунитетом, у пациентов, получавших терапию ингибиторами иммунных контрольных точек. Так в рамках рутинного клинического мониторинга или для верификации диагноза у пациентов с симптоматикой рекомендовано исследование крови на ТТГ и FT4 каждые

4-6 недель. Так при выявлении уровня ТТГ < 10 мМЕ/л рекомендовано продолжить приём ИИКТ, с тщательным наблюдением и мониторингом ТТГ, Т4, Т3. При наличии симптоматики и уровне ТТГ >10 мМЕ/мл, следует ограничить приём препаратов ИИКТ, консультироваться с эндокринологом, также данное состояние требует назначения гормонзаместительной терапии. Следует проводить мониторинг ТТГ каждые 6-8 недель для успешного титрования получаемой дозы гормона. Оценку уровня Т4 можно использовать для контроля в краткосрочном периоде для обеспечения адекватной терапии у пациентов с выраженным гипотиреозом, у которых этот уровень был изначально низким. Также может быть назначена инфузионная гормонзаместительная терапия при наличии признаков микседемы. При наличии тиреотоксикоза, необходимо выполнить исследование крови на АТ к рецепторам ТТГ, проводить терапию β-блокаторами, в тяжёлых случаях необходимо госпитализировать пациента и провести терапию ГКС (преднизолон 1-2 мг/кг/сут) и тирозолом. С целью контроля функции надпочечников также рекомендуется определение в крови содержания АКТГ, кортизола, электролитов, показателей углеводного обмена [14].

Заключение

Таким образом, следует отметить, что пациенты и лица, ухаживающие за больными, должны получать своевременную и новейшую информацию об иммунотерапии, в частности, ниволумабом, её механизме действия и характере возможных осложнений до начала терапии, а также в течение всего периода лечения. Учитывая всю сложность диагностики, пациент должен быть предупрежден о необходимости сообщать лечащему врачу о возникновении любых новых симптомов. А врачу, в свою очередь, рекомендуется руководствоваться при назначении этого класса препаратов соответствующими рекомендациями [14]. Только своевременная диагностика и раннее лечение могут предотвратить развитие тяжелых иммуноопосредованных нежелательных явлений.

Согласие пациента. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндокринология национальное руководство/под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М. 2013: 338-339 [In: Dedov II, Melnichenko GA, editors. Endocrinology. National guidelines. Moscow; 2011:338–339 (In Russ.)].
2. Фадеев В.В. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза, лекции для врачей общей практики. Журнал «Земский Врач». 2010; 2: 13-16 [Fadeev V.V. Current approach to diagnosis and treatment of hypothyroidism. Journal "Zemsky vrach". 2010;2:13-16 (in Russ.)].
3. Liamis G., Filippatos T.D., Lontos A. et al. Hypothyroidism-associated hyponatremia: mechanisms, implications and treatment. European Journal of Endocrinology. Bioscientifica. 2017;176(1): R15–R20. <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-16-0493>.
4. Spasovski G., Vanholder R., Alolio B. et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrology Dialysis Transplantation [Internet]. Oxford University Press (OUP). 2014 Feb 25;29(suppl_2):i1–i39. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu040>.
5. Багров Я.Ю. Гипонатриемия: патогенез, клиника, лечение. Нефрология и диализ. 2005;7(4):418-419 [Bagrov J.Y. Hyponatremia: pathogenesis, clinical features, treatment. Nephrology and dialysis. 2005;7(4):418-419 (In Russ.)].
6. Реутова Е.В., Лактионов К.П., Бредер В.В. и др. Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов. Злокачественные опухоли. 2016;20(4):68-70 [Reutova E.V., Laktionov K.P., Breder V.V. et al. Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy. Malignant Tumours. 2016;20(4):68-70 (in Russ.)].
7. Состояние онкологической помощи населению в России в 2018 г. / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. 2019:4. [Status of cancer assistance in the population of Russia in 2018. / in. A.D. Kaprin, V.V. Starynskiy, G.V. Petrova. Moscow. 2019: 4. (In Russ.)].
8. Опдиво — официальная инструкция по применению. Регистрационный номер — ЛП004026 — 221216.
9. Cukier P., Santini F.C., Scaranti M., Hoff A.O. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. Endocrine-Related Cancer. Bioscientifica. 2017 Dec;24(12):T331–T347. <http://dx.doi.org/10.1530/erc-17-0358>.
10. de F.J., Andreescu C., Cools F. et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. Endocrine Abstracts. Bioscientifica. 2018 May 8; <http://dx.doi.org/10.1530/endoabs.56.gp211>.
11. Hellmann M.D., Rizvi N.A., Goldman J.W. et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. The Lancet Oncology. Elsevier BV. 2017 Jan;18(1):31–41. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30624-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30624-6).
12. John V., Evans P., Kalhan A. Delayed dyskinesia and prolonged psychosis in a patient presenting with profound hyponatraemia. Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports. Bioscientifica. 2017 Mar 13;2017. <http://dx.doi.org/10.1530/edm-16-0147>.
13. Gonzalez-Rodriguez E., Rodriguez-Abreu D. Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. The Oncologist. Alphamed Press. 2016 Jun 15;21(7):804–16. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0509>.
14. Brahmer J.R., Lacchetti C., Thompson J.A. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. Journal of Oncology Practice. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2018 Apr;14(4):247–9. <http://dx.doi.org/10.1200/jop.18.00005>.

Поступила в редакцию 02.07.2020 г.

*V.I. Odin, V.V. Tishko, V.V. Klimenko,
O.V. Shcherbatyuk, M.V. Vasilyev, V.V. Tyrenko*

Nivolumab-induced endocrinopathy

C. M. Kirov Military Medical Academy, Russian Defense Ministry, St. Petersburg

Inhibitors of immune control points (ICP) is a new group of drugs used to treat patients with incurable neoplasias, in particular their metastatic forms. However, there is a risk of developing immune-mediated adverse events from a number of organ systems during therapy with these drugs. Immune-mediated adverse events are understood as a side effect due to excessive activation of the immune system with autoimmune damage to normal tissues of various organs and systems, and not the main goal of immunotherapy. In particular, one of these side effects when using ICP is the development of endocrinopathies (thyroiditis, hypophysitis, adrenalitis, type 1 diabetes mellitus). We present a literature review and a clinical case of the development of hypothyroidism, hyponatremia and psychosis in a patient after nivolumab therapy for recurrent colorectal cancer 3 months after immunotherapy.

Key words: inhibitors of immune control points; nivolumab; immune-mediated adverse events; endocrinopathies; hypothyroidism; hyponatremia, psychosis

Г. Бабаева¹, Е.М. Трещалина², Е.В. Лукашева¹, С.Ш. Каршиева²,
Г.Б.Смирнова², А.Ю. Аринбасарова³, А.Г. Меденцев³

Скрининговое исследование эффективности и переносимости L-лизин- α -оксидазы из *Trichoderma cf. aureoviride* RIFAI VKM F-4268D при пероральном введении на опухолевых моделях *in vivo*

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», г. Москва,

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва,

³Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН, г. Пущино

Введение. Трансформированные клетки избирательно чувствительны к недостатку определенных аминокислот. L-Лизин- α -оксидаза (ЛО) катализирует окислительное дезаминирование L-лизина, что приводит к истощению L-лизина и образованию пероксида водорода. ЛО обладает широким спектром противоопухолевой активности в доклинических моделях, что было показано при внутривенном и внутрибрюшинном введении. Цель настоящего исследования — определение противоопухолевого действия ЛО при пероральном введении мышам под контролем переносимости в рамках скрининга.

Материалы и методы. Использовали ЛО при пероральном введении на моделях Ca755 и SW620. Оценили эффективность с помощью адекватных критериев и метода вариационной статистики и статистически значимыми различиям при $p \leq 0,05$. Результаты. На опухолевых моделях мышей и человека впервые в рамках скрининга изучена противоопухолевая активность и переносимость ЛО из *Trichoderma cf. aureoviride* Rifai VKM F-4268D (ЛО) при пероральном введении. Показано, что ЛО в суммарных дозах 6000–8000 Е/кг (дискретный режим введения) достоверно и значимо ингибирует рост мышшиной аденокарциномы молочной железы Ca755, ТРО_{max} = 80–89% ($p < 0,05$) (критерий ТРО_{max} $\geq 50\%$). Меньший, но достоверный эффект получен на п/к ксенографтах рака ободочной кишки человека SW620 в суммарной дозе 6000 Е/кг, Т/С = 75% ($p < 0,05$) (критерий ТРО $\leq 42\%$). ЛО при пероральном введении в диапазоне изученных доз не вызывала каких-либо побочных эффектов или гибели мышей от токсичности. **Заключение.** Проведенное исследование дает возможность считать ЛО

перспективной для доклинического изучения при пероральном введении.

Ключевые слова: оксидаза L-аминокислот, пероральное введение, противоопухолевая активность

Введение

По сравнению с нормальными, злокачественные клетки более чувствительны к дефициту незаменимых факторов роста, в том числе L-лизина, играющих важную роль в клеточном метаболизме. Поиск разрушающих L-лизин веществ, как потенциальных антипролиферативных агентов, привел к открытию L-лизин- α -оксидазы грибного происхождения (ЛО) (ЕС 1.4.3.14) [1, 2]. Антипролиферативный механизм ЛО связан с катализом окислительного дезаминирования L-лизина с образованием H_2O_2 , NH_3 , 2-кето-6-аминокапроата, ингибированием синтеза белка, блокированием клеточного цикла в G_1 -фазе [3, 4, 5]. В спектр чувствительных к ЛО при пероральном введении опухолевых моделей *in vivo* входят карцинома молочной железы Ca755 и лимфолейкоз P388 мышей, а также подкожные (п/к) ксенографты рака молочной железы T47D и ободочной кишки HCT116 и LS174T человека [6, 7]. Схема многократного дискретного введения фермента с удвоением первой дозы и интервалом между введениями 48 ч обеспечивает хорошую переносимость лечения без кумулятивной токсичности [8]. Способность интернализации в тонкой кишке на уровне 11% от введенной дозы открывает возможность продолжения доклинического изучения фермента при пероральном (п/о) введении [9, 10].

Цель исследования: определение противоопухолевого действия ЛО при пероральном введении мышам под контролем переносимости в рамках скрининга.

Задачи:

1. определение диапазона терапевтических доз ЛО при пероральном введении на опухолевых моделях *in vivo*;
2. оценка переносимости перорально введенной ЛО под контролем состояния, поведения и возможной гибели мышей от токсичности в диапазоне изученных доз.

Материалы и методы

Лабораторные животные. Использованы 46 мышей-самок гибридов BDF1 и 20 мышей-самок Balb/c nude массой тела 18-20 г разведения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НМИЦ). Для поддержания штаммов Ca755 взяты изогенные мыши-самки линии C57BL6j (n=4), для SW620 — иммунодефицитные мыши-самки Balb/c nude (n=2). Изогенных мышей содержали в конвенциональных условиях отделения лабораторных животных НМИЦ, иммунодефицитных мышей — в противовирусном терморегулируемом помещении со стерильной вентиляцией. Все животные получали экструдированный корм и свободный доступ к воде. В день начала опыта всех мышей взвешивали и делили на группы по 7–9 в каждой.

Опухолевые штаммы. Для скрининга с обработкой дозовых характеристик пероральной ЛО выбраны чувствительная Ca755 и сравнительной оценкой результатов по данным исторического контроля. В качестве опухоли человека выбран рак ободочной кишки, т.к. опухоли этой локализации показывали ранее чувствительность к парентеральной ЛО. Аденокарцинома молочной железы Ca755 и рак ободочной кишки SW620 получены из Банка НМИЦ и Коллекции опухолей человека. В опытах использованы 2-й и 3-й пассажи опухолей. Трансплантацию выполняли взвесью опухолевой ткани по 50 мг на мышшь, лечение начинали через 48 часов [11].

Исследуемый агент. ЛО с удельной активностью 95 Е/мг, полученная по отработанной ранее методике [2] в виде лиофилизированного порошка во флаконах по 10 мг. Непосредственно перед введением лиофилизат разводили стерильной водой для инъекций до получения стоковой концентрации 3900 Е/мл и затем *ex tempore* доводили 0,9% раствором хлорида натрия до рабочих концентраций 150 или 200 Е/мл соответственно величине разовой дозы. Инъекционный раствор ЛО вводили мышам *п/о* дискретно в диапазоне суммарных доз от 4500 до 10000 Е/кг 5-кратно на 3-и, 5-е, 7-е, 9-е и 11-е сутки после трансплантации опухоли с удвоением первой разовой дозы. Проведено 3 серии опытов с воспроизведением эффекта ЛО в суммарной дозе 6000 Е/кг. В качестве объекта сравнения использованы ретроспективные данные об эффективности парентеральной ЛО в дискретном режиме в терапевтических дозах [8].

Оценка эффективности. Для мышей с Ca755 использовали стандартный показатель ТРО≥50%, который рассчитывали в каждой группе в сроки, соответствующие окончанию лечения по формуле: $TPO = [(V_{cp} \text{ контроля} - V_{cp} \text{ опыта}) / V_{cp} \text{ контроля}] \times 100\%$. Для этого у всех мышей с помощью электронного штангенциркуля многократно измеряли опухолевые узлы с вычислением индивидуального объема ($V = a \times b \times c$) и средних объемов (V_{cp}) [11]. Для SW620 рассчитывали стандартный показатель $T/C \leq 42\%$, как соотношение V_{cp} в леченой группе к V_{cp} в группе нелеченного контроля и выражали в процентах.

Статистическая обработка. Статистический анализ данных выполняли в среде пакета IBM SPSS 21. Для сравнения групп использовали критерий t Фишера-Стьюдента, различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Описательные статистики представлены в виде среднего значения ± стандартной ошибки среднего. Размер выборки (n=7-9) достаточен, что доказано достоверным значениями при эффективной дозе.

Оценка переносимости. Проведена по состоянию, поведению, изменению массы тела и возможной гибели мышей в процессе и в течение 5-ти сут после лечения в сравнении с группой контроля.

Завершение терапевтических экспериментов. После окончания измерения опухолей мышей умерщвляли с помощью передозировки эфирного наркоза по окончании опыта с соблюдением рекомендуемых гуманных методов работы с лабораторными животными, действующих в РФ [11].

Результаты

Эффективность и переносимость ЛО при пероральном введении на Ca755

Показано, что в группе контроля без лечения измеримые опухоли развились у всех животных на 10-е сут после трансплантации. В группе ЛО в суммарной дозе 4500 Е/кг достоверное ТРО=80% ($p < 0,05$), полученное на 12-е сутки роста опухоли, т.е., сразу после окончания лечения, к 5-м суткам было меньше пороговой величины. При суммарных дозах 6000 Е/кг и 8000 Е/кг значимый и достоверный эффект получен сразу после окончания лечения, ТРО=88% и 89%, а на 5-е сутки наблюдения при большей дозе эффект был существенно ниже, ТРО=56% против 80%. Суммарная доза 10000 Е/кг не дала достоверного положительного результата, эффект был ниже минимального критерия, $TPO_{max} = 38\%$ (табл. 1, рис. 1). В процессе и после *п/о* введения ЛО в изученном диапазоне доз уменьшение массы тела к 5-м суткам после лечения

Таблица 1. Эффективность перорально введенной ЛО в диапазоне доз (дискретный режим) на Ca755

Суммарная доза, Е/кг	Разовая доза (Е/кг)		Сутки после окончания лечения/трансплантации опухоли			
	1-ая	2–5-я	Средний объем опухоли, ($V_{cp} \pm d$) мм ³		ТРО%	
			1/12	5/16	1/12	5/16**
4500	1500	750	30,2±12,8	947±320	80	41*
6000	2000	1000	17,7±8,7	245±35,5	88*	80*
8000	2675	1331,5	19,0±7,5	502±146	89*	56*
10000	3333	1666,5	92,1±66,3	998±368	38	29

Примечание: *Различие с группой контроля достоверно, $p < 0,05$. **В группе контроля на 16 сутки роста $V_{cp} \pm d = 1388 \pm 525$ мм³

не превышало 1%, других побочных эффектов или гибели мышей от токсичности не наблюдали. Таким образом, при 5-кратном п/о введении ЛО в дискретном режиме диапазон терапевтических доз составил 4500–8000 Е/кг, оптимальной была суммарная доза 6000 Е/кг.

Эффективность и переносимость ЛО при пероральном введении на SW620

Измеримые опухоли развились у всех животных к 7-м сут после трансплантации, время

удвоения опухоли <3-х дней, что характерно для агрессивных быстрорастущих опухолей. Проведенное в период с 3-х по 11-е сутки роста п/о лечение ЛО в суммарной дозе 6000 Е/кг привело к незначительному уменьшению опухоли, на 2-е сут после завершения лечения $V_{cp}=1290\pm 101$ мм³ против $V_{cp}=1371\pm 247$ мм³ в контрольной группе, однако это различие оказалось достоверным, соответственно Т/С=73% (p<0,05) (рис. 2). Переносимость лечения была удовлетворительной без побочных эффектов или гибели.

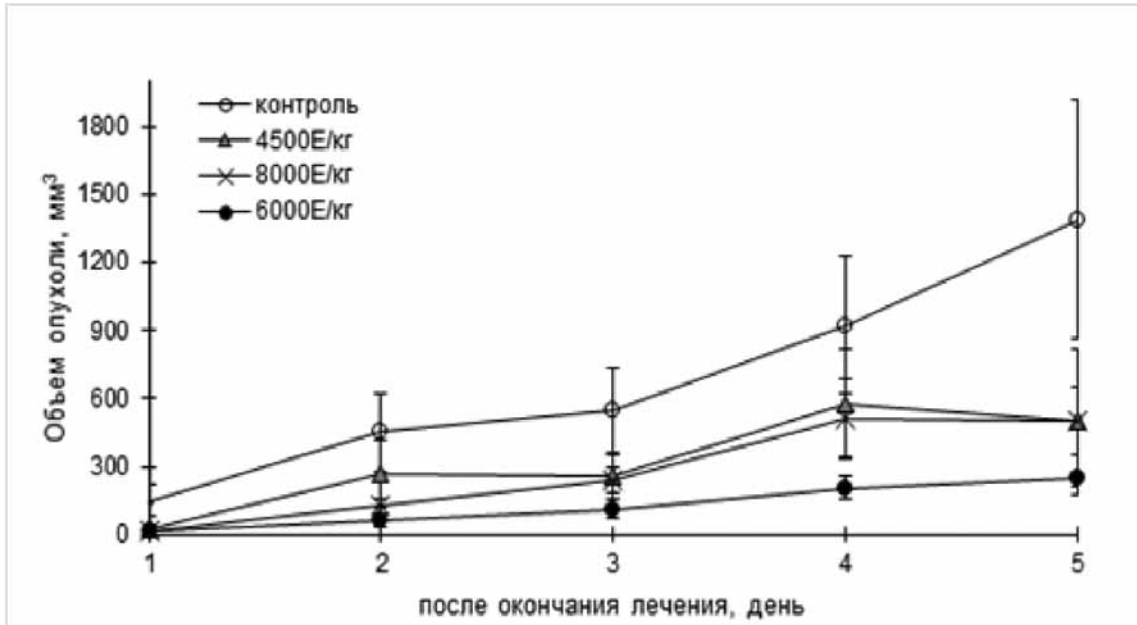


Рис. 1. Динамика роста Ca755 под действием ЛО в диапазоне доз после окончания лечения (дискретный режим). Планки погрешностей в виде стандартной ошибки средней (SE)

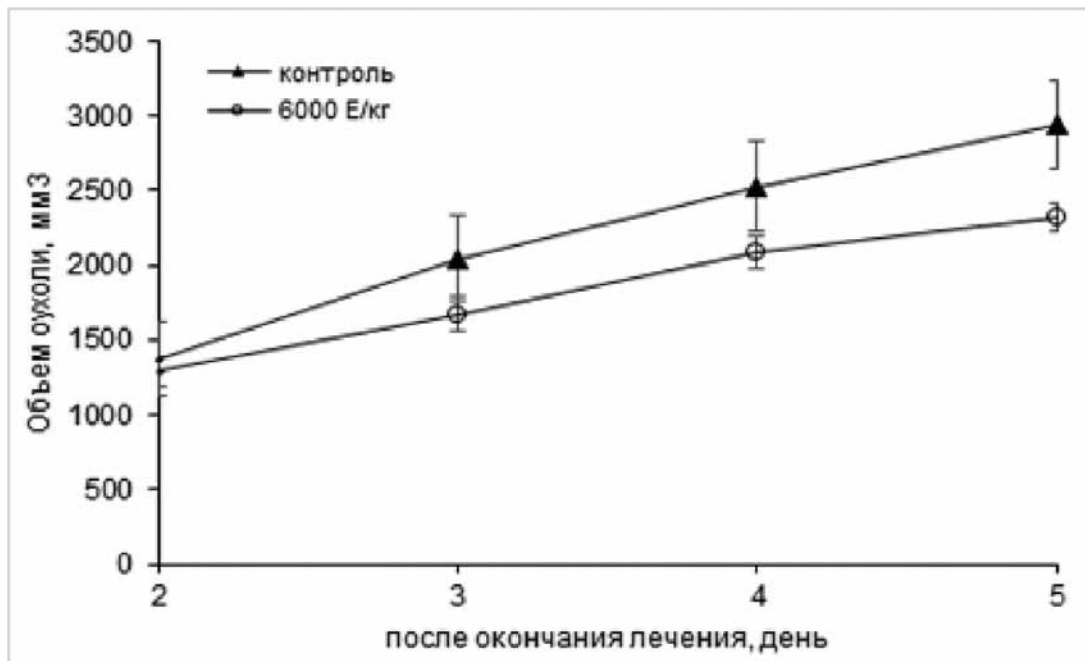


Рис. 2. Динамика роста SW620 под действием пероральной ЛО в суммарной дозе 6000 Е/кг (дискретный режим). Показаны средние значения со стандартной ошибкой (SE)

Обсуждение

Результаты, указывающие на эффективность ЛО из *Trichoderma cf. aureoviride* Rifai VKM F-4268D при пероральном введении, получены впервые; до сих пор ни ЛО из других источников, ни оксидазы L-аминокислот не использовались для лечения опухолей при пероральном введении. Сравнительная оценка эффективности перорально и парентерально (в/б или в/в) введенной ЛО в адекватных суммарных дозах на Ca755, выполнена с использованием ретроспективных данных по максимальному эффекту и длительности удержания ТРО на значимом уровне [7, 8]. Показано, при всех путях введения ЛО достигается идентичный эффект: ТРО_{max}=87% против ТРО_{max}=80% или 83%, соответственно, достоверных различий между величинами нет. Во всех случаях эффект пролонгирован, но длительность удержания его для п/о введенной ЛО была меньше, особенно в сравнении с в/в введением: 5 против 10 дней (табл. 2.) Причиной этого может быть недостижимая при использованных дозировках 100%-ная биодоступность в сравнении с в/в введением. Однако это можно преодолеть путем увеличения суммарной дозы при продолжении курса, т.к. при изученном диапазоне лимитирующие дозу побочные эффекты или гибель мышей не были достигнуты.

Таблица 2. Сравнительная оценка эффективности ЛО на Ca755 при парентеральном и пероральном многократном введении в дискретном режиме

Показатели эффективности	Пути введения		
	в/б [13]	в/в [4]	п/о
ТРО%	80*	83; 60*	87; 80*
Сохранение эффекта во времени (сутки после лечения)	7	10	5

Примечание: *даны значения ТРО на первые и завершающие сутки наблюдения; различие с контрольной группой достоверно, p<0,05

Полученные данные для SW620, характеризующейся агрессивным ростом, позволяют считать, что относительно невысокая терапевтическая доза ЛО в дискретном режиме применения (интервал между введениями 48 часов) недостаточна для реализации значимого ингибирования роста. Целесообразно продолжить эксперименты на этой модели по определению оптимальной терапевтической дозы при пероральном введении ЛО под контролем переносимости. В качестве моделей рака ободочной (толстой) кишки целесообразно апробировать для перорально вводимой ЛО показавшие чувствительность к парентеральной ЛО штаммы НСТ116 и/или LS174Т.

Заключение

Пептиды и белки имеют большой потенциал в качестве терапевтических средств. В настоящее время, поглощение белков энтероцитами и их транспорт можно рассматривать как нормальный физиологический процесс, происходящий в кишечной стенке. Известно, что при п/о применении молекула белка способна проходить через эпителиальные клетки на базолатеральную мембрану с высвобождением в интерстициальное пространство для достижения циркуляции крови [12–15].

В данном исследовании для устойчивой к действию протеолитических ферментов (трипсин, химотрипсин) и способной всасываться в тонкой кишке в достаточно высокой концентрации ЛО [9] оценили величину терапевтической эффективной и переносимой дозы для п/о введения. На модели Ca755 самыми эффективными дозами оказались 6000 Е/кг, которая дает сопоставимый с в/б и в/в терапией значимый достоверный противоопухолевый эффект на уровне ТРО=80–87% без гибели мышей и 8000 Е/кг, значимый достоверный эффект ТРО на уровне 56-72%. На модели SW620 получили в дозе 6000 Е/кг достоверный противоопухолевый эффект, который сохранился в течение 5 суток. На основании этих данных можно предположить, что ЛО может быть эффективной при п/о введении в лечении солидных опухолей *in vivo*.

Полученные данные в нашем исследовании требуют дальнейшего изучения с целью рекомендации использования перорального введения ЛО при проведении доклинических и клинических исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Публикация подготовлена при поддержке Программы РУДН «5-100».

ЛИТЕРАТУРА

1. Amano M., Mizuguchi H., Sano T. et al. Recombinant expression, molecular characterization and crystal structure of antitumor enzyme, L-lysine α-oxidase from *Trichoderma viride*. The Journal of Biochemistry. 2015;157(6):549-559. <https://doi.org/10.1093/jb/mwv012>.
2. Arinbasarova A.Y, Ashin, V.V., Makrushin, K.V. et al. Isolation and properties of L-lysine-α-oxidase from the fungus *trichoderma cf. aureoviride* RIFAI VKM F-4268D. Microbiology. 2012;81(5): 549-554. <https://doi.org/10.1134/S0026261712050037>.
3. Лукашева Е.В., Березов Т.Т. L-лизин-α-оксидаза: физико-химические и биологические свойства. Биохимия. 2002;67(10):1394–1402 [Lukasheva E.V., Berezov T.T. L-lysine-α-oxidase: physico-chemical and biological properties. Biohimija. 2002;67(10):1394–1402 (In Russ.)].

4. Kitani Y., Kikuchi N., Zhang G. et al. Antibacterial action of L-amino acid oxidase from the skin mucus of rockfish *Sebastes schlegelii*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*. 2008;149(2):394-400. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2007.10.013>.
5. Yang C.A., Cheng C.H., Liu S.Y. et al. Identification of antibacterial mechanism of L-amino acid oxidase derived from *Trichoderma harzianum* ETS 323. *The FEBS journal*. 2011;278(18):3381-3394. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08262.x>.
6. Pokrovsky V.S., Treshalina H.M., Lukashova E.V. et al. Enzymatic properties and anticancer activity of L-lysine-oxidase from *Trichoderma cf. aureoviride* Rifai BKMf-4268D. *Anti-cancer drugs*. 2013;24(8):846-851. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e328362f6be>.
7. Treshalina H.M., Lukashova E.V., Sedakova L.A. et al. Anticancer enzyme L-lysine α -oxidase. *Applied biochemistry and biotechnology*. 2000;88(1):267-273. <https://doi.org/10.1385/ABAB:88:1-3:267>.
8. Покровский В.С., Трещалина Е.М., Лукашева Е.В. и др. Разработка режима внутривенного введения L-лизин-альфа-оксидазы из *Trichoderma cf. aureoviride* Rifai BKMf-4268 под контролем переносимости и эффективности лечения. *Российский онкологический журнал*. 2013;2:10-14 [Pokrovsky V.S., Treshalina E.M., Lukashova E.V. et al. Development of intravenous administration of L-lysine-alpha-oxidase from *Trichoderma cf. aureoviride* rifai BKMf-4268 regime controlled by safety and efficacy of treatment. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. (Russian Journal of Oncology). 2013;2:10-14. (In Russ.)].
9. Бабаева Г., Лукашева Е. В., Черкасова Ж. Р. и др. Возможность интернализации пероральной L-лизин-а-оксидазы в модели изолированного отрезка тонкой кишки крысы. *Вопросы онкологии*. 2019; 65(3):463-466 [Babayeva G., Lukashova E.V., Tcherkassova J.R. et al. Possibility of orally administered L-lysine- α -oxidase internalization in the model of isolated cut of rat small intestine. *Voprosy onkologii* (Problems in oncology). 2019; 65(3): 463-466 (In Russ.)].
10. Трещалина Е.М., Черкасова Ж.Р., Андропова Н.В. и др. Моделирование интернализации водорастворимых противоопухолевых цитостатиков в тонкой кишке экспресс-методом *ex vivo* с помощью хемилюминесценции. *Сибирский онкологический журнал*. 2019;18(6):75-81. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-6-75-81> [Treshalina H.M., Tcherkassova J.R., Andronova N.V. i dr. Modeling of *ex vivo* internalization method of water-soluble anticancer drugs in small intestine using chemiluminescence. *Siberian Journal of Oncology*. 2019; 18(6): 75-81 (In Russ.)].
11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая / под ред. А.Н.Миронова. — М.: Гриф иК, 2012: 966 [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv (immunologicheskkiye lekarstvennyye preparaty). Chast vtoraya/pod red. A.N. Mironova — M: Grif iK, 2012:966 (In Russ.)].
12. Kiela P.R., Ghishan F.K. Physiology of intestinal absorption and secretion. // *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2016;30(2):145-159. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.007>.
13. Bruno B.J., Miller G.D., Lim C.S. Basics and recent advances in peptide and protein drug delivery. *Therapeutic delivery*. 2013;4(11):1443-1467. <https://doi.org/10.4155/tde.13.104>.
14. Cloutier M., Gingras D., Bendayan M. Internalization and transcytosis of pancreatic enzymes by the intestinal mucosa. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2006;54(7):781-794. <https://doi.org/10.1369/jhc.5A6877.2006>.
15. Ziv E., Bendayan M. Intestinal absorption of peptides through the enterocytes. *Microscopy research and technique*. 2000;49(4):346-352. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0029\(20000515\)49:4<346::AID-JEMT3>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0029(20000515)49:4<346::AID-JEMT3>3.0.CO;2-B).

Поступила в редакцию 08.05.2020 г.

G. Babayeva¹, H.M. Treshalina², E.V. Lukashova¹,
S. Sh. Karshieva², G.B. Smirnova²,
A.Yu. Arinbasarova³, A.G. Medentsev³

Efficacy and tolerance of L-lysine α -oxidase from *Trichoderma cf. aureoviride* RIFAI VKM F-4268D by orally administration in vivo on the tumor models

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow,
²FSBI «NMRC of Oncology of N.N.Blokhin» of MH of RF, Moscow,
³G.K. Skryabin Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms, RAS, Pushchino

Introduction. Transformed cells are selectively vulnerable to a deficiency of certain amino acids. L-Lysine α -oxidase (LO) catalyzes the oxidative deamination of L-lysine, resulting in lysine depletion and hydrogen peroxide production. In preclinical models with intravenous and intraperitoneal administration LO shows a wide spectrum of antitumor activity. The purpose of this study was to determine the antitumor effect of orally administered to mice LO under tolerance control. Materials and methods. LO efficiency was studied on models Ca755 and SW620 when administered orally, evaluated using adequate criteria and the method of variation statistics and statistically significant differences at $p \leq 0.05$. Results. The antitumor activity and tolerance of LO from *Trichoderma cf. aureoviride* Rifai BKM F-4268D when administered orally was studied for the first time on murine and human tumor models. It was shown that LO in total doses of 6000-8000 U/kg (discrete mode of administration) reliably and significantly inhibits the growth of mouse breast adenocarcinoma Ca755, Tumor Growth Inhibition, $TGI_{max} = 80-89\%$ ($p < 0.05$) (criterion of $TGI \geq 50\%$). A smaller, but reliable effect was obtained on SW620 human colon cancer xenografts at a total dose of 6000 U/kg, $T/C = 75\%$ ($p < 0.05$) (criterion of $T/C \leq 42\%$). By oral administration LO did not cause any side effects or death of mice from toxicity in the range of studied doses. Conclusion. This study makes it possible to consider LO promising for preclinical study with oral administration.

Key words: L-amino acid oxidase, oral administration, antitumor activity

*О.И. Кит, Е.М. Францияни, И.В. Каплиева, Е.И. Сурикова,
И.В. Нескубина, В.А. Бандовкина, Л.К. Трештаки, Н.Д. Черярина, Ю.А. Погорелова,
Л.А. Немашкалова, Ю.С. Сидоренко*

Специфика аминергического статуса кожи и опухоли у мышей C57BL/6-PlautmI.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu с меланомой B16/F10

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Введение. Системы активации плазминогена и биогенных аминов участвуют в канцерогенезе, но их взаимосвязь не установлена.

Цель. Изучение количественной специфики биогенных аминов в коже и меланоме у мышей с нокаутом по урокиназе.

Материалы и методы. ИФА методом в коже и меланоме B16/F10 у мышей обоего пола с нокаутом по урокиназе (uPA) (n=24) определяли уровень катехоламинов, гистамина, серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК); контролем служили мыши линии C57BL/6 (n=64).

Результаты. Отличительными особенностями развития меланомы у мышей с нокаутом по uPA были: более ранний выход первичной опухоли и её медленный рост (больше — у самок), в сочетании с кровоизлияниями в лёгких у самцов и единичными метастазами в лёгких у самок. Этому способствовал больший уровень в коже самцов/самок норадреналина — в 4,8/4,9 раза, гистамина — в 3,6/1,7 (p<0,05) раза и серотонина — в 3,4/8,3 раза. В меланоме у всех мышей с нокаутом по uPA накапливался дофамин: у самок — в 1,6 раза (p<0,05), у самцов — в 2,1 раза больше, чем в интактной коже, на фоне редукции в 2,5 раза норадреналина у самок. Количество гистамина уменьшалось, но было больше, чем в контроле: у самок — в 1,8 раза (p<0,05), у самцов — в 3,5 раза. Содержание серотонина у самок с нокаутом по uPA оставалось таким же высоким, а у самцов было в 3,4 раза меньше, чем в интактной коже.

Выводы. Специфика аминергической системы кожи у мышей с нокаутом по uPA свидетельствовала об ингибировании локального стресса и способствовала уменьшению злокачественного потенциала меланомы путём увеличения иммунных свойств кожи.

Ключевые слова: биогенные амины, меланома, нокаут по урокиназе, мыши

Введение

Меланома — сложное заболевание, которое проявляет весьма неоднородные этиологические, гистопатологические и генетические особенности, а также терапевтические реакции. Модели генно-инженерных мышей предоставляют мощные инструменты для раскрытия молекулярных механизмов, важных для развития меланомы [1]. Мыши обеспечивают соответствующую платформу для проспективных исследований: изучения конкретных гипотез и причинных ассоциаций при заболеваниях человека. Более того, постоянный прогресс в генной инженерии позволяет более точно контролировать пространственные и временные гены, улучшая способность повторять события в канцерогенезе и прогрессировании заболевания.

Кожа и нервная ткань, имеют общее нейроэктодермальное происхождение, а уровень дофамина, который в них синтезируется, связан с частотой возникновения меланоцитарных или немеланоцитарных опухолей этих тканей [2].

Доказано участие системы урокиназы (uPA) и её рецептора (uPAR) в образовании опухолей. Показано, что у мышей с дефицитом uPA замедляется прогрессирование меланомы. В клетках рака молочной железы РНК-опосредованное ингибирование как uPA, так и uPAR одновременно запускает апоптоз через активацию каспазы [3].

Однако мы не встретили исследований о взаимовлиянии компонентов системы активации плазминогена и биогенных аминов, хотя обе системы отмечены в патогенезе меланомы.

Цель — изучение количественной специфики биогенных аминов в коже и меланоме у мышей с нокаутом по урокиназе.

Материалы и методы

Мыши линии C57BL/6 (n=64) 8-недельного возраста с начальной массой 21-22 г были получены из ФГБУН Научный центр биомедицинских технологий «Андреевка» ФМБА (Московская область). Эти животные составили 1 группу.

Мыши линии C57BL/6-Plautm.I.Bug-This Plau6FDhu/GFDhu (n=24) были получены из питомника лабораторных животных «Пушино» Филиала Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, расположенного в г. Пушкино Московской области. В работе использовали клеточную линию мышиной меланомы B16/F10, полученную из РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (г. Москва).

Мышам подкожно под правую лопатку вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:10. При стандартной перевивке опухоль появляется в 100% случаев, достаточно быстро растёт и на 12-16 сутки роста метастазирует преимущественно гематогенно в легкие (60-90%), реже — в печень и селезенку. Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Все исследования проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Животных декапитуировали, опухоль и кожу выделяли на льду. Из тканей 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 ИФА методами определяли биогенные амины (Cusabio, Китай).

Статистическая обработка результатов выполнена с применением пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка (для малых выборок). При соответствии полученных выборок нормальному распределению использовали параметрический критерий Стьюдента, при несоответствии — непараметрический критерий Манна-Уитни. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — стандартная ошибка среднего.

Результаты

Приступая к работе с мышами линии C57BL/6-Plautm.I.Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu мы, прежде всего, убедились в подавлении у них урокиназы. Оказалось, что содержание uPA и активность uPA в коже мышей-самок линии C57BL/6 было равно $31,7 \pm 2,1$ нг/г тк и $1,6 \pm 0,1$ ед/г тк соответственно, у самцов — $31,72 \pm 2,1$ нг/г тк и $0,603 \pm 0,041$ нг/г тк соответственно. У мышей-самок линии C57BL/6-Plautm.I.Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu — $0,2 \pm 0,01$ нг/г тк и $0,1 \pm 0,0004$ ед/г тк соответственно, у самцов — $0,2 \pm 0,02$ нг/г тк и $0,1 \pm 0,0002$ ед/г тк соответственно. Это доказывало конститутивный нокаут этих мышей по гену урокиназы.

Результаты исследования уровней биогенных аминов и 5ОИУК представлены в табл. 1.

Найдено, что в интактной коже мышей с нокаутом по гену урокиназы уровень норадреналина был выше, чем у животных соответствующего пола линии C57BL/6 в 4,8 раза у самцов и в 4,9 раза у самок, уровень гистамина — в 3,6 раза у самцов и 1,6 раза ($p < 0,05$) у самок, серотонина — в 3,4 раза у самцов и 8,3 раза у самок (табл. 1). Интересное взаимоотношение отмечено между адреналином и дофамином в интактной коже мышей-нокаутов: у самцов уровень адреналина был сравним с показателями у мышей-самцов линии C57BL/6, а дофамин — снижен в 1,5 раза ($p < 0,05$); у самок, напротив, уровень адреналина был повышен

Таблица 1. Уровень биогенных аминов (нг/г тк) и 5-оксииндолуксусной кислоты (мкг/г тк) в коже и меланоме B16/F10 у мышей разного пола с нокаутом по урокиназе

	Самцы				Самки			
	Кожа интактных мышей		Меланома		Кожа интактных мышей		Меланома	
	К	нокаут uPA	К	нокаут uPA	К	нокаут uPA	К	нокаут uPA
A	2,9 ± 0,25	2,7 ± 0,2	5,1 ± 0,4 +↑	5,3 ± 0,5 +↑	3,2 ± 0,3	8,4 ± 0,70 *↑M↑	4,2 ± 0,4 +↑	6,3 ± 0,40 *↑
HA	3,7 ± 0,35	17,8 ± 1,2 *↑	12,7 ± 1,3 +↑	13,7 ± 2,4	5,8 ± 0,48 M↑	28,7 ± 2,1 *↑M↑	12,6 ± 1,2 +↑	11,4 ± 1,1 +↓
ДА	45,3 ± 4,2	31,1 ± 2,8 *↓	38,8 ± 4,1	65,9 ± 5,4 *↑+↑	30,9 ± 2,8 M↓	33,3 ± 2,8	64,3 ± 6,1 +↑M↑	53,6 ± 4,8 +↑ M↓
Г	564,6 ± 52,1	2047,2 ± 186,3 *↑	67,2 ± 9,1 +↓	238,4 ± 19,6 *↑+↓	1357,7 ± 105 M↑	2130,1 ± 195,2 *↑	109,3 ± 9,8 +↓ M↑	200,7 ± 18,3 *↑+↓
С	0,71 ± 0,06	2,4 ± 0,3 *↑	1,1 ± 0,2 +↑	0,70 ± 0,05 +↓	0,41 ± 0,04 M↓	3,4 ± 0,3 *↑ M↑	0,52 ± 0,05 M↓	3,2 ± 0,4 *↑ M↑
5ОИУК	0,36 ± 0,03	0,4 ± 0,02	0,25 ± 0,03 +↓	0,26 ± 0,03 +↓	0,32 ± 0,03	0,26 ± 0,01 M↓	0,23 ± 0,02 +↓	0,28 ± 0,02

Примечание: * — статистически значимая разница по сравнению с контролем, + — статистически значимая разница по сравнению с кожей интактных мышей, M — статистически значимое отличие самок от самцов. К — мыши линии C57BL/6

в 2,6 раза, а дофамина не имел отличий от мышцей контрольной группы. Уровень метаболита серотонина-5ОИУК в интактной коже двух линий животных не имел принципиальных различий в зависимости от пола (табл. 1).

В ткани меланомы самцов линии C57BL/6 отмечено увеличение относительно интактной кожи самцов этой линии уровня адреналина в 1,8 раза ($p<0,05$), норадреналина в 3,4 раза и серотонина в 1,5 раза ($p<0,05$) при снижении 5ОИУК в 1,4 раза ($p<0,05$) и гистамина в 8,4 раза. Не обнаружено изменения содержания дофамина (табл. 1). В ткани меланомы самцов линии C57BL/6-PlautmI.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu найдено повышение по сравнению с интактной кожей соответствующих контрольных животных уровня адреналина в 2,0 раза, дофамина в 2,1 раза и снижение содержания серотонина и его метаболита 5ОИУК в 3,4 раза и 1,5 раза ($p<0,05$) соответственно при резком падении уровня гистамина — в 8,6 раза (табл. 1). Таким образом, ткань меланомы самцов-нокаутов отличалась от соответствующей ткани самцов линии C57BL/6 повышенным содержанием ряда биогенных аминов: уровень дофамина был выше в 1,7 раза ($p<0,05$) и гистамина — в 3,5 раза. Не найдено отличий в содержании адреналина, норадреналина, серотонина и 5ОИУК (табл. 1).

В ткани меланомы самок линии C57BL/6 обнаружено повышение относительно показателей в интактной коже самок этой линии уровня катехоламинов: адреналина в 1,3 раза ($p<0,05$), норадреналина — в 2,2 раза, дофамина — в 2,1 раза на фоне снижения содержания гистамина в 12,4 раза и 5ОИУК — в 1,4 раза ($p<0,05$) при прежнем уровне серотонина (табл. 1). В ткани опухоли самок линии C57BL/6-PlautmI.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu обнаружено снижение уровня норадреналина — в 2,5 раза, гистамина — в 10,6 раза на фоне увеличения содержания дофамина в 1,6 раза ($p<0,05$) относительно показателей в коже интактных самок-нокаутов. Не найдено изменение уровней адреналина, серотонина и его метаболита. Опухоль самок нокаутов отличалась от меланомы самок линии C57BL/6

повышенным уровнем адреналина — в 1,5 раза ($p<0,05$), гистамина — в 1,8 раза ($p<0,05$) и серотонина — в 6,2 раза. Не найдено отличий в содержании норадреналина, дофамина и 5ОИУК (табл. 1).

Далее представляло интерес сравнить суммарное содержание катехоламинов в ткани интактной кожи и меланомы двух линий мышцей в зависимости от пола. Установлено, что в интактной коже самцов и самок мышцей линии C57BL/6-PlautmI.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu суммарное содержание катехоламинов составило 51,6±4,6 нг/г ткани и 70,4±5,8 нг/г ткани соответственно, а в ткани меланомы — 84,9±7,1 нг/г ткани и 71,3±6,8 нг/г ткани. Т.е. в ткани меланомы самок этой линии суммарное содержание катехоламинов не отличалось от показателей в интактной ткани, а у самцов было повышено в 1,6 раза ($p<0,05$). В интактной коже самцов и самок мышцей линии C57BL/6 суммарное содержание катехоламинов составило 51,9±4,4 нг/г ткани и 39,9±2,8 нг/г ткани соответственно, а в ткани меланомы — 56,6±5,1 нг/г ткани и 81,1±7,5 нг/г ткани. Т.е. в ткани меланомы самок этой линии суммарное содержание катехоламинов было повышено в 2,0 раза, а у самцов не отличалось от показателей в интактной ткани.

Анализируя полученные результаты, очевидно, что нокаут по гену урокиназы у мышцей линии C57DI/6-PlautmI.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu приводил к определенным изменениям уровня биогенных аминов в коже и ткани меланомы животных. В этой связи интерес представлял вопрос: как соотносится уровень биогенных аминов в коже и меланоме с ее ростом и развитием. Оказалось, что продолжительность жизни мышцей линии C57DI/6-PlautmI.IBug- This Plau6FDhu/GFDhu с меланомой не отличалась от животных линии C57DI/6: самки жили в 1,5 раза ($p<0,05$) дольше самцов, при этом меланома у всех мышцей-нокаутов появлялась на неделю раньше (табл. 2). Динамика роста опухоли имела резко выраженную гендерную зависимость: у самок линии C57DI/6-PlautmI.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu опухоль росла крайне медленно, и перед

Таблица 2. Особенности развития злокачественного процесса меланомы B16/F10 у мышцей разного пола с нокаутом по урокиназе

Линии мышцей	Продолжительность жизни (сутки)		Средний объем опухоли (см ³)								Метастазы		Кровоизлияние в лёгкие	
			1 неделя		2 неделя		3 неделя		4 неделя					
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
C57BL/6	22,15 ±1,82	30,25 ±1,67	нет	нет	1,27 ±0,37	0,85 ±0,12	5,91 ² ±1,48	2,75 ² ±0,73	7,94 ² ±2,10	4,69 ² ±0,86	лёгкие	селезёнка	нет	нет
C57BL/6-Plautm1.1Bug-This PlauGFDhu/GFDhu	23,33 ±3,18	34,67 ±0,67	0,017 ±0,008	0,008 ±0,008	2,72 ¹ ±0,78	0,33 ^{*.1} ±0,09	2,08 ^{*.1} ±0,64	0,04 ^{*.1.2} ±0,01	6,52 ^{1.2.3} ±0,40	1,05 ^{*.1.2.3} ±0,08	нет	легкие единичные	есть	нет

Примечание: * — статистически значимая разница по сравнению с мышцами линии C57BL/6, ^{1,2,3} — статистически значимая разница по сравнению с ростом меланомы ч/з 1, 2, 3 недели канцерогенеза

гибелью животных её объём не превышал 1,0 см³, у самцов опухоль характеризовалась активным ростом с двумя пиками увеличения объема на второй и четвертой неделе. Вне зависимости от пола меланомы у мышей-нокауты имела слабый метастатический потенциал — единичные редкие метастазы в лёгких у самок, у самцов в лёгких и сердце отмечались кровоизлияния. Т.е. нокаут по гену uPA по-разному изменял течение меланомы B16/F10 у самцов и самок мышей (табл. 2).

Обсуждение

Считается, что ингибирование uPA ограничивает или предотвращает рост опухоли и метастазирование, делая эту мишень привлекательной для применения в клинике [4]. Ингибирование протеолиза в ткани злокачественной опухоли обладает способностью не только ослаблять инвазию опухоли, но и влиять на ангиогенез и миграцию раковых клеток, что является наиболее фундаментальными свойствами злокачественных опухолей [5, 6]. При моделировании рака человека на протяжении последних десятилетий успешно используются модели генномодифицированных мышей, которые обеспечивают соответствующую платформу для проспективных исследований и изучения конкретных гипотез и причинных ассоциаций, улучшая способность повторять события в канцерогенезе и прогрессировании заболевания [1]. В исследованиях рака используют трансгенных мышей, у которых онкогены могут быть конститутивно или условно экспрессированы, а гены-супрессоры опухолей подавлены. Эти традиционные трансгенные модели очень важны в исследованиях канцерогенеза [7].

Мы использовали в своем исследовании мышей линии C57DI/6-PlautmI.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu, нокаутированных по гену урокиназы, и получили подтверждение влияния его на опухолевый процесс, а именно — подавление роста опухоли и развитие метастазов у животных обоего пола.

Мы не встретили исследований о взаимовлиянии компонентов системы активации плазминогена и биогенных аминов, хотя обе системы отмечены в патогенезе меланомы. Поэтому можно только предполагать их совместное участие в процессах роста и развития опухоли.

Кожная нейромедиаторная система очень важна при множественных системных заболеваниях, так как она представляет собой огромный нейроэндокринный орган, способный к синтезу и высвобождению гормонов и нейромедиаторов, а координация между локальными и системными реакциями организма опосредуется нейроэндокринной системой кожи [8]. Катехоламины

вырабатываются в различных клетках кожи, их эффекты могут быть опосредованы как активацией дофаминергических и адренергических рецепторов, так и нерцепторно-опосредованными механизмами. Предполагается, что кожная катехоламинергическая система связана с мозгом через сенсорные нервы, а с другими тканями — через системное кровообращение или иммунные клетки, циркулирующие от кожи к другим органам [9].

Иммунная и сосудистая системы кожи являются традиционными мишенями для серотонина в биорегуляторных процессах. Считается, что он опосредует меланогенез-модулирующие эффекты стресса, рецепторы 5-HT_{1A/1B} особенно важны в связи между мозгом и кожей [10].

Гистамин участвует в многочисленных физиологических и патологических состояниях кожи, он вырабатывается не только тучными клетками, но и другими клетками эпидермиса и дермы и действует локально в эпидермисе и дерме, а через H₄-рецептор гистамин воздействует на клетки иммунной системы, влияя на их миграцию и паттерны секреции цитокинов. Кроме того, он модулирует иммунные ответы типа Th₂ и экспрессию антимикробных пептидов. Таким образом, гистамин является важной частью нервно-иммуноэндокринной системы кожи [11, 12].

Заключение

Анализируя полученные в настоящем исследовании результаты, можно предположить, что изменение уровня и индивидуального состава биогенных аминов в коже мышей линии C57DI/6-PlautmI.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu, нокаутированных по гену урокиназы, связано с модуляцией иммунных свойств кожи животных, обусловленной как катехоламинами, так и гистамином и серотонином. Можно говорить о том, что нокаут по урокиназе приводит к повышению иммунной функции кожи животных. И такое состояние будет коррелировать с замедлением роста и прогрессирования злокачественной опухоли. Это, естественно, косвенное предположение. Рассматривая уровень норадреналина и серотонина в интактной коже и опухоли мышей-нокауты в сравнительном аспекте с показателями у животных линии C57BL/6, складывается впечатление об ингибировании локального стресса, имеющего место быть в ткани меланомы мышей контрольной группы, так как известно, что ингибирование норадреналин-зависимых ответов β-блокаторами нарушает миграцию раковых клеток [13]. Установлено также, что увеличенный оборот серотонина связан с острым стрессом, тогда как хронический стресс вызывает его снижение [14].

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pérez-Guijarro E., Day C.P., Merlino G., Zaidi M.R. Genetically engineered mouse models of melanoma. *Cancer*. 2017; 123(S11): 2089–2103. doi:10.1002/cncr.30684.
2. Tchernev G., Lozev I., Temelkova I. et al. Schizophrenia as Potential Trigger for Melanoma Development and Progression! The Psycho-Neuro-Endocrine-Oncology (P.N.E.O) Network! Open access Macedonian journal of medical sciences. 2018; 6(8): 1442–1445. doi:10.3889/oamjms.2018.276.
3. Shapiro R.L., Duquette J.G., Roses D.F. et al. Induction of primary cutaneous melanocytic neoplasms in urokinase-type plasminogen activator (uPA)-deficient and wild-type mice: cellular blue nevi invade but do not progress to malignant melanoma in uPA-deficient animals. *Cancer Res*. 1996; 56(15): 3597–3604.
4. Wyganowska-Swiątkowska M., Tarnowski M., Murtagh D., Skrzypczak-Jankun E., Jankun J. Proteolysis is the most fundamental property of malignancy and its inhibition may be used therapeutically (Review). *International journal of molecular medicine*. 2018; 43(1): 15–25. doi:10.3892/ijmm.2018.3983.
5. Cathcart J., Pulkoski-Gross A., Cao J. Targeting matrix metalloproteinases in cancer: Bringing new life to old ideas. *Genes Dis*. 2015; 2: 26–34. doi: 10.1016/j.gendis.2014.12.002.
6. Shay G., Lynch C.C., Fingleton B. Moving targets: Emerging roles for MMPs in cancer progression and metastasis. *Matrix Biol*. 2015; 44–46: 200–206. doi: 10.1016/j.matbio.2015.01.019.
7. Lamprecht Tratar U., Horvat S., Cemazar M. Transgenic Mouse Models in Cancer Research. *Frontiers in oncology*. 2018; 8: 268. doi:10.3389/fonc.2018.00268.
8. Roman I.I., Constantin A.M., Marina M.E., Orasan R.I. The role of hormones in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Clujul medical (1957)*. 2016; 89(1): 11–18. doi:10.15386/cjmed-505.
9. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Skobowiat C. et al. Sensing the environment: regulation of local and global homeostasis by the skin's neuroendocrine system. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2012; 212: v, vii, 1–115.
10. Wu H., Zhao Y., Huang Q. et al. NK1R/5-HT1AR interaction is related to the regulation of melanogenesis. *FASEBJ*. 2018; 32 (6): 3193-3214. doi: 10.1096/fj.201700564RR.
11. Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocrine Rev*. 2000; 21: 457–487.
12. De Benedetto A., Yoshida T., Fridy S. et al. Histamine and Skin Barrier: Are Histamine Antagonists Useful for the Prevention or Treatment of Atopic Dermatitis? *J Clin Med*. 2015; 4: 741–755.

13. De Giorgi V., Grazzini M., Benemei S. et al. Propranolol for off-label treatment of patients with melanoma: results from a cohort study. *JAMA Oncology*. 2018; 4(2, article e172908). doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2908.
14. Wu H.L., Pang S.L., Liu Q.Z., Wang Q., Cai M. X., Shang J. 5-HT1A/1B receptors as targets for optimizing pigmentary responses in C57BL/6 mouse skin to stress. *PloS one*. 2014; 9(2): e89663. doi:10.1371/journal.pone.0089663.

Поступила в редакцию 05.06.2019 г.

*O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, I.V. Kaplieva,
E.I. Surikova, I.V. Neskubina, V.A. Bandovkina,
L.K. Trepitaki, N.D. Cheryarina, Yu.A. Pogorelova,
L.A. Nemashkalova, Yu.S. Sidorenko*

Specificity of aminergic status in skin and tumor of C57BL/6-Plautm.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu mice with B16/F10 melanoma

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don

Background. Systems of plasminogen activation and biogenic amines are involved in carcinogenesis, but their relationship has not been established.

Aim — study of the quantitative specificity of biogenic amines in the skin and melanoma in urokinase-gene knockout mice.

Materials and methods. Levels of catecholamines, histamine, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid (HIAA) were determined by ELISA in the skin and B16/F10 melanoma of urokinase (uPA) -gene knockout mice of both genders (n=24); C57BL/6 mice (n=64) were controls (C).

Results. Differential characteristics of melanoma development in uPA-deficient mice included: an earlier onset of the primary tumor and its slow growth, more pronounced in females, in combination with hemorrhages in the lungs of males and solitary metastases in the lungs of females. This was facilitated by higher levels of norepinephrine in the skin of males/females — by 4.8/4.9 times, histamine — by 3.6/1.7 (p<0.05) times and serotonin — by 3.4/8.3 times. Dopamine accumulated in melanoma in all uPA-gene knockout mice: in females –1.6 times (p<0.05), in males — 2.1 times higher than in intact skin, with a 2.5 times reduction of norepinephrine in females. Levels of histamine decreased, but exceeded controls: in females — by 1.8 times (p<0.05), in males –by 3.5 times. Levels of serotonin in uPA-deficient females were as high, while in males they were 3.4 times lower than in intact skin.

Conclusions. The specificity of the aminergic system in the skin of uPA-gene knockout mice demonstrated the inhibition of local stress and contributed to the reduction of malignant potential of melanoma by increasing immune properties of the skin.

Key words: Biogenic amines; melanoma; urokinase-gene knockout; mice

*С.А. Колпаков¹, Е.П. Колпакова¹, Е. Ю. Златник², Е.М. Непомнящая²,
И.А. Новикова², О.Г. Шульгина², А.Б. Сагакянц², Ю.С. Сидоренко²*

Оценка противоопухолевой активности штаммов новой группы ротавирусов семейства *Reoviridae* на модели перевиваемой меланомы мышей

¹Федеральное бюджетное учреждение науки «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии»,

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Цель: изучение противоопухолевого действия ротавирусов группы К штаммов №228 и №100 в эксперименте на модели перевиваемой меланомы мышей.

Материалы и методы. Использовано 65 мышей C57Black/6 с перевиваемой меланомой B16/F10 и два штамма представителей семейства *Reoviridae*, характеризующихся как ротавирусы, не принадлежащие к известным группам, с рабочим названием «ротавирусы группы К (РВК)». Мышам вводили РВК в режимах «вакцинация» (до перевивки опухоли) и «лечение» (после формирования опухоли). Использовали два живых и два инактивированных штамма. РВК вводили мышам внутримышечно в виде 0,3 мл вирусосодержащей культуральной жидкости, содержащей не менее 5×10^9 вирионов каждого штамма в 1 мл; всего было выполнено 4 введения. Оценивали выживаемость мышей и морфологическую характеристику опухолей.

Результаты. При введении обоих штаммов показано выраженное повышение выживаемости мышей-опухоленосителей в 1,7–1,9 раз в 4 из 8 опытных группах по сравнению с контрольной. Режим «вакцинация» выявил преимущество перед режимом «лечение» по показателю выживаемости мышей. Морфологические изменения в опухоли при использовании обоих режимов были сходными и выражались в дистрофических изменениях опухолевых клеток, формировании обширных полей некроза, лейкоцитарной инфильтрации.

Обсуждение. Поскольку режим «вакцинация» с помощью РВК обеспечивает лучшие показатели выживаемости, а живые и инактивированные РВК продемонстрировали односторонний эффект, мы предполагаем его связь не столько с непосредственным онколитическим, сколько с иммуномодулирующим действием.

Заключение. Оба исследованных штамма ротавирусов группы К оказывают противоопухолевое действие на модели перевиваемой меланомы B16/F10 при применении в режиме «вакцинация».

Ключевые слова: перевиваемая меланома, онколитические вирусы, ротавирусы, вакцинация, выживаемость, морфология

Введение

Онколитическая виротерапия развивается в стране и в мире как перспективное направление лечения опухолей. Несмотря на ее длительную историю, интерес к ней не угасает [1-3] и развивается в направлении как поисков новых природных, так и конструирования методами генной инженерии штаммов вирусов, непатогенных для человека, избирательно поражающих опухолевые клетки и обладающих высокой онколитической активностью [4-6]. В настоящее время несколько препаратов на основе таких вирусов применяются в клинике или проходят различные фазы клинических испытаний [7, 8]. В частности, известны RIGVIR — живой, непатогенный, генетически немодифицированный энтеровирус ECHO-7 [9], Oncorine — генетически модифицированный аденовирус H101 [10], T-VEC — генетически модифицированный вирус простого герпеса I типа со встроенным геном GM-CSF [11], Reolysin на основе реовирусов [7]. Реовирусы у человека обычно не вызывают тяжелых заболеваний, несмотря на их связь с желудочно-кишечными и респираторными симптомами, протекающими без серьезных последствий. Попадание вируса в нормальные клетки активирует РНК-зависимую протеинкиназу R (PKR), тормозящую синтез белка и репликацию вируса в клетке-хозяине. Многие опухолевые клетки подавляют активацию PKR, вследствие действия онкогена Ras, что создает условия для репликации вируса в таких клетках. К представителям семейства *Reoviridae* относят-

ся также и ротавирусы, возбудители гастроэнтеритов. Согласно классификации, ротавирусы разделены на 7 групп — А, В, С, Д, Е, F, и G, антигенно не связанных друг с другом. Геном всех вирусов этого семейства представлен уникальной двунитчатой сегментированной РНК, разделяющейся при электрофорезе на сегменты, причём у реовирусов их 10, а у ротавирусов — 11 [12]. Кроме того, ротавирусы отличаются от всех остальных представителей семейства, потребностью в трипсине, без которого воспроизводство вирусного потомства невозможно [13].

В ходе предыдущей работы по адаптации и культивированию ротавирусов человека [14] нами были выделены и успешно размножены из фекальных суспензий больных кишечными инфекциями детей атипичные ротавирусы. Они не имели антигенных связей с ротавирусами групп А, В, и С; электрофорез РНК показал, что их нельзя отнести ни к одной из известных групп, а также что их гены по массе и характеру распределения сегментов отличаются как от генов ротавируса группы А, так и от реовирусов [15]. При этом электронно-микроскопическая картина типична для ротавирусов (рис. 1).

Они получили рабочее название — ротавирусы группы К (РВК). После многократных пассажей на перевиваемой культуре СПЭВ их патогенность была утрачена. Из 20 штаммов РВК человека два (№228 и №100) отличались тем, что не требовали для своего роста трипсина; у них же было показано онкопротекторное и онколитическое действие на модели карциномы Герена крыс [16].

Целью работы является изучение противоопухолевого действия ротавирусов группы К штаммов №228 и №100 в эксперименте на модели перевиваемой меланомы мышей.

Материал и методы

РВК выделены из фекальных экстрактов детей, больных ротавирусной инфекцией, старшим научным сотрудником Ростовского НИИ микробиологии и паразитологии к.м.н. С.А. Колпаковым [17]. Использовали два штамма (№228 и №100), которые культивировали на монослое клеток СПЭВ (клеток почки эмбриона свиньи) в среде 199 с добавлением 10% сыворотки крупного рогатого скота. Перед заражением клетки три раза промывали раствором Хенкса и наслаивали вирусосодержащую жидкость. После 5-минутного контакта восстанавливали первоначальный объём питательной средой без сыворотки и оставляли в термостате при 37°C. Каждый пассаж контролировали на наличие РВК методом электронной микроскопии на микроскопе УМВ-100К при инструментальном увеличении 65000-85000. Препараты контрастировали 1% раствором уранилацетата. Количество вирионов РВК через 24 часа в поддерживающей среде составляло не менее 5×10^9 в 1 мл. Оба штамма использовали для экспериментов в живом и инактивированном с помощью ультрафиолетового облучения виде; последний вариант вызывает гибель вирусов с сохранением их антигенной структуры.

Перевиваемую опухоль меланому В16/F10 мышей, полученную из банка опухолевых материалов лаборатории комбинированной терапии опухолей Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей «РОИЦ им. Н.Н. Блохина», поддерживали путем перевивки по общепринятым методам на мышах линии C57Black/6. Эксперимент ставили на мышах-самках линии C57Black/6 массой 16–18 г ($n=65$) с перевиваемой меланомой В16/F10 (4-й пассаж), у которых изучали выживаемость и морфологические характеристики опухоли при введении РВК в различных вариантах.

Животных содержали по 10 особей в одной клетке при естественном световом режиме, на стандартном гранулированном корме, при свободном доступе к воде в стандартных условиях вивария. Правовые и этические нормы содержания и использования животных соблюдались в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных за № 755 от 12.08.1977 г.» и «Guidelines for the welfare and use of animals in cancer research British Journal of Cancer (2010) 102»

Меланому В16/F10 трансплантировали подкожно в область правой лопатки в количестве 4×10^6 живых опухолевых клеток, разведенных в 0,5 мл стерильного физиологического раствора. Изучение действия штаммов №228 и № 100 в режиме «вакцинация» проводили следующим образом: за 1 мес. до перевивки меланомы В16/F10 мышам еженедельно внутримышечно вводили по 0,3 мл вирусосодержащей культуральной жидкости, содержащей не менее 2×10^9 вирионов каждого штамма в 1мл. Всего было выполнено 4 введения. Действие тех же штаммов в режиме «лечение» оценивали следующим образом: через 7 дней после инокуляции клеток меланомы, когда устанавливали отчетливые признаки роста опухоли, мышам-опухоленосителям внутримышечно вводили по 0,3 мл вирусосодержащей культуральной жидкости, содержащей не менее 2×10^9 вирионов каждого штамма в 1мл; выполняли по 4 введения РВК. Для каждого штамма в каждом режиме использовали живые и инактивированные РВК; контрольная группа получала физиологический раствор. Группы мышей представлены в таблице; в каждой группе было по 7 животных.

Наблюдение за животными проводили ежедневно; при развитии у них терминального состояния по 2 мыши из каждой группы подвергали эвтаназии путем декапитации для морфологического изучения опухолей и легких, которое проводили общепринятыми методами обработки биологического материала. Микроскопическое исследование осуществляли на свето-оптическом уровне. Для оставшихся животных (по 5 в каждой группе) учитывали сроки гибели.

Для статистической обработки результатов использовали программу Statistica 13.0. Рассчитывали показатели продолжительности жизни, которые представляли в виде центральной тенденции медианы (Me) и интерквартильного размаха — 25 и 75 процентиля (Me [LQ; UQ]). Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна Уитни. Оценку общей 30-дневной выживаемости мышей-опухоленосителей выполняли по Каплану-Мейеру. На рис. 2 приведен log-rank test, который в случае статистически достоверных различий не превышает 0,05.

Результаты

Результаты определения продолжительности жизни мышей-опухоленосителей, получавших 2 штамма РВК (№228 и №100) в двух режимах («вакцинация» и «лечение»), а также в живом и инактивированном состоянии, представлены в табл.

Таблица. Продолжительность жизни мышей различных групп с меланомой В16/F10 при введении ротавирусов группы К

Группа мышей		Режим	Штамм РВК		Продолжительность жизни после перевивки (дни), Me (LQ UQ)	p
Опытные	1	вакцинация	№228	I	25 (25; 28)	0,0079*
	2			II	26 (25; 28)	0,0079*
	3		№100	I	25 (24; 30)	0,032*
	4			II	26 (25; 30)	0,0079*
	5	лечение	№228	I	25 (13; 25)	0,22
	6			II	24 (20; 25)	0,095
	7		№100	I	23 (23; 24)	0,056
	8			II	22 (21; 28)	0,151
Контроль		-	-	-	14 (10; 22)	-

Примечание. I — живой штамм РВК; II — инактивированный штамм РВК; * — статистически достоверные отличия от контрольной группы

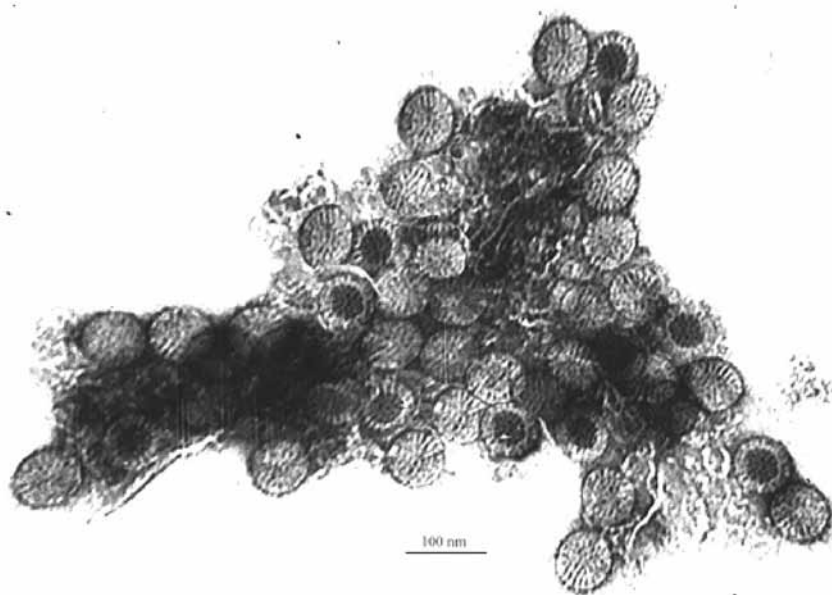


Рис. 1. Электронномикроскопическая фотография: культуральные ротавирусы человека группы К (РВК). Негативное контрастирование. Ув. 150 000. Препарат Колпакова С.А.

Как видно из табл., продолжительность жизни всех групп мышей, получавших РВК обоих штаммов в режиме «вакцинация», статистически достоверно превышает показатель контрольной группы. При введении РВК в режиме «лечение» отличия от контроля были статистически недостоверны.

Как видно из рис. 2А, показатели выживаемости в течение 30 дней после перевивки опухоли при применении живого и инактивированного штамма №100 в режиме «вакцинация», не имеют различий между собой и при этом оба статистически значимо выше контроля. Введение в режиме «лечение» не показало статистически значимых различий (рис. 2Б), хотя две мыши, получавшие инактивированный штамм, пережили всех животных, которым вводили живой штамм. Действие штамма №228 было в целом сходным с описанным для №100.

Результаты морфологического исследования опухолей мышей, получавших введение РВК до перевивки, выявили фрагментирование и сокращение площади опухоли, обширные очаги некроза, лейкоцитарной инфильтрации, небольшие поля опухолевых клеток, местами с признаками дистрофических изменений и цитопатического действия (рис. 3А). При применении РВК в режиме «лечение» также отмечены признаки их разрушительного действия на меланому: клетки опухоли мелкие с дистрофическими изменениями, в опухоли обширные очаги некроза, мелкие петрификаты, очаговые кровоизлияния, очаговая лейкоцитарная инфильтрация. В меланоме контрольных мышей наблюдалась типичная структура злокачественной меланоцитарной опухоли (рис. 3Б).

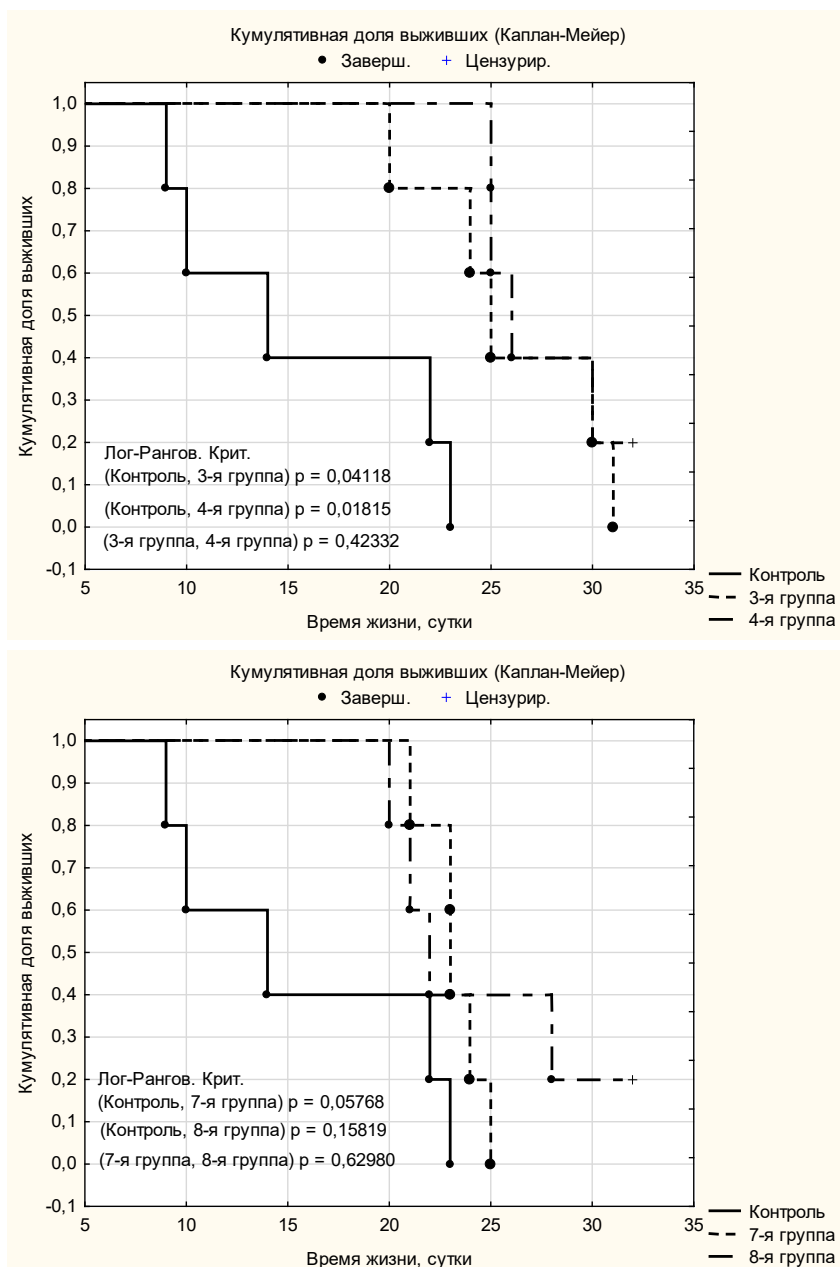


Рис. 2. Выживаемость мышей, получавших живой и инактивированный штамм №100:
 А - в режиме «вакцинация», Б - в режиме «лечение»

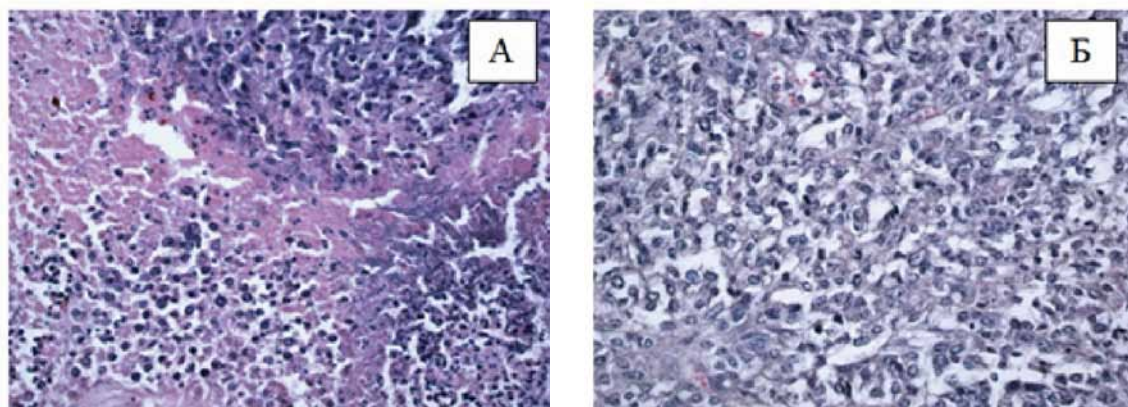


Рис. 3. Морфологическая картина мышиной меланомы B16/F10; х400, гематоксилин-эозин
 А – группа 1. Введение живого штамма РВК №228 в режиме «вакцинация». Дистрофические изменения в цитоплазме и ядрах опухолевых клеток; обширные очаги некроза; лейкоцитарная инфильтрация
 Б – контрольная группа. Типичное строение опухоли, эпителиоидноподобные клетки, плотное расположение

Обсуждение результатов

Полученные результаты продемонстрировали значительную противоопухолевую активность обоих штаммов РВК. Из 8 опытных групп мышей, которым их вводили в двух режимах (до перевивки опухоли — «вакцинация» и после перевивки — «лечение»), в 4 выявлено статистически достоверное повышение продолжительности жизни мышей (в 1,7–1,9 раз) по сравнению с контролем, причем это были группы, получавшие РВК в режиме «вакцинация». Сопоставление опытных групп между собой и с контролем по показателю общей 30-дневной выживаемости после перевивки также продемонстрировало преимущество режима «вакцинация» перед режимом «лечение». Однонаправленное действие живых и инактивированных штаммов РВК позволяет предположить значительную роль иммуностимулирующего механизма в полученном эффекте, возможно, преобладающего над прямым онколитическим.

В литературе, хотя термин «онколитическое действие», изначально подразумевавший непосредственное разрушение опухолевых клеток под влиянием вирусов, как это наблюдается в культурах, и продолжает использоваться, по мере изучения его механизмов все более важное значение придается реализации противоопухолевого эффекта, опосредованного через иммунную систему [18, 19]. Существенными механизмами действия онколитических вирусов считаются индукция не только апоптоза и некроза в опухолевых клетках, но прежде всего иммуногенной клеточной гибели [20–22] с образованием неоантигенов и развития ответа на них по типу ответа на PAMP и DAMP [23], а также аутофагии [24]. Формирующийся иммунный ответ направлен не только на антигены вирусов, но и на стимуляцию противоопухолевой активности цитотоксического звена Т-клеточного иммунитета [25], что описано, в частности, при раке предстательной железы. Такие механизмы, по-видимому, присутствуют и у изученных нами штаммов ротавирусов группы К, поскольку при введении их в режиме «вакцинация» они способствовали появлению в опухолях морфологических изменений, сходных с развивающимися в опухолях животных, получавших вирусы в режиме «лечение». Близкий эффект, полученный при введении инактивированных и живых вирусов, также, на наш взгляд, свидетельствует о не меньшей значимости опосредованного через иммунную систему противоопухолевого действия, чем прямого.

Заключение

Введение обоих штаммов ротавирусов группы К вызывает повышение продолжительности

жизни мышей-опухоленосителей с меланомой B16/F10, наряду с развитием морфологических признаков ее разрушения, причем штаммы проявляют активность как в живом, так и в инактивированном состоянии с преимуществом режима «вакцинация» перед режимом «лечение» по показателю выживаемости. Предположительно ведущую роль в достижении эффекта играет иммуностимуляция.

Финансирование

Данная работа выполнена в рамках Госзадания «Разработка и применение новых методов клеточных технологий для иммунотерапии опухолей».

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Woller N., Gürlevik E., Ureche C-I. et al. Oncolytic viruses as anticancer vaccines. *Front. Oncol.* 2014;4:188. doi: 10.3389/fonc.2014.00188.
2. Bartlett D.L., Liu Z., Sathiaiah M. et al. Oncolytic viruses as therapeutic cancer vaccines. *Mol. Cancer.* 2013;12:103. doi:10.1186/1476-4598-12-103.
3. Schirmacher V. Fifty years of clinical application of Newcastle disease virus: time to celebrate. *Biomedicines.* 2016;4(3):16.
4. Breitbach C.J., Lichty B.D., Bell J.C. Oncolytic viruses: therapeutics with an identity crisis. *EBioMedicine.* 2016;9:31–6.
5. Ситковская А.О., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Кит О.И. Вирус болезни Ньюкасла и иммунитет — эффективный альянс в борьбе против рака (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал.* 2018;6(6):105–113. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-105-113 [Sitkovskaya A.O., Zlatnik E.YU., Novikova I.A., Kit O.I. Newcastle disease virus and the immune system — an effective Alliance in the fight against cancer (review of literature). *Sibirskijonkologicheskijzhurnal.* 2018;6(6):105–113. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-105-113 (In Russ.)].
6. Шурыгина А.-П.С., Карташев А.В., Кованько Е.Г. и др. Онколитический потенциал рекомбинантных векторов вируса гриппа а на модели злокачественной глиомы *in vivo*. *Вопросы Онкологии.* 2016;62(1):138–45 [Shurygina A.-P.S., Kartashev A.V., Kovan'ko E.G. et al. Oncolytic potential of recombinant vectors of influenza a virus on the model of malignant glioma *in vivo*. *Voprosy Onkologii.* 2016;62(1):138–45 (In Russ.)].
7. Eissa I., Bustos-Villalobos I., Ichinose T. et al. The Current Status and Future Prospects of Oncolytic Viruses in Clinical Trials against Melanoma, Glioma, Pancreatic, and Breast Cancers. *Cancers.* 2018;10(10):356.
8. Wang B., Song L., Ma D. et al. Progress in Newcastle disease virus against tumor. *Chinese journal of biotechnology.* 2018;34(9):1432–41.
9. Alberts P., Olmane E., Brokane L. et al. Long term treatment with the oncolytic ECHO-7 virus Rignvir of a melanoma stage IV M1c patient, a small cell lung cancer stage

- IIIa patient, and a histiocytic sarcoma stage IV patient three case reports. *Apmis*. 2016;34(10):896-904.
10. Garber K. China approves world's first oncolytic virus therapy for cancer treatment. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(5):298-300.
 11. Kaufman H.L., Bines S.D. OPTIM trial: a Phase III trial of an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF for unresectable stage III or IV melanoma. *Future Oncol*. 2010;6:941-9. doi:10.2217/fon.10.66.
 12. Kalica A.R., Sereno M.M., Wyatt R.C. et al. Comparison of human and animal rotavirus strains by gel electrophoresis of viral RNA. *Virology*. 1978;87:247-55.
 13. Almeida J.D., Hall T., Banatwala J.E. et al. The effect of trypsin on the growth of rotavirus. *J. Gen. Virol*. 1978;40:213-9.
 14. Колпаков С.А., Колпакова Е.П. Адаптация штаммов ротавируса человека группы А к репродукции на перевиваемых культурах клеток. *Вопросы вирусологии*. 2017;62(3):38-43 [Kolpakov S.A., Kolpakova E.P. Adaptation of human rotavirus strains of group A to reproduction on transplanted cell cultures. *Voprosyvirusologii*. 2017;62(3):38-43 (In Russ.)].
 15. Колпаков С.А., Колпакова Е.П. Новая группа ротавирусов человека семейства Reoviridae. Живые и биокосные системы. 2014;10 [Kolpakov S.A., Kolpakova E.P. A new group of human rotaviruses of the family Reoviridae. *Zhivyeibiosistemy*. 2014;10 (In Russ.)].
 16. Златник Е.Ю., Ситковская А.О., Шульгина О.Г. и др. Влияние вируса болезни Ньюкасла на показатели клеточного иммунитета крыс-опухоленосителей (экспериментальное исследование). *Современные проблемы науки и образования*. 2018;4:240 [Zlatnik E.YU., Sitkovskaya A.O., Shul'gina O.G. et al. The influence of the virus of Newcastle disease on the indicators of cellular immunity of rats, tumours (pilot study). *Sovremennyyeproblemy nauki i obrazovaniya*. 2018;4:240 (In Russ.)].
 17. Колпаков С.А., Колпакова Е.П. Неклассифицированные вирусы человека семейства Reoviridae // Сб. конф. Актуальные вопросы диагностики и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний на юге России. *Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием*. 2016:243-7 [Kolpakov S.A., Kolpakova E.P. Unclassified human viruses of the Reoviridae family // Sb. konf. Aktual'nyevoprosy diagnostiki i profilaktiki infektsionnyh i parazitarnykh zabolevaniy na yuge Rossii. *Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. 2016:243-7 (In Russ.)].
 18. Workenhe S.T., Mossman K.L. Oncolytic virotherapy and immunogenic cancer cell death: sharpening the sword for improved cancer treatment strategies. *Mol Ther*. 2014;22:251-6. doi:10.1038/mt.2013.220.
 19. Guo Z.S., Liu Z., Bartlett D.L. Oncolytic immunotherapy: dying the right way is a key to eliciting potent antitumor immunity. *Front Oncol*. 2014;4:74. doi:10.3389/fonc.2014.00074.
 20. Kroemer G., Galluzzi L., Kepp O., Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:51-72. doi:10.1146/annurev-immunol-032712-100008.
 21. Garg A.D., Krysko D.V., Verfaillie T. et al. A novel pathway combining calreticulin exposure and ATP secretion in immunogenic cancer cell death. *EMBO J*. 2012;31:1062-79. doi:10.1038/emboj.2011.497.
 22. Kepp O., Menger L., Vacchelli E. et al. Crosstalk between ER stress and immunogenic cell death. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013;24:311-8. doi:10.1016/j.cytogfr.2013.05.001.
 23. Tang D., Kang R., Coyne C.B. et al. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev*. 2012;249:158-75. doi:10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x.
 24. Meng C., Zhou Z., Jiang K. et al. Newcastle disease virus triggers autophagy in U251 glioma cells to enhance virus replication. *Arch Virol*. 2012;157:1011-8. doi:10.1007/s00705-012-1270-6.
 25. Bridle B.W., Clouthier D., Zhang L. Oncolytic vesicular stomatitis virus quantitatively and qualitatively improves primary CD8 T-cell responses to anticancer vaccines. *Oncoimmunology*. 2013;2:e26013. doi:10.4161/onci.26013.

Поступила в редакцию 05.06.2019 г.

S.A. Kolpakov¹, E.P. Kolpakova¹, E.Yu. Zlatnik²,
E.M. Nepomnyashchaya², I.A. Novikova²,
O.G. Shulgina², A.B. Sagakyants², Yu.S. Sidorenko²

Evaluation of antitumor activity in strains of a new rotavirus group in Reoviridae family on a model of transplantable murine melanoma

¹Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology,

²Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia», Rostov-on-Don

The purpose was to study antitumor effects of the group K rotaviruses strains No. 228 and No. 100 in the experiment on a model of transplantable murine melanoma.

Material and methods. The study included 65 C57Black/6 mice with transplantable B16/F10 melanoma and two strains of the Reoviridae family members characterized as rotaviruses, not belonging to the known groups, with the working title "group K rotaviruses (RVK)". Animals received RVK in "vaccination" (before tumor transplantation) and "treatment" (after tumor formation) modes. Live and inactivated strains were used. RVK were administered intramuscularly as 0.3 ml of virus-containing culture fluid with at least 5x10⁹ viral particles per 1 ml, with a total of 4 injections. Life span of mice and morphological characteristics of tumors were evaluated.

Results. Injections of both strains increased the survival of tumor-bearing mice by 1.7-1.9 times in 4 of 8 experimental groups, compared to controls. The modes of RVK administration showed some differences: the survival was longer in mice with the "vaccination" mode compared to the "treatment" mode. Morphological changes in tumors were similar after application of both modes and included dystrophic changes of tumor cells, formation of extensive necrosis areas, and leukocyte infiltration.

Discussion. Live and inactivated RVK had unidirectional effects implying its association with immunomodulatory action rather than with a direct lytic effect on the tumor.

Conclusions. Both studied strains of rotaviruses in the group K had antitumor effect in the model of transplantable B16/F10 murine melanoma in the «vaccination» mode.

Key words: transplantable melanoma, oncolytic viruses, rotaviruses, vaccination, life span, morphology

Члену-корреспонденту РАН В.Н. Анисимову — 75 лет



Заведующий научным отделом канцерогенеза и онкогеронтологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

7 декабря 2020 года исполняется 75 лет многолетнему сотруднику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, члену-корреспонденту РАН, профессору, доктору медицинских наук, заслуженному деятелю науки РФ Владимиру Николаевичу Анисимову

Юбиляр встречает эту знаменательную дату в хорошем настроении, чему способствует большой список достижений в области экспериментальной онкологии и геронтологии. В 1968 г. он с отличием окончил Первый ЛМИ им. акад. И.П. Павлова и в том же году начал свою научную деятельность в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (переименованном позднее в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»), где в настоящее время заведует научным отделом канцерогенеза и онкогеронтологии.

Основные научные интересы В.Н. Анисимова связаны с изучением закономерностей и механизмов взаимоотношения процессов старения и канцерогенеза. Им экспериментально установлены основные закономерности модифицирующего влияния возраста на чувствительность организма к действию различных экзогенных и эндогенных канцерогенных агентов, лежащие в основе механизма возрастного увеличения ча-

стоты злокачественных новообразований; обнаружена прямая корреляция между типом замедления старения, вызываемого геропротекторами, и их влиянием на возникновение опухолей.

Владимиром Николаевичем Анисимовым впервые была выявлена способность антидиабетических бигуанидов увеличивать продолжительность жизни животных и тормозить канцерогенез, что открыло новое направление в современной геронтологии и онкологии — изучению роли системы инсулин-инсулиноподобный фактор роста-1 — глюкоза в механизмах старения и канцерогенеза, применению метформина для профилактики развития опухолей и преждевременного старения у человека.

В.Н. Анисимов внес большой вклад в изучение роли шишковидной железы (эпифиза) в опухолевом росте и процессе старения. Под его руководством было установлено, что содержание животных при постоянном освещении, угнетая функцию эпифиза, способствует ускорению старения и развитию опухолей, тогда как применение гормона эпифиза мелатонина оказывает противоположный эффект. Результаты этих исследований легли в основу доказательной базы для признания Международным агентством по изучению рака (МАИР) светового загрязнения канцерогенным для человека

и нашли свое отражение в монографии IARC Monographs Vol 124 group. Carcinogenicity of night shift work (2020).

Проф. В.Н.Анисимов является автором более 700 научных работ, в том числе 20 монографий и руководств, изданных как в России, так и за рубежом (Германия, США, Франция, Швейцария и др.), имеет 12 патентов РФ на изобретения, которые нашли применение в практике здравоохранения. В.Н. Анисимов входит в число самых цитируемых российских ученых (индекс Хирша 54 по данным РИНЦ и 57 по базе WoS).

В.Н. Анисимов в течение трех десятилетий является бессменным президентом созданного им Геронтологическое общества при РАН, главным редакторов журналов «Успехи геронтологии», «Advances in Gerontology», заместителем главного редактора журнала «Клиническая геронтология», членом редколлегии ряда международных журналов. Юбиляр создал научную

школу онкогеронтологии, под его руководством защищено 13 докторских и 30 кандидатских диссертаций.

Коллеги и ученики знают член-корреспондента РАН В.Н.Анисимова как активного организатора и руководителя научных исследований, ценят его профессионализм, целеустремленность и принципиальность, неиссякаемую энергию и творческий энтузиазм.

Коллектив ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, редакция и редколлегия журнала «Вопросы онкологии» рады присоединиться к хору добрых и теплых поздравлений, поступающих в эти дни в адрес заслуженного юбиляра, и пожелать Владимиру Николаевичу дальнейших успехов в реализации намеченных личных и научных планов, крепкого здоровья, творческого (и не только) долголетия и сохранения тех признаков молодости духа, которые ему присущи на протяжении многих лет!

УКАЗАТЕЛИ К ТОМУ 66 ЖУРНАЛА «ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ», 2020

Систематизированный порядковый указатель

I. Обзоры

1. Яблонский П.К., Суховская О.А., Куликов Н.В. Лечение никотиновой зависимости у больных онкологическими заболеваниями. №1, стр. 7-12.
2. Гвалдин Д.Ю., Омельчук Е.П., Тимошкина Н.Н., Трифанов В.С., Сидоренко Ю.С. Современные представления о молекулярных механизмах в онкогенезе гастроинтестинальных стромальных опухолей. №1, стр. 13-22.
3. Киселевский М.В., Чикилева И.О., Жаркова О.В., Зиганшина Н.В., Короленкова Л.И., Ситдикова С.М. Перспективы комбинированной терапии онкологических больных интерлейкином-2 и ингибиторами контрольных иммунных точек. №1, стр. 23-28.
4. Беспалов В.Г., Точильников Г.В., Сенчик К.Ю., Ермакова Е.Д., Ковалевская Е.И., Гафтон Г.И., Беркович А.Е. Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук в лечении злокачественных и доброкачественных опухолей. №1, стр. 29-35.
5. Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Захарова В.Д. Малоинвазивные криогенные технологии в лечении рака молочной железы. Обзор литературы. №2, стр. 103-108.
6. Авксентьев Н.А., Демидов Л.В., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Клинико-экономическое исследование применения препарата авелумаб у пациентов с метастатической карциномой Меркеля. №2, стр. 109-119.
7. Мирочник М.В., Дворниченко В.В., Масникова У.К., Толмачёв К.В., Лисичникова И.В., Митрошина И.Е. Роль папилломавируса в развитии опухолей орофарингеальной зоны и особенности его диагностики. №2, стр. 120-126.
8. Чулкова В.А., Пестерева Е.В., Карпова Э.Б., Хрусталева Н.С., Семиглазова Т.Ю., Рогачев М.В., Беляев А.М. Эмоциональное выгорание и вопросы профессиональной психологической подготовки врачей-онкологов. №2, стр. 127-134.
9. Оганесян А.П., Проценко С.А., Балдуева И.А., Семенова А.И., Анохина Е.М., Новик А.В. Оценка эффективности современной иммунотерапии. №3, стр. 211-217.
10. Кулева С.А., Друй А.Е. Иммунология и перспективы иммунотерапии первичных злокачественных опухолей ЦНС: адоптивная клеточная терапия и виротерапия. №3, стр. 218-222.
11. Панин С.И., Постолов М.П., Бебуришвили А.Г., Коваленко Н.В., Замараев В.С., Суворов В.А., Толстопятов С.Е., Иванов А.И. Молекулярные генетические маркеры в оценке результатов различных вариантов лимфодиссекции при раке желудка. Поисковое исследование. №3, стр. 223-227.
12. Кульбакин Д.Е., Егорова Д.Ю., Азовский Д.И. Биоимпланты – новая тенденция в реконструктивной хирургии. №3, стр. 228-232.
13. Грибкова И.В., Крысанова В.С., Завьялов А.А. Экономическое бремя меланомы кожи (обзор литературы). №3, стр. 233-238.
14. Духанина Л.Н., Максименко А.А. Анализ сетевого онко-дискурса трехлетней ретроспективы в домене верхнего уровня RU. №4, стр. 315-324.
15. Заридзе Д.Г., Максимович Д.М., Стилиди И.С. Рак шейки матки и другие ВПЧ ассоциированные опухоли в России. №4, стр. 325-335.
16. Глузман Д.Ф., Фильченков А.А., Ивановская Т.С. Молекулярные маркеры поверхностных мембран для идентификации популяций стволовых клеток опухолей (систематический обзор). №4, стр. 336-345.
17. Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Криворотько П.В., Бусько Е.А., Захарова В.Д., Петрик С.В., Фролов О.Н. Технология пункционной криоабляции злокачественных опухолей молочной железы. №4, стр. 346-352.
18. Нехаева Т.Л., Чернов А.Н., Торопова Я.Г., Галагудза М.М., Балдуева И.А. Разнообразие опухолевых моделей для тестирования противоопухолевой активности веществ у мышей. №4, стр. 353-363.

19. Лактионов К.К., Казаков А.М., Саранцева К.А., Реутова Е.В., Арзуманян А.Л., Москалюк Н.М. Роль жидкостной биопсии в выборе тактики лечения немелкоклеточного рака лёгкого. №5, стр. 457-464.
20. Борисова Т.Н., Ткачев С.И., Иванов С.М., Алиева С.Б., Трофимова О.П., Глебовская В.В., Бредер В.В., Лактионов К.К., Маринов Д.Т., Абдуллаев А.Г. Лучевая терапия в мультимодальном лечении больных мезотелиомой плевры. Обзор данных литературы и анализ собственных наблюдений. №5, стр. 465-471.
21. Каримов Х.Я., Ассесорова Ю.Ю. Роль полиморфных генов GSTM и GSTT в онкогенезе и возникновении гематологических новообразований. №5, стр. 472-478.
22. Заридзе Д.Г., Максимович Д.М., Стилиди И.С. Новая парадигма скрининга и ранней диагностики: оценка пользы и вреда. №6, стр. 589-602.
23. Морозов С.П., Говорухина В.Г., Диденко В.В., Пучкова О.С., Павлов Н.А., Овсянников А.Г., Андрейченко А.Е., Ледихова Н.В., Владимирский А.В. Перспективы использования технологий искусственного интеллекта (ИИ) в скрининге рака молочной железы. №6, стр. 603-608.
24. Зудин А.Б., Линник С.А., Щепин В.О., Александрова О.Ю. Анализ перечней лекарственных препаратов для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями на предмет возможности применения данных лекарственных препаратов в амбулаторных условиях. №6, стр. 609-617.
25. Миннихметов И.Р., Забелин М.В., Ольков И.Г., Хусаинова Р.И. Пилотный проект по скринингу рака шейки матки с применением ВПЧ-тестирования. №6, стр. 618-624.
26. Исмагилов А.Х., Камалетдинов И.Ф., Мизипова Г.И. Возможности профилактики образования серомы после аксиллярной лимфатической диссекции (обзор литературы). №6, стр. 625-629.
27. Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю., Мерабишвили В.М., Карпунов А.А., Щербаков А.М., Валькова Л.Е., Панкратьева А.Ю. Эпидемиологическая оценка выживаемости при раке прямой кишки: обзор литературы и собственное исследование. №1, стр. 36-41.
28. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Ляхова Н.П., Пикалова Л.В. Заболеваемость раком легкого в различных городах мира (обзор). №3, стр. 239-246.
29. Петкау В.В., Бредер В.В., Бессонова Е.Н., Тарханов А.А. Онкологическая помощь больным гепатоцеллюлярным раком в Свердловской области. №4, стр. 364-369.
30. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования щитовидной железы (С73) в Санкт-Петербурге. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, погодичная летальность и выживаемость больных. №5, стр. 479-488.
31. Мерабишвили В.М., Кальяно Кеннет, Вальков М.Ю., Дяченко А.А. Эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями головного мозга (С71). Популяционное исследование. №5, стр. 489-499.
32. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Эпидемиология, достоверность учета, гистологическая структура, погодичная летальность и выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (С43). Популяционное исследование – часть I. №6, стр. 630-637.
33. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Эпидемиология, достоверность учета, гистологическая структура, погодичная летальность и выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (С43). Популяционное исследование – часть II. №6, стр. 638-644.

III. Оригинальные статьи, краткие сообщения, доклады и демонстрации на заседаниях Научного общества онкологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области

А. Клиника, диагностика, лечение, профилактика, некоторые вопросы патогенеза опухолей человека, организация онкологической помощи

II. Статистика и ранняя диагностика

27. Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю., Мерабишвили В.М., Карпунов А.А., Щербаков А.М., Валькова Л.Е., Панкратьева А.Ю. Эпидемиологическая оценка выживаемости
34. Арсеньев А.И., Новиков С.Н., Барчук А.С., Канаев С.В., Барчук А.А., Тарков С.А., Нефедов А.О., Костицын К.А., Гагуа К.Э., Нефедова А.В., Аристов Н.Ю. Неинвазивные и инвазивные методы первичной

- и уточняющей диагностики рака лёгкого. №1, стр. 42-49.
35. Хомяков В.М., Соболев Д.Д., Колобаев И.В., Чайка А.В., Уткина А.Б., Корниецкая А.Л., Виндиза Ф.Р., Рябов А.Б. Конверсионная хирургия при раке желудка IV стадии. Обзор литературы и опыт МНИОИ им. П.А. Герцена. №1, стр. 50-57.
 36. Мочальникова В.В., Перевошиков А.Г., Малихова О.А. Прогнозирование риска лимфогенного метастазирования при раннем раке желудка, выходящем за пределы расширенных критериев эндоскопической резекции. №1, стр. 58-63.
 37. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Харагезов Д.А., Дашков А.В., Милакин А.Г., Ильченко С.А., Каймакчи Д.О. Поздняя несостоятельность анастомоза после передней резекции прямой кишки. №1, стр. 64-70.
 38. Берштейн Л.М., Иванцов А.О., Иевлева А.Г., Венина А.Р., Берлев И.В. Рецепторный фенотип, экспрессия HER-2/neu, PD-1, PD-L1 и лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация карцином эндометрия: сравнение современных молекулярно-биологических типов заболевания (роль индекса массы тела). №1, стр. 71-78.
 39. Харченко Е.В., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С., Киреева Г.С., Поляцкин И.Л., Зюзгин И.С., Филатова Л.В., Чудиновских Ю.А., Моталкина М.С., Олейник Ю.А. Прогностическая значимость иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. №1, стр. 79-89.
 40. Афанасова Н.В., Шавладзе З.Н., Терехова А.Ю., Шахтарина С.В. Возможности лучевой диагностики нарушений лимфотока в составе компрессионного синдрома у больных Первичной медиастинальной И-крупноклеточной лимфомой (ПМВКЛ). №1, стр. 90-95.
 41. Моисеенко Ф.В., Степанова М.Л., Волков Н.М., Жабина А.С., Мыслик А.В., Мелдо А.А., Рысев Н.А., Крылова Д.Д., Клименко В.В., Богданов А.А., Моисеенко В.М. Прединдиктивное значение динамического определения циркулирующей опухолевой ДНК на фоне терапии осимертинибом у больных немелкоклеточным раком легкого с EGFR мутацией. №2, стр. 135-142.
 42. Добродеев А.Ю., Тузиков С.А., Завьялов А.А., Старцева Ж.А. Влияние предоперационной термохимиолучевой терапии на хирургический этап комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого. №2, стр. 143-147.
 43. Рыбаков Е.Г., Хомяков Е.А., Майновская О.А., Сычев С.И., Чернышов С.В., Шелыгин Ю.А. Нейроэндокринные опухоли прямой кишки: непосредственные и отдаленные результаты трансанального эндоскопического удаления. №2, стр. 148-154.
 44. Полиновский А.В., Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Сураева Ю.Э., Мадьяров Ж.М., Анискин А.А. Экстрамуральная сосудистая инвазия как фактор отдаленного метастазирования у больных местно-распространенным раком прямой кишки. №2, стр. 155-159.
 45. Гокадзе Н.Н., Сельчук В.Ю., Краснощекова Г.И., Паяниди Ю.Г., Винокурова С.В., Жордания К.И. Иммуноцитохимический анализ аспирационного материала из полости матки в диагностике серозных карцином яичников. №2, стр. 160-166.
 46. Бисярин М.И., Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., Берлев И.В., Микая Н.А., Артемьева А.С., Каргополова М.В. ОФЭКТ-КТ визуализация и биопсия сигнальных лимфоузлов у больных раком шейки матки. №2, стр. 167-172.
 47. Солодкий В.А., Важинская Н.С., Панышин Г.А., Измайлов Т.Р. Непосредственные и отдаленные результаты комбинированного и комплексного лечения опухолей ствола головного мозга у взрослых. №2, стр. 173-180.
 48. Трунин Ю.Ю., Голанов А.В., Антипина А.Н., Рыжова М.В., Абсалямова О.В., Загиров Р.И., Черкесов И.В. Повторное краниоспинальное облучение у пациентов с рецидивами медуллобластом. №2, стр. 181-186.
 49. Панышин Г.А., Сотников В.М., Измайлов Т.Р., Слобина Е.Л., Смыслов А.Ю., Васильев В.Н., Полушкин П.В. Оценка возможностей системы МIM в процессе подготовки и проведения дистанционной лучевой терапии. №2, стр. 187-195.
 50. Каспаров Б.С., Семиглазова Т.Ю., Ковлен Д.В., Пономаренко Г.Н., Ключе В.А., Крутов А.А., Осетник В.К., Тынкасова М.А., Кондратьева К.О., Заозерский О.В., Семиглазов В.В., Носов А.К.,

- Беляев А.М. Реабилитация пациентов раком предстательной железы. №2, стр. 196-203.
51. Балацкая Л.Н., Чойнзонов Е.Л., Красавина Е.А., Костюченко Е.Ю., Новохрестова Д.И. Восстановление речевой функции у больных раком полости рта и ротоглотки с использованием инновационных технологий. №3, стр. 247-251.
52. Ульянова Р.Х., Чёрная А.В., Криворотько П.В., Новиков С.Н., Канаев С.В., Артемьева А.С., Шевкунов Л.Н., Тятков С.А., Данилов В.В. Дифференциальная диагностика патологии молочной железы с помощью типов накопления контрастного препарата при контрастной спектральной двухэнергетической маммографии. №3, стр. 252-261.
53. Зикиряходжаев А.Д., Волченко Н.Н., Рассказова Е.А., Ортабаева Д.Р., Хугаева Ф.С., Омарова Д.Ф., Трегубова А.В. Тактика лечения больных раком молочной железы после органосохраняющих операций при положительных краях резекции R1. №3, стр. 262-269.
54. Таширева Л.А., Герашенко Т.С., Денисов Е.В., Савельева О.Е., Бузенкова А.В., Завьялова М.В., Чердынцева Н.В., Перельмутер В.М. Характеристика способности опухолевых клеток различных морфологических структур инвазивной карциномы молочной железы модулировать иммуно-воспалительные реакции. №3, стр. 270-276.
55. Зозуля А.Ю., Новиков С.Н., Балдуева И.А., Гирдюк Д.В., Емельянова Н.В., Тюреева Е.И., Федосова Е.А., Антипов Ф.Е., Наволока А.Е., Канаев С.В., Беляев А.М. Изменение иммунного статуса у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей на фоне стереотаксической лучевой терапии. №3, стр. 277-282.
56. Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г., Урмонов У.Б., Августинович А.В., Фролова И.Г., Черемисина О.В., Тарасова А.С. Результаты комбинированного лечения рака пищевода с использованием предоперационной химиотерапии. №3, стр. 283-290.
57. Семиглазов В.Ф., Жильцова Е.К., Криворотько П.В., Канаев С.В., Труфанова Е.С., Крживицкий П.И., Комяхов А.В., Табагуа Т.Т., Николаев К.С., Бессонов А.А., Иванов В.Г., Гиголаева Л.П., Иванова О.А., Зернов К.Ю., Дашян Г.А., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В., Емельянов А.С., Бусько Е.А., Черная А.В., Артемьева А.С., Новиков С.Н. Опыт биопсии сигнальных лимфатических узлов после неоадьювантной химиотерапии. №4, стр. 370-375.
58. Босиева А.Р., Зикиряходжаев А.Д., Ермощенко М.В., Волченко Н.Н. Современные аспекты органосохраняющих операций после неоадьювантной лекарственной терапии у больных раком молочной железы cT1-3N0-3M0. №4, стр. 376-380.
59. Арсеньев А.И., Нефедова А.В., Ганеев А.А., Нефедов А.О., Новиков С.Н., Барчук А.А., Канаев С.В., Джагацпанян И.Э., Губаль А.Р., Кононов А.С., Тарков С.А., Аристидов Н.Ю. Комбинированная ранняя диагностика рака лёгких определением состава выдыхаемого воздуха неселективным методом анализа летучих органических соединений с использованием металлооксидных сенсоров с перекрестной чувствительностью и цитологическим исследованием мокроты. №4, стр. 381-384.
60. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников Е.Н., Аверкин М.А., Гусарева М.А., Харагезов Д.А., Дашков А.В., Мирзоян Э.А. Аноректальная манометрия высокого разрешения в исследовании аноректальной функции после комбинированного лечения рака прямой кишки. №4, стр. 385-390.
61. Соколова Т.Н., Лайдус Т.А., Меерович Р.И., Загороднев К.А., Мартьянов А.С., Холматов М.М., Тюрин В.И., Романько А.А., Анисимова М.О., Власова О.Л., Кулигина Е.Ш., Янус Г.А. Технические аспекты «жидкостной биопсии»: влияние физиологических и преаналитических параметров на уровень циркулирующей опухолевой ДНК. №4, стр. 391-397.
62. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Титова В.А., Цыбульский А.Д. Контактная лучевая терапия (брахитерапия): клиническая концепция прямой дозиметрии [in vivo] и гарантия качества лучевой терапии. №4, стр. 398-403.
63. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., Гафтон Г.И., Готовчикова М.Ю., Гиршович М.М., Мельник Ю.С., Ильин Н.Д., Мережко Ю.О. Брахитерапия рака предстательной железы источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии: анализ пятилетних результатов. №4, стр. 404-412.

64. Гафтон Г.И., Эберт М.А., Новиков С.Н., Федосова Е.А., Зиновьев Г.В., Канаев С.В., Гафтон И.Г., Синячкин М.С. Непосредственные результаты комбинированного лечения сарком мягких тканей с использованием стереотаксической лучевой терапии. №4, стр. 413-419.
65. Круглова И.А., Зиновьев С.В., Пурсанова А.Е., Уткин О.В., Денисенко А.Н. Влияние способа забора материала на результаты цитоморфологического исследования в диагностике новообразований слизистой оболочки рта. №5, стр. 500-506.
66. Олексенко В.А., Алиев К.А., Малый К.Д. Мутации генов BRCA при наследственном раке молочной железы на территории Крыма. №5, стр. 507-513.
67. Исакова Ж.Т., Кипень В.Н., Айтбаев К.А., Юсуфова М.А., Винников Д.В., Букуев Н.М., Султангазиева Б.Б., Алдашева Н.М. Вклад полиморфных вариантов генов семейства глутатионтрансфераз GSTM1, GSTP1, GSTT1 в формирование предрасположенности к раку молочной железы у женщин кыргызской национальности. №5, стр. 514-523.
68. Сагакянц А.Б., Кит О.И., Златник Е.Ю., Золотарева Е.И., Шульгина О.Г., Новикова И.А., Самойленко Н.С., Солдаткина Н.В., Геворкян Ю.А., Сидоренко Ю.С. Цитокиновый профиль тканей при неметастатическом раке желудка. №5, стр. 524-527.
69. Рыбаков Е.Г., Тарасов М.А., Чернышов С.В., Сухина М.А., Чариков В.В., Козырева С.Б., Кашников В.Н. Оправдано ли исследование уровня карбогидратного антигена (CA 19-9) у больных раком прямой кишки? №5, стр. 528-534.
70. Титов К.С., Казаков А.М., Барышникова М.А., Маркин А.А. Влияние стволовых клеток опухоли на прогноз при локализованной меланоме кожи. №5, стр. 535-539.
71. Гиршович М.М., Понамарева О.И., Мельник Ю.С., Новиков С.Н., Храповицкая Е.Ю., Канаев С.В. Ретроспективный анализ результатов пятилетнего применения радиохирургического лечения метастатического поражения головного мозга при злокачественных новообразованиях. №5, стр. 540-548.
72. Гаджиева С.М., Беляев А.М., Сокольская В.К., Галкин В.Н., Мищенко А.В. Особенности системы противоэпидемиологических мероприятий онкохирургического стационара в условиях пандемии COVID-19. №6, стр. 645-652.
73. Бусько Е.А., Гончарова А.Б., Рожкова Н.И., Семиглазов В.В., Шишова А.С., Жильцова Е.К., Зиновьев Г.В., Белобородова К.А., Криворотько П.В. Модель системы принятия диагностических решений на основе мультипараметрических ультразвуковых показателей образований молочной железы. №6, стр. 653-658.
74. Дикарева Е.Л., Говоров И.Е., Комличенко Э.В., Первунина Т.М., Ульрих Е.А. Результаты успешного лечения злокачественных новообразований тела матки у пациентов с отягощенным коморбидным статусом (клинические случаи). №6, стр. 659-666.
75. Ульрих Е.А., Телетаева Г.М., Семенова А.И., Левченко Е.В., Ульрих Д.Г., Берлев И.В., Семиглазова Т.Ю., Проценко С.А., Урманчеева А.Ф. Индивидуализация в лечении резистентных форм гестационной трофобластической неоплазии. №6, стр. 667-672.
76. Тобоева М.Х., Пикунов Д.Ю., Цуканов А.С., Фролов С.А. Клинико-генетические особенности у пациентов с MutYH-ассоциированным полипозом. №6, стр. 673-678.
77. Волкова М.И., Хоченков Д.А., Тимофеев И.В., Ольшанская А.С., Хоченкова Ю.А., Соломко Э.Ш., Ашуба С.А., Матвеев В.Б. Экспрессия ростовых факторов и рецепторов тирозинкиназ в клетках первичной опухоли и метастазов в надпочечники у больных почечно-клеточным раком. №6, стр. 679-684.
78. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., Гафтон Г.И., Готовчикова М.Ю., Гиршович М.М., Мельник Ю.С., Ильин Н.Д., Мережко Ю.О. Пятилетние результаты сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы высокого риска. №6, стр. 685-694.
79. Один В.И., Тишко В.В., Клименко В.В., Щербатюк О.В., Васильев М.В., Тыренко В.В. Ниволумаб-индуцированная эндокринопатия. №6, стр. 695-701.
- Б. Экспериментальные исследования
80. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Бандовкина В.А., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Немешкалова Л.А., Сидоренко Ю.С.

- Влияние хронической нейрогенной боли на функциональную активность щитовидной железы у самцов мышей с перевивной меланомой B16/F10. №4, стр. 434-438.
81. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Бандовкина В.А., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Немашкалова Л.А., Сидоренко Ю.С. Динамика факторов ангиогенеза у мышей линии C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu при меланоме, развивающейся на фоне хронической нейрогенной боли. №4, стр. 439-444.
82. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Погорелова Ю.А., Трепитаки Л.К., Позднякова В.В., Пржедецкий Ю.В., Сидоренко Ю.С. Урокиназа и ее рецептор в меланоме кожи, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли, у мышей обоего пола в сравнительном аспекте. №4, стр. 445-450.
83. Данилова А.Б., Авдонкина Н.А., Губарева Е.А., Балдуева И.А., Зозуля А.Ю., Киреева Г.С. Влияние циркадных ритмов на пролиферацию и химиорезистентность культивируемых клеток солидных опухолей. №5, стр. 563-571.
84. Губарева Е.А., Панченко А.В., Майдин М.А., Федорос Е.И., Тындык М.Л., Янус Г.А., Анисимов В.Н., Киреева Г.С. Влияние опухолей молочной железы на суточные колебания экспрессии часовых генов дистантных тканей, не затронутых опухолевым процессом, у мышей. №5, стр. 572-577.
85. Трещалина Е.М., Якунина М.Н., Маковецкая К.Н., Станжевский А.А. Динамика опухолевого роста под действием нового наноферритмагнетика наноэмбосил при трансартериальном введении. №5, стр. 578-582.
86. Бабаева Г., Трещалина Е.М., Лукашева Е.В., Каршиева С.Ш., Смирнова Г.Б., Аринбасарова А.Ю., Меденцев А.Г. Скрининговое исследование эффективности и переносимости L-лизин- α -оксидазы из *Trichoderma cf. aureoviride* Rifai ВКМ F-4268D при пероральном введении на опухолевых моделях *in vivo*. №6, стр. 702-706.
87. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Бандовкина В.А., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Немашкалова Л.Н., Сидоренко Ю.С. Специфика аминергического статуса кожи и опухоли у мышей C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu с меланомой B16/F10. №6, стр. 707-711.
88. Колпаков С.А., Колпакова Е.П., Златник Е.Ю., Непомнящая Е.М., Новикова И.А., Шульгина О.Г., Сагакянц А.Б., Сидоренко Ю.С. Оценка противоопухолевой активности штаммов новой группы ротавирусов семейства *geoviridae* на модели перевиваемой меланомы мышей. №6, стр. 712-717.

IV. Клинический случай

89. Петров А.С., Атюков М.А., Жемчугова О.А., Земцова И.Ю., Янчий М.Н., Яблонский П.К. Случай успешного лечения плоскоклеточного рака правого легкого IIIA стадии (иммунотерапия + хирургическое лечение), с последующей расширенной видеоторакоскопической сегментэктомией S6 по поводу метастазов рака левого легкого IA стадии. №3, стр. 291-295.
90. Михетько А.А., Артемьева А.С., Ивко О.В., Ткаченко О.Б., Гринкевич М.В., Сидорова А.Н., Петрик Ю.В., Васильев А.В., Амелина И.Д., Карачун А.М., Пелипась Ю.В., Лебедев К.К. Случай цитоморфологической диагностики шванномы поджелудочной железы. №3, стр. 296-301.
91. Казубская Т.П., Козлова В.М., Трофимов Е.И., Бульчева И.В., Щагина О.А., Михайлова С.Н., Мехеда Л.В. Редкий вариант наследственной формы оссифицирующего миозита в клинической практике онколога. №3, стр. 302-307.
92. Барышев В.В., Севрюков Ф.Е., Андреев В.Г., Кондрашова Л.М., Капинус В.Н., Польшин В.В., Панкратов В.А., Акки Э.Д., Барышев К.В., Каприн А.Д., Иванов С.А. Мезенхимальная хондросаркома головы и шеи. Обзор особенностей, прогностических факторов и направлений поиска стратегий лечения. Клинический случай. №4, стр. 420-424.
93. Воробьева О.В., Ласточкин А.В. Клинико-морфологический случай аденокарциномы слюнной железы с развитием генерализованных метастазов. №4, стр. 425-428.
94. Вабалайте К.В., Романчишен А.Ф., Зайцева И.В. Редкое клиническое наблюдение и обзор литературы: метастаз папиллярного рака щитовидной железы в подмышечные лимфатические узлы. №4, стр. 429-433.

95. Белова Е.А., Белов А.Д., Сокурено В.П.,
Кузнецов А.Д., Анохина А.С., Школьник М.И.,
Герасимова О.А., Семенова Е.В.
Лечение первично – множественного рака
у больного с трансплантатом почки.
Клинический случай. №5, стр. 549-555.
96. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Чикин В.В.,
Мончаковская Е.С., Нефедова М.А.
Плоскоклеточный рак кожи у больных
рецессивным дистрофическим буллезным
эпидермолизом: случаи с агрессивным течением
новообразования. №5, стр. 556-562.

V. Юбилей

97. Члену-корреспонденту РАН В.Н. Анисимову – 75
лет. №6, стр. 718-719.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

(ссылки даны на систематизированный порядковый указатель)

- АБДУЛЛАЕВ А.Г. 20
 АБСАЛЯМОВА О.В. 48
 АВГУСТИНОВИЧ А.В. 56
 АВДОНКИНА Н.А. 83
 АВЕРКИН М.А. 60
 АВКСЕНТЬЕВ Н.А. 6
 АЗОВСКИЙ Д.И. 12
 АЙТБАЕВ К.А. 67
 АККИ Э.Д. 92
 АЛДАШЕВА Н.М. 67
 АЛЕКСАНДРОВА О.Ю. 24
 АЛИЕВ К.А. 66
 АЛИЕВА С.Б. 20
 АМЕЛИНА И.Д. 90
 АНАНИНА О.А. 28
 АНДРЕЕВ В.Г. 92
 АНДРЕЙЧЕНКО А.Е. 23
 АНИСИМОВ В.Н. 84
 АНИСИМОВА М.О. 61
 АНИСКИН А.А. 44
 АНОХИНА А.С. 95
 АНОХИНА Е.М. 9
 АНТИПИНА А.Н. 48
 АНТИПОВ Ф.Е. 55
 АРЗУМАНЯН А.Л. 19
 АРИНБАСАРОВА А.Ю. 86
 АРИСТИДОВ Н.Ю. 59
 АРИСТИДОВ Н.Ю. 34
 АРСЕНЬЕВ А.И. 34, 59
 АРТЕМЬЕВА А.С. 39, 46, 52, 57, 90
 АССЕСОРОВА Ю.Ю. 21
 АТЮКОВ М.А. 89
 АФАНАСОВА Н.В. 40
 АФАНАСЬЕВ С.Г. 56
 АШУБА С.А. 77
 БАБАЕВА Г. 86
 БАЛАЦКАЯ Л.Н. 51
 БАЛДУЕВА И.А. 9, 18, 55, 83
 БАНДОВКИНА В.А. 80, 81, 82, 87
 БАРЧУК А.А. 34, 59
 БАРЧУК А.С. 34
 БАРЫШЕВ В.В. 92
 БАРЫШЕВ К.В. 92
 БАРЫШНИКОВА М.А. 70
 БЕБУРИШВИЛИ А.Г. 11
 БЕЛОБОРОДОВА К.А. 73
 БЕЛОВ А.Д. 95
 БЕЛОВА Е.А. 95
 БЕЛЯЕВ А.М. 5, 8, 17, 50, 55, 72
 БЕРКОВИЧ А.Е. 4
 БЕРЛЕВ И.В. 38, 46, 75
 БЕРШТЕЙН Л.М. 38
 БЕСПАЛОВ В.Г. 4
 БЕССОНОВ А.А. 57
 БЕССОНОВА Е.Н. 29
 БИСЯРИН М.И. 46
 БОГДАНОВ А.А. 41
 БОРИСОВА Т.Н. 20
 БОСИЕВА А.Р. 58
 БРЕДЕР В.В. 20, 29
 БУЗЕНКОВА А.В. 54
 БУКУЕВ Н.М. 67
 БУЛЫЧЕВА И.В. 91
 БУСЬКО Е.А. 17, 57, 73
 ВАБАЛАЙТЕ К.В. 94
 ВАЖИНСКАЯ Н.С. 47
 ВАЛЬКОВ М.Ю. 27, 31
 ВАЛЬКОВА Л.Е. 27
 ВАСИЛЬЕВ А.В. 90
 ВАСИЛЬЕВ В.Н. 49
 ВАСИЛЬЕВ М.В. 79
 ВЕНИНА А.Р. 38
 ВИНДИЗА Ф.Р. 35
 ВИННИКОВ Д.В. 67
 ВИНОКУРОВА С.В. 45
 ВЛАДЗИМИРСКИЙ А.В. 23
 ВЛАСОВА О.Л. 61
 ВОЛКОВ Н.М. 41

ВОЛКОВА М.И. 77	ДУБОВИЧЕНКО Д.М. 27
ВОЛЧЕНКО Н.Н. 53, 58	ДУХАНИНА Л.Н. 14
ВОРОБЬЕВА О.В. 93	ДЯЧЕНКО А.А. 31
ГАГУА К.Э. 34	ЕГОРОВА Д.Ю. 12
ГАДЖИЕВА С.М. 72	ЕМЕЛЬЯНОВ А.С. 57
ГАЛАГУДЗА М.М. 18	ЕМЕЛЬЯНОВА Н.В. 55
ГАЛКИН В.Н. 72	ЕРМАКОВА Е.Д. 4
ГАНЕЕВ А.А. 59	ЕРМОЩЕНКОВА М.В. 58
ГАФТОН Г.И. 4, 63, 64, 78	ЖАБИНА А.С. 41
ГАФТОН И.Г. 64	ЖАРКОВА О.В. 3
ГВАЛДИН Д.Ю. 2	ЖЕМЧУГОВА О.А. 89
ГЕВОРКЯН Ю.А. 37, 60, 68	ЖИЛЬЦОВА Е.К. 57, 73
ГЕРАСИМОВА О.А. 95	ЖОРДАНИЯ К.И. 45
ГЕРАЩЕНКО Т.С. 54	ЖУЙКОВА Л.Д. 28
ГИГОЛАЕВА Л.П. 57	ЗАБЕЛИН М.В. 25
ГИРДЮК Д.В. 55	ЗАВЬЯЛОВ А.А. 13
ГИРШОВИЧ М.М. 63, 71, 78	ЗАВЬЯЛОВ А.А. 42
ГЛЕБОВСКАЯ В.В. 20	ЗАВЬЯЛОВА М.В. 54
ГЛУЗМАН Д.Ф. 16	ЗАГИРОВ Р.И. 48
ГОВОРОВ И.Е. 74	ЗАГОРОДНЕВ К.А. 61
ГОВОРУХИНА В.Г. 23	ЗАЙЦЕВА И.В. 94
ГОКАДЗЕ Н.Н. 45	ЗАМАРАЕВ В.С. 11
ГОЛАНОВ А.В. 48	ЗАОЗЕРСКИЙ О.В. 50
ГОНЧАРОВА А.Б. 73	ЗАРИДЗЕ Д.Г. 15, 22
ГОТОВЧИКОВА М.Ю. 63, 78	ЗАХАРОВА В.Д. 5
ГРИБКОВА И.В. 13	ЗАХАРОВА В.Д. 17
ГРИНКЕВИЧ М.В. 90	ЗЕМЦОВА И.Ю. 89
ГУБАЛЬ А.Р. 59	ЗЕРНОВ К.Ю. 57
ГУБАРЕВА Е.А. 83, 84	ЗИГАНШИНА Н.В. 3
ГУСАРЕВА М.А. 60	ЗИКИРЯХОДЖАЕВ А.Д. 53, 58
ДАНИЛОВ В.В. 52	ЗИНОВЬЕВ Г.В. 64, 73
ДАНИЛОВА А.Б. 83	ЗИНОВЬЕВ С.В. 65
ДАШКОВ А.В. 37, 60	ЗЛАТНИК Е.Ю. 68, 88
ДАШЯН Г.А. 57	ЗОЗУЛЯ А.Ю. 55, 83
ДВОРНИЧЕНКО В.В. 7	ЗОЛОТАРЕВА Е.И. 68
ДЕМИДОВ Л.В. 6	ЗУДИН А.Б. 24
ДЕНИСЕНКО А.Н. 65	ЗЮЗГИН И.С. 39
ДЕНИСОВ Е.В. 54	ИВАНОВ А.И. 11
ДЖАГАЦПАНЯН И.Э. 59	ИВАНОВ В.Г. 57
ДИДЕНКО В.В. 23	ИВАНОВ С.А. 92
ДИКАРЕВА Е.Л. 74	ИВАНОВ С.М. 20
ДОБРОДЕЕВ А.Ю. 42, 56	ИВАНОВА О.А. 57
ДРУЙ А.Е. 10	ИВАНОВСКАЯ Т.С. 16

ИВАНЦОВ А.О. 38	КОЛПАКОВА Е.П. 88
ИВКО О.В. 90	КОМЛИЧЕНКО Э.В. 74
ИЕВЛЕВА А.Г. 38	КОМЯХОВ А.В. 57
ИЗМАЙЛОВ Т.Р. 47, 49	КОНДРАТЬЕВА К.О. 50
ИЛЬИН Н.Д. 63, 78	КОНДРАШОВА Л.М. 92
ИЛЬЧЕНКО С.А. 37	КОНОНОВ А.С. 59
ИСАКОВА Ж.Т. 67	КОРНИЕЦКАЯ А.Л. 35
ИСМАГИЛОВ А.Х. 26	КОРОЛЕНКОВА Л.И. 3
КАЗАКОВ А.М. 19	КОСТИЦЫН К.А. 34
КАЗАКОВ А.М. 70	КОСТЮЧЕНКО Е.Ю. 51
КАЗУБСКАЯ Т.П. 91	КРАСАВИНА Е.А. 51
КАЙМАКЧИ Д.О. 37	КРАСНОЩЕКОВА Г.И. 45
КАЛЬЯНГО КЕННЕТ 31	КРЖИВИЦКИЙ П.И. 46, 57
КАМАЛЕТДИНОВ И.Ф. 26	КРИВОРОТЬКО П.В. 17, 52, 57, 73
КАНАЕВ С.В. 34, 46, 52, 55, 57, 59, 63, 64, 71, 78	КРУГЛОВА И.А. 65
КАПИЛУС В.Н. 92	КРУТОВ А.А. 50
КАПЛИЕВА И.В. 80, 81, 82, 87	КРЫЛОВА Д.Д. 41
КАПРИН А.Д. 92	КРЫСАНОВА В.С. 13
КАРАМОВА А.Э. 96	КУБАНОВ А.А. 96
КАРАЧУН А.М. 90	КУЗНЕЦОВ А.Д. 95
КАРГОПОЛОВА М.В. 46	КУЗЬМИЧЕВ Д.В. 44
КАРИМОВ Х.Я. 21	КУЛЕВА С.А. 10
КАРПОВА Э.Б. 8	КУЛИГИНА Е.Ш. 61
КАРПУНОВ А.А. 27	КУЛИКОВ Н.В. 1
КАРШИЕВА С.Ш. 86	КУЛЬБАКИН Д.Е. 12
КАСПАРОВ Б.С. 50	ЛАЙДУС Т.А. 61
КАШНИКОВ В.Н. 69	ЛАКТИОНОВ К.К. 19, 20
КИПЕНЬ В.Н. 67	ЛАСТОЧКИН А.В. 93
КИРЕЕВА Г.С. 39, 83, 84	ЛЕБЕДЕВ К.К. 90
КИСЕЛЕВСКИЙ М.В. 3	ЛЕВЧЕНКО Е.В. 75
КИТ О.И. 37, 60, 68, 80, 81, 82, 87	ЛЕДИХОВА Н.В. 23
КЛИМЕНКО В.В. 41	ЛИННИК С.А. 24
КЛИМЕНКО В.В. 79	ЛИСИЧНИКОВА И.В. 7
КЛЮГЕ В.А. 50	ЛУКАШЕВА Е.В. 86
КОВАЛЕВСКАЯ Е.И. 4	ЛЯХОВА Н.П. 28
КОВАЛЕНКО Н.В. 11	МАДЬЯРОВ Ж.М. 44
КОВЛЕН Д.В. 50	МАЙДИН М.А. 84
КОЗЛОВА В.М. 91	МАЙНОВСКАЯ О.А. 43
КОЗЛОВА Л.С. 82	МАКАРОВ А.С. 6
КОЗЫРЕВА С.Б. 69	МАКОВЕЦКАЯ К.Н. 85
КОЛЕСНИКОВ Е.Н. 60	МАКСИМЕНКО А.А. 14
КОЛОБАЕВ И.В. 35	МАКСИМОВИЧ Д.М. 15, 22
КОЛПАКОВ С.А. 88	МАЛИХОВА О.А. 36

МАЛЫЙ К.Д. 66	НОВИКОВ Р.В. 63, 78
МАМЕДЛИ З.З. 44	НОВИКОВ С.Н. 34, 46, 52, 55, 57, 59, 63, 64, 71, 78
МАРИНОВ Д.Т. 20	НОВИКОВА И.А. 68, 88
МАРКИН А.А. 70	НОВОХРЕСТОВА Д.И. 51
МАРТЪЯНОВ А.С. 61	НОСОВ А.К. 50
МАСНИКОВА У.К. 7	ОВСЯННИКОВ А.Г. 23
МАТВЕЕВ В.Б. 77	ОГАНЕСЯН А.П. 9
МЕДЕНЦЕВ А.Г. 86	ОДИН В.И. 79
МЕЕРОВИЧ Р.И. 61	ОЛЕЙНИК Ю.А. 39
МЕЛДО А.А. 41	ОЛЕКСЕНКО В.А. 66
МЕЛЬНИК Ю.С. 63, 71, 78	ОЛЬКОВ И.Г. 25
МЕРАБИШВИЛИ В.М. 27, 30, 31, 32, 33	ОЛЬШАНСКАЯ А.С. 77
МЕРАБИШВИЛИ Э.Н. 32, 33	ОМАРОВА Д.Ф. 53
МЕРЕЖКО Ю.О. 63, 78	ОМЕЛЬЧУК Е.П. 2
МЕХЕДА Л.В. 91	ОРТАБАЕВА Д.Р. 53
МИЗИПОВА Г.И. 26	ОСЕТНИК В.К. 50
МИКАЯ Н.А. 46	ПАВЛОВ А.Ю. 62
МИЛАКИН А.Г. 37	ПАВЛОВ Н.А. 23
МИННИАХМЕТОВ И.Р. 25	ПАЛТУЕВ Р.М. 57
МИРЗОЯН Э.А. 60	ПАНИН С.И. 11
МИРОЧНИК М.В. 7	ПАНКРАТОВ В.А. 92
МИТРОШИНА И.Е. 7	ПАНКРАТЬЕВА А.Ю. 27
МИХАЙЛОВА С.Н. 91	ПАНЧЕНКО А.В. 84
МИХЕТЬКО А.А. 90	ПАНЬШИН Г.А. 47, 49
МИЩЕНКО А.В. 72	ПАЯНИДИ Ю.Г. 45
МОИСЕЕНКО В.М. 41	ПЕЛИПАСЬ Ю.В. 90
МОИСЕЕНКО Ф.В. 41	ПЕРВУНИНА Т.М. 74
МОНЧАКОВСКАЯ Е.С. 96	ПЕРЕВОЩИКОВ А.Г. 36
МОРОЗОВ С.П. 23	ПЕРЕЛЬМУТЕР В.М. 54
МОСКАЛЮК Н.М. 19	ПЕСТЕРЕВА Е.В. 8
МОТАЛКИНА М.С. 39	ПЕТКАУ В.В. 29
МОЧАЛЬНИКОВА В.В. 36	ПЕТРИК С.В. 17
МЫСЛИК А.В. 41	ПЕТРИК Ю.В. 90
НАВОЛОКА А.Е. 55	ПЕТРОВ А.С. 89
НЕМЕШКАЛОВА Л.А. 80, 81, 87	ПИКАЛОВА Л.В. 28
НЕПОМНЯЩАЯ Е.М. 88	ПИКУНОВ Д.Ю. 76
НЕСКУБИНА И.В. 80, 81, 87	ПОГОРЕЛОВА Ю.А. 82, 87
НЕФЕДОВ А.О. 34, 59	ПОЗДНЯКОВА В.В. 82
НЕФЕДОВА А.В. 34, 59	ПОЛУШКИН П.В. 49
НЕФЕДОВА М.А. 96	ПОЛЫНОВСКИЙ А.В. 44
НЕХАЕВА Т.Л. 18	ПОЛЬКИН В.В. 92
НИКОЛАЕВ К.С. 57	ПОЛЯЦКИН И.Л. 39
НОВИК А.В. 9	

ПОНАМАРЕВА О.И. 71	СОЛОМКО Э.Ш. 77
ПОНОМАРЕНКО Г.Н. 50	СОТНИКОВ В.М. 49
ПОСТОЛОВ М.П. 11	СТАНЖЕВСКИЙ А.А. 85
ПРЖЕДЕЦКИЙ Ю.В. 82	СТАРЦЕВА Ж.А. 42
ПРОХОРОВ Г.Г. 5, 17	СТЕПАНОВА М.Л. 41
ПРОЦЕНКО С.А. 9, 75	СТИЛИДИ И.С. 15, 22
ПУРСАНОВА А.Е. 65	СУВОРОВ В.А. 11
ПУЧКОВА О.С. 23	СУЛТАНГАЗИЕВА Б.Б. 67
РАССКАЗОВА Е.А. 53	СУРАЕВА Ю.Э. 44
РЕУТОВА Е.В. 19	СУРИКОВА Е.И. 80, 81, 87
РОГАЧЕВ М.В. 8	СУХИНА М.А. 69
РОЖКОВА Н.И. 73	СУХОВСКАЯ О.А. 1
РОМАНЧИШЕН А.Ф. 94	СЫЧЕВ С.И. 43
РОМАНЬКО А.А. 61	ТАБАГУА Т.Т. 57
РЫБАКОВ Е.Г. 43, 69	ТАРАСОВ М.А. 69
РЫЖОВА М.В. 48	ТАРАСОВА А.С. 56
РЫСЕВ Н.А. 41	ТАРКОВ С.А. 34
РЯБОВ А.Б. 35	ТАРКОВ С.А. 59
САВЕЛЬЕВА О.Е. 54	ТАРХАНОВ А.А. 29
САГАКЯНЦ А.Б. 68, 88	ТАШИРЕВА Л.А. 54
САМОЙЛЕНКО Н.С. 68	ТЕЛЕТАЕВА Г.М. 75
САРАНЦЕВА К.А. 19	ТЕРЕХОВА А.Ю. 40
СЕВРЮКОВ Ф.Е. 92	ТИМОФЕЕВ И.В. 77
СЕЛЬЧУК В.Ю. 45	ТИМОШКИНА Н.Н. 2
СЕМЕНОВА А.И. 9, 75	ТИТОВ К.С. 70
СЕМЕНОВА Е.В. 95	ТИТОВА В.А. 62
СЕМИГЛАЗОВ В.В. 50, 57, 73	ТИШКО В.В. 79
СЕМИГЛАЗОВ В.Ф. 57	ТКАЧЕВ С.И. 20
СЕМИГЛАЗОВА Т.Ю. 8, 39, 50, 75	ТКАЧЕНКО О.Б. 90
СЕНЧИК К.Ю. 4	ТОБОЕВА М.Х. 76
СИДОРЕНКО Ю.С. 2, 68, 80, 81, 82, 87, 88	ТОЛМАЧЁВ К.В. 7
СИДОРОВА А.Н. 90	ТОЛСТОПЯТОВ С.Е. 11
СИНЯЧКИН М.С. 64	ТОРОПОВА Я.Г. 18
СИТДИКОВА С.М. 3	ТОЧИЛЬНИКОВ Г.В. 4
СЛОБИНА Е.Л. 49	ТРЕГУБОВА А.В. 53
СМИРНОВА Г.Б. 86	ТРЕПИТАКИ Л.К. 80, 81, 82, 87
СМЫСЛОВ А.Ю. 49	ТРЕЩАЛИНА Е.М. 85, 86
СОБОЛЕВ Д.Д. 35	ТРИФАНОВ В.С. 2
СОКОЛОВА Т.Н. 61	ТРОФИМОВ Е.И. 91
СОКОЛЬСКАЯ В.К. 72	ТРОФИМОВА О.П. 20
СОКУРЕНКО В.П. 95	ТРУНИН Ю.Ю. 48
СОЛДАТКИНА Н.В. 37, 60, 68	ТРУФАНОВА Е.С. 57
СОЛОДКИЙ В.А. 47, 62	ТУЗИКОВ С.А. 42

ТЫНДЫК М.Л. 84	ЦУКАНОВ А.С. 76
ТЫНКАСОВА М.А. 50	ЦЫБУЛЬСКИЙ А.Д. 62
ТЫРЕНКО В.В. 79	ЧАЙКА А.В. 35
ТЮРИН В.И. 61	ЧАРИКОВ В.В. 69
ТЮРЯЕВА Е.И. 55	ЧЕРДЫНЦЕВА Н.В. 54
ТЯТЬКОВ С.А. 52	ЧЕРЕМИСИНА О.В. 56
УЛЬРИХ Д.Г. 75	ЧЕРКЕСОВ И.В. 48
УЛЬРИХ Е.А. 74, 75	ЧЁРНАЯ А.В. 52, 57
УЛЬЯНОВА Р.Х. 52	ЧЕРНОВ А.Н. 18
УРМАНЧЕЕВА А.Ф. 75	ЧЕРНЫШОВ С.В. 43, 69
УРМОНОВ У.Б. 56	ЧЕРЯРИНА Н.Д. 80, 81, 87
УТКИН О.В. 65	ЧИКИЛЕВА И.О. 3
УТКИНА А.Б. 35	ЧИКИН В.В. 96
ФЕДОРОВ Е.И. 84	ЧОЙНЗОНОВ Е.Л. 28, 51
ФЕДОСОВА Е.А. 55, 64	ЧУДИНОВСКИХ Ю.А. 39
ФИЛАТОВА Л.В. 39	ЧУЛКОВА В.А. 8
ФИЛЬЧЕНКОВ А.А. 16	ШАВЛАДЗЕ З.Н. 40
ФРАНЦИЯНЦ Е.М. 80, 81, 82, 87	ШАХТАРИНА С.В. 40
ФРОЛОВ М.Ю. 6	ШЕВКУНОВ Л.Н. 52
ФРОЛОВ О.Н. 17	ШЕЛЫГИН Ю.А. 43
ФРОЛОВ С.А. 76	ШИШОВА А.С. 73
ФРОЛОВА И.Г. 56	ШКОЛЬНИК М.И. 95
ХАРАГЕЗОВ Д.А. 37, 60	ШУЛЬГИНА О.Г. 68, 88
ХАРЧЕНКО Е.В. 39	ЩАГИНА О.А. 91
ХОЛМАТОВ М.М. 61	ЩЕПИН В.О. 24
ХОМЯКОВ В.М. 35	ЩЕРБАКОВ А.М. 27
ХОМЯКОВ Е.А. 43	ЩЕРБАТЮК О.В. 79
ХОЧЕНКОВ Д.А. 77	ЭБЕРТ М.А. 64
ХОЧЕНКОВА Ю.А. 77	ЮСУФОВА М.А. 67
ХРАПОВИЦКАЯ Е.Ю. 71	ЯБЛОНСКИЙ П.К. 1, 89
ХРУСТАЛЕВА Н.С. 8	ЯКУНИНА М.Н. 85
ХУГАЕВА Ф.С. 53	ЯНУС Г.А. 61, 84
ХУСАИНОВА Р.И. 25	ЯНЧИЙ М.Н. 89

