

# Тихоокеанский медицинский журнал

## 2020, № 4 (82)

### Октябрь–декабрь 2020 г.

#### РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 1997 года. Выходит один раз в три месяца

Главный редактор *Шуматов В.Б.*, д-р мед. наук, проф.

Зам. главного редактора: *Елисеева Е.В.*, д-р мед. наук, проф., *Чертков В.М.*, д-р мед. наук, проф.

Научный редактор *Полушин О.Г.*, канд. мед. наук, доц.

Ответственный секретарь *Зиновьев С.В.*, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

Ответственный редактор номера: *Апанасевич В.И.*, д-р мед. наук, проф.

#### Редакционная коллегия

*Беседнова Н.Н.*, д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

*Гельцер Б.И.*, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Владивосток)

*Говорин А.В.*, д-р мед. наук, проф. (Чита)

*Гринштейн Ю.И.*, д-р мед. наук, проф. (Красноярск)

*Козлов В.К.*, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Хабаровск)

*Козлов Р.С.*, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Смоленск)

*Колосов В.П.*, д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Благовещенск)

*Кучма В.Р.*, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Москва)

*Маринкин И.О.*, д-р мед. наук, проф. (Новосибирск)

*Невзорова В.А.*, д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

*Обухова Т.М.*, д-р мед. наук, проф., (Омск)

*Пиголкин Ю.И.*, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Москва)

*Стегний К.В.*, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Владивосток)

*Стоник В.А.*, д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

*Транковская Л.В.*, д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

*Чазова И.Е.*, д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва)

*Черняк Б.А.*, д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

*Шуматова Т.А.*, д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

#### Редакционный совет

*Адрианов А.В.*, д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Москва)

*Белевский А.С.*, д-р мед. наук, проф. (Москва)

*Ботвинкин А.Д.*, д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

*Горовой П.Г.*, д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

*Давидович И.М.*, д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)

*Кожевников В.А.*, д-р мед. наук, проф. (Барнаул)

*Лучанинова В.Н.*, д-р мед. наук, проф. (С.-Петербург)

*Мареев В.Ю.*, д-р мед. наук, проф. (Москва)

*Маркелова Е.В.*, д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

*Перельман Ю.М.*, д-р мед. наук, проф. (Благовещенск)

*Полещиков А.В.*, д-р биол. наук, проф. (С.-Петербург)

*Рыжавский Б.Я.*, д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)

*Сомова Л.М.*, д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

*Черняк Б.А.*, д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

*Хотимченко Ю.С.*, д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

*Чумакова Г.А.*, д-р мед. наук, проф. (Барнаул)

#### Международный редакционный совет

*Jin Liang Hong*, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)

*Mizukami K.*, MD, PhD, Prof. (University of Tsukuba, Japan)

*Nakamura A.*, MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)

*Rzhetsky A.Yu.*, MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)

*Sorokin V.A.*, MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)

*Torchilin V.P.*, MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)

*Watanabe T.*, MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)

*Yamamoto M.*, MD, PhD, Prof. (Shimane University, Japan)

*Zhao Baochang*, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

Решением президиума ВАК Минобрнауки Российской Федерации включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Входит в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) на базе научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU

**Издатель:** Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; тел.: +7 (423) 242-97-78)

Индекс для подписчиков по каталогу агентства «Роспечать» 18410

#### Учредители:

Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37),

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1),

Департамент здравоохранения Приморского края (690007, Владивосток, 1-я Морская ул., 2)

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций:

ПИ № 77–13584 от 20.09.2002 г.

#### Редакция

«Тихоокеанского медицинского журнала» 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4.

Тел.: +7 (423) 245-77-80;

e-mail: medicinadv@mail.ru

Главный редактор *В.Б. Шуматов*

Зав. редакцией *Е.П. Каргалова*

Редактор *И.М. Забавникова*

Технический редактор *Т.В. Петерсон*

Корректор *И.М. Луговая*

Подписано в печать 12.11.2020 г.

Отпечатано 26.11.2020 г. Печать офсетная.

Формат 60×90/8. Усл. печ. л. 13.

Заказ № 826. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии «Рея»:

690074, Владивосток, ул. Снеговая, 13,

тел.: +7 (423) 206-03-51

Цена свободная

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://tmj-vgmu.ru>, <http://elibrary.ru> и <http://tgmu.ru>

© Тихоокеанский медицинский журнал, 2020

# Pacific Medical Journal

## 2020, No. 4

### October–December, 2020

#### RUSSIAN SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

Published since 1997. Issued once in three months

**Editor-in-chief** *Shumatov V.B.*, MD, PhD, Prof.

Deputy editors-in-chief: *Eliseeva E.V.*, MD, PhD, Prof.; *Chertok V.M.*, MD, PhD, Prof.

Research editor *Polushin O.G.*, MD, PhD, Associate Prof.

Editorial secretary *Zinovyev S.V.*, MD, PhD, Senior Researcher

Publishing editor: *Apanasevich V.I.*, MD, PhD, Prof.

#### Editorial board:

*Besednova N.N.*, MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

*Chazova I.E.*, MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Moscow, Russia)

*Chernyak B.A.*, MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Russia)

*Geltser B.I.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)

*Govorin A.V.*, MD, PhD, Prof. (Chita, Russia)

*Grinshteyn Yu.I.*, MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)

*Kolosov V.P.*, MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Blagoveschensk, Russia)

*Kozlov R.S.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Smolensk, Russia)

*Kozlov V.K.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Khabarovsk, Russia)

*Kuchma V.R.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

*Marinkin I.O.*, MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russia)

*Nezvorova V.A.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

*Obuhova T.M.*, MD, PhD, Prof. (Omsk, Russia)

*Pigolkin Yu.I.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

*Shumatova T.A.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

*Stegny K.V.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)

*Stonik V.A.*, PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

*Trankovskaya L.V.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

#### Editorial council:

*Andrianov A.V.*, PhD, Prof. Acad. of RAS (Moscow, Russia)

*Belevsky A.S.*, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

*Botvinkin A.D.*, MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Russia)

*Chumakova G.A.*, MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)

*Davidovich I.M.*, MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)

*Gorovoy P.G.*, PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

*Khotimchenko Yu.S.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

*Kozhevnikov V.A.*, MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)

*Luchaninova V.N.*, MD, PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)

*Mareev V.Yu.*, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

*Markelova E.V.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

*Perelman Yu.M.*, MD, PhD, Prof. (Blagoveschensk, Russia)

*Polevshchikov A.V.*, PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)

*Ryzhavsky B.Ya.*, MD, PhD, Prof. (Khabarovsk, Russia)

*Somova L.M.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

#### International editorial council:

*Jin Liang Hong*, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)

*Mizukami K.*, MD, PhD, Prof. (University of Tsukuba, Japan)

*Nakamura A.*, MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)

*Rzhetsky A.Yu.*, MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)

*Sorokin V.A.*, MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)

*Tordhilin V.P.*, MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)

*Watanabe T.*, MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)

*Yamamoto M.*, MD, PhD, Prof. (Shimane University, Japan)

*Zhao Baochang*, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

As decreed by the State Commission for Academic Degrees and Titles of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the Pacific Medical Journal has been included into the List of leading peer-reviewed journals issued in Russia and recommended for publishing the principal data of thesis papers by academic degree applicants.

**Publisher:** Pacific State Medical University  
2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002  
Russian Federation;  
Phone: +7 (423) 242-97-78)

#### Founders:

Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care (30/37 Uborevitcha St. Vladivostok 690091 RF)  
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 RF)  
Somov Institute of Epidemiology and Microbiology (1 Selskaya St. Vladivostok 690087 RF)  
Primorsky Krai Department of Health (2 1<sup>st</sup> Morskaya St. Vladivostok 690007 RF)

**Mass media registration certificate dated**

**Sept. 20, 2002. Series III № 77–13584**

**Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.**

#### Editorial address:

4 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002  
Russian Federation  
Phone: +7 (423) 245-56-49  
e-mail: medicinadv@mail.ru

Signed to print November 12, 2020  
Printed November 26, 2020  
Offset printing. Format 60×90/8  
13 cond. printed sheets. Ord. No. 826.  
Edition 1000 copies

#### Printed by

Reya Printing House  
13 Snegovaya St., Vladivostok, 690074,  
Russian Federation;  
Phone: +7 (423) 206-03-51

The issues of the Pacific Medical Journal are available at <http://tmj-vgmu.ru>, <http://elibrary.ru> and <http://tgmu.ru>

© Pacific Medical Journal, 2020

## Передовые статьи

- Фатеева А.В., Гурина Л.И.  
COVID-19 у онкологических пациентов  
в Приморском крае: заболеваемость и летальность ..... 5

## Обзоры

- Апанасевич В.И., Гулян И.С., Никифорова Н.О.,  
Петухова Ю.Ю., Коршунова О.В., Кустов В.Н., Темченко В.В.  
Лучевая терапия и реконструкция молочной железы ..... 10

- Коршунова О.В., Плехова Н.Г.  
Фотодинамическая терапия в онкологии:  
настоящее и будущее ..... 15

- Стегний К.В., Гончарук Р.А., Крекотень А.А.,  
Ожерельев А.В., Двойникова Е.Р.  
Послеоперационные вентральные грыжи у пациентов  
со злокачественными образованиями  
органов брюшной полости ..... 20

- Елисеева Е.В., Петухова Ю.Ю., Петухова А.Г.  
Показатель «затраты-эффективность» в терапии  
колоректального рака ..... 24

- Фомина Н.В., Уткина Е.В.  
Клинико-морфологические варианты  
поражения почек при миеломной болезни ..... 29

- Ткачук Е.А., Мартынович Н.Н., Рычкова Л.В., Поляков В.М.  
Проблемы диагностики расстройств  
аутистического спектра у детей ..... 35

- Жилина А.А., Ларева Н.В., Лузина Е.В.  
Роль полиморфизма генов интерлейкина-1 $\beta$   
и антагониста рецептора интерлейкина-1, инфекции  
*Helicobacter pylori* и состояния слизистой оболочки  
желудка в развитии и прогрессировании  
гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ..... 44

## Оригинальные исследования

- Гордиенко В.П.  
Рак желудка на территории  
Дальневосточного федерального округа ..... 49

- Оводова А.В., Петухова Ю.Ю., Елисеева Е.В.,  
Переломова О.В.  
Эффективность таргетной терапии бевацизумабом  
в сочетании с химиотерапией метастатического  
колоректального рака ..... 55

- Гулян И.С., Никифорова Н.О., Кустов В.Н., Темченко В.В.,  
Мандрыко А.С., Невожай В.И., Панкратов И.В.,  
Матвиенко Н.А., Рудюк В.П.  
Генерация вторичного излучения на поверхности  
эндопротезов, используемых для реконструкции  
молочной железы при мастэктомии,  
после проведения лучевой терапии ..... 59

- Алексеева Г.Н., Гурина Л.И., Писарева Л.Ф., Волков М.В.,  
Чердынцева Н.В.  
Персонализированный подход к лечению  
метастатического рака почки ..... 63

- Леонтьева Е.А., Вихарева В.В., Калитник А.А.,  
Хотимченко М.Ю.  
Противоопухолевая активность пектинов  
различной молекулярной массы ..... 68

- Решетов И.В., Быков И.И., Микерова М.С.,  
Немцова М.В.  
Оценка молекулярных изменений в слизистой  
оболочке, приближенной к краю резекции, после  
оперативного лечения по поводу рака желудка ..... 73

## Editorials

- Fateeva A.V., Gurina L.I.  
Cancer patients having COVID-19 in Primorsky region:  
Morbidity and mortality ..... 5

## Reviews

- Apanasevich V.I., Gulian I.S., Nikiforova N.O., Petukhova Y.Y.,  
Korshunova O.V., Kustov V.N., Temchenko V.V.  
Radiation therapy and breast reconstruction ..... 10

- Korshunova O.V., Plekhova N.G.  
Photodynamic therapy in oncology:  
Present and future ..... 15

- Stegniy K.V., Goncharuk R.A., Krekoten A.A.,  
Ojerelev A.V., Dvoynikova E.R.  
Incisional hernia  
after abdominal cancer surgery ..... 20

- Eliseeva E.V., Petukhova Yu.Yu., Petukhova A.G.  
Cost-effectiveness indicator  
for colorectal cancer therapy ..... 24

- Fomina N.V., Utkina E.V.  
Clinical and morphological options of kidney damage  
in case of myeloma disease ..... 29

- Tkachuk E.A., Martynovich N.N., Rychkova L.V., Polyakov V.M.  
Problems of diagnosing autism spectrum  
disorders in children ..... 35

- Zhilina A.A., Lareva N.V., Luzina E.V.  
The role of interleukin 1 $\beta$  and interleukin 1 receptor  
antagonist polymorphism genes, *Helicobacter pylori*  
infection and the state of the gastric mucosa  
in the development and progression  
of gastroesophageal reflux disease ..... 44

## Original Researches

- Gordienko V.P.  
Stomach cancer on the territory  
of the Far Eastern Federal District ..... 49

- Ovodova A.V., Petukhova Yu.Yu., Eliseeva E.V.,  
Perelomova O.V.  
The effectiveness of targeted therapy  
with bevacizumab combined with chemotherapy  
for metastatic colorectal cancer ..... 55

- Gulian I.S., Nikiforova N.O., Kustov V.N., Temchenko V.V.,  
Mandryko A.S., Nevozhay V.I., Pankratov I.V.,  
Matvienko N.A., Rudyuk V.P.  
Generation of secondary radiation  
on the surface of endoprotheses  
used for breast reconstruction during mastectomy,  
after radiation therapy ..... 59

- Alrkseeva G.N., Gurina L.I., Pisareva L.F., Volkov M.V.,  
Cherdyntseva N.V.  
Personalized approach to the treatment  
of metastatic kidney cancer ..... 63

- Leonteva E.A., Vikhareva V.V., Kalitnik A.A.,  
Khotimchenko M.Yu.  
Antitumor activity of pectins  
of various molecular weights ..... 68

- Reshetov I.V., Bykov I.I., Mikerova M.S.,  
Nemtsova M.V.  
Evaluation of molecular changes  
in the mucous membrane close to the resection margin  
after surgical treatment for gastric cancer ..... 73

*Рукавицын А.О., Ламоткин И.А., Рукавицын О.А., Ламоткин А.И.*  
 Неспецифические поражения кожи при злокачественных лимфомах..... 76

**Методика**

*Соловьева А.С., Портной С.М.*  
 Методы биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы, применяемые в России.....81

*Плотникова О.С., Апанасевич В.И., Медков М.А., Полежаев А.А., Невожай В.И., Аргишев О.А.*  
 Возможность применения микрочастиц оксида тантала в фосфатном стекле для лучевой терапии злокачественных новообразований ..... 85

*Мельников В.Я., Можилевская Е.С., Титовец В.В., Храменкова Л.С.*  
 Оценка результатов хирургического лечения блефароптоза в детском офтальмологическом центре г. Владивостока ..... 88

*Кощурбий Е.А., Тихонов Я.Н., Назарова И.В., Резничек И.О., Туманина А.Н., Горелик М.З.*  
 Практическое использование метода клеточных блоков для диагностики новообразований поджелудочной железы и опухолевых процессов других локализаций ..... 90

**Организация здравоохранения**

*Дербенёв Д.А., Дроздов С.В., Дербенева И.В.*  
 Особенности динамики уровня первичной инвалидности взрослого населения Приморского края в 2017–2019 гг. .... 93

**Педагогика**

*Мартынович Н.Н., Ткачук Е.А., Гуцуляк С.А.*  
 Оценка удовлетворенности студентов медицинского университета дистанционным обучением на кафедре педиатрии в период самоизоляции..... 98

*Rukavitsyn A.O., Lamotkin I.A., Rukavitsyn O.A., Lamotkin A.I.*  
 Nonspecific skin lesions in malignant lymphomas..... 76

**Methods**

*Soloveva A.S., Portnoy S.M.*  
 The methods of the biopsy the sentinel’s lymph nodes on breast cancer in Russia .....81

*Plotnikova O.S., Apanasevich V.I., Medkov M.A., Polezhaev A.A., Nevozhai V.I., Argishev O.A.*  
 The possibility of using tantalum oxide microparticles in phosphate glass for radiation therapy of malignant neoplasms..... 85

*Melnikov V.Ya., Mojilevskaya E.S., Titovec V.V., Khramenkova L.S.*  
 Evaluation of the results of surgical treatment of blepharoptosis in the children’s ophthalmological center in Vladivostok..... 88

*Kotsyrbiy E.A., Tychonov Y.N., Nazarova I.V., Reznichек I.O., Tumanina A.N., Gorelik M.Z.*  
 Practical application of the cell block technique for the diagnostics of the tumors of the pancreas and of other localizations ..... 90

**Public Health Organization**

*Derbenev D.A., Drozdov C.V., Derbeneva I.V.*  
 The features of the primary dynamics disability in Primorskiy Region adult population level from 2017 to 2019 .... 93

**Pedagogics**

*Martynovich N.N., Tkachuk E.A., Gutsulyak S.A.*  
 Assessment of satisfaction of students of a medical university with distance learning at the department of pediatrics during the period of self-isolation ..... 98

УДК [616.24-022.6-033:578.834.1]-006.6-036.88(571.63)

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-5-9

## COVID-19 у онкологических пациентов в Приморском крае: заболеваемость и летальность

А.В. Фатеева<sup>1</sup>, Л.И. Гурина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия;

<sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

В конце 2019 г. в КНР произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). ВОЗ 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2. Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. В настоящее время продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его профилактики и лечения. В данной статье представлены результаты анализа заболеваемости и смертности от COVID-19 онкологических больных в Приморском крае с 31 марта по 31 августа 2020 г.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, COVID-19, заболеваемость, смертность

Поступила в редакцию 12.10.2020 г. Принята к печати 19.10.2020 г.

**Для цитирования:** Фатеева А.В., Гурина Л.И. COVID-19 у онкологических пациентов в Приморском крае: заболеваемость и летальность. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-5-9

**Для корреспонденции:** Фатеева Анастасия Валерьевна – заместитель главного врача по медицинской части Приморского краевого онкологического диспансера (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 59); ORCID: 0000-0001-9413-367X; e-mail: ralise@bk.ru

## Cancer patients having COVID-19 in Primorsky region: Morbidity and mortality

A.V. Fateeva<sup>1</sup>, L.I. Gurina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Primorskiy Regional Oncological Dispensary, Russia, Vladivostok; <sup>2</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

**Summary:** In the end of the year 2019 there was an outbreak of the new coronavirus infection with the epicenter in China, Wuhan (Hubei province). On 11<sup>th</sup> of February WHO defined an official name of the infection generated by new coronavirus – COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019). On the 11<sup>th</sup> of February the International Committee on Virus Taxonomy assigned the name to the causative agent – SARS-CoV-2. The emergence of the COVID-19 set the task to the medical specialists connected with the fast diagnostics and providing medical treatment to the patients. Currently the intensive study of the clinical and epidemiological peculiarities of the disease, the development of new ways of prevention and treatment is the ongoing process. In this article the results of the morbidity and death rates connected with COVID-19 of the patients having cancer in Primorskiy region from 31<sup>st</sup> of March to 31<sup>st</sup> of August 2020 are introduced.

**Keywords:** malignant tumor, COVID-19, morbidity rate, death rate

Received: 12 October 2020; Accepted: 19 October 2020

**For citation:** Fateeva AV, Gurina LI. Cancer patients having COVID-19 in Primorsky region: Morbidity and mortality. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-5-9

**Corresponding author:** Anastasia A. Fateeva, MD, Primorskiy Regional Oncological Dispensary (59 Russkaya St., Vladivostok, 690105, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-9413-367X; e-mail: ralise@bk.ru

Появление коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 – SARS-CoV-2) знаменует собой третью крупномасштабную эпидемию, связанную с коронавирусами, после SARS-CoV в 2002 г. и коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus – MERS-CoV) в 2012 г. Заболевание, вызванное новым коронавирусом (COroNaVirus Disease 2019 – COVID-19), впервые было зарегистрировано в Ухане (КНР) в декабре 2019 г. среди группы лиц с пневмонией неизвестной этиологии. Предполагаемым резервуаром и переносчиками возбудителя стали летучие мыши [1, 2]. После первого сообщения о SARS-CoV-2 его

распространение во всем мире стало стремительным. Степень тяжести COVID-19 может варьировать от бессимптомного заболевания до острого респираторного дистресс-синдрома, требующего интенсивного лечения [3, 4]. Современные стратегии терапии здесь включают симптоматическое лечение и предотвращение дальнейшей передачи возбудителя [5, 6]. В настоящее время проводятся клинические исследования различных групп препаратов для определения наиболее подходящей схемы этиопатогенетической терапии.

Оказание помощи людям с ослабленным иммунитетом, в частности страдающим злокачественными новообразованиями, в условиях этой пандемии считается чрезвычайно сложной задачей. На данный

момент известно, что у онкологических пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, существуют высокие риски тяжелого течения заболевания, необходимости искусственной вентиляции легких или госпитализации в отделение интенсивной терапии [7]. В этом обзоре дана оценка текущей эпидемиологической ситуации с COVID-19 среди онкологических больных в Приморском крае для того, чтобы в дальнейшем оценить потенциальные риски их инфицирования, возможности излечения и предотвращения инфицирования SARS-CoV-2.

С декабря 2019 г. по март 2020 г. наиболее широкое распространение SARS-CoV-2 получил на территории КНР, где случаи COVID-19 были зарегистрированы во всех административных образованиях. Наибольшее количество заболевших выявлено в Юго-Восточной части страны с эпицентром в провинции Хубэй (67 956 человек – 84 % от всех заболевших в КНР). С конца января 2020 г. во многих странах мира стали регистрироваться случаи COVID-19, преимущественно связанные с поездками в КНР. В конце февраля 2020 г. эпидемиологическая обстановка по COVID-19 резко осложнилась в Южной Корее, Иране и Италии, что в последующем привело к значительному росту заболеваемости в других странах. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 [8].

По состоянию на 6 октября 2020 г. в мировой статистике зафиксировано 35 675 704 выявленных случая COVID-19. По данным ВОЗ, прирост заболеваемости оставался стабильным в течение последних трех недель (с сентября по октябрь). Наибольший прирост (до 91 %) зафиксирован в Америке, Юго-Восточной Азии и Европе. В пяти странах (Индия, Соединенные Штаты Америки, Бразилия, Аргентина и Франция) в конце сентября 2020 г. прирост заболеваемости COVID-19 достиг 60 %. В настоящее время в мире зарегистрировано более миллиона летальных исходов (смертность – 2,94 %), из которых большинство (55 %) приходится на Северную и Южную Америку, а 23 % – на Европу. Самый высокий процент случаев заболевания пришелся на возрастную группу 25–39 лет, причем примерно половина случаев регистрировалась в возрасте от 25 до 64 лет. Смертность с возрастом увеличивалась, и примерно 75 % летальных исходов относились к людям 65 лет и старше [9].

В России, по официальным данным, на 6 октября 2020 г., зарегистрировано 1 237 504 случая COVID-19, погибли 21 663 человека [10]. Эксперты ВОЗ отмечают в нашей стране высокий уровень прироста заболеваемости за последнюю неделю. Подобная ситуация наблюдается и в ряде других стран: США, Украина, Нидерланды, Чехия, Франция и Германия. К сожалению, это может свидетельствовать о начале второй волны пандемии. В Приморском крае с численностью населения 1 895 868 человек на 6 октября 2020 г. общее количество заболевших COVID-19 составило 12 204 – 0,03 % от числа зараженных. К настоящему времени

в регионе от этой инфекции погибло 120 человек – летальность 0,98 %. Полностью были излечены 10 491 человек, восстановление – 85,96 % [11].

Первые официально подтвержденные случаи заражения SARS-CoV-2 в Приморье зарегистрированы 24 марта 2020 г., а первый случай COVID-19 у онкологического пациента – 31 марта 2020 г. (возраст заболевшей 78 лет). По данным канцер-регистра, женщина страдала раком кожи (код МКБ-10: C44.3), морфологически подтвержденным в 2011 г. В 2016 г. она была снята с учета и на момент заболевания, по данным медицинской документации, не имела рецидива; 12.05.2020 г. заболевание закончилось летальным исходом.

В целом, с марта по август 2020 г. в Приморском крае выявлено 366 случаев заражения онкологических больных SARS-CoV-2. Среди них на первом месте по локализации онкопроцесса оказались злокачественные новообразования (ЗНО) кожи, на втором – ЗНО молочных желез и на третьем – ЗНО предстательной железы (табл. 1). В структуре онкологической заболеваемости у пациентов с COVID-19 преобладали солидные опухоли – 89,8 % (10,1 % – гемобласты).

На сегодняшний день не описано точных предикторов риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с солидными опухолями. Хотя опубликованные в августе 2020 г. в *European Journal of Cancer* данные исследования Pre-COVID-19 показали, что у пациентов с исходным индексом Карновского менее 60 и наличием как минимум двух респираторных симптомов, имеющих в анамнезе специфическую противоопухолевую терапию и уровень лимфопении менее 700 кл./мкл, риск смерти от COVID-19 гораздо выше, чем у пациентов с прогностически благоприятным течением ЗНО и неотягощенным анамнезом [12].

В ранее обнародованных исследованиях было показано, что среди взрослых гематологических больных и лиц, готовящихся к трансплантации костного мозга, риск заражения SARS-CoV-2 и тяжелого течения инфекции гораздо выше, чем у пациентов с солидными опухолями. Данный феномен объясняют тем, что у гематологических больных, получающих активное противоопухолевое лечение, чаще, чем у пациентов с солидными опухолями встречается лимфопения (независимый прогностический неблагоприятный показатель для развития COVID-19) [13]. Это обуславливает нарушения формирования противовирусного иммунного ответа [14]. Устойчивое высвобождение цитокинов может привести к «цитокиновому шторму» и как следствие – к развитию сепсиса, который служит непосредственной причиной 28 % летальных случаев при COVID-19 из-за неконтролируемого воспаления, приводящего к полиорганной недостаточности [14, 15]. При анализе летальности онкологических пациентов Приморского края, заболевших COVID-19, определен больший удельный вес гемобластозов: из 329 человек с солидными опухолями умерли 30 (9,11 % случаев), из 37 человек с гемобластомами – 10 (27,02 % случаев).

Таблица 1

Распределение больных ЗНО с COVID-19 в Приморском крае по локализации онкопроцесса в 2020 г.

Онкопатология	Код МКБ-10	Кол-во случаев	
		абс.	%
ЗНО кожи	C44	77	21,03
ЗНО молочной железы	C50	69	18,85
ЗНО предстательной железы	C61	21	5,73
ЗНО легкого и бронхов	C34	18	4,91
ЗНО мочевого пузыря	C67	16	4,37
ЗНО ободочной кишки	C18	15	4,09
ЗНО шейки матки	C53	13	3,55
ЗНО эндометрия	C54	13	3,55
ЗНО почки	C64	13	3,55
ЗНО щитовидной железы	C73	12	3,27
ЗНО яичников	C56	9	2,45
Множественная миелома	C90	8	2,18
ЗНО желудка	C16	7	1,91
ЗНО прямой кишки	C20	7	1,91
ЗНО ректосигмоидного отдела	C19	6	1,63
ЗНО без уточнения локализации	C80	6	1,63
Диффузная неходжкинская лимфома	C83	6	1,63
Меланома	C43	6	1,63
ЗНО полости рта и глотки	C00-09	4	1,09
ЗНО гортани и трахеи	C32-33	4	1,09
Хронический лимфолейкоз	C91	4	1,09
Миелоидный лейкоз	C92	4	1,09
ЗНО головного мозга	C71	3	0,81
ЗНО пищевода	C15	2	0,54
ЗНО желчного пузыря	C23	2	0,54
ЗНО поджелудочной железы	C25	2	0,54
ЗНО мягких тканей	C49	2	0,54
ЗНО яичка	C62	2	0,54
Болезнь Ходжкина	C81	2	0,54
Фолликулярная лимфома	C82	2	0,54
Лимфосаркома	C85	2	0,54
ЗНО печени	C22	1	0,27
ЗНО вилочковой железы	C37	1	0,27
ЗНО влагалища	C52	1	0,27
ЗНО полового члена	C60	1	0,27
ЗНО почечных лоханок	C65	1	0,27
ЗНО мочеточника	C66	1	0,27
Макроглобулинемия Вальденстрема	C88	1	0,27
Моноцитарный лейкоз	C93	1	0,27
ЗНО ЛКРТ* неуточненное	C96	1	0,27
Всего:	C00-96	366	100,00

\* Лимфоидной, кровяной и родственных им тканей.

На 31 августа 2020 г. общее число заболевших COVID-19 в Приморском крае достигло 9 603 человека [16]. Онкологические пациенты в структуре общей заболеваемости в регионе составили 3,81% (366 случаев), а в структуре смертности – 38,83% (40 из 103 умерших). На долю лиц старше 65 лет здесь пришлось 85% летальных исходов, и в структуре диагнозов у них преобладали гемобластозы (23,52%). Среди заболевших COVID-19 онкологических пациентов преобладали лица в возрасте старше 65 лет (57,9%). В группе заболевших младше 65 лет на возраст от 18 до 45 лет приходится 10,38%, а на возраст от 45 до 65 лет – 89,61% случаев. В структуре заболеваемости COVID-19 среди 18–45-летних пациентов с ЗНО преобладали гематологическая патология и опухоли молочных желез (по 18,75%), на втором месте оказались ЗНО щитовидной железы и ЗНО кожи (по 12,5%), на третьем – ЗНО шейки матки, головного мозга, яичка, яичников, трахеи и саркомы мягких тканей (по 6,5%). Не менее интересно преобладание ЗНО кожи в общей структуре заболевших COVID-19. Данная информация на сегодняшний день может послужить толчком для проведения более детального анализа причин заболеваемости и смертности при COVID-19 онкологических пациентов нашего региона.

Самым значимым фактором риска спорадических (ненаследственных) форм плоскоклеточного рака кожи следует считать воздействие на кожу ультрафиолетового излучения типа В (длина волны 290–320 нм) и типа А (длина волны 320–400 нм). В некоторых случаях регистрируется связь этих ЗНО с иммунодефицитными состояниями. Также немеланомные опухоли кожи могут развиваться на фоне предопухолевых новообразований (например, актинического кератоза, который часто встречается у пожилых) [17]. По данным А.Д. Каприна и др. [18], в структуре смертности населения России от онкологических заболеваний рак кожи не занимает ведущих позиций. В 2018 г. здесь наибольший удельный вес имели опухоли трахеи, бронхов и легкого (17,3%), желудка (9,5%), ободочной кишки (8%), молочной железы (7,5%), поджелудочной железы (6,3%), прямой кишки (5,5%). От рака кожи в 2018 г. в Приморском крае умерли 44 пациента, «грубый» показатель смертности – 2,31%. То есть это ЗНО можно отнести к онкологическим заболеваниям с низким уровнем годичной летальности [19]. Исходя из этого нами был проведен дополнительный анализ структуры заболевших COVID-19 онкологических пациентов с распределением на три группы: с высоким, средним и низким уровнями годичной летальности. Такое структурирование позволило более детально изучить неблагоприятные прогностические факторы течения инфекции на фоне ЗНО.

К опухолям с высоким уровнем годичной летальности в первую очередь относятся раки пищевода, желудка, печени, поджелудочной железы и легких [19]. В Приморском крае эту группу пациентов, заболевших

Таблица 2

Структура заболеваемости COVID-19 при ЗНО с высоким риском годичной летальности в Приморском крае в 2020 г.

Онкопатология	Код МКБ-10	Кол-во случаев	
		абс.	%
ЗНО легкого и бронхов	C34	18	62,06
ЗНО желудка	C16	7	24,13
ЗНО пищевода	C15	2	6,89
ЗНО поджелудочной железы	C25	2	6,89
Всего:		29	100,00

Таблица 3

Структура заболеваемости COVID-19 при ЗНО со средним риском годичной летальности в Приморском крае в 2020 г.

Онкопатология	Код МКБ-10	Кол-во случаев	
		абс.	%
ЗНО ободочной кишки	C18	15	25,42
Множественная миелома	C90	8	13,55
ЗНО прямой кишки	C20	7	11,86
ЗНО ректосигмоидного отдела	C19	6	10,16
Диффузная неходжкинская лимфома	C83	6	10,16
Хронический лимфолейкоз	C91	4	6,77
Миелоидный лейкоз	C92	4	6,77
Болезнь Ходжкина	C81	2	3,38
Фолликулярная лимфома	C82	2	3,38
Лимфосаркома	C85	2	3,38
Макроглобулинемия Вальденстрема	C88	1	1,69
Моноцитарный лейкоз	C93	1	1,69
ЗНО ЛКРТ* неуточненное	C96	1	1,69
Всего:		59	100,00

\* Лимфоидной, кровяной и родственных им тканей.

Таблица 4

Структура заболеваемости COVID-19 при ЗНО с низким риском годичной летальности в Приморском крае в 2020 г.

Онкопатология	Код МКБ-10	Кол-во случаев	
		абс.	%
ЗНО кожи	C44	77	35,15
ЗНО молочной железы	C50	69	31,50
ЗНО мочевого пузыря	C67	16	7,30
ЗНО шейки матки	C53	13	5,93
ЗНО эндометрия	C54	13	5,93
ЗНО почки	C64	13	5,93
ЗНО щитовидной железы	C73	12	5,47
Меланома	C43	6	2,73
Всего:		219	100,00

COVID-19, сформировали 29 человек (табл. 2), из которых умерли двое: с раком легкого и раком поджелудочной железы (смертность 6,89%).

К ЗНО со средним уровнем годичной летальности относят раки ободочной и прямой кишки и системные новообразования лимфатической и кровяной

ткани [19]. На нашем материале эта группа насчитывала 59 человек, и в ней наибольшее количество наблюдений относилось к раку ободочной кишки, миеломной болезни и раку прямой кишки. В целом, на первом месте оказались гемобласты, на втором – солидные новообразования: 31 и 28 наблюдений, соответственно (табл. 3). Смертность в этой группе составила 22,3%, из которых большая часть (76,92%) пришлось на гемобласты.

Группу ЗНО с низким риском летальности [19] сформировали меланома и рак кожи, опухоли почки, мочевого пузыря, молочной железы, матки и щитовидной железы (табл. 4). Смертность в группе составила 7,3%, и наибольший удельный вес здесь принадлежал немеланомному раку кожи (37,5%) и раку молочной железы (25%).

#### Заключение

В Приморском крае риск смерти онкологических пациентов от COVID-19 повышался с возрастом: преобладали больные немеланомным раком кожи, преимущественно старше 65 лет. Очевидно, что рак кожи не влияет на течение инфекции. Тем не менее к достоверным это утверждение отнести нельзя, и оно требует дальнейшего изучения с уточнением морфологической структуры опухолей, сравнением случаев базально-клеточного и плоскоклеточного раков. Гемобласты, относящиеся к злокачественным новообразованиям со средним риском годичной летальности, можно отнести к группе риска тяжелого течения COVID-19 и высокого риска смерти от этой инфекции. В целом в Приморском крае в структуре смертности онкологических пациентов от COVID-19 с марта по август 2020 г. преобладали ЗНО со средним риском годичной летальности. В группе ЗНО с высоким риском годичной летальности, напротив, отмечен меньший процент заболевших и еще меньший – умерших. Особенности заболеваемости онкологических пациентов COVID-19 и летальности от данной патологии указывают на необходимость дальнейшего анализа причин выявленных тенденций.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

1. Bogoch II, Watts A, Thomas-Bachli A, Huber C, Kraemer MUG, Khan K. Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: Potential for international spread via commercial air travel. *J Travel Med.* 2020;27. doi: 10.1093/jtm/taaa008
2. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.25678
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–13.

4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
5. Chavez S, Long B, Koyfman A, Liang SY. Coronavirus disease (COVID-19): A primer for emergency physicians. *Am J Emerg Med*. 2020. doi: 10.1016/j.ajem.2020.03.036.
6. WHO clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020. URL: file:///C:/Users/79025/Downloads/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf (Accessed: 6 October 2020).
7. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: A nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020.21(3):335–7.
8. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020). Глава 2 «Эпидемиологическая характеристика». [Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020). Глава 2 (In Russ).] URL: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020\\_COVID-19\\_v8](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8) (Accessed: 6 October 2020).
9. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Update Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*, 5.10.2020. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20201005-weekly-epi-update-8> (Accessed: 6 October 2020).
10. Оперативные данные по состоянию на 6 октября 2020 года. [Оперативные данные по состоянию на 6 окт. 2020 (In Russ).] URL: [Стопкоронавирус.рф](https://stopcoronavirus.ru) (Accessed: 6 October 2020).
11. Карта коронавируса онлайн. Приморский край. 6 октября 2020. [Karta coronavirusa online. Primorskij kray. 6 October 2020 (In Russ)]. URL: [Coronavirus-control.ru/coronavirus-primorskij-kraj](https://coronavirus-control.ru/coronavirus-primorskij-kraj) (Accessed: 6 October 2020).
12. Assaad S, Avrillon V, Fournier M-L, Mastroianni B, Russias B, Swalduz A, et al. High mortality rate in cancer patients with symptoms of COVID-19 with or without detectable SARS-COV-2 on RT-PCR. *Eur J Cancer*. 2020;135:251–9.
13. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: A descriptive and predictive study. *Sign Transduct Target Ther*. 2020;5(1):33.
14. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: The perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020.27:1451–4.
15. Gosain R, Abdou Y, Singh A, Rana N, Puzanov I, Ernstoff MS. COVID-19 and cancer: A comprehensive review. *Curr Oncol Rep*. 2020;22:53. doi: 10.1007/s11912-020-00934-7
16. Новости Владивостока на VL.RU по состоянию на 31.08.2020. [Novosti Vladivostoka in Vl.ru po sostoianiu 31.08.2020 (In Russ).] URL: <https://www.newsvl.ru/covid19/2020/08/31/192676> (Accessed: 6 October 2020).
17. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: Scholarly review. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):359–72.
18. 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, 2019. [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV, eds. *The situation of oncological assistance to the population of Russia in 2018*. Moscow; 2019 (In Russ).]
19. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс информация. Выпуск пятый. Под ред. А.М. Беляева и А.М. Щербакова. СПб., 2020:236. [Merabishvili VM. *Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival)*. Express-information. Fifth Issue. Saint Petersburg; 2020:236 (In Russ).]

УДК 618.19-006.6-089.87-085.849.1-089.844:615.477.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-10-14

## Лучевая терапия и реконструкция молочной железы

В.И. Апанасевич<sup>1</sup>, И.С. Гулян<sup>1, 2</sup>, Н.О. Никифорова<sup>1</sup>, Ю.Ю. Петухова<sup>3</sup>, О.В. Коршунова<sup>1</sup>,  
В.Н. Кустов<sup>4</sup>, В.В. Темченко<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; <sup>2</sup> Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия; <sup>3</sup> Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия;

<sup>4</sup> Владивостокский филиал Государственной таможенной академии, Владивосток, Россия

Лучевая терапия – неотъемлемый компонент лечения рака молочной железы, однако ее проведение после реконструкции молочной железы значительно увеличивает число осложнений, в частности, капсулярных контрактур. Авторы, анализируя материалы публикаций и мета-анализов исследований, приходят к выводу, что если пациентке планируется лучевая терапия, то лучше выполнить реконструкцию молочной железы собственными тканями. С другой стороны, риск развития капсулярных контрактур значительно уменьшается при использовании ацеллюлярных матриц и полиуретановых оболочек для укрытия имплантов. Это обстоятельство дает надежду, что конфликт между реконструкцией молочной железы с установкой имплантов и необходимостью лучевой терапии может быть разрешен.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, лечение, тканевой экспандер, имплант, капсулярная контрактура

Поступила в редакцию 26.03.2019 г. Принята к печати 01.09.2020 г.

**Для цитирования:** Апанасевич В.И., Гулян И.С., Никифорова Н.О., Петухова Ю.Ю., Коршунова О.В., Кустов В.Н., Темченко В.В. Лучевая терапия и реконструкция молочной железы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:10–4. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-10-14

**Для корреспонденции:** Апанасевич Владимир Иосифович – д-р мед. наук, профессор Института хирургии Тихоокеанского медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0003-0808-5283; e-mail: oncolog222@gmail.com

## Radiation therapy and breast reconstruction

V.I. Apanasevich<sup>1</sup>, I.S. Gulian<sup>1, 2</sup>, N.O. Nikiforova<sup>1</sup>, Y.Y. Petukhova<sup>3</sup>, O.V. Korshunova<sup>1</sup>,  
V.N. Kustov<sup>4</sup>, V.V. Temchenco<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; <sup>2</sup> Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia; <sup>3</sup> Primorsky Regional Cancer Center, Vladivostok, Russia; <sup>4</sup> Vladivostok Branch of the Customs Academy, Vladivostok, Russia

**Summary:** Radiation therapy is an integral component of the treatment of breast cancer. Although its implementing after breast reconstruction sufficiently increases the number of complications, particularly capsular contractures. After having analyzed published materials and meta-analysis research the authors made a conclusion – if a patient is planned to have a breast reconstruction, it's better to make it with her own tissue. On the other hand the risk of capsular contractures development significantly decreases when using acellular matrix and polyurethane shell to cover the implant. This fact gives hope that conflict between breast reconstruction and the necessity of the radiation therapy can be solved.

**Keywords:** breast cancer, treatment, tissue expander, implant, capsular contracture

Received: 25 March 2019; Accepted: 1 September 2020

**For citation:** Apanasevich VI, Gulian IS, Nikiforova NO, Petukhova YY, Korshunova OV, Kustov VN, Temchenco VV. Radiation therapy and breast reconstruction. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:10–4. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-10-14

**Corresponding author:** Vladimir I. Apanasevich, MD, PhD, professor, Institute of Surgery, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-0808-5283; e-mail: oncolog222@gmail.com

Рак молочной железы – наиболее распространенное онкологическое заболевание у женщин, и реконструктивные вмешательства при нем становятся все более частым явлением [1, 2]. Реконструкция молочной железы позволяет избежать тяжелых психических последствий, позволяя пациентке сохранить физический и социальный статус [3]. Лучевая терапия, как и реконструктивная хирургия, считается неотъемлемой частью лечебного воздействия на опухоль категории T<sub>3-4</sub> и ее лимфогенные метастазы [4], и эти пособия обычно осуществляются в течение 6–8 месяцев после радикальной операции. Соотношение мастэктомий и мастэктомий с реконструкцией постепенно смещается

в пользу последних [5]. Существует довольно широкий выбор тактических решений реализации программы реконструкции: от отсроченной на несколько месяцев, до непосредственной (как продолжение мастэктомии) с помощью имплантов, экспандеров или собственных тканей [2, 3]. Однако в данной ситуации возникает конфликт, который клиницисты пытаются преодолеть на протяжении последних 30 лет: реконструкция молочной железы должна быть выполнена как можно раньше (желательно, как продолжение хирургического этапа лечения), но наличие импланта или экспандера усложняет проведение лучевой терапии, с одной стороны, и служит фактором, способствующим развитию

рубцовой контрактуры, с другой. В настоящее время доступны, как немедленная реконструкция после мастэктомии, а затем химио- и лучевая терапия, так и отсроченная реконструкция после мастэктомии, химио- и лучевой терап. Гормонотерапия и таргетное лечение, как правило, не влияют на время проведения реконструктивного вмешательства.

Восстановительные операции принципиально отличаются друг от друга по восполнению объема молочной железы. Могут быть применены как перемещенные собственные ткани, так и различные импланты. С точки зрения лучевой терапии главное различие между этими методиками – отсутствие или наличие инородного тела (экспандера, имплантата) в зоне облучения. При использовании аутологичных тканей к осложнениям можно отнести нарушения целостности кожи, жировой некроз, замедление заживления послеоперационной раны [6]. Как правило, для восполнения утраченной ткани молочной железы применяется кожно-жировой лоскут на прямых мышцах живота [7]. Кроме того, дооперационная химиотерапия увеличивает риск осложнений со стороны перемещенных тканей. С.А. Crisera et al. [8] не нашли значимой разницы между частотой осложнений при немедленной реконструкции поперечным лоскутом прямой мышцы живота и при сочетании реконструкции и лучевой терапии: доля осложнений колебалась на уровне 8,8 и 10 %, соответственно. Аналогичные данные получены и при довольно обширном метаанализе, который включал информацию о 1247 пациентках [9]. Об отсутствии статистически значимых различий в частоте осложнений в зависимости от проведения или непроведения лучевой терапии после реконструкции говорят и другие источники [10, 11]. В противоположность этому наблюдения ряда авторов показали, что лучевая терапия, проведенная сразу после реконструкции аутологичными тканями, увеличивала количество осложнений с 16,9 до 35,4 %, что могло привести к полной потере аутоотрансплантата [12]. Более детальный анализ показал, что хотя общее число осложнений у женщин, подвергшихся и неподвергшихся облучению после реконструкции собственными тканями, было одинаковым, жировые некрозы чаще регистрировались в группе облученных пациенток: 22,5 % против 9,2 % [13]. Данную ситуацию довольно сложно анализировать, так как существуют различия и подходы к технике операций перед лучевой терапией. Помимо того, здесь важную роль играют факторы риска со стороны пациентки: особенности распределения подкожного жирового слоя, курение, наличие перфорантных сосудов, артериальная гипертензия.

Отсроченная реконструкция молочной железы аутологичными тканями рассматривается как альтернатива немедленной, когда облучение считается наиболее вероятным последующим компонентом комплексного лечения. Хотя оптимальное время аутоотрансплантации точно не определено, обычно реконструкция

осуществляется после завершения адъювантной лучевой терапии и химиотерапии, и этот срок обычно более 6–8 месяцев [14]. Сравнивая немедленную и отсроченную реконструкцию молочной железы аутологичными тканями, специалисты, как правило, отмечают меньшее количество осложнений, в том числе и со стороны перемещаемых тканей, при отсроченном вмешательстве [15]. Кроме того, сообщается об увеличении с 44 до 60 % доли осложнений в случае немедленной реконструкции молочной железы из-за облучения перемещенных анатомических структур [10]. Большинство хирургов предпочитает технику перемещения свободного лоскута на сосудистых анастомозах, применяя отсроченную реконструкцию (после лучевой терапии) или отсроченно-немедленную реконструкцию [16]. Особенность последней – сохранение резерва кожи при удаленной железистой ткани и помещение в железу временного экспандера (который и подвергается облучению) с последующей заменой его аутоотрансплантатом на сосудистом анастомозе. Однако нахождение временного экспандера в зоне облучения увеличивает число осложнений со стороны перемещенных тканей: с 8,5 % (без облучения) до 10,8 %. Поэтому предпочтительнее проводить лучевую терапию непосредственно после хирургического вмешательства, а реконструкцию осуществлять в более отдаленные сроки, так как ее выполнение ранее 12 месяцев после удаления молочной железы связано с повышенным риском сосудистых осложнений и осложнений со стороны перемещенных тканей [17].

Современные тенденции в использовании собственных тканей для восстановления молочных желез, подкожная мастэктомия и реконструкция контралатеральной молочной железы предоставляют новые возможности для оценки риска локальных осложнений лучевой терапии. Ретроспективный анализ данных об 2247 пациентках, оперированных в 11 центрах, из которых 622 получали лучевую терапию после реконструкции с использованием собственных тканей или имплантов, позволил сравнить результаты лечения. Осложнения у женщин после реконструкции имплантом и лучевой терапии зарегистрированы в 38,9 % случаев, а после реконструкции собственными тканями – в 25,6 %. Аналогичные осложнения после реконструкции с имплантом без облучения возникли в 21,8 % наблюдений, а после реконструкции собственными тканями – в 28,3 % [18]. Немедленная реконструкция молочной железы с установкой имплантов дает несомненное преимущество во времени, но в этом случае, если выявлены предикторы рецидива заболевания, возникает риск проведения лучевой терапии на восстановленной молочной железе [19]. В большинстве публикаций отмечается увеличение частоты осложнений со стороны имплантов (тканевых экспандеров) после лучевой терапии от незначительного (на 5 %) до очень высокого – возникновение неблагоприятных последствий в 88 % наблюдений [20, 21]. Необходимость

восстановления как пораженной, так и удаленной из-за высокого риска рака контрлатеральной молочной железы создает условия, при которых в качестве контроля можно использовать результаты операции на непораженном опухолью органе. В подобной ситуации P.J. Chuba et al. [22] на стороне лучевой терапии отметили отсутствие осложнений у 43,9% пациенток, в то время как на стороне, не подвергавшейся облучению, – у 98,4%.

В настоящее время чаще используется методика двухэтапной реконструкции молочной железы: размещение непосредственно после мастэктомии под большой грудной мышцей экспандера, его наполнение, а затем – замена на постоянный имплантат. Лучевая терапия, как правило, проводится или после наполнения экспандера, или после его замены на постоянный имплант [3]. Однако подобная тактика скорее отражает время проведения лучевой терапии, так как она должна быть назначена в срок до 6 месяцев после операции, а облучение на экспандер статистически значимо увеличивает число потерь этих устройств по сравнению с числом неудач при облучении постоянного импланта [23]. С другой стороны, P. Collier et al. [24] не нашли статистически значимых различий в числе осложнений при лучевом воздействии на тканевой экспандер или постоянный имплант. В наиболее крупном исследовании по этой теме были задействованы 1415 женщин с 2133 имплантами, из которых 319 подвергались облучению. Наблюдение проводилось достаточно долго – от 12 до 164 месяцев (в среднем 56,8 месяца). Различия между группами пациенток, перенесших и неперенесших лучевую терапию, были довольно серьезными: потеря имплантов в 9,1 и 0,5% случаев, соответственно. Капсулярная контрактура IV степени развилась у 6,9% женщин, подвергшихся облучению, и только у 0,5% женщин, которым лучевая терапия не назначалась [25].

Осложнения после лучевой терапии рассматривались в обширном мета-анализе, включавшем в себя 15 публикаций по материалам PubMed, Embase, Cochrane Library Databases, Web of Science, Chinese Biomedical Database и Chinese Scientific Journals и содержащем сведения о 5314 пациентках, из которых 1069 были подвергнуты послеоперационной лучевой терапии. Относительный риск осложнений после облучения равнялся 3,45 (95% доверительный интервал – 2,62–4,54), риск развития капсулярной контрактуры – 5,26 (95% доверительный интервал – 2,73–10,13) при высокой гетерогенности группы ( $I^2=77\%$ ). Из одиннадцати анализируемых исследований только в двух, выполненных до 2008 г., различия в частоте возникновения капсулярных контрактур с контрольной группой были статистически недостоверны [26]. Интересные данные получены и при рассмотрении результатов восстановления молочной железы у пациенток, уже перенесших лучевую терапию после органосберегающей операции и повторно оперированных по поводу

рецидива опухоли. Различия в частоте возникновения капсулярных контрактур с контрольной группой здесь оказались статистически незначимыми (56,7 и 43,4%), однако вероятность развития контрактуры III–VI степени оказалась значительно выше среди женщин, ранее подвергшихся облучению [27]. Время формирования рубцовой контрактуры индивидуально, однако обычно она проявляется к концу первого года наблюдения, после второго года колебания в частоте этого осложнения довольно незначительны, хотя со временем процент контрактур III и IV степени по Baker увеличивается [28].

Расположение тканевого экспандера играет существенную роль в развитии осложнений после реконструкции молочной железы и последующей лучевой терапии. При препекторальном размещении регистрируются статистически значимые различия у облученных и необлученных пациенток в частоте таких осложнений, как серома (5,6 и 5,1%), капсулярная контрактура (1,9 и 0%), гематома (1,9 и 2,6%, соответственно). Значимыми также оказались различия в частоте хирургической инфекции – 18,5% против 7,7% [29]. Однако в цитируемом источнике настораживает довольно короткий – всего 19 месяцев – срок послеоперационного наблюдения. С другой стороны, S. Sigalove et al. [30] в аналогичном исследовании установлено, что лучевая терапия при препекторальном расположении имплантов слабо влияла на частоту осложнений: 5,9% – у облученных и 0% – у необлученных. Эти исследования дают надежду на преодоление капсулярной контрактуры после реконструкции и лучевой терапии.

Относительно новым направлением в этой области реконструктивной хирургии стала техника использования покрытий, предотвращающих контакт импланта и тканей его ложа. Возможные варианты: укрывные ацеллюлярные матриксы и импланты, покрытые полиуретаном. I. Kim et al. [31] исследовалась возможность уменьшения токсического влияния лучевой терапии при внедрении ацеллюлярного дермального матрикса. Авторы брали биопсию капсулы инородного тела во время замены экспандера на постоянный имплант. Ее толщина после лучевой терапии оказалась значительно больше. Однако толщина капсулы в случаях использования ацеллюлярного дермального матрикса была одинаковой, как у женщин после облучения, так и без него. Внедрение ацеллюлярного дермального матрикса уменьшало число миофибробластов, сосудов и фибробластов в тканях капсулы. Кроме того, отмечено уменьшение количества макрофагов, служащих ключевым регулятором тканевого фиброза, а также экспрессии трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  и рецептора тромбоцитарного фактора роста-B. С другой стороны, использование ацеллюлярного матрикса значительно сокращает число капсулярных контрактур у женщин, не подвергавшихся облучению (до 0,8%), в то время как у пациенток, получающих лучевую терапию, их частота доходит до 1,9% [32]. Хотя установка

ацеллюлярного дермального матрикса ведет к увеличению числа различных осложнений мастэктомии (некроз кожного лоскута и инфицирование раны) с 16,7 до 39%, Т.Н. Robbins [7] рекомендовал его для предотвращения капсулярной контрактуры после лучевого воздействия. В мета-анализе L. Valdatta et al. [33] сообщается, что после использования ацеллюлярного дермального матрикса без последующего облучения капсулярные контрактуры возникают только в 3% наблюдений, но их частота увеличивается до 12%, если в программе лечения используется лучевая терапия.

Появление на рынке имплантов, покрытых полиуретаном, не изменило технологии восстановления молочной железы, но уменьшило частоту постреконструкционных осложнений, в том числе и капсулярных контрактур [34]. Так, при довольно длительном, порядка девяти лет, наблюдении капсулярные контрактуры возникли в 5,5% случаев у больных без облучения после мастэктомии и в 10,7% случаев после адъювантной лучевой терапии [35].

Таким образом, на основе анализа доступной литературы можно сделать следующие выводы:

1. Лучевая терапия, проводимая после немедленной реконструкции молочной железы при наличии тканевого экспандера или постоянного имплантата, увеличивает частоту неблагоприятных исходов лечения рака молочной железы.
2. Лучевую терапию предпочтительнее проводить на постоянный имплант молочной железы, чем на тканевый экспандер.
3. Защитный слой из ацеллюлярного матрикса или полиуретана, предотвращающий непосредственный контакт импланта и тканей реципиента во время лучевой терапии, снижает частоту осложнений со стороны импланта.
4. Если до мастэктомии в план дальнейшего лечения рака молочной железы входит лучевая терапия, необходимо рассмотреть возможность реконструкции органа с использованием собственных тканей.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования – ВИА, ИСГ, НОН  
Сбор и обработка материала – ИСГ, НОН, ЮЮП,  
ОВК, ВНК, ВВТ

Написание текста – ВИА, ИСГ

Редактирование – ВИА

#### Литература / References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018 [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV, eds. *The situation of oncological assistance to the population of Russia in 2017*. Moscow; 2018 (In Russ).]
2. Зикиряходжаев А.Д., Широких И.М., Аблицова Н.В., Ермошеченкова Н.В., Харченко Н.В., Сарибекян Н.К. и др. Использование биологических и синтетических материалов в реконструктивной хирургии при раке молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2018;14(1):28–37. [Zikiryakhodzhaev AD, Shirokikh IM, Ablitsova NV, Ermoshchenkova MV, Kharchenko NV, Saribekyan EK, et al. Biological and synthetic materials in reconstructive surgery for breast cancer treatment (Literature review). *Tumors of Female Reproductive System*. 2018;14(1):28–37 (In Russ).]
3. Зернов К.Ю., Дашян Г.А., Криворотко П.В., Новиков С.Н., Палтуев Р.М., Табагуа Т.Т. и др. Реконструкция молочной железы и лучевая терапия. *Злокачественные опухоли*. 2017;22(1):30–6. [Zernov KY, Dashyan GA, Krivorotko PV, Novikov SN, Paltuev RM, Tabagua TT, et al. Breast reconstruction and radiotherapy. *Malignant Tumors*. 2017;22(1):30–6 (In Russ).]
4. Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacemi Y, Bollet M, Chauvet B, et al. Radiotherapy of breast cancer. *Cancer Radiotherapy*. 2016;20:139–46.
5. O'Halloran N, Lowery A, Kalinina O, Sweeney K, Malone C, McLoughlin R, et al. Trends in breast reconstruction practices in a specialized breast tertiary referral centre. *BJS Open*. 2017;1(5):148–57.
6. Yun JH, Diaz R, Orman AG. Breast reconstruction and radiation therapy. *Cancer Control*. 2018;25:1–7.
7. Robbins TH. Rectus abdominis myocutaneous flap for breast reconstruction. *Aust N Z J Surg*. 1979;49(5):527–30.
8. Crisera CA, Chang EI, Da Lio AL, Festekjian JH, Mehrara BJ. Immediate free flap reconstruction for advanced-stage breast cancer: Is it safe? *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(1):32–41.
9. Schaverien MV, Macmillan RD, McCulley SJ. Is immediate autologous breast reconstruction with postoperative radiotherapy good practice? A systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;66(12):1637–51.
10. Chang EI, Liu TS, Festekjian JH, Da Lio AL, Crisera CA. Effects of radiation therapy for breast cancer based on type of free flap reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(1):1e–8e.
11. Taghizadeh R, Moustaki M, Harris S, Roblin P, Farhadi J. Does post-mastectomy radiotherapy affect the outcome and prevalence of complications in immediate DIEP breast reconstruction? A prospective cohort study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015;68(10):1379–85.
12. Rochlin DH, Jeong AR, Goldberg L, Harris T, Mohan K, Seal S, et al. Postmastectomy radiation therapy and immediate autologous breast reconstruction: integrating perspectives from surgical oncology, radiation oncology, and plastic and reconstructive surgery. *J Surg Oncol*. 2015;111(3):251–7.
13. Garvey PB, Clemens MW, Hoy AE, Smith B, Zhang H, Kronowitz S, Butler C. Muscle-sparing TRAM flap does not protect breast reconstruction from postmastectomy radiation damage compared with the DIEP flap. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(2):223–33.
14. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндин С.А., Фролова М.А. *Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы*. RUSSCO. М., 2017:105–21. [Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA, Parakonnaya AA, Semiglazova TU, Tulandin SA, Frolova MA. *Practical recommendations for the medicinal treatment of invasive breast cancer*. RUSSCO. М.; 2017:105–21 (In Russ).]
15. Carlson GW, Page AL, Peters K, Ashinoff R, Schaefer T, Losken A. Effects of radiation therapy on pedicled transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2008;60(5):568–72.
16. Patel KM, Albino F, Fan KL, Liao E, Nahabedian MY. Microvascular autologous breast reconstruction in the context of radiation therapy: comparing two reconstructive algorithms. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(2):251–7.
17. Baumann DP, Crosby MA, Selber JC. Optimal timing of delayed free lower abdominal flap breast reconstruction after postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(3):1100–6.

18. Jagsi R, Momoh AO, Qi J. Impact of radiotherapy on complications and patient-reported outcomes after breast reconstruction. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(2):157–65.
19. Momoh AO, Ahmed R, Kelley BP. A systematic review of complications of implant-based breast reconstruction with prereconstruction and postreconstruction radiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(1):118–24.
20. Hughes K, Brown C, Perez V. The effect of radiotherapy on implant-based breast reconstruction in the setting of skin-sparing mastectomy: clinical series and review of complications. *Anticancer Res.* 2012;32(2):553–7.
21. Aristei C, Falcinelli L, Bini V. Expander/implant breast reconstruction before radiotherapy: outcomes in a single-institute cohort. *Strahlenther Onkol.* 2012;188(12):1074–9.
22. Chuba PJ, Stefani WA, Dul C, Szpunar S, Falk J, Wagner R, et al. Radiation and depression associated with complications of tissue expander reconstruction. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164(3):641–7.
23. Cordeiro PG, Albornoz CR, McCormick B. What is the optimum timing of postmastectomy radiotherapy in two-stage prosthetic reconstruction: Radiation to the tissue expander or permanent implant? *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(6):1509–17.
24. Collier P, Williams J, Edhayan G, Kanneganti K, Edhayan E. The effect of timing of postmastectomy radiation on implant-based breast reconstruction: a retrospective comparison of complication outcomes. *Am J Surg.* 2014;207(3):408–11.
25. Cordeiro PG, Albornoz CR, McCormick B, Hu Q, Van Zee K. The impact of postmastectomy radiotherapy on two-stage implant breast reconstruction: an analysis of long-term surgical outcomes, aesthetic results, and satisfaction over 13 years. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134(4):588–95.
26. Yun Pu, Tong-Chun Mao, Yi-Ming Zhang. The role of postmastectomy radiation therapy in patients with immediate prosthetic breast reconstruction. A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(6):1–6.
27. Cagli B, Barone M, Ippolito E. Ten years experience with breast reconstruction after salvage mastectomy in previously irradiated patients: analysis of outcomes, satisfaction and well-being. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(22):4635–41.
28. Benediktsson K, Perbeck L. Capsular contracture around saline-filled and textured subcutaneously-placed implants in irradiated and non-irradiated breast cancer patients: five years of monitoring of a prospective trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2006;59(1):27–34.
29. Elswick SM, Harless CA, Bishop SN. Prepectoral implant-based breast reconstruction with postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142(1):1–12.
30. Sigalove S, Maxwell GP, Sigalove NM. Prepectoral implant-based breast reconstruction and postmastectomy radiotherapy: Short-term outcomes. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017;5(12):e1631. doi: 10.1097/GOX.0000000000001631
31. Kim I, Park SO, Chang H, Ung Sik Jin. inhibition mechanism of acellular dermal matrix on capsule formation in expander-implant breast reconstruction after postmastectomy radiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:2279–87.
32. Salzberg CA, Ashikari AY, Berry C, Hunsicker LM. Acellular dermal matrix-assisted direct-to-implant breast reconstruction and capsular contracture: A 13-year experience. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(2):329–37.
33. Valdatta L, Cattaneo AG, Pellegatta I, Scamoni S, Minuti A, Cherubino M. Acellular dermal matrices and radiotherapy in breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Plast Surg Int.* 2014;472604. doi: 10.1155/2014/472604
34. Rancati A, Soderini A, Dorr J, Gercovich G, Tessari L, Gonzalez E. One-step breast reconstruction with polyurethane-covered implants after skin-sparing mastectomy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66(12):1671–5.
35. Pompei S, Arelli F, Labardi L, Marcasciano F, Evangelidou D, Ferrante G. Polyurethane implants in 2-stage breast reconstruction: 9-year clinical experience. *Aesthet Surg J.* 2017;37(2):171–6.

УДК 616-006-085.831/.849.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-15-19

## Фотодинамическая терапия в онкологии: настоящее и будущее

О.В. Коршунова, Н.Г. Плехова

*Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия*

В течение последнего десятилетия достигнуты определенные успехи в применении фотодинамической терапии (ФДТ) в онкологической клинике. Перспективным направлением для развития этого направления лечения стало использование фотосенсибилизаторов с заданными характеристиками. Оно основано на локальной активации фотосенсибилизатора в ткани опухоли световым излучением определенной длины волны для инициации фотохимической реакции с последующим разрушением атипичных клеток. Несмотря на опыт успешного применения ФДТ в разных областях медицины, далеко не все ее возможности изучены. В данном обзоре литературы обобщены сведения по использованию ФДТ и ее перспективах в онкологии.

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, фотосенсибилизаторы, световое воздействие, фотохимическая реакция

Поступила в редакцию 24.07.2020 г. Принята к печати 02.09.2020 г.

**Для цитирования:** Коршунова О.В., Плехова Н.Г. Фотодинамическая терапия в онкологии: настоящее и будущее. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:15–9. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-15-19

**Для корреспонденции:** Плехова Наталья Геннадьевна – д-р биол. наук, заведующая ЦНИЛ, профессор кафедры клинической лабораторной медицины общей и клинической иммунологии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова 2), ORCID: 0000-0002-8701-7213; e-mail: pl\_nat@hotmail.com

## Photodynamic therapy in oncology: Present and future

O.V. Korshunova, N.G. Plekhova

*Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia*

**Summary:** There is progress in applying photodynamic therapy in cancer clinic during the last decade. The promising direction to develop this way of treatment is the use of photosensitizers with given characteristics. It is based on a local activation of a photosensitizer in a cancer tissue by using luminous radiation of an appropriate wave length to launch photochemical reaction following the atypical cells' destruction. In spite of a successful experience of using photodynamic therapy in different areas of medicine, not all its opportunities are studied. There are general information in this literature survey about the use of photodynamic therapy and its perspectives in oncology.

**Keywords:** photodynamic therapy, photosensitizers, light exposure, photodynamic reaction

Received: 24 July 2020; Accepted: 2 September 2020

**For citation:** Korshunova OV, Plekhova NG. Photodynamic therapy in oncology: Present and future. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:15–9. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-15-19

**Corresponding author:** Natalya G. Plekhova, PhD, professor, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-8701-7213; e-mail: pl\_nat@hotmail.com

Первые исследования в области медицинского применения света (фотодинамическая терапия – ФДТ) при туберкулезном поражении кожи были выполнены датским физиком Н.Р. Финсеном, которому за это в 1903 г. была вручена Нобелевская премия в области физиологии и медицины. В 1904 г. Г. фон Тапайнер и А. Джесионек для инициации специфической фотохимической реакции при лечении кожных заболеваний использовали в качестве фотосенсибилизатора (ФС) эозин. Именно тогда появился термин «фотодинамическая реакция», обозначающий три составляющие: свет, краситель, поглощающий световое излучение, и кислород [1]. Были доказаны фототоксичность гематопорфирина и эндогенных порфиринов и высокая эффективность светолечения при злокачественных поражениях кожи, резистентных к другим видам противоопухолевого воздействия [2–5]. Также была продемонстрирована избирательность накопления ФС в опухолевых тканях [6, 7]. В России ФДТ применяется с 1992 г., когда был создан первый отечественный ФС

«Фотогем», относящийся к группе производных гематопорфирина [8].

Классическое определение ФДТ было дано Е.Ф. Странадко, который рассматривал ее как метод локальной активации видимым красным светом накопившегося в опухоли ФС, что активирует продукцию кислорода с последующим разрушением атипичных клеток [9]. Механизм фотодинамического эффекта (рис. 1) заключается в том, что ФС первоначально поглощает фотон с заданной энергией, и его молекула переходит в первое возбужденное синглетное состояние. Затем, в результате быстрой релаксации ФС переходит в более долгоживущее триплетное состояние и взаимодействует с молекулярным кислородом, преобразуя его либо в активные формы, либо в синглетный кислород ( $^1\text{O}_2$ ) [10]. Если ФС не локализуется в клетке, его фотодинамическая активность относительно низка, несмотря на высокий выход синглетного кислорода. Внутриклеточными мишенями ФДТ служат митохондрии, эндоплазматический ретикулум, лизосомы, аппарат Гольджи, плазматическая

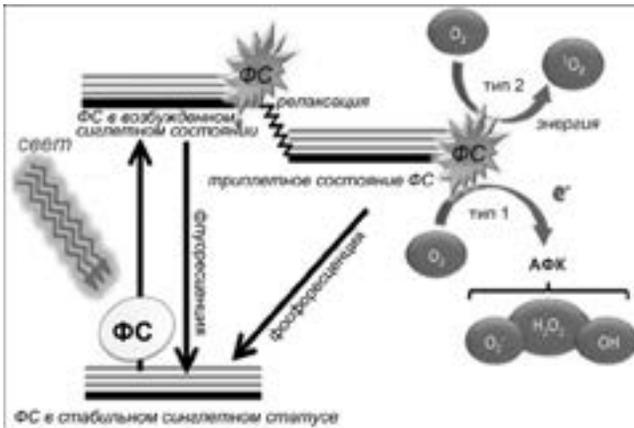


Рис. 1. Схема фотодинамической терапии (включая диаграмму Яблонского) по Т. Dai et al., 2012 [10]:

ФС – фотосенсибилизатор, АФК – активные формы кислорода.

мембрана. Повреждения данных структур запускают процессы, приводящие к клеточной гибели (рис. 2). Максимальная концентрация ФС в тканях достигается через 24–72 часа. Большинство сенсibilизаторов не попадают в ядро, поэтому ФДТ не вызывает изменений ДНК и мутаций.

Эффективность фотосенсибилизации определяется по существу квантовым выходом с образованием триплетного состояния ФС. С этого момента заканчивается световая и начинается темновая фаза фотодинамической реакции. Деактивация метастабильного триплетного состояния протекает через взаимодействие с молекулярными структурами клетки. При этом возможно образование свободных радикалов ФС (тип I) или резонансный перенос энергии возбужденного триплетного состояния ФС на молекулярный кислород с образованием синглетного кислорода (тип II). Такой индуцированный ФС переход нетоксичного триплетного кислорода ( $^3\text{O}_2$ ) в синглетный ( $^1\text{O}_2$ ) и обуславливает цитотоксичное действие соединения. Находясь в возбужденном состоянии, кислород вступает в реакции с различными биологическими молекулами, окисляя их с образованием свободных радикалов и перекисей. В результате начинается каскад фотодинамических повреждений, приводящих к быстрой и селективной гибели клеток-мишеней. При этом химической трансформации ФС не происходит, и после передачи энергии возбуждения молекулярному кислороду его молекула возвращается в стабильное состояние, и весь цикл может быть запущен заново новым квантом света. После нескольких циклов поглощения ФС может деградировать и потерять способность запускать фотодинамическую реакцию. Этот эффект называется фотобликинг [12].

В опухолевой ткани ФС накапливается с наличием градиента концентрации «опухоль/норма», и цитотоксический эффект зависит от уровня его накопления и глубины проникновения света в ткань новообразования [13]. В настоящее время рассматриваются три основных механизма ФДТ-эффекта: прямое повреждение опухолевых клеток, разрушение сосудистой системы опухоли, элиминация новообразования с участием иммунных клеток (рис. 2). Реактивный синглетный

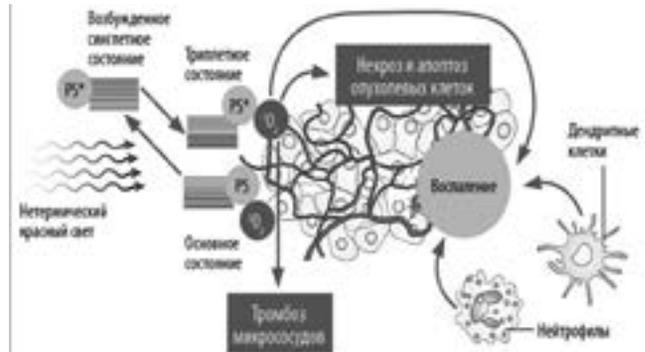


Рис. 2. Механизм действия ФС на опухоль при ФДТ [11]:

PS – photosensitizer (фотосенсибилизатор).

кислород может непосредственно разрушать клетки-мишени путем индукции некроза и/или апоптоза, а также вызывать разрушение сосудистой системы опухоли и местную воспалительную реакцию [14]. Последняя инициирует окклюзию сосудов и индуцирует цитотоксическую активность нейтрофилов и дендритных клеток с последующим развитием специфического иммунного ответа [15]. Таким образом, ФДТ сопровождается сложными воспалительными процессами, индуцирующими противоопухолевый иммунный ответ.

Отмечается, что от липофильных свойств ФС зависит вероятность клеточной гибели, для гидрофильных свойств она значительно ниже. Данный факт указывает на определяющую роль повреждений мембранных структур [16, 17]. Так, ФС, локализующиеся в митохондриях, по-видимому, вызывают гибель клеток в результате апоптоза, а локализующиеся на мембранах индуцируют некроз [18]. Повреждения плазматической мембраны возникают в течение нескольких минут после начала облучения. В отношении повреждения сосудистой системы патологического очага и окружающих тканей отмечается, что в первые минуты облучения в сосудах вследствие нарушения их проницаемости возникают стаз и тромбоз. Определенное влияние на результат ФДТ имеет повреждение сосудистой системы нормальной ткани, окружающей опухоль. Причем при воздействии ФС обнаруживается торможение развития иммунодефицитных состояний, улучшение микроциркуляции, активизация выведения холестерина из сосудов, нормализация гормонального обмена [19].

Классификация ФС с учетом химической структуры в зависимости от длины волны источника света была разработана А.Ю. Курочкиной и др. в 2010 г. [20] (табл.). В настоящее время в онкологической клинике широко используют сенсibilизатор хлорин Е6, основное преимущество которого заключается в том, что он активируется светом длинноволновой части спектра, который глубже проникает в ткани [2, 17].

Потенциальная специфичность ФДТ в отношении опухоли достигается за счет накопления/задержки ФС в области новообразования, облучаемой светом. Этот вариант усиления терапевтического эффекта дает серьезные преимущества перед другими методами лечения. Терапевтический потенциал ФДТ можно будет использовать полнее при повышении специфичности ФС

Таблица

## Классификация ФС [20]

Группа ФС	Химический класс	Представители	Длина волны, нм
Тетрациклины	Антимикробные вещества	Доксициклин, хлортетрациклин	280–325
Сульфаниламиды		Сульфаниламид	
Производные нитрофурана		Фурагин, фуразолидон	
Фторхинолоны		Ципрофлоксацин, норфлоксацин	
Фурукумарины	Природные ФС	Псорален и его метоксипроизводное сантотоксин	300–380
Лекарственные экстракты на основе хлорофилла		Хлорофиллипт, настойка листьев эвкалипта, галенофиллипт	390–465, 650–690
Акридины	Красители (катионные азины)	Профлавин, акридиновый оранжевый, аминакридин, этакридин	400–500
Феназины		Нейтральный красный	500–550
Цианины	Макроциклические ФС	Пирвиниум, стилбазиум	500–600
Порфирины		Гематопорфирины, бензопорфирины	600–650
Периленквиноноид	Природные ФС	Гиперицин, экстракт <i>Hypocrella bambusae</i>	
Фенотиазины	Красители (катионные азины)	Метиленовый синий, толуидиновый синий	620–660
Хлоринсодержащие	Природные ФС	Хлорин Е6 (фотодитазин)	
Фталоцианины	Макроциклические ФС	Al-фталоцианин, силикон фталоцианин	660–700

и улучшении методик доставки света к поверхностям со сложной геометрией [5, 6]. С помощью ФДТ эффективно лечатся поверхностные новообразования и микроскопические остаточные опухоли после резекции при условии равномерного распределения ФС и кислорода в ткани-мишени. При ФДТ за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов нарушается кровоснабжение опухолевой ткани [21, 22]. Объем поражения зависит от глубины проникновения света, что ограничивает возможности метода. Для большинства комбинаций ФС эта величина лежит в диапазоне от нескольких миллиметров до одного сантиметра. При поверхностном воздействии ФДТ выигрывает по сравнению с радиотерапией, особенно если принять во внимание побочные эффекты последней. При облучении обширных поверхностей, таких как, например, плевра или брюшина, ФДТ оказывается предпочтительнее, в силу меньшего повреждения подлежащих тканей. Теоретически ФДТ идеальна для лечения заболеваний плевры, поскольку цитотоксический эффект будет проявляться только в самой серозной оболочке и в небольшом объеме подлежащих тканей (легкого или грудной стенки) [23].

К преимуществам ФДТ также относятся возможность амбулаторного проведения, низкий уровень болевых ощущений, легкость при формировании фигурных полей, возможность комбинации с другими методами лечения, отсутствие лимитирующих доз ФС и светового воздействия (и, как следствие, возможность многократного повторения процедуры), удобство применения при множественном поражении и лучшие косметические результаты. При фотодинамическом воздействии в ткани сохраняется структура коллагеновых волокон, что способствует формированию оптимальных рубцов. Этот вид терапии приводит к селективной деструкции опухоли, которая достигается за счет тропности и направленности

светового воздействия с минимальным повреждением окружающей ткани и отсутствием резистентности при неоднократном применении. При повторном приеме ФС отсутствует токсичность и мутагенность, что предполагает возможность многокурсового лечения. При ФДТ отмечается минимальная продолжительность процесса заживления послеоперационной раны без формирования эрозий и рубцов. Уникальные свойства метода позволяют однозначно определить его место в терапии рака. ФДТ с ФС стала эффективным терапевтическим вариантом лечения различных опухолей с помощью генерируемых светом цитотоксических активных форм кислорода для индукции апоптоза или некроза. Фотодинамическое воздействие сегодня сочетают с другими методами терапии, и когда хирургическая операция невозможна из-за тяжелых сопутствующих заболеваний или распространенности опухоли, его также используют как альтернативный метод лечения. При световом воздействии исключаются побочные эффекты химиотерапии (тошнота, рвота, стоматит, выпадение волос, угнетение кроветворения). Также ФДТ первичных и местно-распространенных опухолей позволяет улучшить контроль над локальными симптомами новообразования и снизить смертность (по сравнению с хирургическими вмешательствами и радиотерапией). К недостаткам метода относятся ограниченная глубина проникновения лазерного света (4–8 мм в зависимости от длины волны), отсутствие надежной доказательной базы, трудности планирования, дозиметрии и мониторинга из-за сложного взаимодействия фотонов с биотканью [24]. При массивных, инвазивных или глубоколежащих опухолях поверхностное облучение будет недостаточным для воздействия на всю толщу новообразования. ФДТ не показана пациентам, страдающим наследственной или приобретенной порфирией, повышенной кожной

фоточувствительностью и тяжелыми поражениями печени и почек. Существуют также особенности локализации и роста опухолей внутренних органов, при которых эндоскопическая ФДТ связана с высоким риском осложнений и должна применяться с большой осторожностью. Это касается распадающихся новообразований с образованием фистул, вовлечения в опухолевый процесс крупных сосудов [25].

Повысить эффективность ФДТ, а также устранить ее побочные эффекты возможно несколькими способами. Учитывая, что эффективному клиническому применению метода препятствуют проблемы доставки света через биологическую ткань, которая является оптически непрозрачной, используют оптические волокна для воздействия на глубине, но их несовместимость с имплантацией позволяет доставлять только одну дозу света за одну процедуру. Для решения данной проблемы разрабатываются новые беспроводные подходы к ФДТ использования миниатюрного (30 мг, 15 мм<sup>3</sup>) имплантируемого устройства и системы питания для доставки света. Терапевтическая эффективность этого подхода достигается путем активации хлорина Е6 (2,3-дигидропорфирина) через ткань толщиной более 3 см. Многократные контролируемые дозы облучения преодолевают ключевые клинические ограничения ФДТ [26].

За последнее десятилетие наблюдается значительное ускорение развития нанотехнологий, что позволяет сочетать известные ФС с наноматериалами, повышая эффективность светолечения. Использование наночастиц позволяет достичь целевого эффекта, ориентированного на специфические рецепторы, и, как следствие, повышает селективность терапии. Так, с целью усовершенствования ФДТ разрабатывают аптамеры для непосредственной доставки активных молекул в клетки-мишени. Показано, что конъюгирование хлорина Е6 с рецептором интерлейкина-6, связывающим РНК-аптамер, повышает эффективность ФДТ в отношении клеток, экспрессирующих этот рецептор. При световом облучении клетки-мишени избирательно уничтожаются, в то время как свободный хлорин Е6 не проявляет токсического эффекта. С помощью этого подхода была улучшена целевая специфичность хлорина Е6-опосредованной ФДТ. В будущем другие опухолеспецифичные аптамеры могут быть использованы для селективной локализации ФС в зоне интереса и повышения эффективности и специфичности светолечения при онкологических заболеваниях.

На настоящий момент в клиниках ряда стран разрешено применение при ФДТ производных гематопорфиринов (фотофрин, фотосан, фотогем) в рамках протоколов второй и третьей фаз клинических испытаний. В частности, в США, Канаде и странах Европы в рамках третьей фазы клинических испытаний разрешен фотофрин (порфирин натрия) при лечении эндобронхиального рака, рака пищевода, поверхностного рака мочевого пузыря. При этом в Японии одобрен ФС второго поколения с более низкой фоточувствительностью, чем фотофрин – лазерфрин (моно-*L*-аспартил хлор Е6). Клиническое применение лазерфрина с новым

диодным лазером продемонстрировало отличный противоопухолевый эффект и низкую фоточувствительность кожи. Также в Японии, США и многих других странах ФДТ считается одним из вариантов лечения рака легких стадий TisN0M0 и T1N0M0. Светолечение не отражается на функции легких и может сочетаться с химиотерапией. В рамках третьей фазы проводятся клинические исследования метода на ранних стадиях рака легких, пищевода, желудка, мочевого пузыря и шейки матки.

ФДТ может выполняться, как по радикальной, так и по паллиативной программам. В первом случае она показана больным ранними формами рака трахеобронхиального дерева, пищевода и желудка при высоком риске оперативного вмешательства или невозможности его выполнения по иным причинам. В частности, светолечение может быть методом выбора при мультицентричном центральном раке легкого, который за счет широкого применения фибробронхоскопии стал в последние годы диагностироваться на ранней стадии значительно чаще, чем ранее.

ФДТ считается перспективной альтернативой традиционным методам лечения рака. Тем не менее улучшение проникновения света *in vivo* и эффективности таргетирования опухолевых клеток остаются основными проблемами. Ведется разработка многофункциональных магнитных наночастиц, конъюгированных с ФС и молекулами, нацеленными на рак, с помощью простой модификации их поверхности. Так, для селективного воздействия на опухолевые клетки применяются магнитные наночастицы ядра Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, ковалентно связанные с хлорином Е6 и фолиевой кислотой. При облучении с длиной волны 660 нм такие наночастицы продемонстрировали биосовместимость и выраженный противоопухолевый эффект (через апоптоз клеток-мишеней). Воздействие подтверждено с помощью анализа транслокации плазматической мембраны, ядерной фрагментации, активности каспаз 3 и 7 в раковых клетках предстательной и молочной желез. Новый синтезированный ФС более подходит для ФДТ, чем хлорин Е6, из-за способности инициировать высокий квантовый выход синглетного кислорода из-за глубокого проникновения в силу длинноволновой полосы поглощения. Однако необходимы дальнейшие исследования *in vivo*, чтобы проверить описанные биологические эффекты для клинического применения [27].

#### Заключение

ФДТ заняла надлежащее место в системе противораковых лечебных воздействий, и ее использование имеет широкие перспективы. Дальнейшее развитие метода будет связано с синтезом новых ФС, характеризующихся избирательным накоплением в опухоли, выраженной способностью индукции синглетного кислорода, возбуждением на большей длине волны (для увеличения глубины проникновения) и меньшей стоимостью. Кроме того, необходима модернизация аппаратной базы для проведения дозиметрии, планирования и мониторинга ФДТ. Также этот метод лечения может широко

использоваться во многих областях медицины, а его применение будет расширено из-за уменьшения стоимости лазерного оборудования и снижения системной фоточувствительности, индуцируемой ФС.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

1. Гейниц А.В., Сорокатый А.Е., Ягудаев Д.М., Трухманов Р.С. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы. *Лазерная медицина*. 2007;11(3):42–6. [Geinitz AV, Sorokaty AE, Yagudajev DM, Trukhmanov RS. Photodynamic therapy. The history and mechanisms of its action. *Laser medicine*. 2007;11(3):42–6 (In Russ).]
2. Шило Р.С., Батвинков Н.И. Фотодинамическая терапия заболеваний гепатобилиарной зоны. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2016;55(3):52–7. [Shilo RS, Batvinkov NI. Photodynamic therapy of hepatobiliary system diseases. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2016;55(3):52–7 (In Russ).]
3. Policard A. Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examinees a la lumiere de Wood. *CR Soc Biol*. 1924;91:1423–4.
4. Филоненко Е.В., Сарибекян Э.К., Иванова-Радкевич В.И. Возможности интраоперационной фотодинамической терапии в лечении местнораспространенного рака молочной железы. *Биомедицинская фотоника*. 2016;5(1):9–14. [Filonenko EV, Saribekyan EK, Ivanova-Radkevich VI. Capabilities of intraoperative photodynamic therapy for treatment of locally advanced breast cancer. *Biomedical Photonics*. 2016;5(1):9–14 (In Russ).]
5. Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. *Cancer Res*. 1978;38:2628–35.
6. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbek M, et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(12):889–905.
7. Jori G. Tumour photosensitizers: approaches to enhance the selectivity and efficiency of photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B, Biol*. 1996;36(2):87–93.
8. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. [Filonenko EV. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy: justification of applications and opportunities in oncology. *Photodynamic Therapy and Photodiagnosics*. 2014;1:3–7 (In Russ).]
9. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2015;1(3):3–10. [Stranadko EF. Main stages of development of photodynamic therapy in Russia. *Photodynamic Therapy and Photodiagnosics*. 2015;1(3):3–10 (In Russ).]
10. Dai T, Fuchs BB, Coleman JJ, Prates RA, Astrakas C, St Denis TG, et al. Concepts and principles of photodynamic therapy as an alternative antifungal discovery platform. *Front Microbiol*. 2012;10(3):120. doi: 10.3389/fmicb.2012.00120
11. Girotti AW. Photodynamic lipid peroxidation in biological systems. *Photochem Photobiol*. 1990;51(4):497–509.
12. McCaughan Jr JS. Photodynamic therapy. *Drugs and Aging*. 1999;15(1):49–68.
13. Гамаюнов С.В., Гребенкина Е.В., Ермилина А.А., Каров В.А., König K., Корчагина К.С. и др. Флюоресцентный мониторинг фотодинамической терапии рака кожи в клинической практике. *Современные технологии в медицине*. [Gamayunov SV, Grebenkina EV, Ermilina AA, Karov VA, König K, Korchagina KS, et al. Fluorescent monitoring of photodynamic therapy for skin cancer in clinical practice. *Modern Technologies in Medicine*. 2015;7(2):75–83 (In Russ).]
14. Donohoe C, Senge MO, Arnaut LG, Gomes-da-Silva LC. Cell death in photodynamic therapy: From oxidative stress to anti-tumor immunity. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019;1872(2):188308. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.07.003
15. Castano AP, Mroz P, Hamblin MR. Photodynamic therapy and anti-tumor immunity. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(7):535–45.
16. Церковский Д.А., Истомин Ю.П. Фотодинамическая терапия: основные механизмы повреждения опухоли. *Онкологический журнал*. 2016;10(3):94–105. [Tzerkovsky DA, Istomin YuP. Photodynamic therapy: basic mechanisms of tumor destruction. *Journal of Oncology*. 2016;10(3):94–105 (In Russ).]
17. Тулаева Л.А., Потапов Г.П. Синтез и свойства водорастворимых производных хлорина е6. *Химия растительного сырья*. 2002;2:85–8. [Tulaeva LA, Potapov GP. Synthesis and properties of water-soluble derivatives of e6 chloride. *Chemistry of Plant Raw Materials*. 2002;2:85–8 (In Russ).]
18. Узденский А.Б. Биофизические аспекты фотодинамической терапии. *Биофизика*. 2016;61(3):547–57. [Uzdensky AV. Biophysical aspects of photodynamic therapy. *Biophysics*. 2016;61(3):547–57 (In Russ).]
19. Корчагина К.С., Гамаюнов С.В., Воропаева Л.А., Шахова Н.М. Патоморфологические изменения тканей после проведения ФДТ. *Поволжский онкологический вестник*. 2017;30(3):64–8. [Korchagina KS, Gamayunov SV, Voropaeva LA, Shakhova NM. Pathomorphological changes in tissues after PDT. *Oncology Bulletin of the Volga*. 2017;30(3):64–8 (In Russ).]
20. Курочкина А.Ю., Плавский В.Ю., Юдина Н.А. Классификация фотосенсибилизаторов антимикробной фотодинамической терапии заболеваний периодонта. *Медицинский журнал*. 2010;32(2):131–3. [Kurochkina AYU, Plavsky VYu, Yudina NA. Classification of photosensitizers for antimicrobial photodynamic therapy of periodontal diseases. *Medical Journal*. 2010;32(2):131–3 (In Russ).]
21. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: Part three – photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2005;2(2):91–106.
22. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: Part two – cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2005;2(1):1–23.
23. Акопов А.Л., Казаков Н.В., Русанов А.А., Карлсон А. Механизмы фотодинамического воздействия при лечении онкологических больных. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2015;2:9–16. [Akovov AL, Kazakov NV, Rusanov AA, Karlson A. The mechanisms of photodynamic action for treating of cancer patients. *Photodynamic Therapy and Photodiagnosics*. 2015;2:9–16 (In Russ).]
24. Каплан М.А., Капинус В.Н., Попучиев В.В., Романко Ю.С., Ярославцева-Исаева Е.В., Спиченкова И.С. и др. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы. *Радиация и риск*. 2013;22(3):115–23. [Kaplan MA, Kapinus VN, Popuchiev VV, Romanko YuS, Yaroslavtseva-Isaeva EV, Spichenkva IS, et al. Photodynamic therapy: Results and prospects. *Radiation and Risk*. 2013;22(3):115–23 (In Russ).]
25. Гельфонд М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии. *Практическая онкология*. 2007;8(4):204–10. [Gelfond ML. Photodynamic therapy in oncology. *Practical Oncology*. 2007;8(4):204–10 (In Russ).]
26. Чан Тхи Хай Иен, Раменская Г.В., Оборотова Н.А. Фотосенсибилизаторы хлоринового ряда в ФДТ опухолей. *Российский биотерапевтический журнал*. 2009;8(4):99–104. [Tran Thi Hai Yen, Ramenskaya GV, Oborotova NA. Chlorin derivatives in cancer photodynamic therapy. *Russian Journal of Biotherapy*. 2009;8(4):99–104 (In Russ).]
27. Kyong-Hoon Choi, Ki Chang Nam, Guangsup Cho, Jin-Seung Jung, Bong Joo Park. Enhanced photodynamic anticancer activities of multifunctional magnetic nanoparticles (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) conjugated with chlorin e6 and folic acid in prostate and breast cancer cells. *Nanomaterials*. 2018;722(8):1–10.

УДК 616.3-006.6-089.168.1-06:616-007.43

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-20-23

## Послеоперационные вентральные грыжи у пациентов со злокачественными образованиями органов брюшной полости

К.В. Стегний, Р.А. Гончарук, А.А. Кречотень, А.В. Ожерельев, Е.Р. Двойникова

*Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия*

Лечение пациентов с вентральными грыжами после оперативных вмешательств при злокачественных новообразованиях брюшной полости – сложная проблема абдоминальной хирургии, одна из особенностей которой – необходимость выполнения герниопластики на фоне химиотерапии и иммуносупрессии, в том числе вызванной онкологической патологией. В обзоре представлены сведения о распространении послеоперационных вентральных грыж в разных регионах, рассмотрены причины их развития, современные методы профилактики и определены основные направления дальнейших исследований для решения проблем хирургического лечения.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, вентральная грыжа, герниопластика, химиотерапия

Поступила в редакцию 06.07.2020 г. Принята к печати 22.09.2020 г.

**Для цитирования:** Стегний К.В., Гончарук Р.А., Кречотень А.А., Ожерельев А.В., Двойникова Е.Р. Послеоперационные вентральные грыжи у пациентов со злокачественными образованиями органов брюшной полости. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:20–3. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-20-23

**Для корреспонденции:** Гончарук Роман Анатольевич – канд. мед. наук, доцент Института хирургии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0002-6261-7511; e-mail: rgoncharuk@rambler.ru

## Incisional hernia after abdominal cancer surgery

K.V. Stegnyy, R.A. Goncharuk, A.A. Krekoten, A.V. Ojerelev, E.R. Dvoynikova

*Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia*

**Summary:** Treatment for the patients suffering ventral hernias after surgeries with abdominal cancer is a serious problem of abdominal surgery. One of its peculiarities is the necessity to perform a hernioplasty on the background of chemical therapy and immunosuppression, including malignancies caused by oncological pathology. There is a survey on spreading incisional ventral hernias in different regions. The causes of its development and contemporary methods of its prevention are studied. Main tendencies of future researches are defined to solve problems of surgical way of treatment.

**Keywords:** malignancies, ventral hernia, hernioplasty, chemical therapy

Received: 6 July 2020; Accepted: 22 September 2020

**For citation:** Stegnyy KV, Goncharuk RA, Krekoten AA, Ojerelev AV, Dvoynikova ER. Incisional hernia after abdominal cancer surgery. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:20–3. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-20-23

**Corresponding author:** Roman A. Goncharuk, MD, PhD, associate professor of the Surgery Institute, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-6261-7511; e-mail: rgoncharuk@rambler.ru

В настоящее время количество традиционных операций при опухолевой патологии органов брюшной полости значительно уступает числу лапароскопических вмешательств, однако их удельный вес остается достаточно высоким. Лечение пациентов с послеоперационными вентральными грыжами, возникшими после вмешательств по поводу злокачественных образований органов брюшной полости и во время послеоперационной химиотерапии, вызывает большой интерес. Хирургический постулат «дефект в апоневрозе – показание к оперативному вмешательству» подвергается критике, что у онкологических больных связано и с проблемами послеоперационного восстановления. Наиболее значимыми здесь считаются: промежуток времени до герниопластики после радикального вмешательства и возникновения грыжевого дефекта, возможность выполнения герниопластики в период химиотерапии, выбор протезирующего материала и способ его установки в мышечно-апоневротические структуры

передней брюшной стенки, а также варианты профилактики послеоперационных грыж. На данный момент ни в одной стране мира не существует консенсуса и клинических рекомендаций по оптимальным срокам лечения пациентов с послеоперационными вентральными грыжами, выбору материала для протезирования и способу его установки.

Поиск литературы по означенной проблеме, проведенный в апреле 2020 г., был выполнен в базе данных PubMed. Использовались следующие запросы: «распространенность грыж при злокачественных новообразованиях брюшной полости», «послеоперационная грыжа и рак», «химиотерапия и послеоперационная грыжа», «лечение послеоперационной грыжи и химиотерапия», «грыжи после колоректальной резекции», «грыжи и резекция желудка», «грыжа и опухоли печени», «грыжа и опухоли яичников», «грыжа и опухоли матки», «грыжи и злокачественные новообразования», «грыжа и профилактика», «грыжа и иммуносупрессия».

Были отобраны 2062 научные работы. По итогам поиска проанализированы 246 полнотекстовых статей, из которых 40 включены в настоящий обзор.

Доказанным фактором, снижающим число рецидивов грыж после герниопластики, считается использование протезирующих материалов. Однако здесь закономерно возникает вопрос: возможно ли развитие опухолевых процессов в месте установки протезов? Будучи чужеродным для организма материалом, имплантаты вызывают череду воспалительных реакций, а длительно существующее воспаление может приводить к возникновению злокачественных состояний [1, 2]. Еще в середине XX века были опубликованы данные о локальном канцерогенном влиянии на ткани дакрона, нейлона, полиэтилена, поливинилхлорида, шелка и тефлона [3]. Возникновение опухолей при этом рассматривали как частный случай так называемой язвы Маржолена [4]. С. Birolini et al. в 2014 г. описали два случая плоскоклеточного рака передней стенки живота, развившегося на фоне длительного инфекционно-воспалительного процесса в зоне ранее установленных сетчатых протезов [5]. Однако В. Chughtai et al. [6], сравнив в процессе 6-летнего наблюдения за частотой возникновения злокачественных новообразований в месте оперативного вмешательства у 1894 пациентов с сетчатыми протезами, использованными для лечения вентральных грыж, и у 2011 пациентов, перенесших холецистэктомию и протезирование коленного сустава (912 и 1099 человек, соответственно), никакой связи с видом оперативного вмешательства не обнаружили. В то же время в экспериментальных исследованиях канцерогенные свойства сетчатых протезов были неоднократно подтверждены [2, 7, 8]. Отдельно следует упомянуть участвовавшие за последние пять лет публикации, посвященные использованию при герниопластике ацеллюлярной дермальной матрицы (acellular dermal matrix – ADM) – мягкого трансплантата из биологической ткани, полученного путем децеллюризации [9]. И хотя до сих пор сведения о ее канцерогенном влиянии отсутствуют, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Важность анализа распространенности грыж после вмешательств по поводу злокачественных опухолей связана с потребностью их профилактики и необходимостью информирования пациента о данном осложнении с расчетом ресурсов для лечения. Так, по данным проспективного рандомизированного исследования J.R. Skipworth et al. [10] с выборкой из 167 наблюдений, частота возникновения грыж после лапароскопической резекции толстой кишки по поводу рака доходила до 7%. В трех национальных когортных исследованиях, основанных на шеститысячной выборке пациентов, страдавших колоректальными карциномами, с пятилетним сроком наблюдения, частота грыжевых дефектов после традиционных лапаротомий колебалась от 3,2 до 7,3%, а после лапароскопического доступа – от 2,1 до 5,2% [11–13]. В популяционном исследовании, проведенном Н. Söderbäck et al. (Германия), показано, что после лапаротомных вмешательств при

колоректальной патологии послеоперационные грыжи в течение пяти лет формировались в 5% случаев [14].

По мнению большинства хирургов, лапаротомия при лечении злокачественных опухолей – наиболее «опасный» доступ в отношении развития послеоперационных грыж. В то же время испанские специалисты на основании 19-месячного проспективного наблюдения диагностировали вентральные грыжи после открытого и лапароскопического вмешательств по поводу колоректального рака в 40,9 и 37,1%, соответственно (разница статистически незначима,  $p=0,41$ ) [15]. Также не обнаружили достоверной разницы в частоте возникновения вентральных грыж у пациентов с колоректальным раком в зависимости от вида доступа исследователи из Великобритании [16]. Авторы из Сеула опубликовали в 2018 г. результаты общенационального трехгодичного исследования, включавшего 24 645 пациентов, оперированных по поводу злокачественных заболеваний толстой кишки. Послеоперационные грыжи диагностированы в 1,53% наблюдений, и их частота после лапаротомии была выше, чем после лапароскопических операций: 1,7 и 1,4%, соответственно [17]. Что же касается анализа частоты вентральных грыж после роботизированных и лапароскопических вмешательств при злокачественных новообразованиях толстой кишки, проведенного М. Widmar et al. [18], то здесь статистически значимых различий найдено не было.

Развитие парастомальных грыж при лечении колоректального рака – следующая проблема, волнующая хирургов, так как оперативное лечение этих дефектов брюшной стенки сопряжено с высоким риском инфицирования и развития стриктуры колостомы, что ухудшает качество жизни пациентов. По данным А. Mishra et al. [16], Н. Hino et al. [19] и К. Kojima et al. [20], парастомальные грыжи чаще возникают после лапароскопических, а не традиционных вмешательств: 40 и 13% случаев, соответственно. Эту тенденцию подтверждают Р. Andersen et al. [11] и К.К. Jensen et al. [12, 13], но полученные ими цифры оказались значительно ниже (6,7 и 2,1%), что, вероятно, связано с коротким сроком наблюдения. В то же время некоторые авторы не находили статистически значимых отличий в частоте развития парастомальных грыж после лапароскопических и открытых операций [21]. Н.Н. Nilsson et al. [22] отметили высокую частоту вентральных грыж (30,5%) после открытой резекции печени по поводу метастазов колоректального рака. Причины их возникновения в первые 6–12 месяцев после оперативного вмешательства М.А. Rettenmaier et al. [23] связали с химио- и лучевой терапией.

В последние годы увеличилось количество пациентов, которым на фоне «низкого» рака прямой кишки накладывается привентивная илеостома. J. Petersson et al. [21] отметили в данной ситуации меньшую частоту парастомальных грыж (7,8%) в сравнении с паракостомическими (24%).

Важным аспектом описываемой проблемы считается время возникновения послеоперационной грыжи. Так, специалисты из Калифорнии сравнили частоту

этого осложнения после лапароскопических и открытых вмешательств через один, два и три года. В первой группе она составила 10,1, 17 и 20,5 %, а в группе лапароскопических операций – 5,7, 8,7 и 10,8 %, соответственно [24]. Тенденция к увеличению количества грыж с течением времени подтверждена E.S. Tang et al. [25] в ретроспективном исследовании 8933 случаев колоректального рака: частота развития послеоперационных вентральных грыж после лапароскопической резекции толстой кишки через один год, три и пять лет составила 2,1, 6,8 и 8,3 %, соответственно. Однако ранее упомянутое южнокорейское общенациональное исследование с выборкой из 24 645 человек, перенесших резекцию толстой кишки по поводу колоректального рака, продемонстрировало противоречащие данные: в 50,3 % случаев вентральные грыжи развились в течение первого года, в 37,5 % – второго года и в 12,2 % – третьего года после операции [17]. E.J. Jang et al. [26] оценивали срок возникновения грыж брюшной стенки у 565 больных раком желудка, перенесших лапароскопически-ассистированную дистальную гастрэктомию (медиана наблюдения 58 мес.): грыжи зарегистрированы в 3 % случаев, из них у 93,7 % пациентов они сформировались в течение года после операции. По данным H. Kayashima [27], частота развития вентральных грыж после гемигепатэктомии по поводу гепатоцеллюлярной карциномы составила в первые 12 месяцев 19,8 %, за 24 месяца их количество дошло до 28,7 %, за 36 месяцев – до 32,5 %, за 48 месяцев – до 34 % и за 60 месяцев – до 38,8 % (медиана наблюдения 27 мес.). S. Togo et al. [28] на аналогичном контингенте (626 пациентов, медиана наблюдения 53 месяца) отметили возникновение послеоперационных грыж в первые шесть месяцев в 3 % случаев, в последующие шесть месяцев грыжи развились еще у 3 % больных. Далее, при сроке наблюдения до пяти лет это осложнение зарегистрировано еще у 2 % пациентов. В целом на первый год пришлось 75 % случаев регистрации послеоперационных грыж. Любопытны данные, полученные E.S. Tang et al. [25], J. Meyer et al. [29] и J.S. Rogasnik et al. [30], которые показали, что послеоперационные вентральные грыжи в два раза чаще развиваются у пациентов с колоректальным раком на фоне дивертикулярной болезни, что, возможно, связано с особенностями коллагенового состава тканей.

По мнению V.K. Poulouse et al. [31], дефекты передней брюшной стенки после оперативных вмешательств по поводу злокачественных новообразований в 60 % случаев формируются у лиц, получавших лучевую или химиолучевую терапию, что заставляет специалистов расценивать эти методы как факторы риска послеоперационных вентральных грыж. Лечение грыж у данной категории пациентов сопряжено с интраоперационными проблемами дифференцировки слоев передней брюшной стенки из-за развивающегося фиброза, высокой частоты инфицирования раны и рецидивов. Авторами отмечено статистически значимое увеличение количества послеоперационных вентральных

грыж после лучевой терапии, но влияния химиопрепаратов не подтверждено. Наибольшее количество описанных ситуаций (80 %) пришлось на пациентов со злокачественными образованиями яичников (на пациентов с опухолями желудка – менее 10 %). Однако, в 2017 г. были опубликованы данные сравнительного когортного исследования, показавшего отсутствие значимых статистических отличий в сроках заживления ран и числе рецидивов грыж у онкологических больных, подвергшихся и неподвергшихся лучевой и химиолучевой терапии [32].

Учитывая наибольшую частоту послеоперационных вентральных грыж в первый год после оперативного лечения, когда зачастую проводится адъювантная химиотерапия, возникает вопрос: какое влияние оказывает химиотерапевтическое воздействие на процессы имплантации протеза? Сегодня на этот счет в специальной литературе информации крайне мало, а имеющиеся исследования представлены ретроспективным анализом, необладающим высокой статистической достоверностью. Тем не менее в англоязычных изданиях имеются работы, в которых показано негативное влияние химиопрепаратов на накопление в тканях коллагена I и III типов [33–35]. Так, бевацизумаб, обладая высокой эффективностью в подавлении опухолевого роста, вызывает тревогу в отношении побочных эффектов, в том числе в развитии послеоперационных грыж [22, 36]. В литературе описаны случаи химиотерапевтически-индуцированных кишечных свищей [37] и перфораций [38], а также вентральных грыж [39]. Следует заметить, что эти факты отечественными исследователями не подтверждаются [40].

#### Заключение

Высокая частота развития послеоперационных вентральных грыж у иммуносупрессированных пациентов связана с замедленными процессами заживления послеоперационных ран на фоне неoadъювантной и адъювантной химиотерапии, лучевого лечения, иммунотерапии и приема таргетных препаратов. Необходимы региональные эпидемиологические исследования для получения информации о количестве послеоперационных вентральных грыж у онкологических больных с целью их первичной профилактики и оценки фармакоэкономических аспектов лечения данной категории пациентов.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Участие авторов:

Концепция статьи – РАГ

Сбор и обработка материала – КВС, РАГ, ААК, АВО

Написание текста – РАГ, ЕРД

Редактирование – РАГ, ЕРД

## Литература / References

- Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001; 357(9255):539–45.
- Ostergard DR, Azadi A. To mesh or not to mesh with polypropylene: Does carcinogenesis in animals matter? *Int Urogynecol J*. 2014;25:569–71.
- Oppenheimer BS, Oppenheimer ET, Danishefsky I, Stout AP, Eirich FR. Further studies of polymers as carcinogenic agents in animals. *Cancer Res*. 1955;15:333–40.
- Copcu E. Marjolin's ulcer: A preventable complication of burns? *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(1):156e–64e.
- Biolini C, Minossi JG, Lima CF, Utiyama EM, Rasslan S. Mesh cancer: Long-term mesh infection leading to squamous-cell carcinoma of the abdominal wall. *Hernia*. 2014;18:897–901.
- Chughtai B, Sedrakyan A, Thomas D, Mao J, Eilber KS, Clemens JQ, Anger JT. No increased risk of carcinogenesis with mesh-based hernia repairs. *Am J Surg*. 2018;216(3):481–6.
- Ghadimi BM, Langer C, Becker H. The carcinogenic potential of biomaterials in hernia surgery. *Chirurg*. 2002;73:833–7.
- Moalli P, Brown B, Reitman MT, Nager CW. Polypropylene mesh: Evidence for lack of carcinogenicity. *Int Urogynecol J*. 2014;25(5):573–6.
- Boháč M, Danišovič L, Koller J, Dragúňová J, Varga I. What happens to an acellular dermal matrix after implantation in the human body? A histological and electron microscopic study. *Eur J Histochem*. 2018;62(1):2873.
- Skipworth JR, Khan Y, Motson RW, Arulampalam TH, Engledow AH. Incisional hernia rates following laparoscopic colorectal resection. *Int J Surg*. 2010;8(6):470–3.
- Andersen P, Erichsen R, Frølev T, Madsen MR, Laurberg S, Iversen LH. Open versus laparoscopic rectal cancer resection and risk of subsequent incisional hernia repair and paracolostomy hernia repair: A nationwide population-based cohort study. *Surg Endosc*. 2018;32(1):134–44.
- Jensen KK, Krarup PM, Scheike T, Jorgensen LN, Mynster T. Incisional hernias after open versus laparoscopic surgery for colonic cancer: A nationwide cohort study. *Surg Endosc*. 2016;30(10):4469–79.
- Jensen KK, Erichsen R, Krarup PM. The impact of incisional hernia on mortality after colonic cancer resection. *Surg Endosc*. 2017;31(5):2149–54.
- Söderbäck H, Gunnarsson U, Hellman P, Sandblom G. Incisional hernia after surgery for colorectal cancer: A population-based register study. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(10):1411–7.
- Pereira JA, Pera M, Grande L. Elevada incidencia de hernia incisional tras resección abierta y laparoscópica por cáncer colorrectal. *Cir Esp*. 2013;91(1):44–9 (Esp).
- Mishra A, Keeler BD, Maxwell-Armstrong C, Simpson JA, Acheson AG. The influence of laparoscopy on incisional hernia rates: A retrospective analysis of 1057 colorectal cancer resections. *Colorectal Dis*. 2014;16(10):815–21.
- Seo GH, Choe EK, Park KJ, Chai YJ. Incidence of clinically relevant incisional hernia after colon cancer surgery and its risk factors: A nationwide claims study. *World J Surg*. 2018;42(4):1192–9.
- Widmar M, Keskin M, Beltran P, Nash GM, Gulliem JG, Temple LK, et al. Incisional hernias after laparoscopic and robotic right colectomy. *Hernia*. 2016;20(5):723–8.
- Hino H, Yamaguchi T, Kinugasa Y, Shiomi A, Kagawa H, Yamakawa Y, et al. Relationship between stoma creation route for end colostomy and parastomal hernia development after laparoscopic surgery. *Surg Endosc*. 2017;31(4):1966–73.
- Kojima K, Nakamura T, Sato T. Risk factors for parastomal hernia after abdominoperineal resection for rectal cancer. *Asian J Endosc Surg*. 2017;10: 276– 81.
- Petersson J, Koedam TW, Bonjer HJ, Andersson J, Angenete E, Bock D, et al. Bowel obstruction and ventral hernia after laparoscopic versus open surgery for rectal cancer in a randomized trial (COLOR II). *Ann Surg*. 2019;269(1):53–7.
- Nilsson JH, Strandberg Holka P, Stureson C. Incisional hernia after open resections for colorectal liver metastases – incidence and risk factors. *HPB (Oxford)*. 2016;18(5):436–41.
- Rettenmaier MA, Abaid LN, Brown JV, Micha JP, Goldstein BH. Chemotherapy and patient co-morbidity in ventral site hernia development. *J Gynecol Oncol*. 2009;20(4):246–50.
- Klaristenfeld DD, McLemore EC, Li BH, Abbas MA, Abbas MA. Significant reduction in the incidence of small bowel obstruction and ventral hernia after laparoscopic compared to open segmental colorectal resection. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(4):505–12.
- Tang ES, Robertson DI, Whitehead M, Xu J, Hall SF. Surgery for diverticular disease results in a higher hernia rate compared to colorectal cancer: A population-based study from Ontario, Canada. *Hernia*. 2018;22:603–9.
- Jang EJ, Kim MC, Nam SH. Risk factors for the development of incisional hernia in mini-laparotomy wounds following laparoscopic distal gastrectomy in patients with gastric cancer. *J Gastric Cancer*. 2018;18(4):392–9.
- Kayashima H, Maeda T, Harada N, Tsutsui S, Matsuda H, Ishida T, et al. Risk factors for incisional hernia after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Surgery*. 2015;158(6):1669–75.
- Togo S, Nagano Y, Masumoto C, Takakura H, Matsuo K, Takeda K, et al. Outcome of and risk factors for incisional hernia after partial hepatectomy. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(6):1115–20.
- Meyer J, Buchs NC, Ris F. Risk of colorectal cancer in patients with diverticular disease. *World J Clin Oncol*. 2018;9(6):119–22.
- Pogacnik JS, Messaris E, Deiling SM, McKenna KJ, Portiz LS, Koltun WA. Increased risk of incisional hernia after sigmoid colectomy for diverticulitis compared with colon cancer. *J Am Coll Surg*. 2014;218(5):920–8.
- Poulose BK, Shelton J, Phillips S, Moore D, Nealon W, Penson D, et al. Epidemiology and cost of ventral hernia repair: Making the case for hernia research. *Hernia*. 2012;16(2):179–83.
- Giordano S, Garvey PB, Baumann DP, Liu J, Butler CE. Prior radiotherapy does not affect abdominal wall reconstruction outcomes: Evidence from Propensity Score Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(3):816–22.
- Graf W, Ivarsson M, Gerdin B, Helsing K, Pahlman L, Glimelius B. The influence of early postoperative intraperitoneal chemotherapy on human wound healing. *J Surg Res*. 1994;57(3):394–400.
- Kulacoglu H, Köckerling F. Hernia and cancer: The points where the roads intersect. *Front Surg*. 2019;6:19. doi:10.3389/fsurg.2019.00019
- Kulaçoğlu H. Comments on the new groin hernia guidelines: What has changed? What has remained unanswered? *Turk J Surg*. 2018;34(2):83–8.
- Giakoustidis A, Morrison D, Neofytou K, Giakoustidis D, Mudan S. Emergency open incarcerated hernia repair with a biological mesh in a patient with colorectal liver metastasis receiving chemotherapy and bevacizumab uncomplicated wound healing. *Case Rep Emerg Med*. 2014;848030. doi: 10.1155/2014/848030
- Eriksen M, Bulut O. Chemotherapy-induced enterocutaneous fistula after perineal hernia repair using a biological mesh: A case report. *Int Med Case Rep J*. 2014;7:11–3.
- Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: A meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10:559–68.
- Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Colangelo LH, Lopa SH, et al. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3385–90.
- Зимин Ю.И. Хирургическая реабилитация больных злокачественными заболеваниями с послеоперационными вентральными грыжами. Автореф. дис. д-ра мед. наук. Пенза, 2011:41 [Zimin U.I. Surgical rehabilitation of oncologic patient with incisional hernia. Thesis PhD. Penza; 2011:41 (In Russ).]

УДК 616.351-006.6-085:33

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-24-28

## Показатель «затраты-эффективность» в терапии колоректального рака

Е.В. Елисеева<sup>1</sup>, Ю.Ю. Петухова<sup>1,2</sup>, А.Г. Петухова<sup>1</sup><sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;<sup>2</sup> Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

Представлены современные данные о различных схемах терапии колоректального рака с точки зрения показателя «затраты-эффективность», а также информация о государственных программах, направленных на ежегодное увеличение финансирования здравоохранения, связанного с предупреждением и лечением злокачественных новообразований. Обсуждается статистика ежегодного прироста заболеваемости раком ободочной и прямой кишки. Обозначена актуальная проблема увеличения количества ресурсоемких лекарственных препаратов онкологического профиля, с чем связана необходимость анализа эффективности затрат.

**Ключевые слова:** рак ободочной и прямой кишки, лекарственная терапия, таргетные препараты, моноклональные антитела, фармакоэкономический анализ

Поступила в редакцию 27.07.2020 г. Принята к печати 23.09.2020 г.

**Для цитирования:** Елисеева Е.В., Петухова Ю.Ю., Петухова А.Г. Показатель «затраты-эффективность» в терапии колоректального рака. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:24–8. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-24-28

**Для корреспонденции:** Петухова Юлия Юрьевна – заместитель главного врача по лечебной работе Приморского краевого онкологического диспансера (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 59), аспирант Тихоокеанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0724-9736; e-mail: juliapetukhovavl@mail.ru

## Cost-effectiveness indicator for colorectal cancer therapy

E.V. Eliseeva<sup>1</sup>, Yu.Yu. Petukhova<sup>1,2</sup>, A.G. Petukhova<sup>1</sup><sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; <sup>2</sup> Primorskiy Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia

**Summary:** Contemporary data on different therapy schemes for colorectal cancer are presented from the point of view of “cost-effectiveness” indicator. There is an information about Federal programs aimed at increasing annual healthcare financing connected with preventing and curing malignancies. The statistics of the annual growth in colon and rectum cancer rates is discussed. An actual problem of increasing number of resource-intensive medicines for oncology treatment is stated. This is the reason to analyze cost-effectiveness.

**Keywords:** colon and rectum cancer, drug therapy, target medicines, homogenous antibodies, pharm economical analysis

Received: 27 July 2020; Accepted: 23 September 2020

**For citation:** Eliseeva EV, Petukhova YuYu, Petukhova AG. Cost-effectiveness indicator for colorectal cancer therapy. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:24–8. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-24-28

**Corresponding author:** Yulia Yu. Petukhova, MD, deputy chief physician, Primorye Regional Cancer Dispensary (59 Russian St., Vladivostok, 690105, Russian Federation), postgraduate student of the Pacific State Medical University; ORCID: 0000-0002-0724-9736; e-mail: juliapetukhovavl@mail.ru

В 2019 г. в России был запущен национальный проект «Здравоохранение», на реализацию которого из государственного бюджета выделено 1,33 трлн рублей. Большая часть расходов была направлена на борьбу с онкологическими заболеваниями, и на это был выделен триллион рублей или 63 % бюджета национального проекта. Таким образом, в соответствии с указом Президента Российской Федерации об онкологической помощи от 7 мая 2018 г. в рамках этого национального проекта предусмотрено действие федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Срок его действия с 1 января 2019 г. до 31 февраля 2024 г. С 2019 по 2021 годы запланирован постоянный рост финансирования этой отрасли медицины – с 117,4 до 193,4 млрд рублей в год. В последующие годы расходы составят 162 млрд рублей в год. Основные цели проекта заключаются в раннем выявлении зло-

качественных новообразований, увеличении пяти-летней выживаемости и уменьшении одногодичной летальности пациентов. Указом Президента поставлена задача до 2024 г. снизить уровень смертности от онкологических заболеваний на 6 % – не более 185 случаев на 100 тыс. человек. В 85 субъектах Российской Федерации разработаны и утверждены региональные программы «Борьба с онкологическими заболеваниями». Финансирование лекарственного обеспечения пациентов онкологического профиля в соответствии с клиническими рекомендациями в 2019 г. составило 70 млрд, а в 2020 г. – 120 млрд рублей. В последующие годы затраты на оказание лекарственной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях увеличатся до 140 млрд рублей в год\*.

\* Паспорт федерального проекта на сайте: <http://zdrav.tmbreg.ru/assets/files/gosprogramm/nacionalnyy-proekt-zdravoohranenie/>

При использовании медикаментозного способа лечения среди наиболее высокочастотных нозологий онкологического профиля находится рак ободочной и прямой кишки (колоректальный рак – КРР), занимающий в России одну из лидирующих позиций в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. По заболеваемости среди мужчин он находится на третьем месте после раков легкого и желудка, среди женщин – после раков молочной железы и кожи [1]. В 2017 г. в Российской Федерации зарегистрировано 42 087 новых случаев КРР и 23 022 летальных исхода от этого заболевания [2].

Статистические данные развитых стран мира также демонстрируют тенденцию к ежегодному увеличению количества впервые выявленного рака ободочной и прямой кишки по сравнению с опухолевыми заболеваниями других локализаций (исключение – рак легкого) [1]. Этот показатель в различных странах демонстрирует значительные колебания: от высоких в Северной Америке, Европе, Австралии, Новой Зеландии и Южной Корее, и средних в Латинской Америке до низких в Африке и Южно-Центральной Азии [3]. Такое географическое разнообразие обусловлено степенью влияния различных факторов риска: особенностей питания и экологии, наличия/отсутствия вредных привычек на фоне генетически детерминированной предрасположенности к данному виду злокачественных новообразований. Каждый год в мире диагностируется более 800 тыс. первичных случаев КРР и 440 тыс. связанных с ним летальных исходов. Заболеваемость раком ободочной кишки составляет 11,6 на 100 тыс. населения среди мужчин и 9,2 на 100 тыс. населения – среди женщин, а раком прямой кишки – 11 и 7,1 на 100 тыс., соответственно.

К факторам риска, связь которых с КРР доказана, относятся географическая зона и уровень социально-экономического развития, расовая принадлежность и наследственная отягощенность, длительно текущие воспалительные заболевания кишечника, первичный склерозирующий холангит в сочетании с язвенным колитом и болезнью Крона, а также интенсивное курение. К протективным факторам причисляют высокую физическую активность и прием салицилатов [4]. Имеются сведения о роли таких анамнестических предикторов, как избыточная масса тела и сахарный диабет 2-го типа [5].

У КРР выявлен ряд микробиологических особенностей, которые в корне изменили представление о генезе данной опухоли и открыли новые возможности ее профилактики и терапии. Исследования показали принципиальные отличия микробиома опухолевой и здоровой слизистой оболочки кишечника, как по морфотипу и грам-принадлежности, так и по антагонистической, гемолитической и рибонуклеотической активности. Микробиом КРР характеризуется высоким уровнем антогонизма, в связи с чем отсутствует возможность колонизировать опухоль бактериями с высокой рибонуклеотической

активностью и тем самым, возможно, затормозить ее прогрессирование [6].

Важной составляющей профилактики КРР считаются скрининг и неинвазивная ранняя диагностика [7]. Существуют две категории скрининговых технологий: 1) тесты на кровь, отслаивающуюся ДНК или специфические ферменты в образцах стула, 2) инструментальные обследования, включающие ректоромано- и колоноскопию. Несмотря на инвазивность, структурные исследования имеют то преимущество, что во время их выполнения подозрительные очаги (аденоматозные полипы и др.) могут быть обнаружены и удалены [8, 9].

Лечение КРР обсуждается уже не менее двух сотен лет, а колостомия, по свидетельству историков, выполнялась и около двух тысяч лет назад [10]. В начале XVIII века Королевская академия наук в Париже представила сведения о целенаправленном формировании стомы. Долгое время единственным методом лечения онкологических заболеваний считался хирургический. О возможности комплексного лечения стали говорить только с середины XX века. Современная терапия колоректального рака основывается на трех основных составляющих: хирургическое вмешательство, облучение и лекарственные препараты. Так, фторурацил использовался для монотерапии КРР вплоть до конца XX столетия. Создание этого препарата способствовало незначительному сокращению количества пациентов с прогрессированием КРР после радикальных операций и увеличению медианы общей выживаемости при метастатическом поражении с 6 до 11–14 месяцев [11]. В 1998 г. в схемы лечения был введен иринотекан, что увеличило продолжительность жизни больных КРР [12, 13]. Оксалиплатинсодержащий режим (FOLFOX), получивший распространение с 2005 г., оказался эффективнее комбинации иринотекана с лейковорином и фторурацилом [14]. Благодаря увеличению количества эффективных цитостатиков и использованию новых лечебных режимов стало возможным проведение нескольких линий терапии, что позволило существенно увеличить продолжительность жизни больных метастатическим КРР. При этом выживаемость зависит от количества препаратов, используемых в первой линии терапии: при применении двух агентов она составляет 10–15 месяцев, трех – 15–20 месяцев, а более трех – 20–25 месяцев [11, 15]. При оксалиплатинсодержащем режиме около 16 % пациентов с изначально нерезектабельными метастазами удается радикально прооперировать, при этом побочные эффекты лечения достаточно управляемы [16].

Стремительно развивается целевая (таргетная) терапия злокачественных опухолей, в основе которой лежит точечное воздействие на определенные рецепторы или сигнальные пути, передающие информацию в ядро клетки. К важным задачам клинических исследований в этой области относится изучение безопасности, переносимости, иммуногенности и максимально толерантной дозы препаратов,

типичные профили распределения лекарственных средств, обусловленные мишенью, и другие фармакокинетические аспекты [17]. В качестве наиболее перспективных целей здесь рассматривают рецепторы ростовых факторов КРР – эпидермального и сосудистого эндотелиального факторов роста, достаточно часто гиперэкспрессирующихся в этой опухоли [18]. На сегодняшний день для 1-й линии терапии метастатического КРР используются три таких препарата – цетуксимаб, панитумумаб и бевацизумаб [19]. Критерием отбора пациентов для лечения антагонистами эпидермального фактора роста (цетуксимаб, панитумумаб) считается статус мутации генов семейства RAS [20]. При наличии резектабельных отдаленных метастазов к наиболее выигрышной тактике относится их комбинация с циторедуктивным хирургическим вмешательством. Результатом такого подхода стало достоверное увеличение общей выживаемости [21, 22]. Дополнительное использование моноклональных антител (цетуксимаб, панитумумаб и бевацизумаб) в сочетании с химиотерапией позволило увеличить общую выживаемость при метастатическом КРР до 24–30 месяцев [11]. К таргетным препаратам 2-й линии лечения рака ободочной и прямой кишки относятся регорафениб, рамуцирумаб и афлиберцепт [23, 24]. Благодаря внедрению фармакологических достижений в сферу терапии КРР стало возможным формирование индивидуальных лечебных планов [25].

Использование моноклональных антител в комбинации с лекарственным лечением больных метастатическим КРР значительно увеличивает стоимость терапии, чем обусловлена необходимость экономической оценки ее схем. Один из методов фармакоэкономического анализа – QALY (quality-adjusted life year): прибавка качественной жизни, выраженная в годах или месяцах. Например, использование бевацизумаба при КРР привело к росту QALY на 2,5 месяца, что стоило 59 361 доллар США [14, 26]. QALY для регорафениба составляет 3,2 месяца (стоимость 11 267 долларов США), для цетуксимаба – 1,9 месяца (стоимость 9 612 долларов США), для панитумумаба – 3 месяца (стоимость 18 563 доллар США) [27].

В большинстве стран, оценивающих показатели «затраты-эффективность» применения моноклональных антител в лечении больных КРР, такие режимы признаны эффективными клинически (так как каждый месяц сохраненной жизни бесценен), но неэффективными экономически. Ретроспективное обобщение упомянутых исследований указывает на значимую разнородность включенных в них популяций пациентов и видов медицинских услуг, различия в анализе стоимости препаратов, организации системы здравоохранения и финансировании. Это определяет невозможность распространения результатов исследований, выполненных в одной стране, на другие страны. Фармакоэкономический анализ необходимо проводить в условиях стандартизации групп пациентов, медицинских услуг и затрат на

лечение в целях сопоставимости результатов. Моделирование, основанное на данных клинических исследований, имеет свои минусы: выбор больных в соответствии с определенными критериями делает невозможным полное транслирование результатов на обычную популяцию пациентов с метастатическим КРР. Чаще всего после прогрессирования онкологического процесса пациенты остаются без наблюдения, что ограничивает сбор данных по дальнейшим схемам лечения, а также по степени их влияния на общую выживаемость. Совокупность данных факторов обуславливает необходимость дополнительного фармакоэкономического анализа в группе больных, получающих, как минимум две линии терапии, особенно в условиях появления биоаналогов и снижения цен на моноклональные антитела с учетом финансирования здравоохранения в России [14]. Использование рутинных схем в 1-й и 2-й линиях терапии при КРР считается фармакоэкономически наиболее обоснованным, чем применение таргетной терапии на начальном этапе. Относительно недорогие и высокоэффективные схемы FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI в условиях ограниченного финансирования здравоохранения представляют возможность обеспечить качественной фармакотерапевтической помощью большее количество пациентов, чем дорогостоящие таргетные препараты [25, 28].

Лекарственное лечение метастатического КРР прошло путь от эмпирического применения различных режимов к четкой системе персонализированных терапевтических алгоритмов, основанных на оценке клиники заболевания и учете молекулярно-генетических особенностей опухоли [29]. Такая тактика привела к значимому увеличению медианы продолжительности жизни пациентов [19]. Исследования в области предикторных маркеров, создание новых препаратов и их комбинаций, а также увеличение продолжительности жизни пациентов с метастатическим КРР усложняют выбор не только режима первой линии лечения, но и оптимальной последовательности схем лекарственной терапии, в том числе с применением таргетных препаратов. Сегодня меняется парадигма восприятия КРР врачами и пациентами, который ранее рассматривался исключительно как фатальная болезнь, где основной целью лечения было улучшение качества жизни. Теперь же намечен путь к восприятию данного заболевания в качестве хронического процесса с возможностью специфической терапии в комбинации с локальным лечением, что позволит пациентам жить с метастазами годами [30].

В связи с увеличением количества ресурсоемких лекарственных препаратов онкологического профиля возникает необходимость уточнения эффективности затрат. С этой целью требуется детальное изучение фармакоэкономических аспектов противоопухолевой терапии наиболее дорогостоящими таргетными и иммунными препаратами в сравнении с ранее рекомендованными схемами лекарственного лечения. Такой

фармакоэкономический анализ будет способствовать корректному формированию клинико-статистических групп и более рациональному использованию регионального бюджета здравоохранения при сохранении важнейших характеристик специальной лекарственной терапии – эффективности и переносимости препаратов.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

- Идиятуллина Э.Т., Павлов В.Н. Современные аспекты эпидемиологии, диагностики и терапии колоректального рака. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017;4:115–21. [Idiyatullina ET, Pavlov VN. Modern aspects of epidemiology, diagnosis and therapy of colorectal cancer. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2017;4:115–21 (In Russ).]
- Клинические рекомендации. Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. М.: МЗ РФ, 2020:57. [*Klinicheskie rekomendacii. Zlokachestvennye novoo-brazovaniya obodochnoi kishki i rektosigmoidnogo otdela*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020:57 (In Russ).]
- Федоров В.Э., Поделякин К.А. Эпидемиологические аспекты колоректального рака (обзор). *Медицинский альманах*. 2017;4:145–8. [Fedorov VE, Podelyakin KA. Epidemiological aspects of colorectal cancer (review). *Medical Almanac*. 2017;4:145–8 (In Russ).]
- Прудникова Я. И., Кручинина М. В., Светлова И. О., Курилович С.А., Войццкий В.Е., Рязузов М.Е., Хадагаев И.Б. Колоректальный рак: факторы риска и протекции. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;9:96–105. [Prudnikova YaI, Kruchina MV, Svetlova IO, Kurilovich SA, Voitsitsky VE, Ryaguzov ME, Khadagaev IB. Colorectal cancer: Risk factors and protection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;9:96–105 (In Russ).]
- Штыгашева О.В., Агеева Е.С., Гузарь Я.Р. Анамнестические предикторы колоректального рака. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;2:50–4. [Shtygashева OV, Ageeva ES, Guzar YaR. Anamnestic predictors of colorectal cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;2:50–4 (In Russ).]
- Гатаулин И.Г., Ильинская О.Н., Гатаулин Б.И. Бактериальная микрофлора, ассоциированная с колоректальным раком. *Исследования и практика в медицине*. 2019;6(1S):97. [Gataullin IG, Ilinskaya ON, Gataullin BI. Bacterial microflora associated with colorectal cancer. *Research and Practical Medicine Journal*. 2019;6(1S):97 (In Russ).]
- Ахмалтдинова Л.Л., Авдиенко О. В., Сирота В.Б., Жумалиева В.А., Турмухамбетова А.А. Биомаркеры в диагностике колоректального рака. *Медицина и экология*. 2018;3:11–6. [Akhmaltdinova LL, Avdienko OV, Sirota VB, Zhumalievva VA, Turmukhambetova AA. Biomarkers in the diagnosis of colorectal cancer. *Medicine and Ecology*. 2018;3:11–6 (In Russ).]
- Jahn B, Sroczyński G, Bundo M, Muhlberger N, Puntcher S, Todorovic J, et al. Effectiveness, benefit harm and cost effectiveness of colorectal cancer screening in Austria. *BMC Gastroenterol*. 2019;19. doi: 10.1186/s12876-019-1121-y.
- Халин К.Д., Агапов М.Ю., Зверева Л.В. Диагностическая ценность преоперационной биопсии в дифференциальной диагностике эпителиальных образований толстой кишки. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;1:41–3. [Khalin KD, Agarov MYu, Zvereva LV. Diagnostic value of preoperative biopsy in differential diagnosis of epithelial colorectal tumors. *Pacific Medical Journal*. 2018;1:41–3 (In Russ).]
- Станоевич У.С., Крашихина Т.В., Колесников П.Г., Рагимов В.А., Харченко Н.В. Эволюция хирургического лечения колоректального рака. *Вестник РНЦРР*. 2017;3:4–17. [Stanoevich US, Ashikhmina TV, Kolesnikov PG, Ragimov VA, Kharchenko NV. Evolution of surgical treatment of colorectal cancer. *Bulletin of the RNCRR*. 2017;3:4–17 (In Russ).]
- Доброва Н.В., Гордеева О.О., Черноглазова Е.В., Трякин А.А. Химиотерапия в лечении локализованного и метастатического рака толстой кишки: новое и еще не забытое старое. *Медицинский совет*. 2017;14:67–76. [Dobrova NV, Gordееva OO, Chernoglazova EV, Tryakin AA. Chemotherapy in the treatment of localized and metastatic colon cancer: New and not yet forgotten old. *Medical Council*. 2017;14:67–76 (In Russ).]
- Иванов В.А., Гордеев С.С., Байчоров А.Б., Алиев В.А., Кузьмичев Д.В., Польшинский А.В., Расулов А.О. Иринотекан в лечении колоректального рака. *Онкологическая колопроктология*. 2017;1:46–56. [Ivanov VA, Gordeev SS, Baychorov AB, Aliev VA, Kuzmichev DV, Polynsky AV, Rasulov AO. Irinotecan in the treatment of colorectal cancer. *Oncological Coloproctology*. 2017;1:46–56 (In Russ).]
- Доброва Н.В., Борисова Е.И., Даренская А.Д. Результаты использования тегафура в комбинации с иринотеканом и оксалиплатином у пациентов с распространенным колоректальным раком. *Медицинский совет*. 2018;19:42–9. [Dobrova NV, Borisova EI, Darenskaya AD. Results of using tegafur in combination with irinotecan and oxaliplatin in patients with advanced colorectal cancer. *Medical Council*. 2018;19:42–9 (In Russ).]
- Федянин М.Ю., Трякин А.А., Рогов В.А., Ганичева Л.М., Фролов М.Ю., Тюлядин С.А. Фармакоэкономические особенности выбора системной терапии больных метастатическим раком толстой кишки. *Онкологическая колопроктология*. 2017;2:36–42. [Fedyanin MYu, Tryakin AA, Rogov VA, Ganicheva LM, Frolov MYu, Tyulyandin SA. Pharmacoeconomical features of the choice of systemic therapy for patients with metastatic colon cancer. *Oncological Coloproctology*. 2017;2:36–42 (In Russ).]
- Лобан В.И. Комбинированное лечение метастатического колоректального рака. *Современные инновации*. 2016;4:36–7. [Loban VI. Combined treatment of metastatic colorectal cancer. *Modern Innovation*. 2016;4:36–7 (In Russ).]
- Доброва Н.В., Аратюнян Э.А., Полушкина И.Н., Алиев В.А. Предварительные результаты использования фторафура в комбинации с иринотеканом и оксалиплатином у пациентов с распространенным колоректальным раком. *Онкологическая колопроктология*. 2017;4:44–53. [Dobrova NV, Arutyunyan EA, Polushkina IN, Aliev VA. Preliminary results of the use of fluorouracil in combination with irinotecan and oxaliplatin in patients with advanced colorectal cancer. *Oncological Coloproctology*. 2017;4:44–53 (In Russ).]
- Забелин М.В., Каприн А.Д., Костин А.А., Гамеева Е.В., Варламова С.Е. Ингибиторы EGFR в лечении колоректального рака. *Исследования и практика в медицине*. 2018;3:77–84. [Zabelin MV, Kaprin AD, Kostin AA, Ganeeva EV, Varlamova SE. EGFR Inhibitors in the treatment of colorectal cancer. *Research and Practical Medicine Journal*. 2018;3:77–84 (In Russ).]
- Sigismund S, Avanzato D, Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Mol Oncol*. 2018;12:3–20.
- Мирзаев Т. Проблемы лечения колоректального рака. *International Scientific Review*. 2017;8:73–5. [Mirzaev T. The problem of treatment of colorectal cancer. *International Scientific Review*. 2017;8:73–5 (In Russ).]
- Osumi H, Shinozaki E, Suenaga M, Matsusaka S, Konishi T. RAS mutation is a prognostic biomarker in colorectal cancer patients with metastasectomy. *Int J Cancer*. 2018;139:803–11.
- Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э. Таргетная терапия анти-EGFR моноклональными антителами в лечении колоректального рака. *Злокачественные опухоли*. 2016;4:87–91. [Vladimirova LYu, Abramova NA, Storozhakova AE. Targeted therapy with anti-EGFR monoclonal antibodies

- ies in the treatment of colorectal cancer. *Malignant Tumours*. 2016;4:87–91 (In Russ).]
22. Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э., Калабанова Е.А., Кабанов С.Н. и др. Применение моноклональных антител – блокаторов EGFR в лечении метастатического колоректального рака с хирургическим удалением метастазов и без него. *Российский онкологический журнал*. 2016;1–2:66–71. [Kit OI, Vladimirova LYu, Abramova NA, Storozhakova AE, Kalabanova EA, Kabanov SN, et al. Application of monoclonal antibody-blockers EGFR in the treatment of metastatic colorectal cancer with or without surgical removal of metastases. *Russian Journal of Oncology*. 2016;1–2:66–71 (In Russ).]
  23. Забелин М.В., Гордеев С.С., Петров О.Л., Костин А.А., Варламова С.Е. Роль антиангиогенных препаратов в лечении больных метастатическим колоректальным раком. *Онкологическая колопроктология*. 2018;1:11–8. [Zabelin MV, Gordeev SS, Petrov OL, Kostin AA, Varlamova SE. The role of antiangiogenic drugs in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Oncological Coloproctology*. 2018;1:11–8 (In Russ).]
  24. Kimura M, Usami E, Iwai M, Go M, Teramachi H, Yoshimura T. Comparison of cost-effectiveness of regorafenib and trifluridine/tipiracil combination tablet for treating advanced and recurrent colorectal cancer. *Mol Clin Oncol*. 2016;5:635–40.
  25. Болотина Л.В., Каприн А.Д. Вторая линия таргетной терапии метастатического колоректального рака. Возможности выбора. *Медицинский совет*. 2018;19:22–6. [Bolotina LV, Kaprin AD. The second line of targeted therapy for metastatic colorectal cancer. Choice. *Medical Council*. 2018;19:22–6 (In Russ).]
  26. Трякин А.А., Балунов П.А. Фармакоэкономическая оценка применения таргетной терапии и химиотерапии. *Медицинский совет*. 2018;19:50–5. [Tryakin AA, Balunov PA. Pharmacoeconomical assessment of the use of targeted therapy and chemotherapy. *Medical Council*. 2018;19:50–5 (In Russ).]
  27. Авксентьев Н. А., Деркач Е. В., Пядушкина Е.А., Тер-Ованесов М.Д. Стоимость лечения метастатического колоректального рака во второй и последующих линиях терапии с использованием таргетных препаратов. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016;2:38–44. [Avksentiev NA, Derkach EV, Pyadushkina EA, Ter-Ovanesov MD. Cost of treatment of metastatic colorectal cancer in the second and subsequent lines of therapy using targeted drugs. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016;2:38–44 (In Russ).]
  28. Rivera F, Valladares M., Gea S., Lopez-Martinez N. Cost-effectiveness analysis in the Spanish setting of the peak trial of panitumumab plus mFOLFOX6 compared with bevacizumab plus mFOLFOX6 for first-line treatment of patients with wildtype RAS metastatic colorectal cancer. *J Med Econ*. 2017;20:574–84.
  29. Даренская А.Д., Доброва Н.В., Медведева Б.М. Цетуксимаб в терапии метастатического колоректального рака: История вопроса и клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2018;19:32–41. [Darenskaya AD, Dobrova NV, Medvedeva BM. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer: Background and clinical observation. *Medical Council*. 2018;19:32–41 (In Russ).]
  30. Федянин М.Ю., Тюляндин С.А. Выбор последовательности комбинаций химиопрепаратов и моноклональных антител в лечении больных метастатическим раком толстой кишки. *Злокачественные опухоли*. 2018;2:50–9. [Fedyanin MYu, Tyulyandin SA. Choosing the sequence of combinations of chemotherapy drugs and monoclonal antibodies in the treatment of patients with metastatic colon cancer. *Malignant Tumours*. 2018;2:50–9 (In Russ).]

УДК 616.61-06:616-006.483

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-29-34

## Клинико-морфологические варианты поражения почек при миеломной болезни

Н.В. Фомина<sup>1,2</sup>, Е.В. Уткина<sup>2</sup><sup>1</sup> Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, Кемерово, Россия;<sup>2</sup> Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Обзор литературы, в котором рассматриваются клинико-морфологические варианты поражения почек при миеломной болезни (множественной миеломе, болезни Рустицкого-Калера, генерализованной плазмоцитоме). В структуре онкогематологических болезней на долю множественной миеломы приходится 10–15 %. Поражение почек может быть единственным или первым проявлением миеломной нефропатии. Поражение почек, ассоциированное с миеломной болезнью, включает миеломную тубулярную нефропатию (50 %), AL-амилоидоз (10–20 %), болезнь отложения легких цепей (5–10 %) и ряд других состояний.

**Ключевые слова:** множественная миелома, миеломная нефропатия, AL-амилоидоз, болезнь депозитов легких цепей

Поступила в редакцию 07.07.2020 г. Принята к печати 08.09.2020 г.

**Для цитирования:** Фомина Н.В., Уткина Е.В. Клинико-морфологические варианты поражения почек при миеломной болезни. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:29–34. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-29-34

**Для корреспонденции:** Уткина Екатерина Владимировна – студентка Кемеровского государственного медицинского университета (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а), ORCID: 0000-0002-2000-3562 e-mail: goll1997.2011@mail.ru

## Clinical and morphological options of kidney damage in case of myeloma disease

N. V. Fomina<sup>1,2</sup>, E. V. Utkina<sup>2</sup><sup>1</sup> Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S. V. Belyaev, Kemerovo, Russia;<sup>2</sup> Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

**Summary:** There are clinical and morphological options of kidney disease in case of myeloma disease (multiple myeloma, Rustitskiy-Kaler's disease, generalized plasmacytoma) in literature survey. Myeloma takes 10–15 % in the structure of oncohematological diseases. Kidney damage can be the only or the first demonstration of the myeloma nephropathy. Kidney damage connected with myeloma includes myeloma tubular nephropathy (50 %), AL-amyloidosis (10–20 %), L-chain disease (5–10 %) and some other states.

**Keywords:** multiple myeloma, myeloma nephropathy, AL-amyloidosis, L-chain disease

Received: 7 July 2020; Accepted: 8 September 2020

**For citation:** Fomina NV, Utkina EV. Clinical and morphological options of kidney damage in case of myeloma disease. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:29–34. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-29-34

**Corresponding author:** Ekaterina V. Utkina, student, Kemerovo State Medical University (22 Voroshilova St., Kemerovo, 650056, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-2000-3562 e-mail: goll1997.2011@mail.ru

Миеломная болезнь – множественная миелома (ММ), болезнь Рустицкого–Калера, генерализованная плазмоцитомы – злокачественное новообразование системы В-лимфоцитов, характеризующееся неограниченной пролиферацией одного клона плазматических клеток, продуцирующих моноклональный иммуноглобулин и/или его легкие цепи. Заболевание характеризуется значительной цитогенетической, молекулярной и пролиферативной гетерогенностью и сопровождается гематологическими, инфекционными, костными, почечными и нередко – неврологическими осложнениями [1–6]. В 1978 г. R.A. Kule и его группа впервые ввели общий термин «моноклональная гаммопатия неопределенного значения» (monoclonal gammopathies of undetermined significance – MGUS), описывающий множество состояний, обусловленных секрецией патогенных иммуноглобулинов [7–9]. Риск прогрессируе-

ния моноклональной гаммопатии неопределенного значения в ММ составляет 1 % в год [9, 10].

Решающим моментом развития ММ считается хроническая антигенная стимуляция: нагрузка иммунной системы вирусными инфекциями или другими хроническими заболеваниями, токсическими агентами. Клинические особенности описываемой патологии в первую очередь связаны с перестройками в локусах генов тяжелой цепи иммуноглобулинов, хромосомными делециями, соматическими мутациями [1–3]. ММ считается одним из наиболее распространенных гемобластозов: среднегодовой показатель заболеваемости составляет 3–4 на 100 тыс. населения, доля в структуре онкогематологических болезней – 10–15 %, среди всех злокачественных новообразований – 1 % [1–4]. Наиболее часто ММ поражает представителей негроидной расы. С увеличением возраста растет

и заболеваемость: у лиц старше 70 лет она достигает 64,5 на 100 тыс. Выявить и заподозрить это заболевание не всегда легко, так как оно характеризуется обширной и малоспецифичной симптоматикой. Пациентов беспокоят слабость и недомогание, боли в костях, потеря веса за счет дистрофических изменений мышц, спонтанные переломы и скелетные деформации, пневмонии и др. Появление клинически значимых симптомов наблюдаются на 2–3-м году заболевания, а в отдельных случаях – спустя 6–10 лет [1–6, 11].

У всех пациентов с подозрением на ММ первоначально оценивают общее состояние по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), позволяющей определить, как болезнь влияет на качество жизни. Проводят осмотр миндалин и полости рта, обязательно – пальпацию доступных групп периферических лимфатических узлов, печени и селезенки. Выполняют ряд стандартных лабораторных исследований: общий и биохимические анализы крови, коагулограмма, миелограмма [2–6, 12, 13]. Для постановки диагноза используют рентгенологическое исследование костей скелета, а при его неэффективности – компьютерную и магнитно-резонансную томографию. В первую очередь исследуют те костные структуры, где локализуется боль, и которые чаще всего вовлекаются в патологический процесс (плоские кости черепа, кости таза, грудину и ребра, позвонки, проксимальные эпифизы бедренных и плечевых костей). В 60 % случаев при ММ обнаруживаются единичные или множественные очаги остеолитического, диффузного остеопороза, патологические переломы. Изменения в костях черепа выглядят как своеобразные «пробойниковые» дефекты [1–4, 13]. Одно из наиболее частых клинических, морфологических и лабораторных проявлений ММ – поражение почек. Оно может быть первым или единственным симптомом заболевания и служит важнейшим негативным прогностическим фактором, уменьшающим

выживаемость пациентов. Тяжелое поражение почек в первую очередь обусловлено секрецией и экскрецией с мочой моноклональных легких цепей (белка Бенс–Джонса) с образованием белковых цилиндров в дистальном отделе нефрона, развитием тубулоинтерстициального воспаления и фиброза [1–6, 11].

Специфическим методом диагностики ММ считается проточная цитометрия с вычислением пролиферативного индекса плазматических клеток – доли плазмочитов, находящихся в S-фазе клеточного цикла. Определение содержания ангиогенных цитокинов, необходимое для оценки прогноза заболевания, используется на практике крайне редко [13]. В. Durie и S. Salmon разработали систему стадирования ММ на основе совокупности диагностических признаков, которых следует придерживаться при постановке диагноза (табл.).

В 2009 г. была создана международная группа по изучению повреждения почек при моноклональных гаммапатиях, которая тремя годами позже предложила применять термин «моноклональная гаммапатия почечного значения» или «моноклональная гаммапатия с почечными последствиями» для того, чтобы подчеркнуть патогенетическую роль парапротеинемии и вывести целый ряд состояний из разряда «доброкачественных моноклональных гаммапатий неопределенного значения» [14]. Это помогло выделить пациентов, у которых почечная недостаточность вторична по отношению к моноклональному иммуноглобулину, секретируемому злокачественным клоном плазмочитов, и сама по себе не считается заболеванием [9, 14].

Хроническая болезнь почек (ХБП) у больных ММ – вторая по частоте после инфекционных осложнений причина смерти [15]. К моменту обращения за медицинской помощью поражение почек регистрируется у половины таких пациентов [16]. Анализ 775 наблюдений ММ в странах северо-западной Европы показал,

Таблица

Стадии и диагностические признаки ММ [4]

Стадия	Признаки	Клеточная масса, $10^{12}/м^2$	Состояние функции почек
I	Совокупность признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ уровень гемоглобина более 10 г/дл</li> <li>◆ нормальный уровень кальция сыворотки крови</li> <li>◆ рентгенологически нормальная структура костей или одиночный очаг поражения</li> <li>◆ низкий уровень М-протеина:            а) иммуноглобулин G менее 50 г/л            б) иммуноглобулин A менее 30 г/л</li> <li>◆ белок Бенс–Джонса менее 4 г/сутки</li> </ul>	Менее 0,6	A – нормальная: креатинин сыворотки крови менее 170 мкмоль/л (2 г/дл)
II	Показатели, несоответствующие ни I, ни III стадиям	0,6–1,2	
III	Один или более из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ уровень гемоглобина менее 8,5 г/дл</li> <li>◆ повышенный уровень кальция сыворотки крови</li> <li>◆ множественные поражения костей (более трех литических очагов)</li> <li>◆ высокий уровень М-протеина:            а) иммуноглобулин G более 70 г/л            б) иммуноглобулин A более 50 г/л</li> <li>◆ белок Бенс–Джонса более 12 г/сутки</li> </ul>	Более 1,2	B – сниженная: креатинин сыворотки 170 мкмоль/л и более (2 г/дл и более)

что при установлении диагноза у 29 % пациентов определялась ХБП [15]. Оказалось, что 23,4 % пациентов начинали лечение именно у нефролога, так как у них при обращении отмечалось повышение уровня суточного креатинина [17].

Для обозначения поражения почек при ММ на практике наиболее часто используется обобщенный термин «миеломная нефропатия». Между тем поражение почек с позиций морфологии и патофизиологии здесь довольно разнообразно. При ММ патологические изменения могут наблюдаться в различных отделах нефрона: клубочке, тубулоинтерстиции и сосудистой сети. Поэтому выделяют следующие варианты поражения: миеломная тубулярная нефропатия – миеломная почка (50 % случаев), AL-амилоидоз почек (10–20 % случаев), болезнь легких/тяжелых цепей с поражением почек (5–10 % случаев). К редким вариантам, встречающимся не более чем в 5 % наблюдений, относят нефропатию при криоглобулинемии, синдром Фанкони взрослых, плазмоклеточную инфильтрацию почек и некоторые другие [1–5, 7, 11].

В основе почечной патологии при ММ лежит секреция опухолевыми плазмочитами большого количества моноклональных легких цепей  $\kappa$  и  $\lambda$ , попадающих в просвет канальцев почек через мультилигандный эндоцитарный рецепторный комплекс. Этот процесс сопровождается активацией ядерного фактора- $\kappa$ B, митоген-активированных протеинкиназ и выбросом провоспалительных цитокинов, что ведет к интерстициальному воспалению, а затем – к фиброзу. В дистальных отделах канальцев легкие цепи соединяются с белком Тамма–Хорсфалла (уромодулином), в результате чего и формируются белковые цилиндры [1–4, 8, 16]. Из-за канальцевой обструкции их содержимое стремится в интерстиций. Протеолитические ферменты и метаболиты кислорода высвобождаются при взаимодействии белка Тамма–Хорсфалла с макрофагами и цитокинами (трансформирующим фактором роста- $\beta$ , интерлейкином-4, фактором некроза опухоли- $\alpha$ ), что обуславливает повреждение тканей [8, 9]. Все это приводит первоначально к образованию гиалиновых включений и дегенерации клеток, а впоследствии – к нарушению функции проксимальных канальцев, вызывая острое повреждение почек. В последующем (в течение 2–3 месяцев) развивается ХПБ, в конечном итоге требующая заместительной почечной терапии. Наиболее часто, в срок от нескольких месяцев до года, ХБП осложняет миеломную нефропатию. При AL-амилоидозе и болезни депозитов легких цепей (БДЛЦ) ХБП развивается не раньше, чем через 10 лет. Диализ требуется 5 % пациентов с патологией почек при ММ, но восстановление функции почек происходит не более чем в 15 % наблюдений [9, 12, 13].

#### Миеломная нефропатия

Миеломная нефропатия диагностируется на основании доказанной ММ, высокой концентрации моноклональных легких цепей в сыворотке крови и/

или моче, протеинурии и биопсии почек. Миеломная нефропатия характеризуется массивной протеинурией, которая имеет канальцевый характер, и отсутствием нефротического синдрома. В клинике не регистрируются артериальная гипертензия, микрогематурия и системные поражения [1–7, 9, 18–20]. Характерен высокий уровень секреции моноклональных легких цепей, который выявляют при исследовании сыворотки крови и мочи методами иммуноэлектрофореза и иммунофиксации. При электрофорезе сыворотки крови моноклональные легкие цепи (белок Бенс–Джонса) определяются у 80 %, а при иммунофиксации – у 93 % пациентов. При оценке концентрации свободных легких цепей  $\kappa$  и  $\lambda$  важно учитывать их соотношение. При почечной недостаточности рекомендуют считать нормальным диапазон значений «каппа/лямбда» 0,37–3,1, без почечной недостаточности – 0,26–1,65. При миеломной нефропатии легкие цепи определяются в одинаковой концентрации [1–5, 7, 9].

В нефробиоптатах на светооптическом уровне при окраске гематоксилином и эозином выявляют эозинфильные слепки канальцев с характерной многослойной структурой. Эти цилиндры окружены эпителиальными клетками, лимфоцитами, нейтрофилами, гигантскими клетками моноцитарной или макрофагальной природы, часто с включениями белковых фрагментов. Обнаруживаются атрофия канальцев и фиброз интерстиция (поражение клубочков не характерно). Реактив Шиффа (PAS-реакция) цилиндры не воспринимают. При иммуноморфологическом исследовании в них в зависимости от типа секреции обнаруживают фиксацию легких цепей каппа- или лямбда-типа [1–5, 7, 9].

#### AL-амилоидоз

AL-амилоидоз характеризуется нефротическим синдромом с клубочковым характером протеинурии и системными поражениями [1–5, 7, 9, 18–20]. Ему свойственен низкий уровень секреции моноклональных легких цепей  $\lambda$ . Артериальная гипертензия и микрогематурия не наблюдаются. При подозрении на AL-амилоидоз необходимо выполнить биопсию подкожной жировой клетчатки, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, костного мозга. Только при отрицательных результатах этих тестов назначают биопсию почки. Отложения амилоида отличаются от отложений других белковых агрегатов тем, что окрашиваются конго-красным (с характерным ярко-зеленым лучепреломлением в поляризованном свете) [19]. Этот метод считается золотым стандартом и используется для обнаружения амилоида уже более 50 лет. Осаждение моноклональных легких цепей (чаще  $\lambda$ ) становится следствием взаимодействия между биофизическими и структурными компонентами самого амилоидного белка и окружающей среды (состояние «ткань–мишень»). При электронной микроскопии амилоидные фибриллы диаметром от 7 до 12 нм выглядят сплошными и случайно расположенными. Отложения

обычно находят в мезангии, интерстиции и стенках сосудов [1–3, 9, 20].

#### Болезнь депозитов легких цепей

БДЛЦ в 48–53 % случаев проявляется нефротическим синдромом и артериальной гипертензией [18–20]. Характерна протеинурия клубочкового или чаще смешанного характера и низкая секреция моноклональных легких цепей к. В общем анализе мочи обнаруживаются признаки микрогематурии [1–3, 5, 7, 9]. Диагноз нефропатии вследствие БДЛЦ устанавливают лишь на основании биопсии почки.

На ранних стадиях заболевания при световой микроскопии картина биоптата может казаться нормальной, на поздней стадии характерным морфологическим признаком считается нодулярный гломерулосклероз. Клубочки имеют узловатый вид за счет неравномерного увеличения объема мезангиального матрикса с различной степенью его клеточности. В базальных мембранах и мезангии обнаруживается гомогенный PAS-позитивный материал с мелкозернистой ультраструктурой, невоспринимающий конго-красный. Депозиты легких цепей в основном локализируются в базальной мембране канальцев и капилляров клубочков, в меньшей степени – в мезангиальном матриксе, стенках артерий и интерстиции. В ряде случаев клубочки могут выглядеть неизменными или отличаться незначительным расширением мезангия.

Наиболее информативным методом в диагностике БДЛЦ считается иммунофлуоресцентное исследование биоптата почки. Диагноз считают подтвержденным при обнаружении депозитов, линейно расположенных вдоль базальных мембран канальцев и/или клубочков, содержащих моноклональные легкие цепи одного типа (чаще к). Нередко подобные отложения выявляют и в других структурах нефрона: мезангии, интерстиции, сосудах. При электронной микроскопии они представляются гранулярными электронноплотными структурами. В клубочках депозиты локализируются преимущественно субэндотелиально, в канальцах – вдоль наружной поверхности базальной мембраны, обращенной к интерстицию [1–3, 9].

#### Иммунокомплексная нефропатия при криоглобулинемии

Криоглобулины – аномальные иммуноглобулины, которые могут присутствовать в крови при ряде заболевания. Они обладают способностью к преципитации при температуре менее 37 °С и формируют нерастворимые свертки в сосудах различных органов. Криопреципитацию обнаруживают путем холодного осаждения сыворотки крови, которую собирают и обрабатывают при температуре 37 °С. При ММ криоглобулинемия может быть моноклональной (I тип) и смешанной (II тип). Криоглобулины I типа построены из моноклонального иммуноглобулина, криоглобулины II типа – смесь моноклональных иммуноглобулинов класса М, связывающих поликлональные иммуноглобулины класса G.

Еще выделяют криоглобулины III типа представляют собой смесь поликлональных иммуноглобулинов М и G [4, 5, 7, 9, 18–24].

Криоглобулинемия I типа чаще проявляется повышением чувствительности к холоду (синдром Рейно, холодная крапивница). Первоначально низкотемпературное воздействие приводит к образованию микротромбов в сосудах, что ведет к акроцинозу, акронекрозам и в 20–30 % случаев – к поражению почек. В единичных наблюдениях фиксируются случаи криокристаллоглобулинемии и так называемого гломерулонефрита с организованными микротрубочками депозитов моноклональных иммуноглобулинов (glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobulin deposits – GOMMID), который похож на один из вариантов иммунотактоидного гломерулонефрита. Его особенностью считается появление в клубочках микротубулярных фибрилл диаметром 32–50 нм, именуемых тактоидами и собранных в параллельные образования. Гломерулонефрит с микротрубочками и иммунотактоидный гломерулонефрит объединяет то, что криоглобулины в обоих случаях образуют организованные структуры – кристаллы в первой ситуации и полые микротрубочки – во второй [4, 5, 7, 9, 21–24].

При криоглобулинемии II типа патогенетическая основа поражения почек – иммунокомплексный васкулит. Она встречается крайне редко, потому что в образовании иммунных комплексов обычно принимает участие моноклональный иммуноглобулин М (ревматоидный фактор), аффинный к Fc-фрагменту поликлонального иммуноглобулина G. Развитие подобных нефропатий более характерно для макроглобулинемии Вальденстрема, других неходжкинских лимфом (с секрецией моноклонального иммуноглобулина М) и хронического вирусного гепатита С. Синдром Рейно, акроцианоз, холодная крапивница, пурпура, артралгия, периферическая нейропатия, поражение печени также могут наблюдаться при криоглобулинемии II типа. Как правило, обнаруживаются нефротический (реже нефритический) синдром и микрогематурия при невысоком уровне азотемии [4, 5, 7, 9].

#### Иммунотактоидный гломерулонефрит

Иммунотактоидный гломерулонефрит проявляется выраженной протеинурией и в 50 % случаев – нефротическим синдромом. У многих больных наблюдаются микрогематурия, артериальная гипертензия и нарушение функций почек (эксcretорной, гомеостатической, метаболической). При световой микроскопии биоптата почки определяют мезангиокапиллярный, эндокапиллярный, мембранопротрофирующий и/или экстракапиллярный (серповидный) виды гломерулита. Иммунофлуоресцентная микроскопия выявляет зернистое окрашивание патогенного моноклонального иммуноглобулина в стенке капилляра и/или мезангии [4, 5, 7, 9, 21–24].

### Приобретенный синдром Фанкони

Это редкое состояние при ММ, проявляющееся нарушением реабсорбционной способности проксимальных канальцев. При лабораторном исследовании обнаруживаются глюкозурия, аминоацидурия, гипOURИкемия, гипОфОсфатемия и метабОлический ацидоз. Установлено, что поражение почек вызывается неполностью расщепленными легкими цепями, которые откладываются в виде кристаллических включений в проксимальных канальцах. Более чем в 90 % случаев легкие цепи представлены каппа-типом. У многих пациентов заболевание протекает малосимптомно и неспецифично, поэтому часто диагноз устанавливают лишь при наличии протеинурии, гипокалиемии, канальцевого ацидоза, умеренной почечной недостаточности или необъяснимой гипOURИкемии. В клинической практике при синдроме Фанкони может регистрироваться полиурия с эпизодами дегидратации и острым почечным повреждением [3, 5, 7].

### Плазмоклеточная инфильтрация почек

Плазмоклеточная инфильтрация – специфическое поражение ткани почек плазматическими клетками с развитием почечной недостаточности, которое наблюдается в терминальной стадии ММ или при ее агрессивном течении [3, 5, 7].

### Заключение

Ранняя диагностика различных вариантов поражения почек при миеломной болезни позволяет при правильном лечении в некоторых случаях отсрочить появление ХБП. Развитие этого состояния у пациентов с ММ в первую очередь зависит от количества и качества секретируемых моноклональных легких цепей. Так, при миеломной нефропатии ХБП прогрессирует быстро, это происходит в первую очередь из-за высокой скорости секреции этих цепей иммуноглобулинов. В свою очередь при AL-амилоидозе и при БДЛЦ моноклональные легкие цепи секретируются в меньшем количестве и чаще в одном варианте – к или λ. При приобретенном синдроме Фанкони секретируются к-цепи, которые устойчивы к протеолизу и системе мононуклеарных фагоцитов, что способствует накоплению их в проксимальных канальцах [1–5, 7, 9].

Морфологические варианты поражения почек при ММ ставят перед клиницистом вопросы: имеет ли значение для выбора терапии и прогноза морфологический субстрат почечной дисфункции, и в каких случаях нужна биопсия почки? С одной стороны, установление конкретной причины почечной недостаточности возможно только на основании биопсийного исследования, особенно при развитии нефротического синдрома, который может быть связан с целым рядом причин, включая побочные эффекты ряда препаратов. Многие специалисты считают, что у одного больного может одновременно возникать более одного типа поражения почек, и постановка однозначного морфологического диагноза имеет субъективный характер.

С другой стороны, более чем в 60 % случаев почечная недостаточность связана с миеломной нефропатией (очевидно, при высокой экскреции белка Бенс–Джонса). Наиболее распространенными гломерулопатиями (около 20 % случаев) при ММ, приводящими к нефротическому уровню протеинурии, считаются AL-амилоидоз и БДЛЦ. Учитывая их системный характер, подтвердить один из вариантов депонирования легких цепей можно при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптатов подкожной жировой клетчатки, десны, прямой кишки или сосуда, удаленного при формировании сосудистой фистулы [1–7, 9, 19, 20]. Иногда полезной может оказаться окраска конго-красным трепанобиоптата подвздошной кости. Биопсия же почки, особенно при AL-амилоидозе с его специфическим поражением сосудов, может приводить к серьезным кровотечениям. Даже у пациентов, нестрадающих заболеваниями крови, биопсия почек в 10 % случаев сопровождается геморрагическими осложнениями [11].

Таким образом, в биопсии почки при ММ нуждаются не более 20 % пациентов. Поэтому необходимость ее выполнения должна быть всесторонне оценена. Гистологическое исследование ткани почки может помочь только в выявлении редких форм поражения, что имеет некоторое прогностическое значение, но в подавляющем большинстве случаев не влияет на тактику терапии. Помимо основной причины почечной недостаточности, связанной со структурно-функциональными изменениями почек, можно выделить и провоцирующие ХБП факторы: электролитные нарушения (гиперкалиемия, гиперкальциемия), дегидратация, гиперурикемия, тяжелые инфекции, прием нефротоксических лекарственных препаратов. Практически все специалисты, занимающиеся лечением ММ, считают, что ХБП у этой группы пациентов – малообратимое патологическое состояние. При ММ в 25 % наблюдений возможно развитие потенциально обратимого острого почечного повреждения, в том числе на фоне ХБП [11].

Однако наличие почечной недостаточности на любой стадии заболевания создает целый ряд проблем. Наиболее серьезными среди них считаются проблема выбора химиотерапии (класс, доза препарата) и проблема сопутствующей терапии. Пациенты с ММ и тяжелым острым повреждением почек часто исключаются из клинических исследований, в связи с этим прогноз заболевания в данной ситуации до сих пор точно не определен. Предпочтительной схемы химиотерапии для стабилизации и улучшения функции почек при ММ по сути не разработано. По данным некоторых авторов, и результаты почечной трансплантации у таких больных чаще всего неудачны, так как через несколько лет происходит рецидив поражения заболевания [25]. Эффективность заместительной почечной терапии зависит от ответа на химиотерапию [26]. Для улучшения прогноза жизни таких пациентов необходимо их совместное ведение врачами гематологами и нефрологами.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

1. Поп В.П., Рукавицын О.А. Множественная миелома и родственные ей заболевания. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Pop VP, Rukavitsyn OA. *Multiple myeloma and related diseases*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (In Russ).]
2. Шилова Е.М., Смирнова А.В., Козловская Н.Л. *Нефрология. Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Shilova EM, Smirnova AV, Kozlovskaya NL. *Nephrology. Clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (In Russ).]
3. Румянцева А.Г., Масчана А.А., Жуковская Е.В. *Клинические рекомендации. Детская гематология*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Rumyantseva AG, Maschan AA, Zhukovskaya EV. *Clinical recommendations. Children's hematology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (In Russ).]
4. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Парапротеинемические гемобласты: множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезни тяжелых цепей. Воробьев А.И. *Руководство по гематологии*. Тверь: Триада, 2003:6–23 [Andreeva NE, Balakireva TV. Paraproteinemic hemoblastoses: Multiple myeloma, Waldenstrom macroglobulinemia, heavy chain diseases. *Vorobyov AI. Manual on Hematology*. Tver: Triada; 2003:6–23 (In Russ).]
5. Ребров Б.А., Бондарева Е.А. Клинико-патогенетические подходы к диагностике миеломной нефропатии (обзор литературы). *Український журнал нефрології та діалізу*. 2009;4:41–7 [Rebrov BA, Bondareva EA. Clinico-pathogenetic approaches to diagnostics by myeloma nephropathy (literature review). *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2009;4:41–7 (In Russ).]
6. Обрезан А.Г., Стрельников А.А., Богданов А.Н., Новицкий А.В., Максимов А.А., Печенгская А.В. Миеломная болезнь: трудности диагностики (случай из практики). *Медицина. XXI век*. 2007;8:54–8. [Obrezan AG, Strelnikov AA, Bogdanov AN, Novitsky AV, Maksimov AA, Pechengskaya AV. Myeloma: Diagnostic difficulties (Case from practice). *Medicine. XXI century*. 2007;8:54–8 (In Russ).]
7. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Когарко И.Н., Гордовская Н.Б., Чеботарева Н.В., Андросова Т.В. и др. Поражения почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией неопределенного значения: клинические формы, механизмы развития, подходы к лечению. *Клиническая медицина*. 2016;94(12):892–901. [Kozlovskaya LV, Rameev VV, Kogarko IN, Gordovskaya NB, Chebotareva NV, Androsova TV, et al. Renal lesions associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance: Clinical forms, mechanisms of development, approaches to treatment. *Klinicheskaia meditsina*. 2016;94(12):892–901 (In Russ).]
8. Jain A, Haynes R, Kothari J, Khera A, Soares M, Ramasamy K. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv*. 2019;3(15):2409–23.
9. Hogan JJ, Alexander MP, Leung N. Dysproteinemia and the kidney: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(6):822–36.
10. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24(6):1121–7.
11. Рыжко В.В., Бирюкова Л.С., Чавынчак Р.Б., Клодзинский А.А. Почечная недостаточность при множественной миеломе. Обзор литературы и собственные данные. *Клиническая онкогематология*. 2009;2(4):316–26. [Ryzhko VV, Biryukova LS, Chavynchak RB, Klodzinsky AA. Multiple myeloma with renal failure: Review of literature and own data. *Clinical Oncohematology*. 2009;2(4):316–26 (In Russ).]
12. Irish AB, Winearls CG, Littlewood T. Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. *QJM*. 1997;90(12):773–80.
13. Wu CK, Yang AH, Lai HC, Lin BS. Combined proximal tubulopathy, crystal-storing histiocytosis, and cast nephropathy in a patient with light chain multiple myeloma. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):170.
14. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Fermand JP, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120(22):4292–5.
15. Haynes RJ, Read S, Collins GP, Darby SC, Winearls CG. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: A 20-year experience from a single centre. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(2):419–26.
16. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol*. 2000;65(3):175–81.
17. Chan DT, Craig K, Donovan K, Phillips A. Myeloma renal disease: Presentation and outcome. *Nephron Clin Pract*. 2006;104(3):c126–31.
18. Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD, Gertz MA, et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: A case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(6):786–94.
19. Yata T, Miwa T, Araki K, Kida T, Toyooka K, Nishino I, Tatsumi C. A case of systemic AL amyloidosis diagnosed on muscle biopsy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2019;60(1):60–3.
20. Blancas-Mejía LM, Ramirez-Alvarado M. Systemic amyloidoses. *Annu Rev Biochem*. 2013;82:745–74.
21. Audard V, Georges B, Vanhille P, Toly C, Deroure B, Fakhouri F, et al. Renal lesions associated with IgM-secreting monoclonal proliferations: revisiting the disease spectrum. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1339–49.
22. Néel A, Perrin F, Decaux O, Dejoie T, Tessoulin B, Halliez M, Mahé B, et al. Long-term outcome of monoclonal (type 1) cryoglobulinemia. *Am J Hematol*. 2014;89(2):156–61.
23. Amaador K, Peeters H, Minnema MC, Nguyen TQ, Dendooven A, Vos JMI, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. *Neth J Med*. 2019;77(7):243–54.
24. Kapoulas S, Raptis V, Papaioannou M. New aspects on the pathogenesis of renal disorders related to monoclonal gammopathies. *Nephrol Ther*. 2015;11(3):135–43.
25. Sayed RH, Wechalekar AD, Gilbertson JA, Bass P, Mahmood S, Sachchithanatham S, et al. Natural history and outcome of light chain deposition disease. *Blood*. 2015;126(26):2805–10.
26. Abbott KC, Agodoa LY. Multiple myeloma and light chain-associated nephropathy at end-stage renal disease in the United States: Patient characteristics and survival. *Clin Nephrol*. 2001;56(3):207–10.

УДК 616.896-053.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-35-43

## Проблемы диагностики расстройств аутистического спектра у детей

Е.А. Ткачук<sup>1,2</sup>, Н.Н. Мартынович<sup>2</sup>, Л.В. Рычкова<sup>1</sup>, В.М. Поляков<sup>1</sup><sup>1</sup> Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия; <sup>2</sup> Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

Обзор публикаций, посвященных методам ранней диагностики расстройств аутистического спектра (РАС) у детей. Распространенность этой патологии вызывает неоднозначные оценки в научных кругах. Частота РАС в разных странах составляет от 5 до 90 на 10 000 детей и подростков. Рост заболеваемости актуализирует вопрос диагностики РАС у детей. Основными методиками диагностики здесь считаются поведенческие, но они позволяют диагностировать аутизм в возрасте старше 1,5 года, когда лечебные и коррекционные мероприятия уже малоэффективны. Пренатальная диагностика РАС практически не используется. Методы генетического анализа считаются дополнительными и не имеют прямого диагностического значения в связи с отсутствием четкого понимания этиологии и патогенеза РАС. В силу принятых в России регламентов оказания медицинской помощи дети с начальными признаками аутизма не выявляются в возрасте, когда возможна своевременная медицинская помощь. В связи с этим сделаны выводы о необходимости разработки скрининговых методик и регламентов оказания медицинской помощи детям и подросткам с РАС.

**Ключевые слова:** ранний детский аутизм, диагностика

Поступила в редакцию 31.08.2020 г. Принята к печати 30.10.2020 г.

*Для цитирования:* Ткачук Е.А., Мартынович Н.Н., Рычкова Л.В., Поляков В.М. Проблемы диагностики расстройств аутистического спектра у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:35–43. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-35-43

*Для корреспонденции:* Ткачук Елена Анатольевна – д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии ИГМУ (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1); ORCID: 0000-0001-7525-2657, e-mail: zdorowie38@gmail.com

## Problems of diagnosing autism spectrum disorders in children

Е.А. Tkachuk<sup>1,2</sup>, N.N. Martynovich<sup>2</sup>, L.V. Rychkova<sup>1</sup>, V.M. Polyakov<sup>1</sup><sup>1</sup> Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia; <sup>2</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

**Summary:** The review of the publications devoted to the methods of early diagnosing autism spectrum disorders (ASD) among children. The spread of this pathology causes mixed assessments in scientific community. The frequency of ASD in different countries makes up from 5 to 90 among 10,000 children and teenagers. An increase in morbidity makes the problem of diagnosing ASD among children very urgent. The main method of diagnosing is behavioral, but they allow to diagnose autism when the child is older than 1.5 years old, when medical and corrective actions are no longer effective. The prenatal diagnostics of the ASD are almost unused. The methods of genetic analysis are considered to be additional and don't have the direct diagnostic meaning connected with the lack of clear understanding of the etiology and pathogenesis of ASD. According to Russian medical regulations children having early signs of autism can't be defined in the age when timely medical treatment is effective. Due to this fact it was concluded that it is necessary to develop screening methods and regulations of providing medical treatment to children an teenagers having ASD.

**Keywords:** early children autism, diagnostics

Received: 31 August 2020; Accepted: 30 October 2020

*For citation:* Tkachuk EA, Martynovich NN, Rychkova LV, Polyakov VM. Problems of diagnosing autism spectrum disorders in children. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:35–43. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-35-43

*Corresponding author:* Elena A. Tkachuk, MD, PhD, professor, Irkutsk State Medical University (1 Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-7525-2657, e-mail: zdorowie38@gmail.com

Первыми основные клинические варианты расстройств аутистического спектра (РАС) у детей описали L. Kanner и Н. Asperger [1, 2], однако, несмотря на многочисленные исследования, существенного прогресса в их понимании до сих пор нет [3]. В настоящее время интерес к РАС не убывает. Это обусловлено ростом распространенности данной патологии во всем мире [3, 4]. Так, по мнению педагогов, количество наблюдений с РАС достигает двух-трех на группу из 20–25 детей. Психиатры же считают, что детей с подобным диагнозом крайне мало. В России регистрируется от 0,2 до 2 случаев РАС на 10 000 детского населения [4, 5–7], что полностью совпадает с европейскими данными,

но ниже данных, полученных в США – 50 на 10 000 детского населения [1, 2]. Однако эти статистические показатели ставятся под сомнение [4, 8]. Некоторые авторы отмечают, что частота подобных расстройств значительно варьирует в разных странах и составляет от 5 до 90 на 10 000 детей и подростков [8, 9]. Centers for Disease Control and Prevention (2012) приводил сведения о высокой частоте РАС – 1:88, Всемирная организация аутизма в 2008 г. говорила об одном случае на 150 детей [10]. Тот же Centers for Disease Control and Prevention и Государственное агентство по эпидемиологии (США) отмечали, что детей с РАС в 2012 г. стало на 23 % больше, чем в предыдущем [1, 2, 10].

Встает вопрос: почему сложилась подобная ситуация? Возможно, до врачей-психиатров доходит лишь часть таких пациентов? Известно, что направление на психолого-медико-педагогическую комиссию сопряжено с рядом трудностей, в том числе с сопротивлением родителей, сложностями в комплектовании самих комиссий и диагностике отклонений аутистического спектра. В любом случае большое количество таких детей остается, как без педагогической помощи, так и без медицинского сопровождения [9].

Важнейшей проблемой предотвращения глубоких нарушений социализации ребенка считается ранняя диагностика РАС. Однако в России эта патология распознается поздно, в большинстве случаев в 6–7 лет, несмотря на то, что подобный диагноз должен быть установлен в первые 24 месяца жизни [3, 4, 10]. На раннем этапе развития ребенка (до двух лет) симптомы раннего детского аутизма (РДА) практически нестораживают ни родителей, ни врачей. В нашей стране педиатры и неврологи по ряду причин не принимают участия в раннем выявлении детского аутизма, которое необходимо для оказания своевременной медицинской помощи. Активисты общественных организаций, интересующиеся проблемой РАС, требуют создания научно-медицинских центров по изучению данного заболевания и внедрения в отечественную медицину методов лечения, «успешно применяемых в западных странах». Следует признать, что на сегодняшний день в России очень мало центров научно-исследовательского направления для детей с РАС [9, 10].

#### Основные понятия, этиология и патогенез РАС

РАС проявляются нарушениями психического развития с качественными аномалиями в социальном взаимодействии, общении, а также расстройствами речи и моторики, стереотипностью деятельности. Примерно в 30% случаев у детей с аутизмом между 18-м и 24-м месяцем жизни определяется регресс социальных навыков, речи и игровой деятельности. Симптомы РАС сохраняются на протяжении всей жизни, хотя степень их выраженности может уменьшаться [5, 6, 11, 12]. Другой подход определяет РАС как группу патологических состояний, при которых нарушаются наиболее сложные и поздние с нейрофилогенетической точки зрения высшие корковые функции [13].

РДА относится к группе первазивных (охватывающих все сферы психической деятельности) расстройств. Пациентов отличают сложности с сенсорным развитием, обучением, вниманием, у них в первую очередь регистрируются коммуникативный дефект, склонность к стереотипиям, проблемы когнитивного плана. Сложность диагностики заключается и в том, что их симптомы входят в синдромальную картину эпилепсии, умственной отсталости, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, тиков и нарушений сна, желудочно-кишечных расстройств [14]. Ввиду некоторой неопределенности в современных диагностических справочниках термина «аутизм» стараются

избегать, и вопросы терминологии в этой области до сих пор остаются дискуссионными. В новой, еще не утвержденной МКБ-11, группа РАС, включающая ранний детский аутизм, атипичный аутизм и синдром Аспергера, отнесена к рубрике «Нейроонтогенетические расстройства». В то же время акцент при данной патологии делается на сохранности интеллекта для дальнейшей медико-социальной помощи и выбора образовательного маршрута [15].

В МКБ-10 РАС введены в рубрику F84 «Общие расстройства психологического развития», которая включает: детский аутизм (F84.0), атипичный аутизм (F84.1), синдром Ретта (F84.2), другое дезинтегративное расстройство детского возраста (F84.3), гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями (F84.4), синдром Аспергера (F84.5), другие общие расстройства развития (F84.8) и общее расстройство развития неуточненное (F84.9).

Для каждого варианта РАС разработаны диагностические критерии [15]. Сама группа нарушений, обозначенных как «общие расстройства развития», определяется следующим образом: «группа расстройств, характеризующаяся качественными аномалиями в социальном взаимодействии, общении и ограниченном, стереотипным, повторяющимся набором интересов и деятельности». Детей с описанной патологией отличает особый склад личности, к основным характеристикам которого относится интроверсия, фиксация на переживаниях и специфическое отношение к окружающему [16]. Несмотря на накопленные данные, этиология и патогенез РАС остаются до конца неясными. Имеются сведения о преимущественном значении в их возникновении биологических факторов (генетических, нейроанатомических, нейрохимических). Понятно, что РАС – результат сложной комбинации генетических и эпигенетических факторов, в том числе экологических и иммунологических. В связи с этим РДА, по мнению многих авторов, следует относить к многофакторным и полигенным расстройствам [17, 18].

Исследования последних лет показывают значение нейроанатомических расстройств в развитии РАС. Так, установлена связь симптомов аутизма с дисфункцией мозговых структур (миндалевидное тело и гиппокамп), а также с нарушениями взаимоотношений между лимбической системой и корой головного мозга. Определенное значение отводится мозжечку, считающемуся частью нейрональной сети, ответственной за социальное познание и общение [17, 18]. К основным медиаторам, которым приписывается значительная роль в патогенезе РАС, относят серотонин [17–19]. Особое значение придается и генетическим расстройствам. РАС часто ассоциируются с синдромом Ретта и синдромом ломкой X-хромосомы, нейрофиброматозом I типа, туберозным склерозом, фенилкетонурией, синдромом Смита–Лемли–Опица. Недавно появились сведения о связи этих расстройств с метаболизмом холестерина [1, 2, 6–8, 18–20].

Поиски биомаркеров показали, что аномалии хромосом часто становятся одной из причин наследственных РАС [6, 9]. Важную роль в патогенезе РАС играет генетический мозаицизм, что значительно затрудняет диагностику хромосомных аномалий [4, 9, 10, 19–21]. Современные молекулярно-генетические методы позволяют не только обнаружить численные и структурные микроаномалии хромосом (генома), но и картировать гены у детей с аутизмом [9, 19].

Клиническая картина, структура и частота хромосомных аномалий указывают на необходимость даже в случае нормального кариотипа дополнительных исследований для обнаружения возможных хромосомных (геномных) микроаномалий, которые невозможно выявить стандартными цитогенетическими методами. Обнаружение аномалий хромосом указывает на гетерогенную природу аутистических расстройств с участием многих генов, регулирующих развитие и деятельность нервной системы, в особенности высшие психические функции [9, 19, 21]. Так, выделены группы РАС-ассоциированных генов, контролирующих формирование цитоскелета и мембраны нейронов, функционирование мембранных каналов, обмен нейромедиаторов, регуляцию апоптоза, оксидантный стресс, репликацию, транскрипцию и ремоделирование хроматина, иммунный ответ, синаптическую активность, синтез вазоактивных пептидов [13, 22, 23].

Широко обсуждается и эпигенетическая природа РАС. Предложенный К. Уоддингтоном термин «эпигенетика» определяется взаимодействием генов с окружающей средой, которое приводит к возникновению фенотипа [19]. В свете данного понятия природа РАС формируется под влиянием изменения транскрипции ДНК через изменения в ее метилировании и модификации гистонов без изменений в последовательности ДНК. Факторами воздействия окружающей среды при этом считаются различные токсиканты, дефицит питательных веществ, иммунологические эффекты и фармацевтические препараты [12]. Эпигенетические воздействия в формировании РАС могут реализоваться через следующие механизмы [23, 24]:

1. Метилирование ДНК метилтрансферазой в фазе пост-репликации. Этот процесс регулирует транскрипцию и экспрессию генов.
2. Гистоновые модификации, которые в клетках млекопитающих формируют основу, вокруг которой оборачивается ДНК, образуя хроматин.
3. Ковалентная модификация основных гистонов, влияющая на доступность ДНК для транскрипции, регуляцию структуры ДНК и экспрессию генов.
4. Некодирующая РНК.

Эпигенетические механизмы могут реализовываться следующими путями [12, 24]:

1. Косвенный путь – внутриутробный: от момента формирования зиготы до момента родов.
2. Непрямой путь (определяет влияние эпигенетических изменений, развившихся в предыдущих поколениях

под влиянием на них эпигенетически значимых факторов, как внутриутробно, так и постнатально).

3. Прямой путь, обусловленный адаптацией организма к условиям существования.

Влияние эпигенетических факторов и их способность проявляться через несколько поколений вполне может объяснить многовариантность РАС и трудности их диагностики [24].

Гипотезы о роли окислительного стресса и аутоиммунных процессов в патогенезе аутизма получили широкое распространение, определив предмет многочисленных дискуссий [2, 3]. Многие авторы указывают на существенную роль окислительного стресса в патогенезе РАС, в частности на повышенную концентрацию маркера окисления липидов (F2t-изопростана) и других маркеров окислительного стресса в плазме крови. Отмечаются пониженные уровни антиоксидантных транспортных белков (трансферрина и церулоплазмينا) в сыворотке крови и повышенная концентрация металлов в лейкоцитах. Также обнаружены пониженное содержание в организме пациентов с РАС восстановленной формы глутатиона и нарушение гомоцистеин-метионинового метаболизма [6, 7, 21].

Патология генетического аппарата клетки (нарушение целостности и стабильности генома) при окислительном стрессе связана с генотоксичным эффектом из-за индукции одно- и двуниевых разрывов ДНК активными формами кислорода. Этот эффект окислительного стресса при РДА ранее практически не изучался [2, 3]. Взаимосвязь окислительного стресса и нейропатологии обусловлена активным метаболизмом и высоким потреблением кислорода мозгом: 20 % поступающего кислорода на 2 % массы тела [1, 11].

До конца неясной остается природа связи аутистических расстройств и патологии пищеварительного тракта у детей. Предполагается, что гастроинтестинальные заболевания не просто часто сочетаются с РАС, но в ряде случаев связаны с ними этиопатогенетически. Актуальность этой проблемы возрастает в связи с широким распространением элиминационных диет. Этот метод терапии при детском аутизме пока недостаточно изучен. В то же время опыт работы с пациентами, страдающими РАС, свидетельствует, что как минимум у трети детей с указанной патологией безглютеновая и/или безказеиновая диета приводит к заметным положительным изменениям в психическом состоянии [9, 13, 19].

Ряд симптомов, связанных с желудочно-кишечным трактом, такие как «внезапная раздражительность» и «агрессивность», обычно расцениваются не как гастроинтестинальные, а как поведенческие. Даже описанный как типичный внешний вид ребенка с детским аутизмом косвенно свидетельствует о вовлеченности пищеварительной системы в патологический процесс. По данным родительских опросов, у детей с аутизмом чаще, чем у их сибсов, выявляются такие симптомы, как хроническая диарея, изменение консистенции стула и запоры [12, 13, 22, 23].

### Диагностика РАС

Обследование ребенка первых 24 месяцев жизни, т.е. периода, когда выявление РАС может считаться своевременным в плане коррекции, в основном проводится педиатром. Сразу после рождения, а также раз в три месяца на первом году жизни и далее раз в полгода ребенка осматривает невролог. Согласно приказу МЗ РФ от 10.08.2017 г. № 514н «О проведении профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних», психиатр, в компетенцию которого входит диагностика РАС, осматривает ребенка в возрасте двух лет или позже. Ранее этого периода дети психофизиологическому обследованию не подлежат. В связи с этим именно педиатр должен заметить нарушения, свойственные РДА. Однако на практике этого не происходит, несмотря на то, что основные жалобы большинства родителей детей-аутистов практически точно соответствуют критериям РДА по МКБ-10 [8, 9].

Несвоевременная диагностика утяжеляет течение основного заболевания и увеличивает риск формирования коморбидных расстройств. В дальнейшем сопровождение ребенка с аутизмом требует серьезных материальных и социальных затрат. Раннее выявление таких расстройств дает возможность эффективного профессионального вмешательства, что помогает минимизировать аутистические проявления. Существует корреляция между возрастом начала терапии и тяжестью симптомов РДА и поведенческих нарушений во взрослом возрасте [10, 11].

Клинический опыт свидетельствует, что около 20 % детей с РДА, терапия которых была начата в 2–3 года, в школьном возрасте смогли заниматься по общеобразовательной и 60 % – по коррекционной программе. И только 25 % детей, которым РАС были диагностированы после 6 лет, посещали коррекционную школу с целью социальной адаптации. Большинство же пациентов, которым РАС диагностировались поздно, были вынуждены обучаться по индивидуальным программам. Аналогичная ситуация складывается во многих странах мира, где РДА в дошкольном возрасте диагностируется лишь в 50–60 % случаев [15, 16].

Диагноз РАС основан на группе симптомов, называемой «триадой Wing» [24–26]. К ней относятся: нарушение социального поведения, утрата коммуникативных способностей и повторяющееся (стереотипное) поведение. Рассматривать эти симптомы необходимо только в тесной взаимосвязи друг с другом. При РДА способность к коммуникации и установлению социальных связей нарушена. Дети специфически реагируют на любые попытки вступить с ними в контакт. В раннем возрасте такой ребенок часто производит впечатление глухого, так как не откликается на имя, не реагирует на различные звуки и присутствие близких, игнорирует других людей рядом с собой, не смотрит в глаза. Ранним симптомом РДА считается избегание зрительного контакта с матерью. У таких детей мало-выразительное, амимичное лицо, что часто обозначают как «зачарованность созерцанием». Дети не пользуются

указательными жестами для привлечения взрослого к совместному эмоциональному переживанию. Аутичный ребенок не способен адекватно воспринимать социальные сигналы окружающих. Дети с ранним аутизмом лишены эмпатии и других проявлений сопереживания, в связи с чем не могут адекватно оценивать собственное эмоциональное состояние, а также эмоции и чувства других людей [24, 27].

Аутичный ребенок, испытывая боль, реагирует на нее плачем, криком или мимикой, но не стремится за утешением к матери. Он не умеет обращаться с просьбой к другим членам семьи, предпочитая самостоятельно удовлетворять свои потребности. Коммуникативные нарушения при детском аутизме главным образом проявляются в нарушениях речевого развития. Как правило, такие дети начинают говорить намного позже сверстников, а впоследствии практически не используют речь для общения. Слова «мама» и «папа» они произносят автоматически, не применяя их целенаправленно, не пытаясь привлечь к себе внимание. Практически у всех детей с ранним аутизмом после появления первых слогов и слов в возрасте 11–15 месяцев наступает мутизм на период от шести месяцев до года, после чего у ребенка формируется «лепетная» речь или «птичий язык». К трем годам у части пациентов с РДА происходит усиление речевой активности, что выражается в повторении слов за окружающими – эхолалии. О себе ребенок, как правило, говорит во втором или третьем лице и никогда не употребляет местоимение «я». Высказывания детей-аутистов содержат отрывки из мультфильмов, песен, книг. Большинство таких пациентов в раннем возрасте вообще не использует речь. Вместо нее аутичный ребенок применяет вокализацию, похожую на «пение», «мычание» или «дельфиний визг» [24, 26].

Ведущим критерием РАС считается неспособность ребенка к полноценной и «ролевой» игровой деятельности в связи с отсутствием воображения, неспособностью понимания чувств и намерений других людей, сути игры. Поэтому аутичный ребенок раннего возраста не способен даже на имитативную игру. Такие дети предпочитают играть мелкими деталями, коллекционируют их, выстраивают игрушки в ряды или пирамидки, перекладывают их из одной емкости в другую. К специфическим поведенческим паттернам при аутизме относят увлеченность мелкими предметами. В некоторых случаях внимание ребенка привлекает не столько сам предмет, сколько отдельные его свойства (например, игрушки прямоугольной формы, при этом круглые игрушки отвергаются) [24].

Постоянство и «застреваемость» на определенных действиях относятся к самым частым симптомам, которые замечают родители (например, стереотип ходить в определенной одежде и обуви). Важным диагностическим критерием РДА считаются стереотипии, к которым относятся привычка длительно хлопать в ладоши или раскачиваться из стороны в сторону, хождение на носочках, игра с собственной тенью или перебирание

пальцев перед глазами, потрясывания кистями рук, «манежный бег» (по кругу) [18, 24].

Нарушение пищевого поведения – важный диагностический симптом, проявляющийся в стойком нежелании ребенка изменять привычным вкусовым ощущениям, в отказе пробовать новые продукты и придерживаться определенного режима питания. Если ребенка с раннего возраста кормили протертой пищей, то в дальнейшем он отказывается от других видов еды, часто предпочитая пищу одной консистенции, цвета, формы. В определенных случаях пищевой рацион может состоять исключительно из двух-трех продуктов, что в результате приводит к нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта (запорам) [19, 24].

На основании анализа поведения предположить диагноз РДА можно уже при достижении ребенком 1,5–2 лет, когда определяются признаки очевидной задержки психомоторного и речевого развития со специфическими паттернами или значительные нарушения в социальном взаимодействии, игре, поведении и пищевых пристрастиях. Однако вовремя (в возрасте до 24 месяцев) диагностировать РАС, основываясь только на клинических проявлениях невозможно [19, 24].

Помимо клинических в диагностике РДА можно пользоваться молекулярно-цитогенетическими технологиями. Диагностика методом серийной сравнительной геномной гибридизации была признана одной из наиболее эффективных среди молекулярно-цитогенетических технологий [2, 3, 9, 19]. Ее разрешение сравнимо с разрешением методов, основанных на флюоресцентной гибридизации *in situ*. Более того, серийная геномная гибридизация (молекулярное картирование) позволяет выделить целый ряд достаточно частых и ранее неизвестных микроделеционных синдромов (например, микроделеции в участках 16p11.2–p12.2 и 17q21.31). Помимо этого, вариации генома в виде делеций и дупликаций, определенных с помощью высокоразрешающей серийной геномной гибридизации, также достаточно часто обнаруживаются у детей, страдающих аутизмом [16, 20, 21].

Эпигенетическая гипотеза развития РАС, в частности «гипотеза материнского риска» позволяет предложить еще один метод диагностики. Суть его заключается в том, что матери детей-аутистов, сами не страдающие аутизмом, имеют различные отклонения в здоровье. Это и повышенная частота ревматоидного артрита, волчанки, диабета (т.е. аутоиммунных нарушений), и наличие определенных аллелей генов (порой даже не наследуемых ребенком) в различных локусах систем тканевой несовместимости (HLA DRB1 и C4B) и детоксикации ксенобиотиков (GSTP1). Сюда же причисляют перенесенные во время беременности заболевания, возбудители которых не преодолевают плацентарный барьер (непрямое действие, опосредованное воспалением). Совокупность этих и некоторых других факторов формирует так называемый «материнский риск» РДА и РАС через эффекты генотоксичности [10, 13].

На гипотезе материнского риска основан «метод комет» – исследование повреждений ДНК у ребенка и его матери. При подобном анализе уровень поврежденности ДНК в выборке детей с аутизмом оказывается значимо выше, чем в выборке здоровых детей, что можно объяснить генотоксичностью окислительного стресса. Однако на более сложные механизмы генотоксичности указывает то, что в исследовании у нестрадающих аутизмом матерей детей-аутистов уровень повреждений ДНК также значимо превышает таковой в выборке здоровых детей и соответствует уровню поврежденности ДНК в выборке детей с аутизмом. Несмотря на неоднозначность этого метода его можно использовать в случае подозрения на РАС в любом возрасте [18, 28].

При обследовании ребенка с аутизмом выделяют следующие этапы: скрининг, сбор анамнеза и клиническое исследование, выявление индивидуальных особенностей. Обследование у психиатра назначают в случае, если [24]:

- ♦ ребенок до 12 месяцев не гулит, не лепечет, у него отсутствует указательный жест;
  - ♦ до 16 месяцев он не произносит отдельные слова;
  - ♦ в возрасте 2 лет он не произносит коротких фраз, или если он очевидно теряет ранее приобретенные речевые и социальные навыки, независимо от возраста.
- Скрининг включает сбор информации о социально-коммуникативном развитии ребенка для выделения группы специфического риска. Для этого разработаны стандартизованные скрининговые инструментарии (не всегда валидизированные на территории РФ) [24, 28]:
- ♦ экспресс-оценка аутистических проявлений по плану ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule);
  - ♦ модифицированный скрининговый тест на аутизм для детей раннего возраста M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers);
  - ♦ социально-коммуникативный опросник SCQ1 (Social Communication Questionnaire) и для более подробного интервью – ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised), «золотой стандарт» диагностики РАС;
  - ♦ анкета для родителей по выявлению нарушений психического (психологического) развития, риска возникновения расстройств аутистического спектра у детей раннего возраста (до 2 лет).

Скрининг могут осуществлять педиатры, невропатологи, педагоги, психологи, средний медицинский персонал и родители. Американская ассоциация педиатров рекомендует проводить его в критические периоды онтогенеза (9, 18, 24 месяцев). В России скрининг считается целесообразным в возрасте 18 и 24 месяцев [24, 28].

Следующий этап диагностики и дифференциальной диагностики – сбор объективного анамнеза (медицинская документация, характеристики из дошкольных учреждений, коррекционных центров и школ, беседы с родственниками ребенка). Далее при наличии возможности собирается субъективный анамнез и обобщаются клинические факты [21, 24, 28].

Клиническое (психопатологическое) обследование проводится в процессе наблюдения за испытуемым. Выявляют критерии клинической картины РАС (приведенные ранее), а также оценивают следующие параметры [15, 24, 29]:

- ♦ сформированность ориентации в пространстве и времени;
- ♦ уровень речевого развития;
- ♦ особенности развития грубой и тонкой моторики;
- ♦ сформированность мыслительных операций (анализ, синтез, установление причинно-следственных связей);
- ♦ уровень знаний об окружающем мире, степень ориентации в вопросах общежития и окружающего пациента социума;
- ♦ индивидуальное социальное поведение, коммуникативные способности;
- ♦ особенности мотивационно-потребностной сферы ребенка;
- ♦ особенности памяти, внимания и работоспособности;
- ♦ особенности эмоциональных проявлений;
- ♦ психические расстройства, имеющиеся на момент исследования (особенно стереотипии в речи, моторике, поведении);
- ♦ когнитивные нарушения (познавательная активность, внимание, память, скорость протекания мыслительных процессов, интеллект и др.);
- ♦ глубина РАС;
- ♦ выраженность задержки психического развития, инфантилизм, интеллектуальный дефект;
- ♦ сопутствующие психические и психоневрологические расстройства.

Физикальное исследование (соматическое и неврологическое) проводится психиатром, педиатром, невропатологом и считается важной частью диагностики РАС. На этом этапе выявляют стигмы дизэмбриогенеза или так называемые малые аномалии развития (долихоцефалическая, брахицефалическая, скафоцефалическая и другие формы головы, короткая шея, крыловидные складки, микрогнатия, маленькая верхняя челюсть, недоразвитие нижней челюсти, незаращение неба и др.), а также следы различных повреждений (рубцов, шрамов, следов прикусов языка). Далее проводится объективный осмотр на предмет соматических заболеваний. Неврологическое исследование направлено на выявление расстройств функций черепно-мозговых нервов, рефлексов (безусловных, условных, патологических), экстрапирамидных и мозжечковых нарушений, нарушений чувствительности и расстройств вегетативной нервной системы [15, 24, 30].

В качестве основного инструментария при клиническом исследовании в международной практике используется количественная шкала оценки выраженности детского РАС (Childhood Autism Rating Scale – CARS), которая основана на непосредственном наблюдении за поведением ребенка в возрасте от 2

лет в 15 функциональных областях [19, 24]. Каждый из 15 параметров оценивается по четырехбалльной шкале, возможный итог варьирует от 15 до 60 баллов. Диапазон оценки от 15 до 29 баллов соответствует нормальному развитию, от 30 до 36 баллов – легкому/умеренному аутизму, от 37 до 60 баллов – тяжелому аутизму. В диапазоне тяжелых РАС в ряде случаев дополнительно выделяют крайне тяжелый аутизм – 42–60 баллов [31]. CARS служит дополнительным диагностическим инструментом и не может заменить клиническую оценку врача в алгоритме оказания медицинской помощи. Существует целый ряд других шкал, о которых будет сказано ниже. При своевременной ранней диагностике психотических форм РАС и начале терапии в первые 2–3 месяца течения болезни, удается остановить прогресс симптоматики и за счет онтогенеза компенсировать задержку в развитии пациента.

На следующем этапе психологом или педагогом проводится диагностика развития с определением индивидуальных особенностей ребенка, характеристикой его коммуникативных возможностей, познавательной деятельности, эмоционально-волевой сферы. Часто применяют комплекс методик РЕР (Psychoeducation Profile), предложенный американскими учеными в 1979 г. В настоящее время используется его третья редакция. Методики предназначены для оценки особенностей развития детей с аутистическими расстройствами, определяют сформированность психических функций, наличие когнитивных нарушений и выраженность патологических сенсорных признаков. Оцениваются психический возраст и уровень развития, степень зрелости семи когнитивных сфер и параметров психической деятельности ребенка (таких как подражания, восприятия, тонкой моторики, крупной моторики, зрительно-двигательной координации, когнитивных представлений, вербальной сферы). Также РЕР-3 позволяет оценить выраженность аутистических расстройств по пяти сферам: аффект, взаимоотношения, использование материала, сенсорные модели, особенности речи [17, 19, 24, 31].

Далее следует выявить индивидуально-психологические свойства ребенка. Для оценки интеллекта используют школы Векслера (оригинальный вариант WISC-IV, и его отечественные модификации для детей от 5 до 15 лет и 11 месяцев и для дошкольников от 4 до 6,5 года). Когнитивные функции изучают по запоминанию десяти слов (или пяти-семи в зависимости от возраста), анализируют парные ассоциации, тактильную и стереогностическую память. Для исследования внимания применяют шифровку, таблицы Шульце (в соответствующем возрасте). Мышление исследуют по малой предметной и геометрической классификациям, пересечению классов, включению подкласса в класс, конструированию объектов (используют кубики Кооса и др.). Зрительное восприятие изучают по фигурам Липера, по идентификации форм, перцептивному моделированию, разрезным предметным картинкам. Эмоции изучают с помощью графических проб, сюжетных картинок,

моделирующих житейские ситуации, распознавания мимической экспрессии основных эмоций человека, эмоционально выразительных движений, поз и жестов. Далее необходимо исследование высших психических функций с анализом сформированности регуляторных механизмов (программирования, регуляции и контроля) [17, 19, 24, 31].

Инструментальное обследование включает электроэнцефалографию, компьютерную томографию, ядерный магнитный резонанс, которые назначаются по показаниям. При электроэнцефалографии у больных РДА обнаруживается правостороннее преобладание спектральной мощности альфа-диапазона, как в покое, так и при когнитивной нагрузке. Спектральная мощность фонового гамма-ритма характеризуется более высокими значениями, чем в норме, а при когнитивной нагрузке спектральная мощность и средняя когерентность быстрых ритмов не изменяются [17, 24, 29].

Исследователями и практикующими специалистами рекомендуются следующие шкальные методики диагностики РАС [19, 24]:

- ♦ стандартизированная психодиагностическая методика «Гном», которую можно использовать у всех детей раннего возраста (от месяца до трех лет) для оценки психического развития. Методика позволяет оценить психическое развитие в соответствии с нормативными показателями по пяти сферам: сенсорика, моторика, эмоционально-волевая сфера, познавательная деятельность и поведение (биологическое и социальное). «Гном» позволяет вычислить интегративный коэффициент психического развития и квантифицировать результаты;
  - ♦ шкала клинической оценки детского аутизма – ШКОДА, которую применяют у детей в возрасте 6–12 лет для количественной характеристики аутистической симптоматики. Шкала основана на диагностических критериях рубрики F84 МКБ-10. Она позволяет выявить симптомы, характерные для РАС, и установить их выраженность. ШКОДА состоит из десяти субшкал, разделенных на четыре блока: 1 – нарушения социального взаимодействия, 2 – нарушения общения, 3 – наличие стереотипных моделей поведения, 4 – неспецифические дополнительные признаки. Интерпретация результатов осуществляется по итоговой интегративной оценке: до 16 баллов – признаки РАС отсутствуют; 16,5–20 баллов – слабая степень РАС; 20,5–24 балла – умеренная степень РАС; 24,5–28 баллов – сильная степень РАС; 28,5–40 баллов – тяжелая степень РАС. Психометрические исследования показали достаточно высокую надежность методики;
  - ♦ шкала общего клинического впечатления – CGI-S (Clinical Global Impression Scale). Шкала состоит из трех субшкал, отражающих тяжесть состояния и общую степень его улучшения по 7-балльной системе, и субшкалы индекса эффективности, который рассчитывается по совокупности одной из четырех степеней терапевтического эффекта (заметный, умеренный, минимальный, без изменений) и степени выраженности побочного эффекта препарата (отсутствует, незначительный, значительный, нивелирующий). Эту шкалу используют после клинической оценки состояния пациента по другим шкалам: сравнивают результаты оценки перед началом лечения и после завершения этапа или всего курса терапии;
  - ♦ шкала повседневного социального функционирования, адаптированная для возраста от 3 до 16 лет. При использовании данной шкалы измеряется степень затруднения в четырех основных областях функционирования: 1 – способность к обучению и усвоению речевых навыков; 2 – отношения с близкими и окружающими людьми; 3 – самообслуживание; 4 – возбуждение и агрессивное поведение. Уровень нарушения функционирования оценивается по степени выраженности затруднений, испытываемых больным на протяжении последних семи дней. На основании проведенной оценки выбирают интервал, соответствующий уровню социального функционирования (в баллах). Адаптация данной шкалы для пациентов детского возраста представляет собой запатентованную разработку Научного центра психического здоровья [17], основанную на «Шкале повседневного социального функционирования» P.L. Morosini;
  - ♦ шкала выраженности кататонических расстройств Буша–Френсиса (Bush Francis Catalonia Rating Scale – BFCRS) – стандартизированный инструмент из 23 пунктов, предназначенный для диагностики и оценки тяжести состояния. Серийные оценки кататонии полезны для детализации изменений с течением времени, в отдельных случаях для анализа изменений в процессе лечения и при контролируемых исследованиях.
- Вышеуказанные шкалы используются у детей дошкольного и школьного возраста, когда основные черты РАС, как правило, уже сформированы. Для диагностики в более раннем возрасте шкалы не разработаны, предлагаются лишь следующие методики:
- ♦ отечественная методика Л.Т. Журбы (1981), которая позволяет оценить нервно-психическое развитие детей раннего возраста от периода новорожденности до 12 месяцев [32]. Преимущество этой методики заключается в том, что она понятна для российских педиатров. Однако результаты, полученные с ее помощью, трудно использовать в международных публикациях;
  - ♦ шкала Бейли (Bayley Scales of Infant Development, 3<sup>rd</sup> ed.), широко распространенная за рубежом, предназначена для оценки нервно-психического развития детей в возрасте от одного до 42 месяцев. С помощью пяти разделов этой шкалы определяют уровень когнитивного, речевого (экспрессивная и импрессивная речь) и моторного (крупная и мелкая моторика) развития. Данную методику широко применяют как для обследования детей раннего возраста, развивающихся согласно нормативам, так и для тех, кто имеет те или иные ограничения физических возможностей [33];

♦ eye tracking (регистрация движений глаз с применением инструментальных систем) – метод отслеживания направления, продолжительности фиксации и других параметров взгляда ребенка. Ввиду своей неинвазивности, простоты применения и математической обработки, а также однозначности трактовки айтрекинг относят к наиболее широко используемым в настоящее время инструментам для изучения когнитивных процессов у младенцев [34].

#### Заключение

Конечной целью исследования на аутизм должен стать диагноз в соответствии с МКБ-10, поставленный в наиболее раннем возрасте. Это определяет прогноз заболевания и адекватную социализацию ребенка.

Большинство способов диагностики РАС основано на поведенческих методиках, которые можно использовать только по достижении ребенком возраста 1,5 года, в котором большинство лечебных и коррекционных мероприятий уже малоэффективно. Информативными способами своевременной диагностики РАС могут служить методики диагностики ранних нарушений психомоторного развития (шкала Журбы, шкала Бейли, айтрекинг). Также важную роль может иметь внешний осмотр ребенка и выявление сопутствующей соматической патологии (стигмы дизэмбриогенеза, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, судорожный синдром). Однако главная роль в диагностике здесь принадлежит выявлению генетических аномалий. В этом процессе решающее значение имеет медико-генетическая экспертиза. Особое внимание необходимо уделять разработке скрининговых методик, которые можно было бы внедрить в педиатрическую практику, в том числе для пренатальной диагностики.

Раннюю диагностику нарушений аутистического спектра необходимо осуществлять до 18-го месяца жизни ребенка, что, несмотря на трудности, позволит назначить своевременное лечение. Следуя принятым в России регламентам оказания педиатрической помощи, раннюю скрининговую диагностику необходимо проводить врачу-педиатру. Именно он может вовремя обратить внимание на психоневрологическую симптоматику, свойственную РАС. Для этого следует разработать соответствующие протоколы обследования и включить диагностику этих расстройств в обязанности педиатрической службы. Формирование компетенций по ранней диагностике РАС необходимо внедрить на уровне специализитета по педиатрии.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

1. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943. URL: [http://www.neurodiversity.com/library\\_kanner\\_1943.pdf](http://www.neurodiversity.com/library_kanner_1943.pdf) (Accessed: 11 August 2020).
2. Asperger H. "Die Autistischen Psychopathen" im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1944. URL: [http://www.autismus-biberach.com/Asperger\\_Hans\\_-\\_Autistischen\\_Psychopathen.pdf](http://www.autismus-biberach.com/Asperger_Hans_-_Autistischen_Psychopathen.pdf) (Accessed: 11 August 2020).
3. Мальтинская Н.А. История развития учения об аутизме. *Концепт*. 2017;S11:53–61. [Maltinskaya NA. The history of the development of the doctrine of autism. *Koncept*. 2017;S11:53–61 (In Russ).] URL: <http://e-koncept.ru/2017/470137.htm> (Accessed: 17 July 2020).
4. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Эпидемиология аутизма: современный взгляд на проблему. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2014;24(3):96–101. [Filippova NV, Barylnik YuB. The epidemiology of autism: a modern perspective on the problem. *Journal of Social and Clinical Psychiatry*. 2014;24(3):96–101 (In Russ).]
5. Дюсова С.Г., Кайбалиева Г.Х., Шевцова О.С. Особенности психического развития при раннем детском аутизме: специфические нарушения восприятия, речи, мышления, страхи. В *мире научных открытий: сб. науч. тр.* Таганрог, 2015:28–31. [Dyusova SG, Kaibalieva GK, Shevtsova OS. Features of mental development in early childhood autism: specific disorders of perception, speech, thinking, fears. *In the world of scientific discoveries. Collection of scientific works*. Taganrog; 2015:28–31 (In Russ).]
6. Чигринцев А.Н. Понятие, признаки раннего детского аутизма и стратегии поддержки детей с ранним детским аутизмом. *Ломоносовские чтения на Алтае: фундаментальные проблемы науки и образования*. Барнаул, 2015:2248–9. [Chigrincev AN. Concept, signs of early childhood autism and support strategies for children with early childhood autism. *Lomonosov Readings in Altai: Fundamental Problems of Science and Education*. Barnaul; 2015:2248–9 (In Russ).]
7. Резников М.К., Припутневич Д.Н. Использование рисперидона при детском аутизме. *Научно-медицинский вестник центрального Черноземья*. 2010;41:52–4. [Reznikov MK, Pryputnevich DN. Use of Risperidone in childhood autism. *Scientific Medical Bulletin of the Central Chernozem Region*. 2010;41:52–4 (In Russ).]
8. Нейсон Б. О ключевых проблемах аутизма. Сенсорные аспекты аутизма. *Аутизм и нарушения развития*. 2016;14(3):42–8. [Neison B. On the key issues of autism. Sensory aspects of autism. *Autism and developmental disabilities*. 2016;14(3):42–8 (In Russ).]
9. Фесенко Ю.А., Шигашов Д.Ю. Ранний детский аутизм: медико-социальная проблема. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2013. [Fesenko YuA, Shigashov DY. Early childhood autism: medical and social problem. *Health is the basis of human potential. Problems and solutions*. 2013 (In Russ).] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ranniy-detskiy-autizm-mediko-soialnaya-problema> (Accessed: 9 July 2020).
10. Альбицкая Ж.В. Ранний детский аутизм – проблемы и трудности первичной диагностики при междисциплинарном взаимодействии. *Медицинский альманах*. 2016;2:108–11. [Albitskaya ZhV. Early childhood autism – problems and difficulties of initial diagnosis in interdisciplinary interaction. *Medical Almanac*. 2016;2:108–11 (In Russ).]
11. Богдашина О.Б. Синестезия при аутизме. *Аутизм и нарушения развития*. 2016;14(3):21–31. [Bogdashina OB. Synesthesia in autism. *Autism and Developmental Disabilities*. 2016;14(3):21–31 (In Russ).]
12. Каюмова Л.Н., Сами Б., Брускин С.А., Гараян Л.Г., Кочергин Н.Г., Олисова О.Ю. Современные представления об эпигенетических механизмах формирования atopического дерматита. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014;4:42–50. [Kayumova LN, Sami B., Bruskin SA, Garayan LG, Kochergin NG, Olisova OYu. Modern ideas about the epigenetic mechanisms of the formation of atopic dermatitis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;4:42–50 (In Russ).]
13. Павлова Т.А., Гречаный С.В. Гастроинтестинальные симптомы и роль диетологического лечения при детском

- аутизме. *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2017;17(2):180–1. [Pavlova TA, Grechany SV. Gastrointestinal symptoms and the role of nutritional management in childhood autism. *Mental Health Issues for Children and Adolescents*. 2017;17(2):180–1 (In Russ).]
14. Levisohn P.M. The autism-epilepsy connection. *Epilepsia*. 2007;48(9):33–5.
  15. *Расстройства аутистического спектра в детском возрасте: диагностика, терапия, профилактика, реабилитация*. Клинические рекомендации. М.: Российское общество психиатров, 2020. [*Childhood autism spectrum disorders: Diagnosis, therapy, prevention, rehabilitation*. Clinical guidelines. Moscow: Russian Society of Psychiatrists; 2020 (In Russ).]
  16. Радзивил М. Г. Структура задержки психического развития при процессуальном детском аутизме. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2006;1:10–20. [Radzivil MG. Structure of mental retardation in progressive child autism. *Social and Clinical Psychiatry*. 2006; 1:10–20 (In Russ).]
  17. Казари К. Современное состояние поведенческих вмешательств при аутизме и нарушениях развития. *Аутизм и нарушения развития*. 2016;14(4):68–76. [Kazari K. Current state of behavioral interventions for autism and developmental disabilities. *Autism and Developmental Disabilities*. 2016;14(4):68–76 (In Russ).]
  18. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Куринная О.С., Зеленова М.А., Демидова И.А., Юров И.Ю. Геномные аномалии при аутизме: поиск биомаркеров с помощью молекулярно-цитогенетических технологий. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;2. [Vorsanova SG, Yurov YB, Kurinnaya OS, Zelenova MA, Demidova IA, Yurov IYu. Genomic abnormalities in autism: The search for biomarkers using molecular cytogenetic technologies. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;2 (In Russ).] URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24356> (Accessed: 9 July, 2020).
  19. Шапошникова А.Ф. Скрининговая диагностика и динамический контроль детей с заболеваниями аутистического спектра с использованием рейтинговой шкалы для оценки детского аутизма. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2012;22(2):63–8. [Shaposhnikova AF. Screening diagnostics and dynamic control of children with autism spectrum diseases using a rating scale for assessing children's autism. *Social and Clinical Psychiatry*. 2012;22(2):63–8 (In Russ).]
  20. Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Кравец В.С., Соловьев И.В., Юров И.Ю. Мозаичная анеуплоидия в клетках головного мозга при шизофрении, аутизме и идиопатической форме умственной отсталости. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;4:205. [Yurov YuB, Vorsanova SG, Demidova IA, Kravets VS, Soloviev IV, Yurov IYu. Mosaic aneuploidy in brain cells in schizophrenia, autism and idiopathic mental retardation. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;4:205. (In Russ).]
  21. Бардышевская М. К. Нарушения развития аффективно-поведенческих комплексов при аутизме: определение возможностей их восстановления. *Известия Уральского федерального университета*. 2016;1:102–13. [Bardyshevskaya MK. Developmental disorders of affective-behavioral complexes in autism: determining the possibilities of their recovery. *Bulletin of the Ural Federal University*. 2016;1:102–13 (In Russ).]
  22. Петров А.М., Касимов М.Р., Зефиоров А.Л. Холестерин в патогенезе болезней Альцгеймера, Паркинсона и аутизме: связь с синаптической дисфункцией. *Acta Naturae*. 2017;9(1):27–39. [Petrov AM, Kasimov MR, Zefirov AL. Cholesterol in the pathogenesis of Alzheimer's, Parkinson's and autism: A link with synaptic dysfunction. *Acta Naturae*. 2017;9(1):27–39 (In Russ).]
  23. Симашкова Н.В., Ключник Т.П., Якупова Л.П., Коваль-Зайцев А.А., Лобачева М.В. Мультидисциплинарная кли-  
нико-биологическая характеристика гиперкинетических расстройств при детском аутизме. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;2:78–83. [Simashkova NV, Klyushnik TP, Yakupova LP, Koval-Zaitsev AA, Lobacheva MV. Multidisciplinary clinical and biological characteristics of hyperkinetic disorders in childhood autism. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;2:78–83 (In Russ).]
  24. Симашкова Н.В., Макушкин Е.В. *Расстройства аутистического спектра: диагностика, лечение, наблюдение*. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015. [Simashkova NV, Makushkin EV. *Autism spectrum disorders: Diagnosis, treatment, observation*. Clinical guidelines (treatment protocol). Moscow; 2015 (In Russ).] URL: [https://psychiatr.ru/download/2100?view=1&name=Симашкова\\_Макушкин\\_клинические\\_рекомендации\\_ПАС.pdf](https://psychiatr.ru/download/2100?view=1&name=Симашкова_Макушкин_клинические_рекомендации_ПАС.pdf) (Accessed: 9 July 2020).
  25. Wing L, Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8(3):151–61.
  26. Wing L, Potter D. National Autistic Society. Notes on the prevalence of autism spectrum disorders; 1999. *Retrieved*. 2007;12–10.
  27. Богдашина О.Б. Роль различий сенсорного восприятия в аутизме: краткий обзор научных исследований прошлых лет и современности. *Вестник КГПУ им. В.П. Астафьева*. 2013;4:14–22. [Bogdashina OB. The role of sensory differences in autism: A brief review of past and present scientific research. *Bulletin of the KSPU them. V.P. Astafiev*. 2013;4:14–22 (In Russ).]
  28. Пороховник Л.Н., Костюк С.В., Ершова Е.С., Стукалов С.М., Вейко Н.Н., Коровина Н.Ю. и др. Материнский эффект при детском аутизме: повышенный уровень повреждений ДНК у пациентов и их матерей. *Биомедицинская химия*. 2016;62(4):466–70. [Porokhovnik LN, Kostyuk SV, Ershova ES, Stukalov SM, Veiko NN, Korovina NYu, et al. Maternal effect in childhood autism: Increased levels of DNA damage in patients and their mothers. *Biomedical Chemistry*. 2016;62(4):466–70 (In Russ).]
  29. Луцкекина Е. А., Подрезная Е. Д., Луцкекин В. С., Стрелец В.Б. Сравнительное исследование ЭЭГ в норме и при раннем детском аутизме. *Журнал высшей нервной деятельности*. 2010;60(6):657–66. [Lushchekina EA, Podreznaya ED, Lushchekin VS, Strelets VB. Comparative study of EEG in health and early childhood autism. *Journal of Higher Nervous Activity*. 2010;60(6):657–66 (In Russ).]
  30. Клинков В.Н., Соико В.В. Гендерные различия при детском аутизме. *Таврический журнал психиатрии*. 2015;19(4):9–14. [Klinkov VN, Soiko VV. Gender differences in childhood autism. *Tavrishesky Journal of Psychiatry*. 2015;19(4):9–14 (In Russ).]
  31. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord*. 1980;10(1):91–103.
  32. Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. *Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни*. М.: Медицина, 1981. [Zhurba LT, Mastjukova EM. *Violation of psychomotor development in children of the first year of life*. Moscow: Medicine; 1981 (In Russ).]
  33. Бакушкина Н.И., Киселев С.Ю., Львова О.А., Сулейманова Е.В., Туктарева И.В. Использование шкал Бейли (Bayley-III) для оценки нейрокогнитивного развития детей в норме и при патологии. *Теоретическая и экспериментальная психология*. 2018;11(1):85–94. [Bakushkina NI, Kiselev SYu, Lvova OA, Suleimanova EV, Tuktareva IV. Using the Bayley-III scales to assess the neurocognitive development of children in health and disease. *Theoretical and Experimental Psychology*. 2018;11(1):85–94 (In Russ).]
  34. *Айтрекинг в психологической науке и практике*. Под ред. В.А. Барабанщикова. М.: Когито-Центр, 2015. [Barabanshchikov VA, ed. *Eye tracking in psychological science and practice*. Moscow: Kogito-Center; 2015 (In Russ).]

УДК 616.329-002-06:616.33-008.1:612.017.1:575.174.015.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-44-48

## Роль полиморфизма генов интерлейкина-1 $\beta$ и антагониста рецептора интерлейкина-1, инфекции *Helicobacter pylori* и состояния слизистой оболочки желудка в развитии и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

А.А. Жилина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Механизмы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ее осложнений рассматриваются в том числе на тканевом и клеточном уровнях, поэтому изучение полиморфизма генов интерлейкинов (ИЛ) при данной патологии становится актуальным. Генотипы ИЛ-1 $\beta$ -511Т/Т, ИЛ-1 $\beta$ 31С/С и ИЛ-1RN2/2 (антагониста рецептора ИЛ-1) ассоциируются с высоким риском осложненного течения ГЭРБ. При исследовании полиморфизма генов провоспалительных цитокинов у пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом и изменениями слизистой оболочки желудка, установлено, что генотип ИЛ-1 $\beta$ -511Т/Т ассоциирован с более высоким локальным уровнем ИЛ-1 $\beta$ . При этом уровень ИЛ-1 $\beta$  был ниже у больных с эрозивным эзофагитом. Установлено, что генотип ИЛ-1RN2/2 и гаплотип ИЛ-1RN\*2 / ИЛ-1В-31\*Т связаны с повышенным риском рака желудка у *Helicobacter pylori*-позитивных больных. У пациентов с ГЭРБ генотип ИЛ-1 $\beta$ -511Т/Т и гаплотип ИЛ-1 $\beta$ -511Т/Т / ИЛ-1RN1/1 ассоциированы с низким риском рака пищевода. Таким образом, аллель ИЛ-1RN\*2 и генотип ИЛ-1RN2/2 могут считаться независимыми предикторами прогрессирования ГЭРБ. Работы в этом направлении должны быть продолжены не только с учетом изменений слизистой оболочки желудка, наличия хеликобактериоза, но и характера пищеводного рефлюктата.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальный рефлюкс, полиморфизм генов, интерлейкины, *Helicobacter pylori*, рак пищевода

Поступила в редакцию 26.06.2020 г. Принята к печати 28.09.2020 г.

**Для цитирования:** Жилина А.А., Ларева Н.В., Лузина Е.В. Роль полиморфизма генов интерлейкина-1 $\beta$  и антагониста рецептора интерлейкина-1, инфекции *Helicobacter pylori* и состояния слизистой оболочки желудка в развитии и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:44–8. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-44-48

**Для корреспонденции:** Жилина Альбина Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФПК и ППС ЧГМА (672000, г. Чита, ул. Балябина, 14/411), ORCID: 0000-0002-4405-2975; e-mail: albina1228@yandex.ru

## The role of interleukin 1 $\beta$ and interleukin 1 receptor antagonist polymorphism genes, *Helicobacter pylori* infection and the state of the gastric mucosa in the development and progression of gastroesophageal reflux disease

A.A. Zhilina, N.V. Lareva, E.V. Luzina

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

**Summary:** The mechanisms of the gastroesophageal reflux disease (GERD) development and its complications are analyzed on the tissue and cell levels. That's why studying polymorphism of interleukin (IL) genes is important. Genotypes IL1 $\beta$ -511T/T, IL1 $\beta$ 31C/C and IL1RN2/2 (receptor antagonist IL1) associate with high risk of complicated course of GERD disease. Researching genes polymorphism of the pro-inflammatory cytokines of the patients having gastroesophageal reflux disease and changes in gastric mucosa it was determined that genotype IL1 $\beta$ -511T/T is associated with the deeper local level of IL1 $\beta$ . Meanwhile the patients having erosive esophagitis had lower level of IL1 $\beta$ . It was determined that genotype IL1RN2/2 and haplotype IL1RN\*2 / IL1B-31\*Т are connected with the high risk of esophagus cancer of patients having *Helicobacter pylori*. Genotype IL1 $\beta$ -511T/T and haplotype IL1 $\beta$ -511T/T / IL1RN1/1 of the patients having GERD are associated with the low risk of the esophagus cancer. So, the allele IL1RN\*2 and genotype IL1RN2/2 can combine by independent predictors of GERD progression. The study of this field should be continued taking into account not only changes in gastric mucosa, presence of helicobacteriosis, but also the nature of gastroesophageal reflux.

**Keywords:** gastroesophageal reflux, gene polymorphism, interleukin, *Helicobacter pylori*, esophagus cancer

Received: 26 June 2020; Accepted: 28 September 2020

**For citation:** Zhilina AA, Lareva NV, Luzina EV. The role of interleukin 1 $\beta$  and interleukin 1 receptor antagonist polymorphism genes, *Helicobacter pylori* infection and the state of the gastric mucosa in the development and progression of gastroesophageal reflux disease. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:44–8. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-44-48

**Corresponding author:** Albina A. Zhilina, MD, PhD, associate professor, Chita State Medical Academy (14/411 Balabina St., Chita, 672000, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-4405-2975; e-mail: albina1228@yandex.ru

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одно из наиболее распространенных в популяции заболеваний: ее клинические и эндоскопические признаки обнаруживаются у 8–25% населения в зависимости от страны, расы и пола. В Российской Федерации распространенность ГЭРБ достигает 11–15%. Эта болезнь редко приводит к смерти, однако она ассоциирована с высокой заболеваемостью и серьезными осложнениями, такими как изъязвление и пептическая стриктура пищевода, пищевод Барретта, что позволяет рассматривать ГЭРБ в качестве одного из ведущих факторов риска аденокарциномы этого отдела пищеварительного тракта [1]. Рак пищевода стоит на шестом месте среди причин онкологической смертности во всем мире и представляет собой агрессивный тип опухоли [2].

В последние годы механизмы развития ГЭРБ и ее осложнений рассматриваются на тканевом и клеточном уровнях. При изучении повреждений слизистой оболочки пищевода учитывается характер воспаления, реализуемого через широкий спектр биологических медиаторов, включающий в себя вазоактивные амины и пептиды, компоненты комплемента, протеолитические ферменты, цитокины и факторы роста, продуцируемые как клетками иммунной системы (макрофагами, нейтрофилами, Т-лимфоцитами), так и неиммунными эпителиальными и мезенхимальными клетками [1].

При неэрозивной ГЭРБ изменения слизистой оболочки пищевода не выявляются, но тем не менее это заболевание снижает качество жизни пациентов. В патогенезе неэрозивных изменений слизистой оболочки предполагается участие цитокинов и хемокинов. Роль провоспалительных цитокинов здесь была продемонстрирована Н. Isomoto et al. [3], которые изучали взаимосвязь между содержанием провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) в слизистой оболочке пищевода и частотой симптомов рефлюкса. Между уровнями ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$  и рецидивами заболевания авторами была выявлена сильная положительная связь, а с такими факторами как пол, возраст, индекс массы тела, курение, алкоголь, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и хеликобактериоз подобной зависимости не обнаружено.

ГЭРБ – это состояние, связанное не только с эзофагитом, но и моторными нарушениями. Данные последних исследований свидетельствуют о том, что провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, могут быть причастны к нарушениям сократимости пищевода [4]. Таким образом, цитокины могут быть связаны и с двигательными нарушениями, и с воспалением слизистой оболочки пищевода. В связи с этим изучение полиморфизмов генов ИЛ, которые считаются предикторами неблагоприятного течения многих воспалительных заболеваний, в том числе опухолевых трансформаций, у пациентов с патологией пищевода и желудка остается крайне

актуальным. Было обнаружено, что генотип ИЛ-1 $\beta$ -511Т/Т, ИЛ-1 $\beta$ -31С/С и ИЛ-1RN2/2 (антагониста рецептора ИЛ-1) ассоциируется с высоким риском осложненного течения ГЭРБ.

Первый доклад, посвященный изучению данных полиморфизмов у пациентов с жалобами на изжогу и регургитацию, имеющих эндоскопические признаки ГЭРБ и положительный тест на хеликобактериоз, был представлен в 2003 г. О.Р. Koivurova et al. [5]. Установлено, что генотип ИЛ-1RN2/2 более распространен при эзофагите у *Helicobacter pylori*-отрицательных пациентов, чем в контроле и среди лиц с симптомами рефлюкса без эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода (27 и с 9%, соответственно). Генотип ИЛ-1 $\beta$ -511Т/Т несколько чаще регистрировался у лиц с эзофагитом, не имевших *H. pylori*, но разница по этому показателю статистически значимо не отличалась от контроля. В то же время комбинированный генотип ИЛ-1RN2/2 / ИЛ-1 $\beta$ -511Т/Т чаще встречался у пациентов с эзофагитом, чем в контроле и у лиц без эзофагита (23 и 6%, соответственно).

Изучение перечисленных полиморфизмов при рефлюкс-эзофагите у пациентов, инфицированных *H. pylori*, показало обратные результаты. В работе японских авторов, проведенной на материале 320 наблюдений, было определено, что рефлюкс-эзофагит и симптомы ГЭРБ, чаще имели *H. pylori*-отрицательные пациенты. У больных с положительным уреазным дыхательным тестом чаще встречалась атрофия слизистой оболочки тела желудка. Инфицированные *H. pylori* люди по воспалительному аллелю ИЛ-1 $\beta$ -511\*Т имели низкий риск рефлюкс-эзофагита (отношение шансов – 0,06,  $p=0,01$ ) и симптомов ГЭРБ (отношение шансов – 0,1,  $p=0,04$ ) по сравнению с гомозиготами по аллелю ИЛ-1 $\beta$ -511\*С. Сделаны выводы о том, что провоспалительный генотип ИЛ-1 $\beta$  связан с повышенным риском атрофии слизистой оболочки желудка и низким риском ГЭРБ [6]. Аналогичные данные получены турецкими исследователями, которые показали, что генотип ИЛ-1 $\beta$ -511Т/Т чаще встречается у здоровых, чем у лиц, имеющих рефлюкс-эзофагит [7].

Учеными из Индии, проводившими исследование полиморфизма генов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-1R на 144 пациентах с ГЭРБ и 368 потенциально здоровых лицах, также выявлена позитивная роль генотипа ИЛ-1 $\beta$ -511Т/Т. Генотипы ИЛ-1RN 1/2 и 2/2 были ассоциированы с более выраженными проявлениями заболевания. У пациентов с комбинированным гаплотипом ИЛ-1 / ИЛ-1R-511\*Т / ИЛ-1RN\*1 отмечалось наиболее благоприятное течение заболевания [8]. Исследование полиморфизма ИЛ-1 $\beta$ -31С/Т, проведенное в Бразилии на 98 больных ГЭРБ и на 285 контрольных наблюдениях, показало, что генотип ИЛ-1 $\beta$ -31С/С у пациентов без *H. pylori* имел отрицательную связь с ГЭРБ, а аллель ИЛ-1RN\*2 с ней ассоциировалась [9].

Заболевания пищевода зачастую протекают в сочетании с изменениями в слизистой оболочке желудка.

Авторами из Кореи были выдвинуты предположения о том, что за счет синтеза ИЛ-1 слизистой оболочкой желудка происходит изменение выработки соляной кислоты с уменьшением возможности развития ГЭРБ. Была изучена взаимосвязь между уровнем ИЛ-1 в слизистой оболочке желудка и генотипами ИЛ-1 $\beta$ -511, между секрецией ИЛ-1RN и различными клиническими вариантами ГЭРБ. Получены значимые различия по полу, индексу массы тела и наличию хеликобактериоза у пациентов с эрозивным эзофагитом. В то же время лица с генотипом ИЛ-1 $\beta$ -511Т/Т имели более высокий уровень ИЛ-1 $\beta$  в слизистой оболочке желудка, чем лица с генотипом ИЛ-1 $\beta$ -511С/С: 112,4 $\pm$ 14,3 и 59,5 $\pm$ 11,6 пк/мг, соответственно ( $p=0,011$ ). При этом уровень ИЛ-1 $\beta$  у больных эрозивным эзофагитом был ниже, чем в контроле и у лиц с минимальными изменениями слизистой оболочки пищевода и неэрозивной ГЭРБ: 52,0 $\pm$ 9,9, 107,8 $\pm$ 12,6, 103,1 $\pm$ 13,5 и 83,8 $\pm$ 0,079 пг/мг, соответственно ( $p<0,05$ ) [10].

В доказательство общности патогенетической роли полиморфизма генов ИЛ-1 $\beta$  и антагониста рецептора ИЛ-1 у пациентов с заболеваниями пищевода и желудка рядом авторов выявлена зависимость генетических изменений с развитием ряда патологических процессов, в том числе аденокарциномы желудка. Была обнаружена сильная связь между носительством генотипа ИЛ-1 $\beta$ +3954Т и мультиатрофическим гастритом. Положительная, но слабая связь выявлена между носительством аллеля ИЛ-1RN2 и мультифокальной атрофией [11]. Исследование, проведенное в Германии на 278 пациентах, подтвердило ранее полученные данные о том, что генотипы ИЛ-1 $\beta$ -511С/Т, ИЛ-1 $\beta$ -31С/Т и ИЛ-1RN1/2 не связаны с повышенным риском атрофического гастрита и не могут быть использованы как прогностические факторы [12].

В исследовании из Калифорнии в 2005 г. на пациентах с *H. pylori*-инфекцией, положительной по CagA-токсину (166 человек с аденокарциномой желудка и 536 – контроль), было показано, что, как аллель ИЛ-1RN2, так и CagA-положительный профиль, можно считать независимыми факторами риска некардиального рака желудка [13]. Позже данное исследование было продолжено и расширено: в него вошли 248 человек с аденокарциномой желудка и 770 человек группы контроля. Было установлено, что генотип ИЛ-1RN2/2 связан с повышенным риском некардиального рака желудка у *H. pylori*-положительных лиц [14]. Повышенный риск рака желудка у носителей аллеля ИЛ-1RN\*2 также был подтвержден итальянскими специалистами, кроме того, они установили значимую связь этого состояния с носительством аллеля ИЛ-1 $\beta$ -31\*Т. Анализ гаплотипов показал повышение риска рака желудка при сочетании аллелей ИЛ-1RN\*2 и ИЛ-1 $\beta$ -31\*Т [15]. Однако в другом исследовании из Италии было установлено, что в южной популяции (город Сан-Джовани-Ротондо) гаплотип ИЛ-1 $\beta$ -31\*С / ИЛ-1RN\*2 выполняет защитную роль

при раке желудка, и не было получено различий в частотах генотипа и аллелей в локусах ИЛ-1 $\beta$ -511С/Т, ИЛ-1RN1/2 и фактора некроза опухоли-альфа [15, 16]. Противоположные данные были зафиксированы в Таиланде и Мексике: показана значимая связь между риском аденокарциномы желудка и носительством аллеля ИЛ-1 $\beta$ -31\*С [17, 18].

В ряде работ, посвященных взаимосвязи между полиморфизмом генов ИЛ-1 и антагониста рецептора ИЛ-1 у хеликобактер-инфицированных пациентов, не было установлено различий между здоровыми и больными раком желудка [19, 20]. Однако в мета-анализе, включившем 18 исследований ИЛ-1 $\beta$ -511, 21 исследование ИЛ-1 $\beta$ -31, 10 исследований ИЛ-1 $\beta$ -3954 и 20 исследований ИЛ-1RN было показано, что носительство аллелей ИЛ-1 $\beta$ -511\*Т и ИЛ-1RN\*2 связано с повышенным риском рака желудка и еще более – аденокарциномы некардиального типа. Ведущую роль данные аллели играли среди европеоидов, а не азиатов [21]. В более поздней работе из Казахстана, где изучалась взаимосвязь полиморфизма генов провоспалительных цитокинов и рака желудка у *H. pylori*-положительных пациентов, установлено, что гаплотип ИЛ-1 $\beta$ -511\*Т / ИЛ-1 $\beta$ -31\*С / ИЛ-1RN\*2 и хеликобактериоз можно считать независимыми факторами, увеличивающими риск гастрита и аденокарциномы желудка [22].

В настоящее время становится понятным, что полиморфизмы генов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-1RN играют важную роль в патологии пищевода и желудка. Можно предположить, что они могут участвовать не только в развитии ГЭРБ, но и иметь более широкое значение, как факторы, способствующие прогрессированию воспаления и формированию метаплазии, как в желудке, так и в пищеводе, однако до сегодняшнего дня работы в этом направлении демонстрировали противоречивые результаты. Так, учеными из Тайваня было показано, что генотипы ИЛ-1 $\beta$ -511Т/Т и аллель ИЛ-1-31С связаны с повышенным риском рефлюкс-эзофагита, при этом не выявлено никакой зависимости с инфекцией *H. pylori* [23]. В чешском исследовании, проведенном на 333 пациентах с ГЭРБ (165 человек – контроль), установлено, что гаплотипы ИЛ-1 могут быть ассоциированы с рефлюкс-эзофагитом и пищеводом Барретта [24]. Однако в мета-анализе, направленном на выявление связи между полиморфизмом ИЛ-1 $\beta$ -511(С/Т) и риском ГЭРБ, основанном на восьми исследованиях со 1119 пациентами с гастроэзофагеальным рефлюксом, не выявлено определенных ассоциаций между изученными аллелями и генотипами и предрасположенностью к ГЭРБ [25]. В то же время в работах, посвященных изучению цитокинового профиля у лиц с пищеводом Барретта и аденокарциномой, была показана роль Т-хелперов в инициации эзофагита. При развитии аденокарциномы пищевода в сыворотке крови значительно возрастает содержание, как про-, так

и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-гамма, ИЛ-2 и ИЛ-10) [26]. Известно, что системное воспаление связано с неблагоприятным прогнозом при злокачественных новообразованиях. Так, у пациентов с раком пищевода на фоне повышения в опухолевой ткани концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли-альфа) в сыворотке крови отмечается возрастание уровня С-реактивного белка. При этом избыточная экспрессия опухолевой тканью ИЛ-1 $\beta$  считается потенциально независимым фактором, влияющим на системное воспаление, которое в свою очередь связано с уменьшением выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями [27]. Можно предположить, что полиморфизм гена ИЛ-1 способен быть самостоятельным фактором риска неблагоприятного течения ГЭРБ, в том числе с развитием рака пищевода. Например, в работе японских ученых показано, что аллель ИЛ-1 $\beta$ -511\*Т и генотип ИЛ-1 $\beta$ -511Т/Т значительно чаще встречаются при рефлюкс-эзофагите и у пациентов с раком желудка [28]. В то же время в Индии при изучении полиморфизма ИЛ-1 $\beta$ -511 и ИЛ-1RN при раке пищевода установлено, что генотип ИЛ-1 $\beta$ -511Т/Т и гаплотип ИЛ-1 $\beta$ -511Т/Т / ИЛ-1RN1/1 ассоциированы с низким риском рака пищевода [29].

#### Выводы

Вероятно, что аллель ИЛ-1RN\*2 и генотип ИЛ-1RN2/2 можно причислить к независимым факторам риска прогрессирования ГЭРБ, в том числе с развитием метаплазии Барретта и аденокарциномы пищевода. Имеются спорные данные о взаимосвязи полиморфизма гена ИЛ-1 $\beta$  с течением и прогрессированием ГЭРБ. Работы в этом направлении должны быть продолжены. Известно, что лишь в 50 % случаев ГЭРБ ассоциировано с кислотностью желудочного содержимого, и около 40 % подобных поражений приходится на смешанный (слабокислый) рефлюкс, а 10 % случаев ГЭРБ связано с забросом в пищевод желчных кислот и формированием слабощелочного рефлюкса [30]. При этом именно щелочной характер рефлюкса ассоциируют с высоким риском пищевода Барретта и аденокарциномы [31]. Необходимо дальнейшее изучение полиморфизмов генов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-1RN не только при изменениях в желудке и хеликобактериозе, но и с учетом характера пищеводного рефлюктата.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

1. Лямина С.В., Маев И.В., Калиш С.В., Андреев Д.Н., Кладовикова О.В., Малышев И.Ю. Особенности функциональной активности макрофагального иммунитета при

- гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от типа рефлюктата: in vitro модель. *Терапевтический архив*. 2018;2:19–23. [Lyamina SV, Maev IV., Kalish SV, Andreev DN, Kladovikova OV, Malyshev IYu. Features of the functional activity of macrophage link of immunity with gastroesophageal reflux disease depending on the type of reluctant: in vitro model. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;2:19–23 (In Russ).]
2. Zheng L, Yin J, Wang L, Wang X, Shi Y, Shao A, Tang W, et al. Interleukin 1B rs16944 G>A polymorphism was associated with a decreased risk of esophageal cancer in a Chinese population. *Clini Biochem*. 2013;46(15):1469–73.
3. Isomoto H, Wang AP, Nishi Y, Matsumoto A, Shikuwa S, Mizuta Y, et al. Interleukin 8 and 1 beta and RANTES levels in esophageal mucosa predict recurrence of endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease. *Hepato-gastroenterol*. 2008;55(82–83):482–5.
4. Rieder F, Cheng L, Harnett KM, Chak A, Cooper GS, Isenberg G, et al. Gastroesophageal reflux disease-associated esophagitis induces endogenous cytokine production leading to motor abnormalities. *Gastroenterol*. 2006;132(1):154–65.
5. Koivurova OP, Karhukorpi JM, Joensuu ET, Koistinen PO, Valtonen JM, Karttunen TJ, et al. IL-1 RN 2/2 genotype and simultaneous carriage of genotypes IL-1 RN 2/2 and IL-1 beta-511 T/T associated with oesophagitis in Helicobacter pylori-negative patients. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(12):1217–22.
6. Ando T, El-Omar EM, Goto Y, Nobata K, Watanabe O, Maeda O, et al. Interleukin 1B proinflammatory genotypes protect against gastro-oesophageal reflux disease through induction of corpus atrophy. *Gut*. 2006;55(2):158–64.
7. Akçil G, Doğan İ, Cengiz M, Engin ED, Doğan M, Ünal S, et al. The role of interleukin-1 gene polymorphisms and Helicobacter pylori in gastroesophageal reflux disease. *Turk J Gastroenterol*. 2014;25(1):81–5.
8. Chourasia D, Achyut BR, Tripathi S, Mittal B, Mittal RD, Ghoshal UC. Genotypic and functional roles of IL-1B and IL-1RN on the risk of gastroesophageal reflux disease: The presence of IL-1B-511\*Т/IL-1RN\*1 (Т1) haplotype may protect against the disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(11):2704–13.
9. Queiroz DM, Guerra JB, Rocha GA, Rocha AM, Santos A, De Oliveira AG, et al. IL1B and IL1RN polymorphic genes and Helicobacter pylori cagA strains decrease the risk of reflux esophagitis. *Gastroenterol*. 2004;127(1):73–9.
10. Kim JJ, Kim J, Hwang S, Kim JY, Kim JY, Choi YJ, et al. Relationship of interleukin-1 $\beta$  levels and gastroesophageal reflux disease in Korea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;28(1):90–8.
11. Zabaleta J, Camargo MC, Piazuelo MB, Fontham E, Schneider BG, Sicinchi LA, et al. Association of interleukin-1 beta gene polymorphisms with precancerous gastric lesions in African Americans and Caucasians. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(1):163–71.
12. Kupcinskas L, Wex T, Kupcinskas J, Leja M, Ivanauskas A, Jonaitis LV, et al. Interleukin-1B and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms are not associated with premalignant gastric conditions: a combined haplotype analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(10):1189–95.
13. Rocha GA, Guerra JB, Rocha AMC, Saraiva IEB, da Silva DA, de Oliveira CA. IL1RN polymorphic gene and cagA-positive status independently increase the risk of noncardia gastric carcinoma. *Int J Cancer*. 2005;115(5):678–83.
14. Crusius JBA, Canzian F, Capella G, Pena AS, Pera G, Sala N, et al. Cytokine gene polymorphisms and the risk of adenocarcinoma of the stomach in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC-EURGAST). *Ann Oncol*. 2008;19(11):1894–902.
15. Palli D, Saieva C, Luzzi I, Masala G, Topa S, Sera F, et al. Interleukin-1 gene polymorphisms and gastric cancer risk in a high-risk Italian population. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(9):1941–8.
16. Perri F, Piepoli A, Bonvicini C, Gentile A, Quitadamo M, Di Candia M, et al. Cytokine gene polymorphisms in gastric cancer

- patients from two Italian areas at high and low cancer prevalence. *Cytokine*. 2005;30(5):293–302.
17. Yamada S, Matsuhisa T, Makonkawkeyoon L, Chaidatch S, Kato S, Matsukura N. Helicobacter pylori infection in combination with the serum pepsinogen I/II ratio and interleukin-1 beta-511 polymorphisms are independent risk factors for gastric cancer in Thais. *J Gastroenterol*. 2006;41(12):1169–77.
  18. Garza-Gonzalez E, Bosques-Padilla FJ, El-Omar E, Hold G, Tijerina-Menchaca R, Maldonado-Garza HJ, Perez-Perez GI. Role of the polymorphic IL-1B, IL-1RN and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexico. *Int J Cancer*. 2005;114(2):237–41.
  19. Ito H, Kaneko K, Makino R, Konishi K, Kurahashi T, Yamamoto T, et al. Interleukin-1beta gene in esophageal, gastric and colorectal carcinomas. *Oncol Rep*. 2007;18(2):473–81.
  20. Persson C, Engstrand L, Nyren O, Hansson LE, Enroth H, Ekstrom AM, Ye WM. Interleukin 1-gene polymorphisms and risk of gastric cancer in Sweden. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(3):339–45.
  21. Xue HP, Lin B, Ni PH, Xu H, Huang G. Interleukin-1B and interleukin-1 RN polymorphisms and gastric carcinoma risk: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(10):1604–17.
  22. Kulmambetova GN, Imanbekova MK, Logvinenko AA, Suka-shev AT, Filipenko ML, Ramanculov EM. Association of cytokine gene polymorphisms with gastritis in a Kazakh population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(18):7763–8.
  23. Cheng H, Chang C, Wang H, Wang W. Interleukin-1 $\beta$  and -10 polymorphisms influence erosive reflux esophagitis and gastritis in Taiwanese patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:1443–51.
  24. Izakovicova HL, Borilova LP, Hrdlickova B, Marek F, Dolina J, Rihak V, Kala Z. Haplotypes of the IL-1 gene cluster are associated with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Hum Immunol*. 2013;74(9):1161–9.
  25. Xue MM, Li J, Li W, Wang DX. Association of interleukin-1B gene polymorphisms at site 511 with gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Esophagus*. 2016;13(1):74–9.
  26. Kavanagh ME, Conroy MJ, Clarke NE, Gilmartin NT, O'Sullivan KE, Feighery R, et al. Impact of the inflammatory microenvironment on T-cell phenotype in the progression from refluxoesophagitis to Barrett oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Cancer Lett*. 2016;370(1):117–24.
  27. Deans DAC, Wigmore SJ, Gilmour H, Paterson-Brown S, Ross JA, Fearon KCH. Elevated tumour interleukin-1 beta is associated with systemic inflammation: A marker of reduced survival in gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(11):1568–75.
  28. Muramatsu A, Azuma T, Okuda T, Satomi S, Ohtani M, Lee S, et al. Association between interleukin-1 beta-511C/T polymorphism and reflux esophagitis in Japan. *J Gastroenterol*. 2005;40(9):873–7.
  29. Upadhyay R, Jain M, Kumar S, Ghosh UC, Mittal B. Potential influence of interleukin-1 haplotype IL-1 beta-511\*T-IL-1RN\*1 in conferring low risk to middle third location of esophageal cancer: A case-control study. *Hum Immunol*. 2008;69(3):179–86.
  30. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut*. 2009;58(2):295–309.
  31. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Сторонова О.А. Морфофункциональные изменения в пищеводе при ГЭРБ в зависимости от характера рефлюктата. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;5:28–36. [Kaybysheva VO, Trukhmanov AS, Storonova OA. Morphofunctional changes in the esophagus with GERD, depending on the nature of refluxate. *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2014;5:28–36 (In Russ).]

УДК 616.33-006.6-036.22(571.6)

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-49-54

# Рак желудка на территории Дальневосточного федерального округа

В.П. Гордиенко

*Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия*

**Цель:** оценка основных показателей заболеваемости и смертности населения Дальневосточного федерального округа от рака желудка за последние десять лет (2008–2017). **Материал и методы.** Проанализированы показатели заболеваемости и смертности, отчетные формы статистического учета онкологических больных и регламентирующие документы органов здравоохранения. **Результаты.** В ДВФО за 2017 г. зарегистрировано 25 155 новых случаев злокачественных новообразований, что на 26,6% больше, чем десять лет назад. Под диспансерным наблюдением находились 128776 пациентов – 2,1% населения региона. В структуре первичной заболеваемости рак желудка занимал четвертое, а в структуре общей смертности – второе место (после опухолей трахеи, бронхов и легкого). За 2008–2017 гг. возросло количество больных с I–II стадиями рака желудка, заболеваемость существенно уменьшилась у женщин. Процент активно выявленных случаев за десять лет увеличился на несколько порядков, однако произошло снижение индекса накопления контингентов больных раком желудка. Частота морфологического подтверждения диагноза в ДВФО оказалась ниже, чем в среднем по России. Удельный вес больных, состоящих на учете пять лет и более, превысил среднереспубликанские значения. Очень высокими показателями характеризовалась летальность на первом году с момента установления диагноза, что можно объяснить высоким уровнем запущенности рака желудка. **Заключение.** На фоне возрастающего числа больных со злокачественными новообразованиями на территории ДВФО в начале XXI века отмечается постоянное снижение заболеваемости и смертности при раке желудка, объяснить которые какой-либо конкретной причиной в настоящее время не представляется возможным.

**Ключевые слова:** рак желудка, заболеваемость, смертность, территория

Поступила в редакцию 10.01.2020 г. Принята к печати 01.09.2020 г.

**Для цитирования:** Гордиенко В.П. Рак желудка на территории Дальневосточного федерального округа. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:49–54. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-49-54

**Для корреспонденции:** Гордиенко Виктор Петрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии Амурской государственной медицинской академии (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95), ORCID: 0000-001-9289-8513; e-mail: gen-45@rambler.ru

## Stomach cancer on the territory of the Far Eastern Federal District

V.P. Gordienko

*Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia*

**Objective:** General indexes of the disease and death rate among the Far East region due to stomach cancer during the last decade (2008–2017). **Methods:** Disease and death rates, statistical reports of patients with oncology and official documents by public health authorities were analyzed. **Results:** there were 25,155 new registered cancer cases in Far East region in 2017. It's 26.6% higher than 10 years ago. 128,776 patients (2.1% of the region population) were under outpatient observation. In the structure of primary morbidity stomach cancer takes the fourth place, and in overall death-rate it's on the 2<sup>nd</sup> place, going after trachea, bronchial and lung tumor. The number of patients having I–II phase of stomach cancer had increased from 2008 to 2017, the disease rate among women significantly decreased. The percentage of actively defined cases has increased by several orders for ten years. However the index of accumulation of contingents of the diseased with stomach cancer has decreased. The rate of morphological confirmation of such diagnosis turned out to be lower than the average rate in Russia. The proportion of the diseased registered for 5 years or more has exceeded average numbers. The death rate was the highest during the 1st year of being diagnosed. It can be explained by a very high rate of neglecting. **Conclusions:** comparing the increasing number of cancer diseased in Far Eastern Region, the constant decrease of the disease and death rates were noticed at the beginning of the 21<sup>st</sup> century. This fact can't be explained by an exact reason now.

**Keywords:** stomach cancer, morbidity, death rate, territory

Received: 10 January 2020; Accepted: 1 September 2020

**For citation:** Gordienko V.P. Stomach cancer on the territory of the Far Eastern Federal District. *Pacific Medical Journal*. 2020; 4:49–54. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-49-54

**Corresponding author:** Victor P. Gordienko, MD, PhD, professor, head of the Department of Radiation Diagnostic and Radiotherapy with Oncology Course, Amur State Medical Academy (95 Gorkogo St., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation); ORCID: 0000-001-9289-8513; e-mail: gen-45@rambler.ru

Заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) растет в большинстве стран мира. Нередко увеличение частоты выявления онкологических больных объясняется уменьшением численности населения, его старением, а в ряде случаев – процессами

миграции и ремиграции, очень существенными на отдельных территориях Российской Федерации, в частности, в Сибири и Дальневосточном федеральном округе (ДВФО). В последние годы в России отмечается прирост онкологической заболеваемости: ежегодно

регистрируется более 600 тыс. новых случаев ЗНО. Фактически каждый пятый житель россиянин в течение жизни страдает одной из форм онкологической патологии [1–3].

Рак желудка (РЖ) относится к ЗНО с наиболее высоким уровнем летальности и крайне низкой курьезивной выживаемостью. По данным В.М. Мерабишвили, на протяжении многих лет медиана выживаемости пациентов с РЖ сохраняется на уровне 7 месяцев без учета посмертно выявленных случаев и 5–7 месяцев с их учетом [4, 5]. В 2017 г. в России был зарегистрирован 37 291 больной РЖ (мужчин – 21 402, женщин – 15 889). Интенсивный («грубый») показатель для мужчин составил 31,44, для женщин – 20,17, стандартизованный (мировой стандарт) – 21,33 и 9,2, на 100 тыс., соответственно. В общей структуре онкологической заболеваемости РЖ занимает шестое место (6%) после рака кожи с меланомой (14,4%), рака молочной железы (11,5%), трахеи, бронхов и легкого (10,1%), ободочной кишки (6,8%) и простаты (6,6%). Важно отметить, что на протяжении уже не одного десятилетия в России и во всем мире происходит постоянное снижение количества больных РЖ [6]. Отсутствие четко сформулированного специфического причинного фактора, различия в диагностических критериях, возможное влияние внешней среды на развитие онкопроцесса делают актуальными эпидемиологические исследования с изучением различных факторов риска РЖ, характерных для каждого географического образования [7].

#### Материал и методы

Проведен анализ заболеваемости и смертности населения Дальневосточного Федерального округа от ЗНО желудка за десять лет (2008–2017). Динамика показателей заболеваемости и смертности пациентов с онкологической патологией оценивалась в соответствии с Международной статистической классификацией болезней десятого пересмотра. Изучались отчетные формы «Сведения о ЗНО» № 35 (до 27.12.2016 г.) и № 7, учетная форма № 030-6 «Контрольная карта диспансерного больного», учетно-отчетные документы «Извещение о больном злокачественным новообразованием» (форма 090/у), «Медицинская карта амбулаторного больного» (форма 025/у), «Протокол запущенности» (форма 027-2/у) и годовые отчеты лечебно-профилактических учреждений. Также использовались публикуемые в научной литературе и в регламентирующих документах Минздрава РФ материалы, интерпретируемые авторами с учетом собственных предложений по совершенствованию онкологической помощи населению на территории отдельно взятых регионов Российской Федерации [1, 8–12]. Определялся показатель отношения смертности и заболеваемости (индекс достоверности учета – ИДУ), который дает возможность получения более точной информации о состоянии медицинской помощи онкологическим

больным на любой территории с указанием количества ошибок в определении распространенности опухолевого процесса. Это особенно актуально для регионов, которые занимают большие площади, и где заболеваемость и смертность могут изменяться в зависимости от конкретного места проживания. Повышение качества медицинской помощи онкологическим больным уменьшает этот показатель. Общий ИДУ в Европе и России составляет в настоящее время около 0,5, но на отдельных территориях нашей страны он значительно выше [1, 13].

Полученные результаты обработаны с использованием стандартных программ статистического, социологического и текущего наблюдения с использованием информационных технологий онкологической статистики, предложенных В.М. Мерабишвили [14].

#### Результаты исследования

На территории ДВФО в 2008 г. ЗНО заболели 19 846 человек, в 2017 г. – 25 155 человек, из них мужчин – 11 683 (46,4%), женщин – 13 472 (53,6%). Уровень заболеваемости мужского населения соответствовал второму месту среди регионов Российской Федерации, тогда как женского – четвертому. Темпы прироста числа заболевших среди женщин были выше, чем среди мужчин. За последние 10 лет количество заболевших ЗНО увеличилось на 26,6%. По России в целом этот показатель составил 25,7% (23,2% – для мужчин и 29,9% – для женщин).

Структура основных локализаций ЗНО в 2017 г. в ДВФО выглядела следующим образом: на первом месте – рак кожи с меланомой – 13,9% (в 2016 г. – 12,5%), на втором – рак трахеи, бронхов и легкого – 12,6% (в 2016 г. – 12,6%), на третьем – рак молочной железы – 10,5% (в 2016 г. – 11,2%). Было учтено 1 535 случаев РЖ (926 – у мужчин и 609 – у женщин): интенсивный показатель составил 24,86, а стандартизованный (мировой стандарт) – 15,28 на 100 тыс. населения, что вывело данную патологию на четвертое место в общей структуре онкологической заболеваемости в округе. РЖ в 2017 г. регистрировался на всех территориях ДВФО с наибольшими стандартизованными показателями в Чукотском автономном округе и Сахалинской области. Наименьшие уровни заболеваемости зарегистрированы в Приморском крае и Еврейской автономной области. Высокая смертность от ЗНО желудка отмечалась в Сахалинской и Магаданской областях. Лучшие показатели ИДУ для больных РЖ в 2017 г. зафиксированы в Чукотском автономном округе (табл. 1). Абсолютные, интенсивные («грубые») и стандартизованные (мировой стандарт) значения прироста/убыли количества больных РЖ были представлены отрицательными цифрами, как среди мужского, так и среди женского населения, однако женщины имели более существенные уровни снижения заболеваемости (табл. 2).

Активная выявляемость ЗНО желудка в ДВФО в 2008 г. составила 3,2%, в 2017 г. – 16,9% (по РФ в 2017 г. –

Таблица 1

РЖ в ДВФО: заболеваемость и смертность (стандартизованные показатели на 100 тыс. населения)

Территория	Заболеваемость						Смертность						ИДУ	
	2008 г.			2017 г.			2008 г.			2017 г.			2008 г.	2017 г.
	всего	муж.	жен.	всего	муж.	жен.	всего	муж.	жен.	всего	муж.	жен.		
Приморский край	18,65	28,85	12,31	13,03	19,72	8,83	15,94	27,31	9,08	11,46	18,37	7,26	0,85	0,88
Хабаровский край	18,85	29,09	12,47	15,16	23,67	9,89	15,99	22,61	11,86	10,99	18,07	6,92	0,85	0,72
Амурская обл.	19,60	30,87	12,47	16,56	27,10	9,66	15,13	22,48	10,77	10,48	18,34	5,13	0,77	0,63
Камчатский край	17,19	28,15	10,05	18,36	30,72	10,60	17,60	26,70	11,71	10,87	18,30	6,36	1,02	0,59
Магаданская обл.	21,05	37,48	14,04	18,22	27,03	13,38	17,83	25,26	15,10	12,30	22,22	7,31	0,85	0,67
Сахалинская обл.	20,22	29,70	14,76	19,00	32,21	11,76	18,78	31,06	12,76	14,81	26,51	8,12	0,93	0,78
Чукотский АО	25,79	57,06	0,00	30,83	51,91	13,78	16,82	27,32	8,40	5,51	11,24	0,00	0,65	0,18
Республика Саха	18,00	29,87	9,91	15,80	26,59	9,70	13,70	21,29	8,34	9,01	13,98	5,82	0,76	0,57
Еврейская АО	18,38	29,25	11,05	14,54	25,22	8,76	15,31	27,61	7,32	10,00	10,00	6,54	0,83	0,69
ДВФО	18,89	29,51	12,14	15,28	24,36	9,62	15,92	25,06	10,36	11,10	18,37	6,68	0,84	0,73
Россия	17,37	26,74	11,62	13,83	21,33	9,20	15,02	23,68	9,76	10,26	16,42	6,48	0,86	0,74

Таблица 2

Динамика заболеваемости РЖ населения ДВФО в 2008–2017 гг.

Год, прирост/убыль (П/У)	Показатель заболеваемости					
	Мужчины			Женщины		
	абс.	на 100 тыс.		абс.	на 100 тыс.	
		«грубый»	стандартизованный		«грубый»	стандартизованный
2008	989	31,77	29,51	669	19,91	12,14
2011	932	30,93	26,36	587	17,99	10,26
2013	902	30,08	25,13	648	20,00	11,14
2016	920	30,96	24,84	563	17,50	9,31
2017	926	31,24	24,36	609	18,97	9,62
П/У, %	-6,38	-1,67	-17,50	-8,97	-4,73	-20,76
Среднегодовой П/У, %	-0,64	-0,17	-1,75	-0,89	-0,47	-2,08

Таблица 3

Динамика распределения случаев РЖ в ДВФО по стадиям заболевания в 2008–2017 гг.

Год	Стадия РЖ								Всего	
	I–II		III		IV		Не установлена		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
2008	344	23,4	347	23,7	673	45,9	102	7,0	1467	100
2011	337	23,7	329	23,1	644	45,2	116	8,1	1426	100
2013	1387	26,4	310	21,2	701	47,9	64	4,4	1462	100
2016	427	31,0	264	19,1	641	46,4	48	3,5	1380	100
2017	462	33,3	273	19,6	622	44,7	33	2,4	1390	100

13,2%), что указывает на активизацию профилактической работы, «почти забытой» в постсоветское время, когда доля больных с опухолевым процессом I–II стадий была значительно больше. В 2017 г. треть впервые зарегистрированных РЖ была выявлена на I–II стадиях. Некоторое снижение числа пациентов с IV стадией ЗНО желудка не может быть охарактеризовано как положительный факт, потому что количество запущенных случаев вместе с неустановленной стадией онкопроцесса

составляло почти половину от всех первично выявленных, что может объяснить высокий уровень общей и одногодичной летальности (табл. 3).

Контингент больных РЖ на 100 тыс. населения в 2017 г. оказался больше, чем в 2008 г. Анализ возрастных особенностей показал, что за исследуемый период наибольшее количество наблюдений данной патологии приходилось на возраст 55 лет и старше. Индекс накопления контингента больных РЖ в 2017 г.

практически не изменился в сравнении с предыдущим периодом, но в абсолютных цифрах эта разница оказалась существенной (табл. 4). С 2008 г. удельный вес больных РЖ, состоявших на учете пять и более лет, в ДВФО увеличился, превысив среднероссийский показатель (табл. 5).

Доля больных ЗНО желудка с морфологически верифицированным диагнозом на территории ДВФО в 2017 г. представлена неоднозначными показателями, тем не менее выросшими по сравнению с 2008 г., но оставшимися ниже средних по стране (табл. 6). Как свидетельство низкого качества специализированной помощи онкологическим больным следует рассматривать минимальный уровень морфологического подтверждения диагнозов в Чукотском автономном округе (68,8%) и в Приморском крае (81,7%) при их 100-процентной верификации в Сахалинской области [12].

На протяжении последних десятилетий смертность от РЖ находилась на лидирующих позициях в ДВФО, уступая лишь злокачественным новообразованиям трахеи, бронхов и легкого. Динамика стандартизованных показателей смертности в данной группе больных на территории округа, как среди мужчин, так и среди женщин, характеризовалась отрицательными значениями прироста/убыли, особенно у лиц женского пола. Некоторые колебания в количестве умерших в отдельные периоды не влияли на общие и среднегодовые уровни прироста/убыли больных РЖ (табл. 7). Наиболее благоприятные показатели по смертности от ЗНО у этой категории больных отмечены в Чукотском автономном округе и Якутии, тогда как в Сахалинской

Таблица 4

Индекс накопления контингентов (ИНК) при РЖ в 2008–2017 гг.

Показатель	ДВФО					РФ	
	2008 г.	2011 г.	2013 г.	2016 г.	2017 г.	2017 г.	
ИНК	2,7	3,2	3,2	3,7	3,6	4,3	
Кол-во случаев*	абс.	4004	4386	4423	4734	4775	139894
	на 100 тыс.	61,6	68,1	70,7	76,3	77,2	95,4

\* На конец года.

Таблица 5

Удельный вес больных РЖ, состоявших на учете пять и более лет

Показатель	ДВФО					РФ	
	2008 г.	2011 г.	2013 г.	2016 г.	2017 г.	2017 г.	
Кол-во больных	абс.	1911	2017	2312	2794	2753	78856
	%	47,7	46,0	52,3	57,1	57,7	56,4

и Магаданской областях они были значительно выше (табл. 1).

В течение первого года после установления диагноза РЖ в ДВФО в 2017 г. умерло 49,3% от всех впервые выявленных больных (в РФ – 46,6%). При общей тенденции к снижению показателя прироста/убыли произошло существенное увеличение количества больных, ушедших из жизни на первом году с момента установления диагноза в Чукотском автономном округе (+84,5%), Еврейской автономной области (+28,5%) и в Приморском крае (+10%). Наименьшие показатели этого вида статистической отчетности (Камчатский край – 35,5%, Хабаровский край – 39,4%) не дают возможности с оптимизмом смотреть в ближайшее

Таблица 6

Динамика удельного веса морфологически подтвержденных диагнозов (МПД) РЖ в ДВФО в 2008–2017 гг.

Пол	2008 г.			2011 г.			2013 г.			2016 г.			2017 г.*		
	Абс.	МПД		Абс.	МПД		Абс.	МПД		Абс.	МПД		Абс.	МПД	
		абс.	%		абс.	%									
Оба пола	1466	1228	83,8	1426	1116	78,3	1462	1205	82,4	1318	1246	90,3	1390	1240	89,2
Мужчины	875	830	94,8	875	702	80,2	851	748	87,9	828	764	92,3	838	810	96,6
Женщины	591	398	67,3	551	414	75,1	611	457	74,7	552	482	87,3	552	430	77,9

\* В 2017 г. по Российской Федерации – 92,9%

Таблица 7

Динамика смертности населения ДВФО от РЖ в 2008–2017 гг.

Год, прирост/убыль (П/У)	Показатель смертности					
	Мужчины			Женщины		
	абс.	на 100 тыс.		абс.	на 100 тыс.	
		«грубый»	стандартизованный		«грубый»	стандартизованный
2008	838	26,92	25,06	563	16,75	10,36
2011	812	26,95	23,40	511	15,66	8,80
2013	732	24,41	20,36	543	10,76	9,15
2016	729	24,53	19,38	462	14,36	7,51
2017	703	23,72	18,37	431	13,43	6,69
П/У, %	-16,21	-11,92	-26,70	-23,45	-19,82	-35,43
Среднегодовой П/У, %	-1,62	-1,19	-2,67	-2,34	-1,98	-3,54

будущее, так как даже в этих регионах каждый третий больной со злокачественной опухолью желудка (в РФ – практически каждый второй) умирает на первом году со времени постановки диагноза.

В 2017 г. показатель отношения одногодичной летальности отчетного года и запущенности (IV стадия ЗНО) предыдущего года при РЖ оказался ниже единицы только в Хабаровском (0,87) и Камчатском (0,97) краях (в РФ – 1,17). В остальных регионах он был выше условной контрольной цифры (1,0), что объясняется увеличением частоты летальных исходов на ранних стадиях онкологической патологии или может быть следствием неверно диагностируемой распространенности ЗНО. Максимальные цифровые значения показателя «летальность/запущенность» наблюдались в Чукотском автономном округе (1,38) и Якутии (1,35).

---

#### Обсуждение полученных данных

---

Прогноз онкологического заболевания зависит от степени, распространенности опухолевого процесса на момент установления первичного диагноза, когда возможно определиться с методами лечения пациента. Изучение динамики заболеваемости РЖ на территории ДВФО в 2008–2017 гг. свидетельствует о постоянном ее снижении, что не противоречит общемировой тенденции и ситуации в Российской Федерации в целом [1, 10]. В ДВФО заболеваемость РЖ за последние 10 лет согласно стандартизованным показателям среди мужчин и женщин снизилась на 17,6 и на 20,8%, соответственно. Четкого объяснения причин этого снижения на фоне устойчивого повышения общего количества ЗНО в ДВФО до настоящего времени нет.

Анализ статистических данных о заболеваемости РЖ в отдельных регионах ДВФО в 2017 г. показал их распределение в следующем порядке: 1) Приморский край, 2) Еврейская автономная область, 3) Хабаровский край, 4) Республика Саха, 5) Амурская область, 6) Камчатский край, 7) Сахалинская область, 8) Чукотский автономный округ (табл. 1). Хотя за 10 лет зафиксировано незначительное снижение числа больных с IV стадией РЖ при некотором повышении удельного веса лиц с I–II стадией, что не исключает данную патологию из раздела наиважнейших проблем онкологии региона (табл. 3). Уменьшение контингента больных РЖ в 2017 г. на фоне постоянно снижающихся показателей заболеваемости и в то же время второе место этого заболевания среди причин онкологической смертности с очень значительным уровнем летальности на первом году с момента установления диагноза на всех территориях ДВФО можно объяснить тем, что из года в год сохранялся высокий уровень запущенности, когда практически каждый второй вновь выявленный больной не подлежал радикальному лечению.

Динамика количества больных, выявляемых активно за последнее десятилетие, подчеркивает возрастающую эффективность мероприятий, проводимых первичным звеном практического здравоохранения. Но несмотря на имеющиеся положительные сдвиги

активная диагностика РЖ до 2017 г. почти полностью отсутствовала в Камчатском крае, Еврейской автономной и Магаданской областях. Самый низкий удельный вес больных РЖ, выявленных активно в 2017 г., зафиксирован в Амурской области (7%), а максимальные показатели отмечены в Хабаровском крае (29,1%) и в Чукотском автономном округе (28,6%).

К важным показателям работы онкологических учреждений относится удельный вес больных, состоящих на учете пять лет и более, и получающих соответствующую медицинскую помощь. Количество таких больных прежде всего определяется обеспеченностью населения специализированными койками и врачами-онкологами и исключением недостатков в специальной подготовке совместителей [15]. Темпы общего прироста абсолютного числа наблюдений данной категории в 2017 г. в ДВФО стали выше на 44,1% со среднегодовым увеличением на 4,41% (в 2016 г. общий прирост за пять лет – 38,5%, среднегодовой – 3,85%).

К сожалению, за последние 10 лет в округе не выявлено существенных улучшений и в показателях морфологической верификации опухолей желудка (табл. 6), что подтверждает необходимость постоянного совершенствования профилактических и диагностических мероприятий, способствующих выявлению ЗНО на самых ранних стадиях, от чего зависят выбор метода лечения, продолжительность и качество дальнейшей жизни пациента.

Отношение показателей одногодичной летальности отчетного года и запущенности предыдущего года при РЖ, которое в ДВФО в 2017 г. составило 1,1 (в РФ – 1,17), обязывает лечебно-профилактические учреждения усилить работу по снижению частоты клинических ошибок в оценке распространенности опухолевого процесса в каждом вновь выявленном случае, а соответствующие службы – контролировать государственную регистрацию причин смерти, когда информация о числе умерших может намеренно искажаться из экономических соображений дотационного региона. Следует учитывать и низкий уровень исполнительской дисциплины врачей некоторых онкологических учреждений, который может способствовать занижению показателей заболеваемости на отдельных территориях округа [15].

Ежегодное уменьшение смертности от РЖ характеризуется неоднозначными темпами ее убыли среди мужского и женского населения, при том что снижение числа заболевших данной патологией за этот же промежуток времени представлено меньшими цифровыми значениями (табл. 2, 7). При общей тенденции к снижению показателей смертности на первом году с момента постановки диагноза во многих регионах ДВФО она остается очень высокой, что связано с сохраняющейся запущенностью и невостребованностью возможностей современных методов профилактики и диагностики опухолей желудка на ранних этапах злокачественного процесса.

Подводя итог, следует отметить, что существует настоятельная необходимость анализа особенностей

течения и распространения онкологической патологии на конкретной территории с ее своеобразными природными и геохимическими условиями для совершенствования организации деятельности региональной онкологической службы в направлении профилактики и диагностики ЗНО с учетом научно обоснованных эпидемиологических исследований, результаты которых могут быть рекомендованы органам исполнительной власти при разработке приоритетных направлений целевых медико-социальных программ.

#### Выводы

1. Анализ показателей заболеваемости и смертности населения ДВФО при РЖ позволяет сделать выводы о динамичном снижении числа заболевших и умерших от этой патологии с 2008 по 2017 гг.
2. Оказание качественной медицинской помощи большему числу заболевших РЖ с благоприятными результатами ограничивается неудовлетворительной диагностикой ранних стадий ЗНО и высокой запущенностью среди первично выявляемых больных на территориях округа.
3. Значительный удельный вес запущенных больных РЖ свидетельствует о недостаточной онкологической настороженности врачей первичного звена, их ограниченной онкологической грамотности и низком уровне осведомленности населения региона о ЗНО желудка.
4. Актуальным становится положение о повышении квалификации врачей всех специальностей с обязательным обсуждением вопросов общей онкологии на курсах факультетов последипломного обучения, на выездных тематических семинарах, а также в процессе сдачи квалификационных экзаменов.
5. Средствам массовой информации ДВФО, в том числе через социальную рекламу, необходимо шире знакомить население с ранними признаками РЖ, с факторами риска злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта, формировать у аудитории четкое представление о возможности полного выздоровления при своевременном обращении за медицинской помощью.

**Конфликт интересов:** автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** автор заявляет о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018. 250 с. [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV, eds. *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. Moscow; 2018 (In Russ).]
2. Плетнев В.В. Выявление предрасположенности к раку и методика его первичной профилактики. М., 2015. 160 с. [Pletnev VV. *Identification of susceptibility to cancer and the method of its primary prevention*. Moscow; 2015 (In Russ).]
3. Swerdlow AJ, Harvey CE, Milne RL, Pottinger CA, Vachon CM, Rwigyema L, Winn D. The national cancer institute cohort consortium: An international pooling collaboration of 58 cohorts from 20 countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018; 27(11):1307–19.
4. Мерабишвили В.М. Аналитическая эпидемиология рака желудка. *Вопросы онкологии*. 2013;59(5):565–70 [Merabishvili VM. Analytical epidemiology of gastric cancer. *Problems in Oncology*. 2013;59(5):565–70 (In Russ).]
5. Мерабишвили В.М. Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком желудка. *Вопросы онкологии*. 2013;59(6):701–6. [Merabishvili VM. Dynamics of observed and relative survival of patients with gastric cancer. *Problems in Oncology*. 2013;59(6):701–6 (In Russ).]
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394–424.
7. Агаджанян Н.А., Уйба В.В., Куликова М.П., Кочеткова А.В. *Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины*. М.: Медика, 2006. 208 с. [Aghajanian NA, Uyba VV, Kulikova MP, Kochetkova AV. *Actual problems of adaptation, ecological and restorative medicine*. Moscow: Medika; 2006 (In Russ).]
8. Гордиенко В.П., Вахненко А.А. Возможные факторы социального риска онкологической патологии в отдельно взятом регионе. *Сибирский медицинский журнал*. 2012;115(8):86–9. [Gordienko VP, Vakhnenko AA. Probable factors of social risk of oncological pathology in a separately taken region. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2012;115(8):86–9 (In Russ).]
9. Гордиенко В.П., Вахненко А.А., Сапегина О.В., Ролько Е.М. Основные направления совершенствования медицинской помощи онкологическим больным в современных социально-экономических условиях отдельно взятого региона. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2014;3:1–11. [Gordienko VP, Vakhnenko AA, Sapagina OV, Rolko EM. Major avenues of work for improving medical care for cancer patients in the context of modern social and economic conditions in a particular region. *Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya*. 2014;3:1–11 (In Russ).]
10. *Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2009. 255 с. [Chissov VI, Starinsky VV, Petrova GV, eds. *Malignant neoplasms in Russia in 2008*. Moscow; 2009 (In Russ).]
11. *Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году*. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2009. 192 с. [Chissov VI, Starinsky VV, Petrova GV, eds. *The state of oncologic care for the population of Russia in 2008*. Moscow; 2009 (In Russ).]
12. *Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена. 2018. 235 с. [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV, eds. *The state of oncologic care for the population of Russia in 2017*. Moscow; 2018 (In Russ).]
13. Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учета – важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций злокачественных новообразований, независимо от уровня летальности больных. *Вопросы онкологии*. 2019;65(4):510–5. [Merabishvili VM. The Index accuracy – the most important criterion of an objective assessment of activity of oncological service for all localizations of malignant tumors, irrespective of level of lethality of patients. *Problems in Oncology*. 2019;65(4):510–5 (In Russ).]
14. Мерабишвили В.М. *Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии)*. Руководство для врачей. Часть 1. СПб.: Коста, 2011. 221 с. [Merabishvili VM. *Cancer statistics (traditional methods, new information technologies)*. Part 1. St. Petersburg: Kosta; 2011 (In Russ).]
15. Балашов П.Ю., Старинский В.В., Александрова Л.М. Кадровые ресурсы онкологической службы России. *Евразийский онкологический журнал*. 2014;3(03):976. [Balashov YP, Starinskii VV, Aleksandrova LM. Human resources of oncological service of Russia. *Evraziyskiy Onkologicheskii Zhurnal*. 2014;3(03):976 (In Russ).]

УДК 616.351-006.6-085.277.3/.28

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-55-58

## Эффективность таргетной терапии бевацизумабом в сочетании с химиотерапией метастатического колоректального рака

А.В. Оводова<sup>1</sup>, Ю.Ю. Петухова<sup>1,2</sup>, Е.В. Елисеева<sup>1</sup>, О.В. Переломова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;

<sup>2</sup> Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

**Цель:** оценить эффективность таргетной терапии бевацизумабом в сочетании с химиотерапией при метастатическом колоректальном раке (КРР). **Материал и методы.** Ретроспективно проанализирована продолжительность жизни 208 пациентов с III и IV стадиями КРР, получавших различные схемы лечения: FOLFOX, капецитабин и FOLFOX в сочетании с бевацизумабом. **Результаты.** Средняя продолжительность жизни пациентов с III стадией КРР, леченных по схеме FOLFOX, составила 11,4 месяца против 14,4 месяца при лечении по схеме «FOLFOX + бевацизумаб». У больных на IV стадии онкологического процесса эта комбинация химиотерапии и таргетного препарата дала увеличение продолжительности жизни на 3,7 месяца. **Заключение.** Включение бевацизумаба в схему лечения КРР III и IV стадий улучшает показатели продолжительности жизни пациентов.

**Ключевые слова:** рак ободочной и прямой кишки, химиотерапия, таргетная терапия, выживаемость

Поступила в редакцию 28.01.2020 г. Принята к печати 14.09.2020 г.

**Для цитирования:** Оводова А.В., Петухова Ю.Ю., Елисеева Е.В., Переломова О.В. Эффективность таргетной терапии бевацизумабом в сочетании с химиотерапией метастатического колоректального рака. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2020;4:55–8. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-55-58

**Для корреспонденции:** Оводова Анна Владимировна – студентка педиатрического факультета ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0002-0943-832X; e-mail: ovodovanna@mail.ru

## The effectiveness of targeted therapy with bevacizumab combined with chemotherapy for metastatic colorectal cancer

A.V. Ovodova<sup>1</sup>, Yu.Yu. Petukhova<sup>1,2</sup>, E.V. Eliseeva<sup>1</sup>, O.V. Perelomova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladovostok, Russia; <sup>2</sup> Primorskiy Regional Oncological Dispensary, Vladovostok, Russia

**Objective:** To estimate the effectiveness of the target therapy with bevacizumab combined with chemotherapy for metastatic colorectal cancer. **Methods:** Life expectancy of 208 patients having 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> stages was retrospectively analyzed. They received different kinds of treatment: FOLFOX, canecitabin with FOLFOX combined with bevacizumab. **Results:** Average life expectancy of the patients having 3<sup>rd</sup> stage of colorectal cancer is 11.4 months of those who applied FOLFOX scheme, and 14.4 months taking "FOLFOX + bevacizumab" scheme. Of those patients having the 4<sup>th</sup> stage of cancer this combination of chemotherapy and target medicine resulted in an increase in life expectancy for 3.7 months. **Conclusions:** Inclusion of bevacizumab in treatment plan of the patients having 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> stages of colorectal cancer improves life expectancy indexes of the patients.

**Keywords:** colorectal cancer, chemotherapy target therapy, survivability

Received: 28 January 2020; Accepted: 14 September 2020

**For citation:** Ovodova A.V., Petukhova Yu.Yu., Eliseeva E.V., Perelomova O.V. The effectiveness of targeted therapy with bevacizumab combined with chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Pacific Medical Journal.* 2020;4:55–8. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-55-58

**Corresponding author:** Anna V. Ovodova, student, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-0943-832X; e-mail: ovodovanna@mail.ru

Колоректальный рак (рак ободочной и прямой кишки) среди всех онкологических заболеваний, по данным Всемирной организации здравоохранения за 2018 г., стоит на третьем месте по распространенности, как в мире, так и в нашей стране [1]. В Приморском крае колоректальный рак занимает по этому показателю пятое место [2]. Рак ободочной и прямой кишки также считается одной из самых распространенных основных причин смерти среди злокачественных новообразований [3].

В современной онкологии актуальны исследования в области таргетной терапии опухолей толстой кишки, как одного из важнейших способов эрадикации раковых клеток. За последние 20 лет создание моноклональных антител, способных распознавать отдельные антигенные детерминанты, стало значимым достижением в иммуноонкологии [4]. Одним из таких антител стал бевацизумаб, мишенью для которого служат рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Этот фактор роста

**Таблица**  
Продолжительность жизни больных колоректальным раком  
в зависимости от стадии заболевания и схемы лечения

Группа	Лечение	Подгруппы и стадии КРР		Кол-во больных, абс.	Средняя продолжительность жизни, мес.
		1А	III		
1-я	FOLFOX + бевацизумаб	1Б	IV	14	11,2
		1А+1Б	III+IV	23	12,5
		2А	III	33	16,5
2-я	Капецитабин	2Б	IV	37	11,6
		2А+2Б	III+IV	70	14,0
		3А	III	18	11,4
3-я	FOLFOX	3Б	IV	13	7,9
		3А+3Б	III+IV	31	10,0
		4-я	Симптоматическое	–	III+IV
1–3-я	Специальное	–	III+IV	124	12,6

индуцирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и формирование капилляров, увеличивает проницаемость сосудистой стенки, тем самым создавая предпосылки для лучшего питания ткани опухоли [5]. Фармакологическое действие бевацизумаба основывается на его связывании с молекулами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов, что обуславливает антиангиогенный эффект.

Бевацизумаб в процессе эффекторной активности способствует активации и увеличению численности дендритных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, которые относятся к важным элементам противоопухолевого иммунитета [6]. Также этот препарат за счет индукции гипоксии опухоли стимулирует выброс провоспалительных цитокинов, что облегчает реализацию противоопухолевого иммунного ответа [7]. Активируя клеточные и гуморальные иммунные механизмы, бевацизумаб способствует формированию опухолевого микроокружения, молекулярный состав которого благоприятно сказывается на эффективности лекарственной терапии. Антиангиогенные средства в меньшей степени индуцирует лекарственную резистентность, чем химиопрепараты [8]. Еще одним важным преимуществом антиангиогенной терапии служит отсутствие кумулятивной токсичности [9].

Бевацизумаб выпущен на рынок в 2004 г. и разрешен для применения в первой и второй линиях терапии метастатического колоректального рака. Считается целесообразным сочетать его с фторпиримидинами, так как такие комбинации приводят к достоверному увеличению времени до прогрессирования онкологического процесса и продолжительности жизни при его прогрессировании [10]. Цель настоящего исследования: оценить эффективность таргетной терапии бевацизумабом в сочетании с химиотерапией при метастатическом колоректальном раке.

## Материал и методы

Для оценки продолжительности жизни использовалась база данных ПКОД (г. Владивосток), включавшая 208 наблюдений метастатического рака ободочной и прямой кишки за 2014–2018 гг. В 60 случаях была диагностирована III стадия колоректального рака и прогрессирование заболевания после комплексного лечения, еще в 64 случаях – IV стадия. На симптоматическом лечении находились 84 пациента, которые либо отказались от специальных методов лечения, либо тяжесть их состояния и распространенность опухолевого процесса не позволяли проводить химио- или таргетную терапию.

В зависимости от схемы лечения выделено четыре группы наблюдения. Пациенты 1-й группы получали терапию по схеме «FOLFOX\* + бевацизумаб» по шесть курсов с интервалом в три недели. Во 2-й группе проводилась монотерапия капецитабином: от четырех до шести курсов с недельными интервалами. Пациенты 3-й группы получали терапию по схеме FOLFOX\*: шесть курсов с интервалом в три недели. 4-я группа сформировалась из пациентов, получавших симптоматическое лечение. Внутри 1-й, 2-й и 3-й групп пациенты были разделены на подгруппы А и Б в зависимости от стадии колоректального рака – III и IV, соответственно (табл.).

Анализ выживаемости проводился на основе построения кривых Каплана–Майера.

## Результаты исследования

Средняя продолжительность жизни пациентов 1-й группы, получавших в дополнение к химиотерапии таргетный препарат, оказалась на три месяца выше средней продолжительности жизни пациентов сопоставимой по схеме FOLFOX 3-й группы (табл., рис. 1, 2). Монотерапия капецитабином (2-я группа) также продемонстрировала значительное увеличение общей выживаемости по сравнению с полихимиотерапией (3-я группа): на III стадии колоректального рака прирост составил 5 месяцев, на IV стадии – 3,7 месяца (рис. 1, 2).

При сравнении 1-й и 2-й групп нам не удалось доказать преимущество схемы «FOLFOX + бевацизумаб»: показатели продолжительности жизни пациентов, получавших монотерапию капецитабином, оказались преобладающими (табл.). Так, на III стадии колоректального рака продолжительность жизни соответствующего контингента больных была на два месяца выше, чем у аналогичного контингента пациентов 1-й группы (рис. 1). На IV стадии онкологического процесса это различие не превышало одного месяца (рис. 2).

\* FOLFOX: фоллиниевая кислота (FOL), фторурацил (F), оксалиплатина (OX).

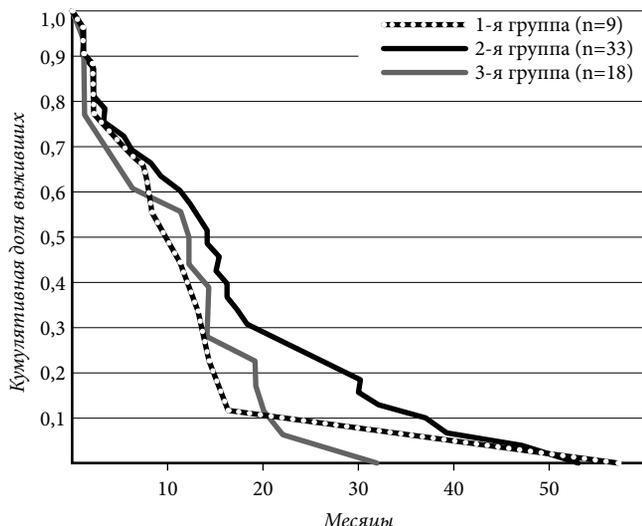


Рис. 1. Продолжительность жизни больных с III стадией колоректального рака при различных схемах терапии.

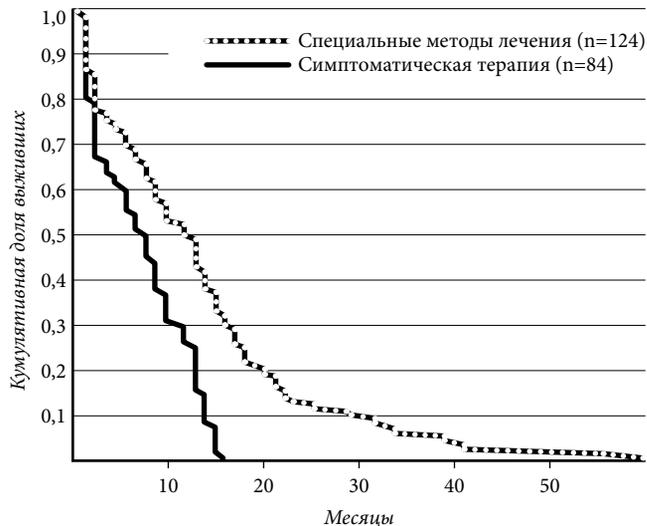


Рис. 3. Продолжительность жизни больных с III и IV стадиями колоректального рака при различных схемах терапии.

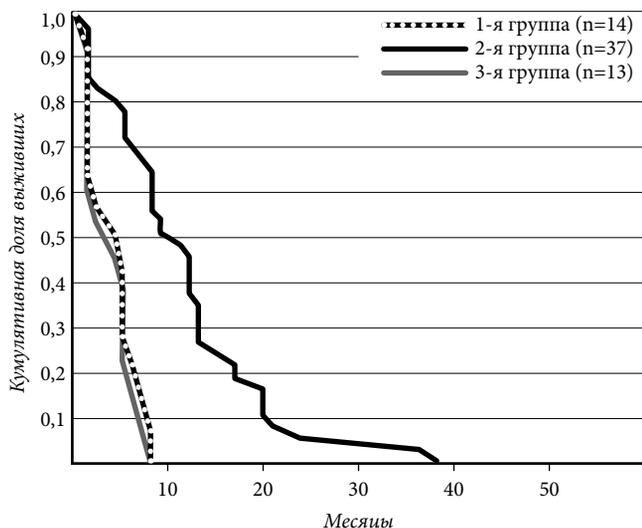


Рис. 2. Продолжительность жизни больных с IV стадией колоректального рака при различных схемах терапии.

Продолжительность жизни лиц, леченных симптоматически, значительно уступала выживаемости представителей групп наблюдения, получавших химиотерапию по любой из представленных схем. Так, пациенты 1–3-й групп продемонстрировали увеличение общей выживаемости почти на четыре месяца по сравнению с группой лиц, находившихся на симптоматическом лечении (таб., рис. 3).

Обсуждение полученных данных

Полученные результаты доказывают целесообразность введения бевацизумаба в стандартную схему химиотерапии рака ободочной и прямой кишки III стадии с прогрессированием онкологического процесса, что согласуется с данными, приведенными L.B. Saltz et al. [11] в отношении эффективности и безопасности лечения по схеме FOLFOX с добавлением бевацизумаба в качестве терапии первой линии при метастатическом колорек-

тальном раке. Добавление бевацизумаба к цитостатической терапии, по данным F. Kabbinavar et al. [12], также увеличивало общую и безрецидивную выживаемость пациентов с метастатическим колоректальным раком в отличие от той же схемы с введением плацебо.

Перспективными представляются результаты сравнения монотерапии капецитабином и химиопрепаратами. Можно предположить целесообразность добавления бевацизумаба к капецитабину для достижения лучшего клинического эффекта и увеличения общей продолжительности жизни пациентов с раком ободочной и прямой кишки. Один из примеров применения такой комбинации в качестве терапии первой линии можно найти в работе J. Feliu et al. [13], посвященной результатам лечения пожилых пациентов с метастатическим колоректальным раком. Пероральная терапия капецитабином, призванная имитировать длительные инфузии 5-фторурацила, имеет ряд преимуществ, включая широкий спектр противоопухолевой активности, низкую токсичность, удобство применения и возможность контролировать побочные эффекты [14]. Кроме того, анализ прямых сравнительных исследований доказывает равноэффективность капецитабина и инфузионного 5-фторурацила при колоректальном раке [15].

Заключение

Дополнение схемы лечения FOLFOX бевацизумабом при прогрессирующей III и IV стадиях колоректального рака улучшает показатели выживаемости пациентов. Так, по результатам настоящего исследования, добавление таргетного препарата к схеме стандартной полихимиотерапии увеличило продолжительность жизни пациентов на III и IV стадиях колоректального рака в среднем на три месяца и более. Монотерапия капецитабином не в меньшей степени увеличивала показатели продолжительности жизни на III и IV стадиях колоректального рака по сравнению с полихимиотерапией

без таргетного воздействия. В целом, применение цитостатиков и таргетных препаратов в лечении больных колоректальным раком III и IV стадий увеличивало продолжительность их жизни в среднем на 3,8 месяца.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

- World Health Organization. International Agency for Research on Cancer 2019. *GLOBOCAN 2018: Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2018*. Cancer fact sheets. URL: <https://gco.iarc.fr/today/home> (Accessed: 1 June 2019).
- Соболевская О.А., Пономарев А.Ф., Гаврина С.Е., Денисенко Л.С., Шкуратова О.К., Рогаткина Е.С., Иванов С.П. Колоректальный рак в Приморском крае: проблемы диагностики и лечения. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2013;3:80–2. [Sobolevskaya OA, Ponomarev AF, Gavrina SE, Denisenko LS, Shkuratova OK, Rogatkina ES, Ivanov SP. Colorectal cancer in the Primorsky Territory: Problems of diagnosis and treatment. *Pacific Medical Journal*. 2013;3:80–2 (in Russ).]
- Федоров В.Э., Поделякин К.А. Эпидемиологические аспекты колоректального рака (обзор). *Медицинский альманах*. 2017;4:145–6. [Fedorov VE, Podelyakin KA. Epidemiological aspects of colorectal cancer (review). *Medical Almanac*. 2017;4:145–6 (in Russ).]
- Хаитов Р.М., Кадагидзе З.Г. *Иммунитет и рак*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018:139–46. [Khaitov RM, Kadagidze ZG. *Immunity and cancer*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018:139–46 (in Russ).]
- Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*. 2005;23(5):1011–27.
- Gabrilovich D, Ishida T, Nadaf S, Ohm J, Carbone D. Antibodies to vascular endothelial growth factor enhance the efficacy of cancer immunotherapy by improving endogenous dendritic cell function. *Clin Cancer Res*. 1999;5:2963–70.
- Тюляндин С.А. Иммуноterapia в первой линии у больных немелкоклеточным раком легкого: атезолизумаб. *Новости онкологии. Российское общество клинической онкологии*. 2018. [Tyulyandin SA. First-line immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer: Atezolizumab. *Oncology News. Russian Society of Clinical Oncology*. 2018 (in Russ).] URL: <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2018/08/27-1/> (Accessed: 5 September 2019).
- Wu HC, Li PC. Proteins expressed on tumor endothelial cells as potential targets for anti-angiogenic therapy. *J Cancer Mol*. 2008;4:17–22.
- Giantonio BJ. Targeted therapies: Goldie-Coldman and bevacizumab beyond disease progression. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6:311–2.
- Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Рыков И.В., Трякин А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. *Злокачественные опухоли*. 2018;8(3):289–324. [Fedyanin MYu, Gladkov OA, Gordeev SS, Rykov IV, Tryakin AA. Practical recommendations for the treatment of colorectal cancer and rectosigmoid connection. *Malignant tumors*. 2018;8(3):289–324 (in Russ).]
- Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLF- OX4: Updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer (MCRC). *J Clin Oncol*. 2007;25(18 Suppl):4028.
- Kabbinavar F, Irl C, Zurlo A, Hurwitz H. Bevacizumab improves the overall and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens irrespective of baseline risk. *Oncology*. 2008;75:215–23.
- Feliu J, Safont M, Salud A, Losa F, García-Girón C, Bosch C, et al. Capecitabine and bevacizumab as first-line treatment in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2010;102(10):1468–73.
- Маркович А.А., Горбунова В.А. Клинические перспективы капецитабина. *Русский медицинский журнал*. 2006;14:1016–9. [Markovich AA, Gorbunova VA. Clinical prospects of capecitabine. *Russian Medical Journal*. 2006;14:1016–9 (in Russ).]
- Федянин М.Ю., Трякин А.А. Капецитабин и фторурацил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований. *Фарматека*. 2011;17:20–6. [Fedyanin MYu, Tryakin AA. Capecitabine and fluorouracil in the treatment of colorectal cancer and gastric cancer: an analysis of direct comparative studies. *Farmateka*. 2011;17:20–6 (in Russ).]

УДК 618.19-006.6-089.87-089.844-085.849.1:615.477.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-59-62

## Генерация вторичного излучения на поверхности эндопротезов, используемых для реконструкции молочной железы при мастэктомии, после проведения лучевой терапии

И.С. Гулян<sup>1,2</sup>, Н.О. Никифорова<sup>1</sup>, В.Н. Кустов<sup>3</sup>, В.В. Темченко<sup>3</sup>, А.С. Мандрыко<sup>1</sup>, В.И. Невожай<sup>1,4</sup>, И.В. Панкратов<sup>4</sup>, Н.А. Матвиенко<sup>4</sup>, В.П. Рудюк<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; <sup>2</sup> Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия; <sup>3</sup> Владивостокский филиал Государственной таможенной академии;

<sup>4</sup> Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

**Цель:** экспериментальная оценка вторичного излучения на поверхности имплантатов и экспандеров, используемых для реконструкции молочной железы при мастэктомии, после проведения лучевой терапии. **Материал и методы.** На базе радиологического отделения ПКОД была собрана установка, состоящая из линейного ускорителя, как источника ионизирующего излучения, и гамма-спектрометра с детектором на основе сверхчистого германия. Объектами исследования были имплантаты и экспандер различных производителей. **Результаты.** Максимальное число вторичных фотонов на имплантатах и экспандере генерировалось при энергиях ниже 700 кэВ. На поверхности имплантатов уровень генерации вторичных фотонов в зоне энергий 600–300 кэВ был выше, чем на поверхности экспандера, заполненного физиологическим раствором. **Заключение.** При воздействии тормозного ионизирующего излучения на силиконовые имплантаты и тканевой экспандер, заполненный физиологическим раствором, генерируются фотоны вторичного излучения с энергией в диапазоне от 100 до 700 кэВ, что может служить одной из причин развития капсулярных контрактур после мастэктомии.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, лечение, имплантат, экспандер, капсулярная контрактура

Поступила в редакцию 16.12.2019 г. Принята к печати 02.09.2020 г.

**Для цитирования:** Гулян И.С., Никифорова Н.О., Кустов В.Н., Темченко В.В., Мандрыко А.С., Невожай В.И., Панкратов И.В., Матвиенко Н.А., Рудюк В.П. Генерация вторичного излучения на поверхности эндопротезов, используемых для реконструкции молочной железы при мастэктомии, после проведения лучевой терапии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:59–62. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-59-62

*Для корреспонденции:* Гулян Изабелла Самсоновна – ассистент института хирургии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), врач Медицинского центра ДВФУ, ORCID: 0000-0001-7072-1688; e-mail: isabella.g@mail.ru

## Generation of secondary radiation on the surface of endoprostheses used for breast reconstruction during mastectomy, after radiation therapy

I.S. Gulian<sup>1,2</sup>, N.O. Nikiforova<sup>1</sup>, V.N. Kustov<sup>3</sup>, V.V. Temchenko<sup>3</sup>, A.S. Mandryko<sup>1</sup>, V.I. Nevozhay<sup>1,4</sup>, I.V. Pankratov<sup>4</sup>, N.A. Matvienko<sup>4</sup>, V.P. Rudyuk<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; <sup>2</sup> Far East Federal University, Vladivostok, Russia; <sup>3</sup> Vladivostok Branch of the Customs Academy, Vladivostok, Russia; <sup>4</sup> Primorsky Regional Oncologic Center, Vladivostok, Russia

**Objective:** Experimental estimate of the secondary radiation on the surface of implants and expanders, used for breast reconstruction in case of mastectomy, after making radiation therapy. **Methods:** Special equipment was constructed by radiation study department. It consists of linear accelerator as a source of ionizing radiation and a gamma-ray spectrometer with the detector on the basis of ultrapure germanium. The objects of research were the implants and expanders of the different producers. **Results:** The maximum amount of the secondary photons on the implants and expanders was generated on the energy level lower than 700 KEV. The level of photons' generation between 600–300 KEV was higher on the surface of the implants than on the surface of expander filled with saline. **Conclusion:** The photons of the secondary radiation with the energy level from 100 to 700 KEV are generated under the influence of ionizing radiation on the implants and tissue expander filled with saline. It can be one of the causes of capsular contractures development after mastectomy.

**Keywords:** breast cancer, treatment, implant, expander, capsular contracture

Received: 16 December 2020; Accepted: 2 September 2020

**For citation:** Gulian IS, Nikiforova NO, Kustov VN, Temchenko VV, Mandryko AS, Nevozhay VI, Pankratov IV, Matvienko NA, Rudyuk VP. Generation of secondary radiation on the surface of endoprostheses used for breast reconstruction during mastectomy, after radiation therapy. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:59–62. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-59-62

**Corresponding author:** Isabella S. Gulian, MD, assistant, Institute of Surgery, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-7072-1688; e-mail: isabella.g@mail.ru

Лечение рака молочной железы – не только медицинская, но и актуальная социальная проблема в связи с широким распространением и объемом оперативного лечения этого заболевания [1]. Части тяжелых медицинских и психологических последствий после мастэктомии можно избежать, если вмешательство дополняется реконструкцией молочной железы [2]. К наиболее распространенным в данной ситуации относятся реконструкции с помощью эндопротезов: тканевого экспандера, помещаемого под большую грудную мышцу, или имплантата, располагаемого под перемещенным кожно-мышечным лоскутом [2, 3]. Лучевая терапия – неотъемлемая часть противоопухолевого лечения при злокачественных новообразованиях молочной железы категории T<sub>3-4</sub> или обнаружении метастазов в удаленных лимфатических узлах [4]. Иногда эти особенности заболевания выявляются после операции и установки эндопротезов. Однако наличие этих конструкций служит препятствием для облучения из-за увеличения риска развития капсулярной контрактуры [5, 6].

Формирование капсулярной контрактуры считается серьезной проблемой из-за угрозы потери имплантата. Причины ее возникновения и усиления после лучевой терапии до конца не изучены. Попытки снизить частоту капсулярной контрактуры с помощью укрытия эндопротеза защитным слоем из ацеллюлярного матрикса или полиуретана уменьшает частоту этого осложнения, но полностью от него не избавляет [7–10].

Цель исследования: экспериментальная оценка вторичного излучения на поверхности имплантатов и экспандеров, используемых для реконструкции молочной железы при мастэктомии, после проведения лучевой терапии.

#### Материал и методы

На базе радиологического отделения ПКОД была собрана установка, состоящая из линейного ускорителя TrueBeam производства Varian Medical Systems (США), как источника ионизирующего излучения, и гамма-спектрометра СКС-50М с детектором на основе сверхчистого германия производства фирмы ORTEC (США): Model GEM15P4, Serial No. 45-TP21994A. Детектор располагался в двух метрах от установки, коллиматор был повернут под углом 45°, применялся фильтр с отверстием 5 мм, ориентирование производилось по световому пятну. Между детектором и коллиматором излучателя устанавливалась стенка из свинцовых блоков толщиной 50 мм. В стенке было высверлено отверстие диаметром 5 мм под углом 45° для получения тонкого пучка при облучении образцов, размещенных на металлическом (железном) штативе (рис. 1).

Установка служила источником тормозного излучения 4 МэВ. Объектами исследования были: грудной текстурированный силиконовый имплантат фирмы Mentor объемом 225 мл, грудной текстурированный силиконовый имплантат фирмы Arion объемом 350 мл,

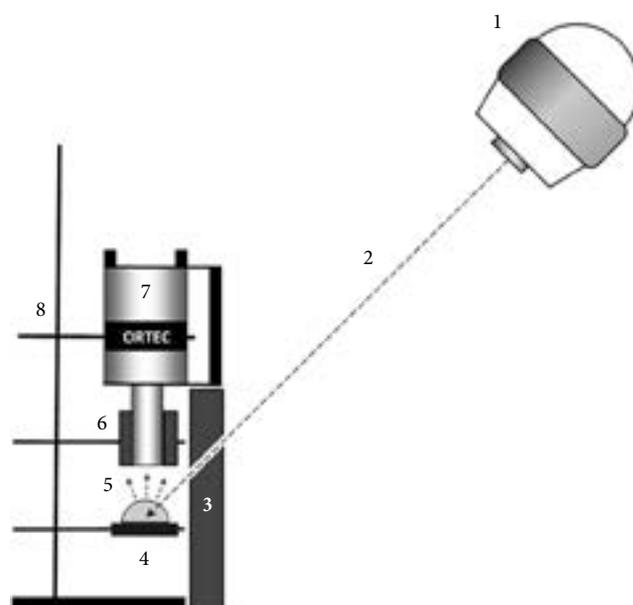


Рис. 1. Экспериментальная установка:

1 – излучатель линейного ускорителя TrueBeam; 2 – тормозное излучение; 3 – свинцовая защита толщиной 50 мм; 4 – источник вторичного излучения (имплантат или тканевый экспандер); 5 – вторичное излучение; 6 – свинцовый коллиматор толщиной 20 мм; 7 – детектор спектрометра СКС-50М; 8 – штатив.

полиуретановый имплантат фирмы Silimed объемом 360 мл, грудной текстурированный силиконовый имплантат фирмы Allergan объемом 295 мл и тканевой экспандер фирмы Allergan объемом 350 мл с физраствором. В начале и по завершении эксперимента измерялся спектр фонового излучения. Время измерения составляло 5 минут, а интервал измерения – 10 минут для каждого объекта.

Результаты измерений были сведены в единую базу, все графики калиброваны по базовому пику <sup>60</sup>Со с энергией фотонов 1,17 и 1,33 МэВ. Показания каналов спектрографа были объединены в группы по 100 кэВ, от значения в каждой группе вычитались соответствующие показания фонового излучения внутри установки без исследуемых образцов. Измерения числа фотонов с энергиями менее 100 кэВ не выполнялось ввиду недостаточной чувствительности аппаратуры.

#### Результаты исследования

В интервале от 700 до 1500 кэВ количество вторичных фотонов, генерируемых имплантатами и экспандером, практически не различалось и колебалось с довольно ограниченным размахом, не выходя за границы 850 единиц. При энергиях ниже 700 кэВ максимальное число фотонов генерировалось на имплантатах Silimed и Mentor, а минимальное – на экспандере, наполненном физиологическим раствором. В интервале 400–500 кэВ регистрировался локальный пик числа фотонов, генерируемых на имплантатах Arion, а минимальное количество фотонов образовывалось на поверхности экспандера. При анализе вторичного излучения с энергий менее 300 кэВ на всех испытуемых образцах

Таблица

Количество вторичных фотонов, генерируемых на поверхности эндопротезов, при моделировании лучевой терапии тормозным излучением

Энергетический интервал, кэВ	Количество вторичных фотонов				
	Имплантат Arion	Имплантат Mentor	Имплантат Allergan	Имплантат Silimed	Экспандер Allergan
100–200	3953	3890	3571	3165	3503
200–300	3569	3438	3497	3505	3655
300–400	1248	1294	1127	957	684
400–500	1324	1323	1203	1179	1087
500–600	1398	1413	1343	1440	1208
600–700	953	965	940	909	834
700–800	815	829	855	725	752
800–900	868	785	795	786	682
900–1000	601	545	618	636	545
1000–1100	532	512	507	538	543
1100–1200	546	624	521	551	548
1200–1300	385	374	377	398	347
1300–1400	503	477	452	409	409
1400–1480	348	303	324	290	282

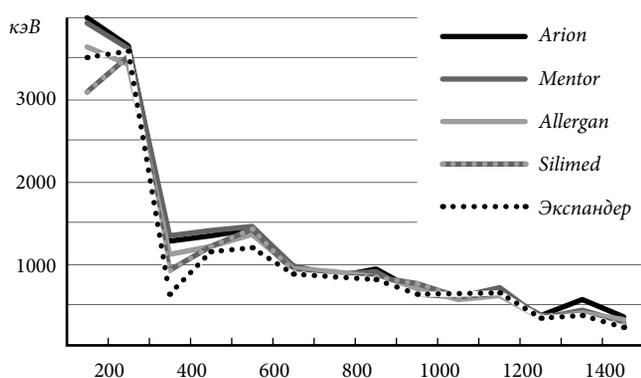


Рис. 2. Энергетическая характеристика фотонов вторичного излучения на эндопротезах при моделировании лучевой терапии тормозным излучением.

отмечается резкое увеличение генерации фотонов. Вторичное излучение в диапазоне 200–300 кэВ было максимальным на экспандере. При минимальной энергии (100–200 кэВ), максимальное число фотонов фиксировалось на поверхности имплантатов Arion и Mentor. На имплантате и экспандере Allergan генерация фотонов была несколько ниже, а минимальная генерация была зафиксирована на имплантате Silimed (табл., рис. 2).

#### Обсуждение полученных данных

Анализ генерации вторичного излучения на медицинских изделиях, применяемых при реконструкции молочной железы, показывает различие в числе фотонов, возникших на имплантатах и экспандерах. Число вторичных фотонов, генерируемых в разных интервалах высоких энергий (1480–600 кэВ), практически не различается, сохраняя общую тенденцию к увеличению по мере понижения энергии.

В интервале энергий от 600 до 700 кэВ отмечается разделение показателей числа фотонов, генерируемых

на имплантатах и экспандере. Уровень вторичных фотонов с энергией в интервале от 500 до 600 кэВ на экспандере был значительно ниже, чем на имплантатах, причем уровень генерации на имплантатах Allergan и Silimed был на 11,2 и 19,2 % выше, чем на экспандере, соответственно. В интервале энергии фотонов от 400 до 500 кэВ тенденция, выявленная на предыдущем интервале, сохранялась: уровень генерации вторичных фотонов на имплантатах Silimed и Arion был выше, чем на экспандере – на 8,5 и на 21,8 %, соответственно. В интервале энергии от 300 до 400 кэВ различие в уровне генерации вторичных фотонов становилось еще более разным: на 39,9 и 89,2 % выше на имплантатах Silimed и Mentor, чем на экспандере. В энергетическом интервале 200–300 кэВ наблюдалось резкое увеличение уровня вновь генерируемых фотонов – почти в три раза по сравнению с предыдущей энергетической

группой. Однако между собой эти уровни практически не различались, и экспандер демонстрировал показатели, превышающие таковые, например, на имплантате Mentor на 6,3 %. Генерация вторичных фотонов на самом низком энергетическом интервале отличалась другими характеристиками: минимальные показатели продемонстрировал имплантат Silimed, максимальные – имплантаты Mentor и Arion (табл.).

Уровень генерации (число) вторичных фотонов и их энергия зависят прежде всего от элементного состава материалов, которые подвергаются воздействию ионизирующего излучения. А. Amoresano et al. [11], проанализировав состав шестнадцати различных грудных имплантатов, обнаружили следы органических (жирные кислоты) и неорганических (железо, кремний, платина, натрий и др.) веществ. Концентрации некоторых элементов были совершенно разными, некоторые присутствовали только в одном образце, другие в части образцов отсутствовали. Это может быть связано с внутренней неоднородностью протезов. Но если кремний и платина могли быть связаны с производственными процессами, то присутствие во всех образцах хрома, никеля и цинка, обычно не используемых при синтезе силикона, авторам объяснить не удалось.

В состав оболочки имплантата и заполняющего геля входит кремний, а окружающие его ткани тела человека состоят в основном из макроэлементов: углерода, азота, кислорода и водорода [12]. Генерация вторичных фотонов при первичном излучении с энергией 6 МэВ в биологических тканях возможна благодаря трем параллельно протекающим процессам: 1) взаимодействию вещества и ионизирующего излучения (фотоэффект), 2) комптон-эффекту и 3) процессу образования электрон-позитронных пар [13]. Вероятность фотоэффекта зависит от заряда ядра атома, то есть, чем тяжелее облучаемый атом, тем выше уровень

генерации вторичных фотонов. Вероятность комптон-эффекта также зависит от заряда ядра, так как этот вид взаимодействия возможен только на электронах, а количество электронов пропорционально этому заряду. Образование электрон-позитронных пар начинает доминировать при энергиях выше 25–30 МэВ [13]. Однако нельзя полностью исключить его и при энергии излучения 6 МэВ. Вероятность образования электрон-позитронных пар тоже находится в зависимости от заряда ядра атома. Генерация вторичных фотонов вследствие фотоэффекта на атомах кремния в таком случае будет более чем в 16,4 раза выше, чем на атомах кислорода, широко распространенного в организме.

Графики, полученные в ходе эксперимента, свидетельствуют, что на поверхности имплантатов уровень генерации вторичных фотонов в зоне энергий 600–300 кэВ был выше, чем на поверхности экспандера, заполненного физиологическим раствором. Это различие обусловлено прежде всего тем, что силиконовый гель содержит атомы кремния с гораздо большим зарядом ядра, чем кислород, углерод, азот и водород. Использование при реконструкции молочной железы комбинации экспандер/имплантат влечет помещение в зону облучения материалов, содержащих элементы с большим зарядом ядра, чем в окружающих тканях. Лучевая терапия после мастэктомии значительно увеличивает вероятность осложнений со стороны зоны реконструкции. В ряде ситуаций возникает необходимость восстановления как пораженной, так и контралатеральной молочной железы, удаленной ввиду высокого риска рака, что создает условия для сравнения. По данным литературы, в подобной ситуации в молочной железе на облученной стороне осложнения отсутствуют в 43,9%, в то время как на стороне, не подвергавшейся лучевой терапии – в 98,4% случаев [14].

#### Заключение

При воздействии тормозного ионизирующего излучения на силиконовые имплантаты и тканевой экспандер, заполненный физиологическим раствором, генерируются фотоны вторичного излучения с энергией в диапазоне от 100 до 700 кэВ, что может служить одной из причин развития капсулярных контрактур после мастэктомии. Генерация фотонов вторичного излучения в диапазоне 300–600 кэВ на экспандере была меньше, чем на имплантатах на 8–20%, что создает предпосылки для его использования во время лучевой терапии.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ИСГ

Сбор и обработка материала – ИСГ, НОН, ВНК, ВВТ, АСМ, ИВП, НАМ, ВПП

Статистическая обработка – ИСГ, НОН, ВИН

Написание текста – ИСГ

Редактирование – ИСГ, НОН, ВИН

#### Благодарности:

Авторы выражают искреннюю благодарность администрации Приморского краевого онкологического диспансера, лично главному врачу М.В. Волкову и заведующей радиологическим отделением Е.С. Парасочко за содействие в проведении исследования.

#### Литература / References

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году*. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018. [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV, eds. *The situation of oncological assistance to the population of Russia in 2017*. Moscow; 2018 (In Russ).]
2. Зернов К.Ю., Дашян Г.А., Криворотко П.В., Новиков С.Н., Палтуев Р.М., Табагуа Т.Т. и др. Реконструкция молочной железы и лучевая терапия. *Злокачественные опухоли*. 2017;22(1):30–6. [Zernov KY, Dashyan GA, Krivorotko PV, Novikov SN, Paltuev RM, Tabagua TT, et al. Breast reconstruction and radiotherapy. *Malignant Tumors*. 2017;22(1):30–6 (In Russ).]
3. Зикиряходжаев А.Д., Широких И.М., Аблицова Н.В., Ермошченкова Н.В., Харченко Н.В., Сарибекян Н.К. и др. Использование биологических и синтетических материалов в реконструктивной хирургии при раке молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2018;14(1):28–37. [Zikiryakhodzaev AD, Shirokikh IM, Ablitsova NV, Ermoshchenkova MV, Kharchenko NV, Saribekyan EK, et al. Biological and synthetic materials in reconstructive surgery for breast cancer treatment (Literature review). *Tumors of Female Reproductive System*. 2018;14(1):28–37 (In Russ).]
4. Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacemi Y, Bollet M, Chauvet B, et al. Radiotherapy of breast cancer. *Cancer Radiotherapy*. 2016;20:139–46.
5. Aristei C, Falcinelli L, Bini V. Expander/implant breast reconstruction before radiotherapy: outcomes in a single-institute cohort. *Strahlenther Onkol*. 2012;188(12):1074–9.
6. Benediktsson K, Perbeck L. Capsular contracture around saline-filled and textured subcutaneously-placed implants in irradiated and non-irradiated breast cancer patients: five years of monitoring of a prospective trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2006;59(1):27–34.
7. Kim I, Park SO, Chang H. Ung Sik Jin. inhibition mechanism of acellular dermal matrix on capsule formation in expander-implant breast reconstruction after postmastectomy radiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:2279–87.
8. Salzberg CA, Ashikari AY, Berry C, Hunsicker LM. Acellular dermal matrix-assisted direct-to-implant breast reconstruction and capsular contracture: A 13-year experience. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(2):329–37.
9. Valdatta L, Cattaneo AG, Pellegatta I, Scamoni S, Minuti A, Cherubino M. Acellular dermal matrices and radiotherapy in breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Plast Surg Int*. 2014;472604. doi: 10.1155/2014/472604
10. Pompei S, Arelli F, Labardi L, Marcasciano F, Evangelidou D, Ferrante G. Polyurethane implants in 2-stage breast reconstruction: 9-year clinical experience. *Aesthet Surg J*. 2017;37(2):171–6.
11. Amoresano A, Stefano L, Rea I. Chemical and structural characterization of several mid-term explanted breast prostheses. *Materials (Basel)*. 2016;9(8):E678. doi: 10.3390/ma9080678
12. Freitas RA Jr. Human body chemical composition. *Nanomedicine*. 1999. URL: [https://foresight.org/Nanomedicine/Ch03\\_1.php](https://foresight.org/Nanomedicine/Ch03_1.php) (Accessed: 4 June 2020).
13. Костылев В.А., Наркевич Б.Я. *Медицинская физика*. М.: Медицина, 2008. [Kostylev VA, Narkevich BYa. *Medical physics*. Moscow: Medicine; 2008. (In Russ).]
14. Chuba PJ, Stefani WA, Dul C, Szpunar S, Falk J, Wagner R, et al. Radiation and depression associated with complications of tissue expander reconstruction. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;164(3):641–7.

УДК 616.61-006.6-085.277.3:004

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-63-67

## Персонализированный подход к лечению метастатического рака почки

Г.Н. Алексеева<sup>1,2</sup>, Л.И. Гурина<sup>1,2</sup>, Л.Ф. Писарева<sup>3</sup>, М.В. Волков<sup>2</sup>, Н.В. Чердынцева<sup>3</sup><sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;<sup>2</sup> Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия;<sup>3</sup> Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

**Цель:** разработать новую организационную форму персонализированного подхода к назначению таргетной терапии пациентам с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) с учетом ее клинической и экономической эффективности. **Материалы и методы.** Использованы данные ракового регистра Приморского края, из которого 446 пациентов включены в электронный регистр мПКР, позволивший на 88 наблюдениях оценить клинико-экономическую эффективность таргетной терапии. **Результаты.** Использовано пять препаратов: сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб, эверолимус и пазопаниб. Контроль за прогрессией заболевания и токсичностью осуществлен на 44,3% пациентов. Токсичность 3–4-й степени регистрировалась при лечении ингибиторами тирозинкиназ. Включение последовательности линий таргетной терапии увеличивало расходы на 10% и позволило повысить общую выживаемость при мПКР до 42 месяцев. **Заключение.** Электронный регистр пациентов обеспечивает мониторинг, оптимизирует расходы и повышает доступность таргетной терапии мПКР до 19,7%. Последовательная терапия клинически и экономически обоснована и обеспечивает увеличение общей выживаемости пациентов с мПКР.

**Ключевые слова:** рак почки, электронный регистр, таргетная терапия, персонализированное лечение, выживаемость

Поступила в редакцию 18.12.2019 г. Принята к печати 01.09.2020 г.

**Для цитирования:** Алексеева Г.Н., Гурина Л.И., Писарева Л.Ф., Волков М.В., Чердынцева Н.В. Персонализированный подход к лечению метастатического рака почки. Тихоокеанский медицинский журнал. 2020;4:63–7. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-63-67

**Для корреспонденции:** Алексеева Галина Николаевна – канд. мед. наук, доцент Института хирургии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0001-8253-2083; e-mail: algala@dns-shop.ru

## Personalized approach to the treatment of metastatic kidney cancer

G.N. Alrkseeva<sup>1,2</sup>, L.I. Gurina<sup>1,2</sup>, L.F. Pisareva<sup>3</sup>, M.V. Volkov<sup>2</sup>, N.V. Cherdyntseva<sup>3</sup><sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; <sup>2</sup> Primorsky Regional Cancer Center, Vladivostok, Russia;<sup>3</sup> Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

**Objective:** Develop a new organizational form of a personalized approach to assign a target therapy to the patients with metastatic nephrocellular cancer concerning its clinical and economic effectiveness. **Methods:** The data by cancer register of the Primorsky region were used. 446 patients are included in the register, it allowed to estimate clinical-economic effectiveness of the target therapy by studying 88 cases. **Results:** 5 medicines were used: sunitrib, sorafenib, bevacizumab, everolimus and pazopanib. The control of the progress of the disease and the toxicity covered 44,3% of the patients. The toxicity of the 3–4<sup>th</sup> levels were registered during the treatment by inhibitors tyrosinkinaz. The target line therapy increased expenditures by 10% and allowed to increase overall survivability to 42 months. **Conclusion:** An electronic register of the patients provides monitoring, optimizes expenditures and increases the availability of the target therapy up to 19,7%. Sequential therapy is reasonable and provides the increase of the overall patients' survivability.

**Keywords:** kidney cancer, electronic registry, targeted therapy, personalized treatment, survival

Received: 18 December 2020; Accepted: 1 September 2020

**For citation:** Alrkseeva GN, Gurina LI, Pisareva LF, Volkov MV, Cherdyntseva NV. Personalized approach to the treatment of metastatic kidney cancer. Pacific Medical Journal. 2020;4:63–7. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-63-67

**Corresponding author:** Galina N. Alekseeva, MD, PhD, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-8253-2083; e-mail: algala@dns-shop.ru

Рак почки – важная медико-социальная проблема современной онкологии – характеризуется высоким темпом прироста заболеваемости и высокой смертностью. В России рак почки за последнее десятилетие по темпам прироста заболеваемости занял второе место (38,8%) после рака предстательной железы (135,5%) у мужчин и третье место (47,7%) – после рака головного мозга (54,9%) и полости рта (49,2%) у женщин. Лидерами по заболеваемости раком почки и смертности

от него стали Сибирский и Дальневосточный федеральные округа. Смертность от этого заболевания в России среди мужчин составляет 5,5, среди женщин – 1,8 на 100 тыс. человек, соответственно. В Сибири и на Дальнем Востоке этот показатель у мужчин в 1,2 раза, а у женщин в 1,3 раза выше, чем в целом по Российской Федерации [1]. Единственным радикальным методом лечения рака почки считается хирургический [2]. На его результаты влияет множество факторов, которые

могут инициировать прогрессирование заболевания (например, распространение опухолевого тромба в нижнюю полую вену) [3]. Результаты лекарственного лечения метастатического почечноклеточного рака (мПКР) все еще неудовлетворительны, медиана общей выживаемости составляет около 13 месяцев, а пятилетняя выживаемость не превышает 5–12% [2–4]. Сегодня активно развивается молекулярная биология, регистрируются новые таргетные препараты для лечения мПКР [5, 6]. Однако высокая стоимость терапии, несовершенство методов учета, отсутствие стандартов последовательности линий лекарственного воздействия, контроля качества лечения и низкая доступность таргетной терапии (14,3%) требуют новых форм учета и мониторинга мПКР [7, 8].

Цель исследования: разработать новую организационную форму персонализированного подхода к назначению таргетной терапии пациентам с мПКР с учетом ее клинической и экономической эффективности.

#### Материал и методы

Материалом для исследования послужила база данных популяционного ракового регистра Приморского края, из которого 446 пациентов вошли в электронный регистр мПКР, позволивший осуществить исследование клинико-экономической эффективности таргетной терапии и проследить судьбу 88 больных.

У 36 пациентов (40,9%) рак почки диагностирован в IV стадии ( $T_4N_0M_1$ ,  $T_{1-3}N_{0-1}M_1$ ) с метастазами в кости, легкие, лимфатические узлы и печень. Остальные пациенты включались в исследование после регистрации прогрессирования заболевания. Средний возраст больных составил 55,5 года, из них 71,6% случаев приходилось на мужчин, 28,4% – на женщин. Наиболее часто (87,5%) регистрировался светлоклеточный рак почки. При планировании лекарственной терапии и выборе препарата учитывались факторы прогноза заболевания в соответствии с критериями модели MSKCC/IMDC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center/International Metastatic Renal Cell Carcinoma). В 42% наблюдений определен благоприятный, в 52,3% – промежуточный и в 5,7% – неблагоприятный прогноз. Первая линия таргетной терапии проведена 88, вторая – 26, третья – 7 пациентам. Нежелательные эффекты оценены по шкале токсичности NCI CTC (National Cancer Institute common toxicity criteria), эффективность лечения – в соответствии с критериями ответа солидных опухолей – RECIST 1.1 (response evaluation criteria in solid tumors). Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана–Майера. Фармакоэкономический анализ таргетной терапии проведен методом «затраты–эффективность» (cost-effectiveness/efficacy ratio, CER) на основе марковского моделирования, демонстрирующего удельную стоимость единицы эффективности рассматриваемой технологии, в данном случае – года жизни пациента. Для оценки эффективности расходов на лекарственную

терапию выполнен инкрементальный анализ затрат (incremental cost-effectiveness/efficacy ratio, ICER) [9].

#### Результаты исследования

Препаратами выбора при таргетной терапии были ингибиторы тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб), моноклональное антитело к фактору роста эндотелия сосудов (бевацизумаб) и ингибитор сигнального пути mTOR (эверолимус). В 1-й линии лечения у 88 пациентов использовано пять вариантов таргетной терапии: сунитиниб – 55,7%, сорафениб – 26,1%, бевацизумаб – 14,8%, эверолимус – 2,3%, пазопаниб – 1,1% наблюдений. Стабилизация патологического процесса и частичный объективный ответ получены у 28 пациентов (31,8%). В остальных наблюдениях зарегистрировано прогрессирование опухоли, и в 34 случаях (38,6%) – летальный исход из-за прогрессирования основного заболевания. Оставшиеся 26 человек переведены на 2-ю линию лечения. Выбор препарата для этой линии зависел от того, какие лекарственные средства использовались на предыдущих линиях таргетной терапии. На 2-й линии лечения стабилизация и частичный регресс получены в 7, прогрессирование заболевания с летальным исходом – в 12 случаях. Переход на 3-ю линию терапии потребовался 7 пациентам.

Токсичность 3–4-й степени регистрировалась только при лечении ингибиторами тирозинкиназ. Так, на фоне применения сунитиниба у четырех человек развилась неконтролируемая гипертензия, потребовавшая госпитализации. У 13 пациентов отмечены симптомы токсичности 2-й степени: артериальная гипертензия, тошнота, астенизация, ладонно-подошвенный синдром. Это потребовало изменения режима лечения и снижения дозы сунитиниба до 25 мг в сутки. У двух пациентов, принимавших сорафениб, возникли легочное кровотечение, кровохарканье и выраженный болевой синдром, что привело к госпитализации с последующей редуцией дозы до 400 мг в сутки. Частота регистрации второго уровня токсичности была сопоставима при лечении сунитинибом (26,5%), сорафенибом (34,8%) и бевацизумабом (30,8%).

Персонализированный подход к назначению таргетных препаратов позволил достичь 20-месячной безпрогрессивной выживаемости при одной или нескольких линиях терапии и 30-месячной общей выживаемости после одной линии терапии, а также 42-месячной общей выживаемости – при назначении нескольких линий (рис. 1).

Анализ прямых затрат на лечение одного больного мПКР, включая издержки на 1-ю и 2-ю линии таргетной терапии, паллиативную помощь, диагностические процедуры и компенсацию побочных эффектов, позволил установить, что наименее затратной была схема лечения с минимальной продолжительностью жизни пациента: «сорафениб–сунитиниб». И напротив, наиболее дорогостоящей оказалась альтернативная схема

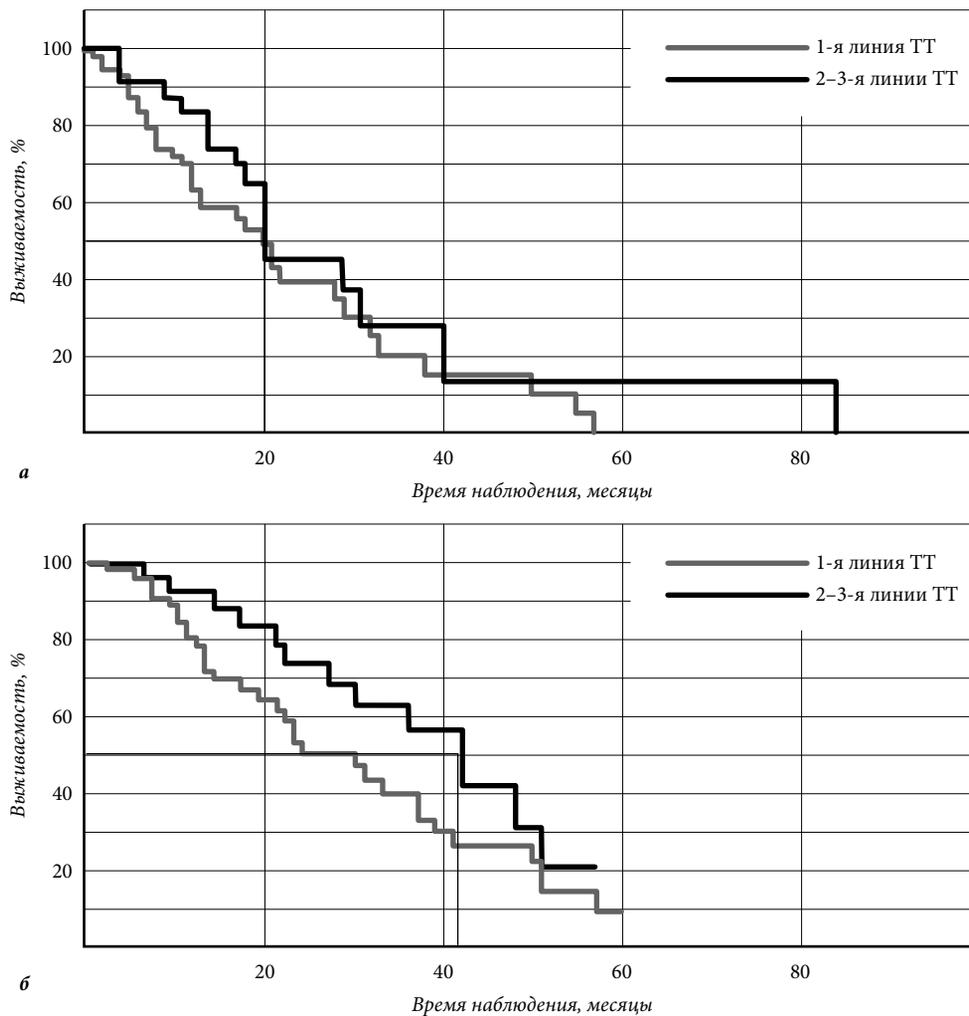


Рис. 1. Беспрогрессивная (а) и общая (б) выживаемость пациентов с мПКР на фоне таргетной терапии (ТТ):

а – критерий Гехана:  $z=3,90$ , поправка Йейтса:  $z=3,89$ ,  $p=0,001$ ; б – критерий Гехана:  $z=4,79$ , поправка Йейтса:  $z=4,78$ ,  $p=0,001$ .

Таблица

Результаты марковского моделирования: сравнительная средняя стоимость одного года жизни пациента с мПКР

Схема лечения	СПЖ <sup>а</sup> , лет	Сумма затрат, руб.	CER <sup>б</sup> , руб.
Сунитиниб–сорафениб	1,86	2 164 309	1 163 210
Сунитиниб–эверолимус	1,81	2 208 827	1 217 091
Сорафениб–сунитиниб	1,63	1 901 488	1 170 099
Сунитиниб–акситиниб	1,90	2 427 875	1 280 743

<sup>а</sup> Средняя продолжительность жизни.

<sup>б</sup> Cost-effectiveness ratio – средняя стоимость одного года жизни.

«сунитиниб–акситиниб», обеспечивающая максимальную продолжительность жизни (табл.).

#### Обсуждение полученных данных

Таргетная терапия сегодня – единственная возможность повысить выживаемость онкологических больных и поддержать качество их жизни, в том числе за счет хорошего профиля безопасности. Однако

стоимость данной терапии высока. На фармацевтическом рынке представлено множество лекарственных средств, различающихся по клинической эффективности, профилю безопасности и курсовой стоимости. Расходуя значительный бюджет, необходимо обеспечивать пациентам максимальную продолжительность жизни. Оправдано ли возрастание расходов на таргетную терапию с точки зрения ожидаемого прироста выживаемости? Чтобы соотнести расходы с получаемым эффектом, применяется метод эффективности затрат. При этом рассчитывается коэффициент «затраты/эффективность», демонстрирующий стоимость единицы эффективности – года жизни пациента. Сравнив средние расходы за год жизни больного можно сделать вывод о более предпочтительной схеме лечения. Чем меньше расходы за единицу эффективности, тем более предпочтительна схема лечения. При оценке дорогостоящих препаратов, применяемых в онкологии, более эффективна альтернатива, позволяющая продлить жизнь пациента. Для оценки приемлемости дополнительных расходов на увеличение продолжительности жизни проводится инкрементальный анализ

эффективности затрат. Приемлемость расходов за дополнительный год жизни оценивается относительно порога готовности общества платить (ПГП) – условный уровень, демонстрирующий, сколько наше государство готово заплатить за год жизни гражданина. ПГП определяется как 3-кратный валовой внутренний продукт (ВВП) на душу населения. Так, численность населения России в 2014 г. составила 143,7 млн человек, а ВВП достиг 71 406,4 млрд руб. Таким образом, доля ВВП на душу населения в год равнялась почти 496,9 тыс. руб., а ПГП – 1,497 млн руб., соответственно. Когда дополнительный год жизни пациента оценивается менее ВВП на душу населения, схема лечения считается экономически эффективной и должна быть внедрена в клиническую практику. В мировой практике принято считать, что ПГП при лечении онкологических заболеваний, где применяются наиболее дорогостоящие препараты, значительно выше.

В клинической практике таргетной терапии рака почки в Приморском крае можно выделить три наиболее часто используемые схемы лечения: сунитиниб и сорафениб, сунитиниб и эверолимус, сорафениб и сунитиниб. Назначение акситиниба после сунитиниба считалось очень дорогим и экономически неоправданным. Сопоставление результатов клинических исследований показывает, что наиболее эффективным и изученным препаратом первой линии оказался сунитиниб: по медиане безрецидивной выживаемости он в два раза превзошел сорафениб, а в качестве препарата второй линии – акситиниб [10–13]. На первый взгляд, сунитиниб – самый дорогой из сравниваемых препаратов по стоимости упаковки. Однако одна его упаковка рассчитана на 4-недельный курс с последующим 2-недельным перерывом. За счет этого с точки зрения курсовой стоимости лечения сунитиниб становится наиболее экономичным лекарственным средством. Лекарства второй линии – эверолимус и акситиниб – по стоимости курса значимо не различаются.

При сравнении таргетных препаратов не менее важны данные о профиле безопасности. Нежелательные реакции 3-й и 4-й степени тяжести требуют не только расходов на терапию побочного эффекта, но и связаны с визитами к врачу и госпитализацией. Для оценки экономической эффективности таргетной терапии, сравнительной оценки эффективности ее схем была построена марковская модель, описывающая динамику прогрессирования и гибели пациентов. В результате была определена средняя продолжительность жизни пациентов. Установлено, что три схемы таргетной терапии, включающие сунитиниб в первой линии, достаточно близки по клинической эффективности, в то время как последовательность «сорафениб-сунитиниб» им заметно уступает (табл.).

Максимальная продолжительность жизни отмечена на фоне схемы «сунитиниб-акситиниб». Оценка экономической целесообразности внедрения в практику схем лечения с большей клинической эффективностью в сравнении с уже имеющимися альтернативами

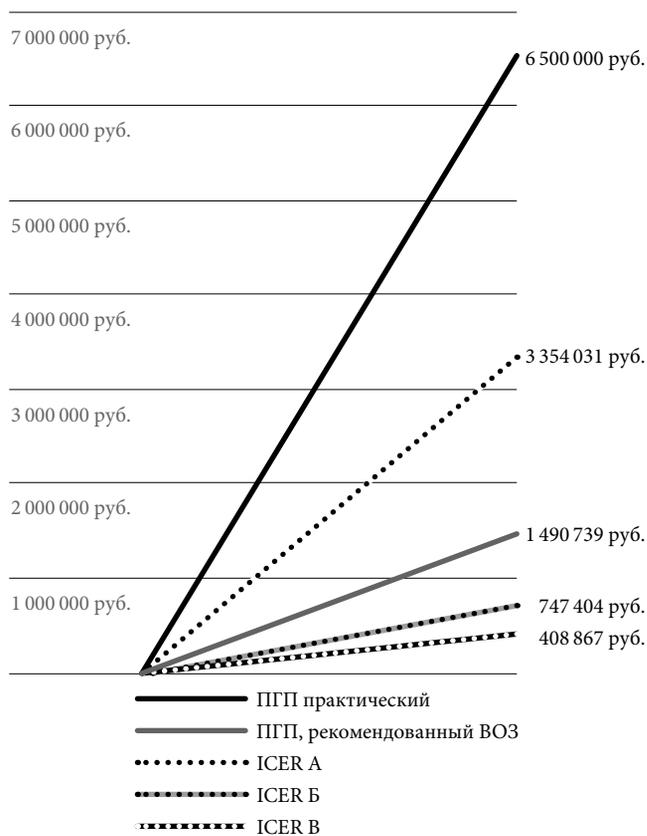


Рис. 2. Стоимость дополнительного года жизни пациента с мПКР (инкрементальный анализ затрат – ICER):

A – сунитиниб–акситиниб против сунитиниб–сорафениб; B – сунитиниб–акситиниб против сунитиниб–эверолимус; B – сунитиниб–акситиниб против сорафениб–сунитиниб.

крайне важна для принятия обоснованных решений в здравоохранении.

Анализ эффективности затрат, подразумевающий расчет стоимости дополнительного года жизни пациента показал, что сравниваемые схемы достаточно близки по данному показателю – разница в стоимости года жизни достигала не более 10%, и наиболее эффективная схема «сунитиниб–акситиниб» оказалась самой дорогой. При инкрементальном анализе эффективности затрат (оценена стоимость дополнительного года жизни больного) установлено, что дополнительные расходы на схему лечения «сунитиниб–акситиниб» в сравнении со схемой «сорафениб–сунитиниб» позволят достичь дополнительного года жизни стоимостью менее ВВП на душу населения – 408,9 тыс. руб. (что говорит о высокой экономической эффективности данных затрат). Та же схема в сравнении со схемой «сунитиниб–эверолимус» снижает стоимость дополнительного года жизни в два раза по сравнению с порогом, рекомендованным ВОЗ. Это подтверждает целесообразность дополнительных затрат и позволяет рекомендовать замену эверолимуса на акситиниб во 2-й линии таргетной терапии. При сравнении замены сорафениба на акситиниб в этой линии установлено, что стоимость дополнительного года жизни достигнет 3,3 млн руб., что выше, чем ПГП, рекомендованный ВОЗ, но в два раза ниже, чем практический ПГП в России (рис. 2).

Анализируя текущую клиническую практику, можно отметить, что 43 % пациентов получают терапию сорафенибом в 1-й линии – это самая дешевая, но наименее эффективная схема. При этом дополнительные расходы при переходе на схему «сунитиниб-акситиниб» будут экономически оправданы и позволят достичь значимого прироста выживаемости. Дополнительные расходы при переводе больных на рекомендованные и клинически эффективные схемы экономически оправданы, если учитывать реальный уровень ППП в России.

С целью оптимизации расходов, планирования объемов и контроля качества лечения, эффективности таргетной терапии и повышения доступности лекарственных средств нами разработан и использован многомодульный электронный регистр пациентов с мПКР (свидетельство о государственной регистрации «Базы данных злокачественных новообразований почки населения Приморского края с учетом таргетной терапии» № 2 018 620 551). Организация и ведение регистра, мониторинг пациентов с мПКР, своевременная оценка результатов лечения улучшили планирование, контроль за качеством лечения и обеспечили персонализированный подход, что способствовало повышению доступности таргетной терапии до 19,7 % и увеличению общей выживаемости больных с 30 до 42 месяцев.

#### Заключение

Включение клинически и экономически обоснованной последовательности таргетной терапии пациентов мПКР позволяет увеличить общую выживаемость до 42 месяцев. Суммарные расходы на год жизни пациента в Приморском крае на фоне внедрения эффективных схем лечения возрастут не более чем на 10 % и экономически оправданы. Ведение электронного регистра пациентов обеспечивает персонализированный подход к лечению, способствует совершенствованию организации противоопухолевой лекарственной терапии, оптимизации расходов и повышению до 19,7 % доступности таргетной терапии.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ГНА, ЛИГ  
Сбор и обработка материала – ГНА, ЛИГ, МВВ, НВЧ  
Статистическая обработка – ГНА, ЛИГ, ЛФП  
Написание текста – ГНА  
Редактирование – ЛИГ, ЛФП

#### Литература / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017. 250 с. [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV, eds. *Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)*. Moscow; 2017 (In Russ).]

2. Ferlay J. *GLOBOCAN 2018 v1. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC Cancer Base No. 11*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. URL: <http://globocan.iarc.fr> (Accessed: 10 December 2020).
3. Тимофеев И.В. Почечно-клеточный рак. *Новости симпозиума GU ASCO*, 2018 [Timofeev IV. Renal cell carcinoma. *News of the symposium GU ASCO*, 2018 (In Russ).] URL: <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2018/03/05-1> (Accessed: 10 December 2020).
4. Сафина С.З., Варламов С.А., Снеговой А.В. Пятилетняя общая выживаемость больных метастатическим раком почки, получавших эверолимус при прогрессировании на фоне лечения бевацизумабом: проспективное многоцентровое исследование CRAD001LRU02T. *Онкоурология*. 2017;13(4):40–4. [Safina SZ, Varlamov SA, Snegovoi AV. Five-year overall survival of patients with metastatic kidney cancer treated with everolimus with progression during treatment with bevacizumab: a prospective multicenter study CRAD001LRU02T. *Oncourology*. 2017;13(4):40–4 (In Russ).]
5. Матвеев В.Б. Ниволумаб – новый стандарт в лечении метастатического рака почки. *Онкоурология*. 2017;3:18–26. [Matveev VB. Nivolumab – a new standard in the treatment of metastatic kidney cancer. *Oncourology*. 2017;3:18–26 (In Russ).]
6. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Karpin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931–9.
7. *О проблеме отказа в лекарственных препаратах онкологическим пациентам в России. Отчет за 2014 год*. М.: МОД «Движение против рака», 2015. [On the problem of refusal of drugs to cancer patients in Russia. Report for 2014. Moscow: MOD “Movement against cancer”; 2015 (In Russ).] URL: [http://www.rakpobedim.ru/fileadmin/user\\_upload/pdf/wb2015\\_1-56](http://www.rakpobedim.ru/fileadmin/user_upload/pdf/wb2015_1-56) (Accessed: 10 December 2020).
8. Алексеев Б.Я., Шевчук И.М., Каприн А.Д. Возможности индивидуального подхода в выборе 2-й линии таргетной терапии при метастатическом почечно-клеточном раке. *Онкоурология*. 2018;14(2):68–78. [Alekseev BYa, Shevchuk IM, Kaprin AD. Possibilities of an individual approach in choosing the 2<sup>nd</sup> line of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Oncourology*. 2018;14(2):68–78 (In Russ).]
9. Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Методологические основы фармакоэкономического моделирования. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2016;4(1):7–12. [Yagudina RI, Serpik VG. Methodological foundations of pharmacoeconomic modeling. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2016;4(1):7–12 (In Russ).]
10. Motzer RJ. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *J Lancet Oncol*. 2013;14:552–62.
11. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suarez C, et al. IMmotion151: A randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*. 2018;36(6S):578.
12. Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I, Fishman MN, McDermott DF, Cho DC, et al. Safety and efficacy of axitinib (axi) in combination with pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with advanced renal cell cancer (aRCC). *J Clin Oncol*. 2018;36(6S):579.
13. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Мухомедьярова А.А., Ньюшко К.М., Каприн А.Д. Таргетная терапия больных метастатическим раком почки неблагоприятного прогноза. *Онкоурология*. 2017;2:49–55. [Alekseev BYa, Kalpinskiy AS, Mukhomedyarova AA, Nyushko KM, Kaprin AD. Targeted therapy of patients with metastatic kidney cancer of a poor prognosis. *Oncourology*. 2017;2:49–55 (In Russ).]

УДК 615.277.3:577.112.6

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-68-72

## Противоопухолевая активность пектинов различной молекулярной массы

Е.А. Леонтьева<sup>1</sup>, В.В. Вихарева<sup>1</sup>, А.А. Калитник<sup>2</sup>, М.Ю. Хотимченко<sup>1</sup><sup>1</sup> Школа биомедицины Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия; <sup>2</sup> Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского Дальневосточного отделения РАН, Владивосток, Россия

**Цель:** сравнительный анализ противоопухолевых свойств различных пектинов и зависимости их биологических эффектов от структурных особенностей и молекулярной массы. **Материал и методы.** Для исследования противоопухолевого действия полисахаридов использовали клеточные линии мышинной аденокарциномы молочной железы C127, карциномы шейки матки HeLa, аденокарциномы толстой кишки человека SW620, аденокарциномы молочной железы человека HTB-30 и нормальные клетки сетчатки глаза RPE. Оценку противоопухолевого и цитотоксического действия пектинов проводили с помощью теста на метаболическую активность методом МТТ-анализа и с помощью прижизненной окраски флуоресцентными ДНК-связывающими красителями Hoechst и пропидия йодидом на живые и мертвые клетки. **Результаты.** Образцы цитрусовых пектинов во всем выбранном диапазоне концентраций обладали значительным противоопухолевым эффектом по отношению клеточной линии аденокарциномы C127, снижая метаболическую активность и пролиферацию клеток, а также проявляя выраженный цитотоксический эффект. **Заключение.** Полученные в настоящем исследовании данные демонстрируют, что реакция опухолевых клеток на действие пектинов зависит, как от типа используемого соединения, так и от чувствительности самих клеток к пектинам.

**Ключевые слова:** аденокарцинома молочной железы, полисахариды, метаболическая активность, клеточные линии, цитотоксическое действие

Поступила в редакцию 19.02.2020 г. Принята к печати 21.09.2020 г.

**Для цитирования:** Леонтьева Е.А., Вихарева В.В., Калитник А.А., Хотимченко М.Ю. Противоопухолевая активность пектинов различной молекулярной массы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:68–72. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-68-72

**Для корреспонденции:** Леонтьева Екатерина Андреевна – главный специалист департамента фармации и фармакологии Школы биомедицины ДВФО (690950, г. Владивосток, ул. Суханова, 8), ORCID: 0000-0002-5283-4539, e-mail: leonteva.eand@dvfu.ru

## Antitumor activity of pectins of various molecular weights

Е.А. Leonteva<sup>1</sup>, V.V. Vikhareva<sup>1</sup>, A.A. Kalitnik<sup>2</sup>, M.Yu. Khotimchenko<sup>1</sup><sup>1</sup> School of Biomedicine of Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia; <sup>2</sup> A. V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

**Objective:** Comparative analysis of the antitumor characteristics of different pectins and the dependency of their biological effects on the structural features and the molecular weight. **Methods:** Cell lines of the murine adenocarcinoma of the mammary gland C127, carcinoma of the cervix HeLa, adenocarcinoma of the colon SW620, adenocarcinoma of the mammary gland HTB-30 and the normal cells of the retina RPE were used to study the antitumor activity of the polysaccharides. The assessment of the antitumor and cytotoxic actions of the pectins was made by testing metabolic activity through MTT-assay and by making intravital fluorescent coloring of the live and dead cells using DNA-connecting color Hoechst and propidium iodide. **Results:** The samples of the citrus pectins in the selected concentration range had a sufficient antitumor effect on the adenocarcinoma C127 cell line by decreasing metabolic activity and the cell proliferation, and also by providing clinically important cytotoxic effect. **Conclusions:** The data got in this study demonstrates that the reaction of the cancer cells on pectins depends on the type of the connection used and also on the sensitivity of the cells to pectins.

**Keywords:** adenocarcinoma of the mammary gland, polysaccharides, metabolic activity, cell lines, cytotoxic action

Received: 19 February 2020; Accepted: 21 September 2020

**For citation:** Leonteva EA, Vikhareva VV, Kalitnik AA, Khotimchenko MYu. Antitumor activity of pectins of various molecular weights. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:68–72. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-68-72

**Corresponding author:** Ekaterina A. Leonteva, MD, chief specialist, Department of Pharmacy and Pharmacology, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University (8 Sukhanova St., Vladivostok, 690950, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-5283-4539, e-mail: leonteva.eand@dvfu.ru

Пектины – полисахариды высших растений, – будучи их основными структурными компонентами, выполняют множество жизненно важных для растения функций [1]. По химическому строению они представляют собой соединения гетерогенной природы. Основной составной частью молекулы пектиновых веществ считается D-галактопиранозилуроновая (D-галактуроновая)

кислота, соединенная α-1,4-гликозидными связями в нитевидную молекулу полигалактуронозой кислоты [2]. Качественный и количественный состав пектинов зависит от источников их получения – фруктов, овощей, корнеплодов и др. [3]. Пектины пищевых растений относятся к важным компонентам рациона человека и входят в группу так называемых «пищевых волокон» [4].

Сегодня пектины привлекают все большее внимание исследователей, благодаря своеобразному строению, уникальным биологическим свойствам и широкому спектру физиологической активности [5]. Эти соединения относятся к полианионам, проявляющим различную биологическую активность – антикоагулянтную, антитромботическую, противовоспалительную, противовирусную и противоопухолевую [6]. В некоторых источниках сообщается, что противоопухолевая активность модифицированных пектинов связана с взаимодействием их основного компонента галактозила с углевод-связывающим белком, который вырабатывается многими типами атипичных клеток. Биологические функции и все виды физиологической активности пектиновых полисахаридов тесно связаны с их строением в различных растениях, с периодом вегетации и рядом других факторов, обусловленных средой обитания или условиями получения клеточных культур [7].

Целью настоящего исследования стал сравнительный анализ противоопухолевых свойств различных пектинов и зависимости их биологических эффектов от структурных особенностей и молекулярной массы.

#### Материал и методы

Изучены образцы пектинов, различающиеся по источнику выделения, химической структуре и молекулярной массе. В работе использованы соединения, полученные и/или охарактеризованные в лаборатории фармакологии ННЦМБ им. А.В. Жирмунского РАН, а также коммерческие образцы пищевых пектинов (табл.).

Для оценки противоопухолевого и цитотоксического действия полисахаридов использовали клеточные линии мышины аденокарциномы молочной железы C127, карциномы шейки матки HeLa, аденокарциномы толстой кишки человека SW620, аденокарциномы мо-

лочной железы человека НТВ-30 и нормальные клетки сетчатки глаза RPE. Клеточные культуры были любезно предоставлены лабораториями биомедицинских клеточных технологий и фармакологии природных соединений Школы биомедицины ДВФУ. Выполняли тест на метаболическую активность методом МТТ-анализа, применяли прижизненную окраску флуоресцентными ДНК-связывающими красителями Hoechst и пропидия йодидом (на живые и мертвые клетки).

Образцы пектинов растворяли в течение суток в стерильном физиологическом растворе с последующим фильтрованием через мембранный фильтр Millex (Merck KGaA, Германия) с диаметром пор 0,22 мкм. Для исследования цитотоксической активности пектинов опухолевые линии заседали в 96-луночный планшет (по 4,5 тыс. клеток в каждую лунку). После суточной инкубации среду DMEM (Gibco, США) из лунок осторожно убрали и добавляли свежую среду, содержащую образцы пектинов и их низкомолекулярных производных в концентрациях 100 и 200 мкг/мл и инкубировали в течение 24 часов. Для оценки цитотоксического действия полисахаридов на нормальные ткани использовали клеточную линию сетчатки глаза. Положительным контролем служил противоопухолевый препарат паклитаксел («Таксол») в рабочей концентрации 1 мкг/мл, отрицательным – интактные клетки в среде DMEM.

**МТТ-тест.** После 24 часов инкубации в каждую лунку планшета добавляли 20 мкл раствора МТТ 5 мг/мл (Диа-М, Россия) и инкубировали в течение 3,5 часа. Затем осторожно отбирали надосадок и добавляли 120 мкл смеси HCl-изопропанол с последующей инкубацией в течение 15 мин. Измерение производили на планшетном ридере Cytation 5 (Biotek, США) при длинах волн 590 и 620 нм. Величину метаболической активности клеток представляли в процентах относительно контроля как среднее значение от всех проведенных экспериментов (10 независимых экспериментов).

Таблица

Характеристики образцов пектинов, использованных в исследовании<sup>а</sup>

Название	Содержание урновых кислот, %	Степень этерификации, %	Молекулярная масса, кДа
Пектин цитрусовый высокоэтерифицированный <sup>б</sup>	74,9	60,2	82,4
Пектин цитрусовый низкоэтерифицированный <sup>а</sup>	69,0	0	39,3
Пектин цитрусовый низкоэтерифицированный низкомолекулярный <sup>г</sup>	80,3	0	22,4
Пектин яблочный низкоэтерифицированный <sup>а</sup>	71,8	46,0	66,7
Пектин из филлоспадикса <sup>е</sup>	77,8	5,2	78,2

<sup>а</sup> По результатам, полученным в лаборатории фармакологии ННЦМБ.

<sup>б</sup> Производитель Herbstreith & Fox KG Pektin-Fabriken. Марка Classic CS 401.

<sup>в</sup> Получен из высокоэтерифицированного пектина путем щелочной дэтерификации.

<sup>г</sup> Получен из низкоэтерифицированного пектина путем кислотного гидролиза.

<sup>а</sup> Производитель Herbstreith & Fox KG Pektin-Fabriken. Марка Classic AS 401.

<sup>е</sup> Источник – морская трава *Phyllospadix iwatensis*.

**Флуоресцентное окрашивание.** После 24 часов инкубации в каждую лунку планшета добавляли 10 мкл рабочего раствора красителя Hoechst и пропидия йодида для получения концентрации красителей в каждой лунке 1 мкг/мл. После 15-минутной инкубации подсчет живых и мертвых клеток проводили при помощи планшетного ридера Cytation 5 (Biotek, США) при длинах волн 390/430 и 493/636 нм, соответственно. Цитотоксическую активность оценивали по количеству мертвых клеток и выражали в процентах относительно контроля (интактные клетки) как среднее значение от всех проведенных экспериментов (10 независимых экспериментов).

Для статистической обработки полученных данных использовали программный пакет SPSS Statistics версия 23.0 для Windows. Проверку на нормальность распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для оценки достоверности различий между группами применялись непараметрические критерии: дисперсионный анализ Крускала–Уоллеса для внутригруппового сравнения и критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферони при попарном внутригрупповом сопоставлении. Для оценки различий между двумя независимыми выборками применялся критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

#### Результаты исследования

Образцы цитрусовых пектинов проявляли выраженное противоопухолевое действие в отношении клеточной линии мышины аденокарциномы молочной железы C127. Статистически значимое снижение метаболической активности опухолевых клеток наблюдалось при действии высокоэтерифицированного пектина в концентрации 200 мкг/мл и низкоэтерифицированного пектина в концентрациях 100 и 200 мкг/мл и низкоэтерифицированного низкомолекулярного пектина в концентрации 200 мкг/мл (рис. 1). Эти пектины в обеих концентрациях также демонстрировали выраженное цитотоксическое действие в отношении линии C127, увеличивая количество мертвых клеток на 29–47% (рис. 2).

В то же время, совместная культивация клеток линии аденокарциномы молочной железы человека НТВ-30 с пектином из морской травы в концентрации 200 мкг/мл и с цитрусовым высокоэтерифицированным пектином в концентрации 200 мкг/мл увеличивала метаболическую активность опухолевых клеток (рис. 3). Также в полтора раза возросла метаболическая активность клеток аденокарциномы толстой кишки человека SW-620, культивируемых с пектином из филлоспадикса в концентрации 200 мкг/мл (рис. 4). Достоверное увеличение активности метаболизма клеток линии карциномы шейки матки HeLa наблюдалось при совместном культивировании с низкоэтерифицированным цитрусовым пектином и его

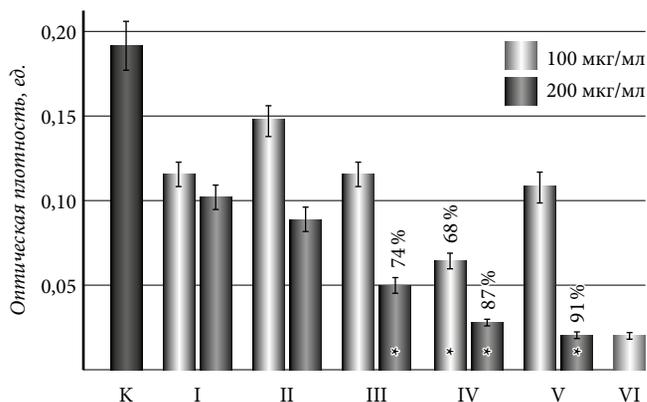


Рис. 1. Метаболическая активность клеток аденокарциномы C127 при инкубации с пектинами:

К – контроль, I – пектин из филлоспадикса, II – пектин яблочный, III – пектин цитрусовый высокоэтерифицированный, IV – пектин цитрусовый низкоэтерифицированный, V – пектин цитрусовый низкоэтерифицированный низкомолекулярный, VI – таксол; \* различие с контролем статистически значимо.

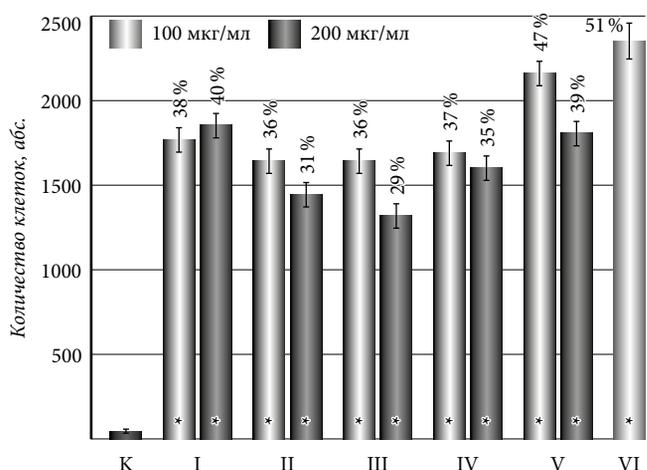


Рис. 2. Цитотоксическая активность пектинов при совместной инкубации с клетками аденокарциномы C127:

К – контроль, I – пектин из филлоспадикса, II – пектин яблочный, III – пектин цитрусовый высокоэтерифицированный, IV – пектин цитрусовый низкоэтерифицированный, V – пектин цитрусовый низкоэтерифицированный низкомолекулярный, VI – таксол; \* различие с контролем статистически значимо.

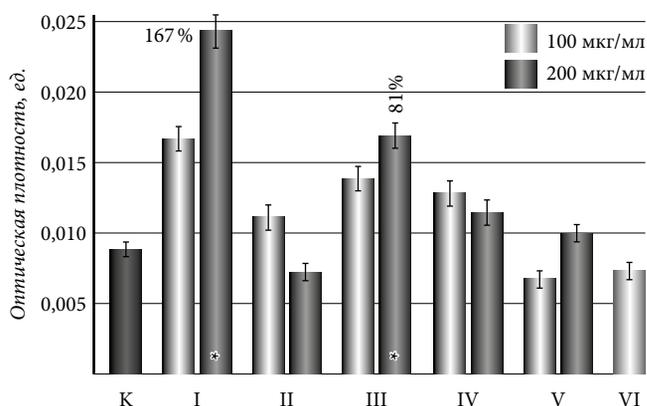


Рис. 3. Метаболическая активность клеток аденокарциномы НТВ-30 при инкубации с пектинами:

К – контроль, I – пектин из филлоспадикса, II – пектин яблочный, III – пектин цитрусовый высокоэтерифицированный, IV – пектин цитрусовый низкоэтерифицированный, V – пектин цитрусовый низкоэтерифицированный низкомолекулярный, VI – таксол; \* различие с контролем статистически значимо.

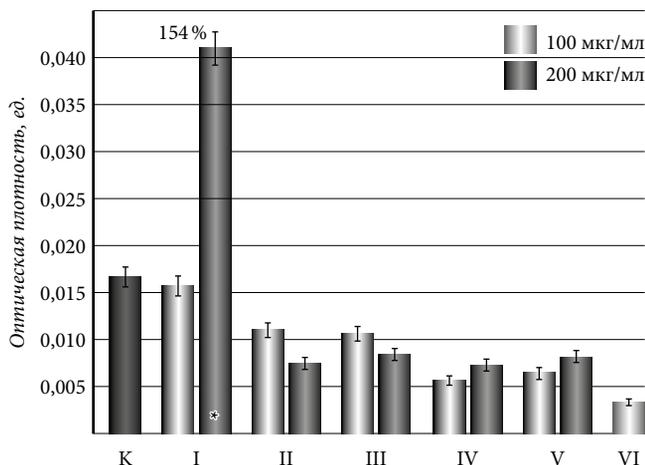


Рис. 4. Метаболическая активность клеток аденокарциномы SW-620 при инкубации с пектинами:

K – контроль, I – пектин из филлоспадикса, II – пектин яблочный, III – пектин цитрусовый высокоэтерифицированный, IV – пектин цитрусовый низкоэтерифицированный, V – пектин цитрусовый низкоэтерифицированный низкомолекулярный, VI – таксол; \* различие с контролем статистически значимо.

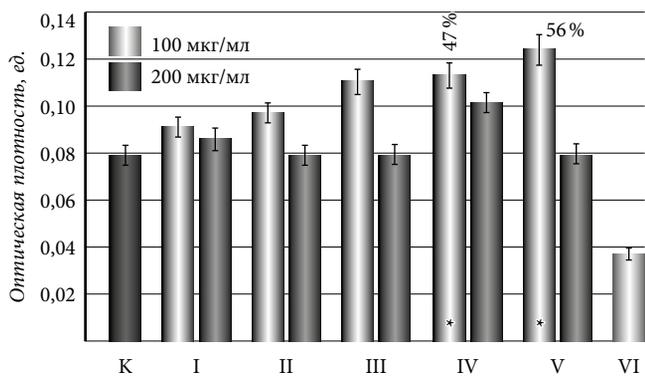


Рис. 5. Метаболическая активность клеток карциномы HeLa при инкубации с пектинами:

K – контроль, I – пектин из филлоспадикса, II – пектин яблочный, III – пектин цитрусовый высокоэтерифицированный, IV – пектин цитрусовый низкоэтерифицированный, V – пектин цитрусовый низкоэтерифицированный низкомолекулярный, VI – таксол; \* различие с контролем статистически значимо.

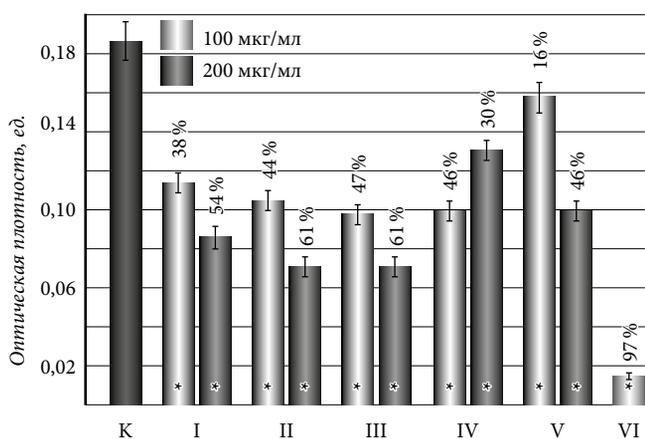


Рис. 6. Метаболическая активность клеток RPE при инкубации с пектинами:

K – контроль, I – пектин из филлоспадикса, II – пектин яблочный, III – пектин цитрусовый высокоэтерифицированный, IV – пектин цитрусовый низкоэтерифицированный, V – пектин цитрусовый низкоэтерифицированный низкомолекулярный, VI – таксол; \* различие с контролем статистически значимо.

низкомолекулярным производным в концентрации 100 мкг/мл (рис. 5). При оценке влияния всех исследуемых пектинов в выбранном диапазоне концентраций на нормальные клетки сетчатки глаза RPE обнаружено выраженное снижение их метаболической активности (рис. 6).

Обсуждение полученных данных

Все образцы цитрусовых пектинов в выбранном диапазоне концентраций проявляли выраженное противоопухолевое действие в отношении аденокарциномы C127, снижая метаболическую и пролиферативную активность ее клеток, а также демонстрируя выраженное протодемонстрировал низкоэтерифицированный низкомолекулярный пектин. Все исследованные пектины в зависимости от химической структуры и молекулярной массы разнонаправленно влияли на метаболизм как опухолевых, так и нормальных клеток.

В то же время некоторые образцы пектинов увеличивали метаболическую активность опухолевых клеток разных линий. Эти результаты согласуются с данными других авторов, которые писали, что низкомолекулярные пектины (с массой до 20 кДа) стимулируют рост аденокарциномы Эрлиха, но те же соединения в дозе 50 мг/кг усиливают противоопухолевый эффект циклофосфана [8]. В ряде работ показано, что пектины с разной степенью этерификации, как и олигосахариды полученные из них, индуцируют апоптоз аденокарциномы HT29 толстой кишки человека [9].

Следует подчеркнуть, что уже в первых работах, посвященных противоопухолевой активности пектинов были получены неоднозначные результаты. Так, было показано, что коммерческий высокомолекулярный пектин связывался с поверхностью клеток меланомы B16-F1 *in vitro*, а после внутривенной инъекции усиливал агрегацию ее клеток и стимулировал легочное метастазирование. В то время рН-модифицированный пектин с относительно небольшой молекулярной массой ингибировал легочное метастазирование меланомы [10]. В других опытах высокомолекулярный пектин стимулировал апоптоз в андроген-чувствительных и андроген-нечувствительных раковых клетках предстательной железы человека, при этом уровень апоптоза в 40 раз превышал таковой в интактных клетках, но рН-модифицированный цитрусовый пектин в форме препарата PectaSol практически не обладал апоптотической активностью [11]. Такая противоречивость данных об эффектах пектинов и их низкомолекулярных производных, вероятно, связана со сложной химической структурой этих полисахаридов, выделенных из различных источников, и в связи с этим – со сложностью получения и стандартизации образцов, с зависимостью биологических эффектов от молекулярной массы и содержания основных моносахаридов, а также степени метил-этерификации [12]. Согласно результатам настоящего исследования все

образцы пектинов в выбранном диапазоне концентраций угнетали жизнедеятельность и пролиферацию клеток рака молочной железы мыши (аденокарцинома C127). По данным МТТ-анализа, максимальным ингибирующим эффектом обладали цитрусовые пектины. Тест на цитотоксичность показал, что исследованные соединения усиливали гибель клеток аденокарциномы C127, максимальный эффект здесь демонстрировал низкоэтерифицированный низкомолекулярный цитрусовый пектин в концентрации 100 мкг/мл.

#### Заключение

Полученные в настоящем исследовании данные демонстрируют, что реакция опухолевых клеток на действие пектинов зависит, как от типа используемого пектина, так и от чувствительности к ним самих опухолей. Несмотря на то, что пектиновые полисахариды привлекают все большее внимание исследователей в качестве потенциальных препаратов и биологически активных добавок в составе терапии злокачественных опухолей, особенно в торможении метастазирования, механизмы противоопухолевых эффектов этих соединений недостаточно ясны. Трудности в исследовании механизмов действия природных пектинов обусловлены, во-первых, сложностью их структуры, во-вторых, ее изменениями в процессе экстракции из растений и, в-третьих, дополнительными модификациями при структурных исследованиях и получении производных. Анализ этих факторов необходим для разработки и стандартизации оптимальных методов экстракции и модификации природных пектинов, а также правильной стратегии их применения в терапии злокачественных новообразований.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** научное исследование (публикация статьи) выполнено при финансовой поддержке Школы биомедицины ДВФУ.

#### Литература / References

1. Leclere L, Fransolet M, Cote F, Cambier P, Arnould T, Van Cutsem P, Michiels C. Heat-modified citrus pectin induces apoptosis-like cell death and autophagy in HepG2 and A549 cancer cells. *PLoS ONE*. 2015;10(3):1–24. doi: 10.1371/journal.pone.0115831
2. Lara-Espinoza C, Carvajal-Millán E, Balandrán-Quintana R, López-Franco Y, Rascón-Chu A. Pectin and pectin-based composite materials: Beyond food texture. *Molecules*. 2018;23(4):1–35.
3. Голубев В.Н., Шелухина Н.П. *Пектин: химия, технология, применение*. М.: Изд-во Академии технологических наук, 1995. [Golubev VN, Shelukhina NP. *Pectin: Chemistry, technology, application*. Moscow: Academy Technologist Sciences; 1995 (In Russ).]
4. Leclere L, Cutsem PV, Michiels C. Anti-cancer activities of pH- or heat-modified pectin. *Front Pharmacol*. 2013;4:128. doi: 10.3389/fphar.2013.00128
5. Оводов Ю.С., Оводова Р.Г., Попов С.В., Биогликаны-иммуномодуляторы. Строение и свойства. *Фитотерапия, биологически активные вещества естественного происхождения*. Сыктывкар: Изд-во Коми НЦ Уро РАН, 2004:348–63. [Ovodov YuS, Ovodova RG, Popov SV, Bioglycans-immunomodulators. The structure and properties. *Herbal medicine, biologically active substances of natural origin*. Syktyvkar: Publishing House of Komi Scientific Center, Ural Branch of RAS; 2004:348–63 (In Russ).]
6. Zainal Ariffin SH, Yeen WW, Zainol Abidin IZ, Abdul Wahab RM, Ariffin ZZ, Senafi S. Cytotoxicity effect of degraded and undegraded kappa and iota carrageenan in human intestine and liver cell lines. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:508. doi: 10.1186/1472-6882-14-508
7. Оводов Ю.С., Оводова Р.Г., Попов С.В., Головченко В.В. *Новейшие сведения о пектиновых полисахаридах*. Сыктывкар: Изд-во Коми НЦ Уро РАН, 2010:37–43. [Ovodov YuS, Ovodova RG, Popov SV, Golovchenko VV. *The latest knowledge on pectin polysaccharides*. Syktyvkar: Publishing House of Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 2010:37–43 (In Russ).]
8. Разина Т.Г., Зуева Е.П., Амосова Е.Н., Крылова С.Г., Хотимченко М.Ю., Лопатина К.А. и др. Влияние пектинов с различной молекулярной массой на развитие аденокарциномы Эрлиха и карциномы легких Льюис и эффективность циклофосфана у мышей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010;2:32–6. [Razina TG, Zueva EP, Amosova EN, Krylova SG, Khotimchenko MY, Lopatina KA, et al. Effects of pectins of various molecular mass on growth of Ehrlich adenocarcinoma and Lewis lung carcinoma, cyclophosphane efficiency in mice. *Pacific Medical Journal*. 2010;2:32–6 (In Russ).]
9. Оводов Ю.С. Современные представления о пектиновых веществах. *Биоорганическая химия*. 2009;35(3):293–310. [Ovodov YuS. Modern ideas about pectin substances. *Bioorganic Chemistry*. 2009;35(3):293–310 (In Russ).]
10. Watanabe K, Reddy BS, Weisburger JH, Kritchevsky D. Effect of dietary alfalfa, pectin and wheat bran on azoxymethane or methylnitrosourea-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *J Natl Cancer Inst*. 1979;63(1):141–5.
11. Бердникова Н.В. Биомаркеры апоптоза при раке предстательной железы: роль в патогенезе, диагностическая и прогностическая значимость. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2015;2:17–23. [Berdnikova NV. Apoptotic factors in prostate cancer: role in pathogenesis, diagnostic and prognostic value. *Health. Medical ecology. Science*. 2015;2:17–23 (In Russ).]
12. Хожаенко Е.В., Хотимченко Р.Ю., Ковалев В.В., Подкорытова Е.А., Хотимченко М.Ю. Разработка методов стандартизации низкомолекулярных пектинов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014;2:83–7. [Khozhaenko EV, Khotimchenko RY, Kovalev VV, Podkorytova EA, Khotimchenko MY. Development of standardization methods for low molecular weight pectins. *Pacific Medical Journal*. 2014;2:83–7 (In Russ).]

УДК 616.33-006.04-076-078:577.21

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-73-75

## Оценка молекулярных изменений в слизистой оболочке, приближенной к краю резекции, после оперативного лечения по поводу рака желудка

И.В. Решетов, И.И. Быков, М.С. Микерова, М.В. Немцова

*Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия*

**Цель:** выделение молекулярных изменений, характеризующих генетическую нестабильность слизистой оболочки желудка при раке желудка. **Материал и методы.** Обследованы 64 пациента с раком желудка (основная группа) и 50 пациентов с желчнокаменной болезнью, проходивших лечение в УКБ № 1 Сеченовского университета. Во всех случаях исследовались молекулярные онкомаркеры в слизистой оболочке желудка после операции и биопсии. **Результаты.** Для рака желудка оказались характерными высокая частота метилирования генов *RASSF1A* и *MLH1* и высокая экспрессия генов *hTERT*, *MMP7*, *BIRC5*, а также высокая активность теломеразы. Также отмечена высокая частота метилирования генов *TUSC3*, *CDH1* и *DAPK* в слизистой оболочке, приближенной к краю резекции. **Заключение.** Исследование частоты метилирования генов *TUSC3*, *CDH1*, *DAPK*, *RASSF1A* и *MLH1*, уровня экспрессии генов *hTERT*, *MMP7*, *BIRC5* и активности теломеразы можно использовать в качестве клинических маркеров изменений слизистой оболочки желудка после его резекции по поводу рака.

**Ключевые слова:** рак желудка, онкомаркеры

Поступила в редакцию 19.08.2020 г. Принята к печати 28.09.2020 г.

**Для цитирования:** Решетов И.В., Быков И.И., Микерова М.С., Немцова М.В. Оценка молекулярных изменений в слизистой оболочке, приближенной к краю резекции, после оперативного лечения по поводу рака желудка. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:73–5. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-73-75

**Для корреспонденции:** Быков Игорь Игоревич – канд. мед. наук, врач онкологического хирургического отделения комбинированных методов лечения Клиники онкологии, реконструктивно-пластической хирургии и радиологии Первого МГМУ (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2), ORCID: 0000-0001-8391-8885; e-mail: igor-vr@mail.ru

## Evaluation of molecular changes in the mucous membrane close to the resection margin after surgical treatment for gastric cancer

I.V. Reshetov, I.I. Bykov, M.S. Mikerova, M.V. Nemtsova

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation*

**Objective:** Secretion of the changes characterizing genetic instability of the gastric mucosa when having esophagus cancer. **Methods:** 64 patients having esophagus cancer (main group) and 50 patients having gallstone disease were examined. They were undergoing treatment in the hospital No. 1 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. In all cases molecular tumor markers in the gastric mucosa after operation and biopsy were examined. **Results:** Esophagus cancer turned out to be characterized by high frequency of *RASSF1A* and *MLH1* genes methylation and high *hTERT*, *MMP7* and *BIRC5* genes expression, and also by high telomerase activity. There was also high frequency of *TUSC3*, *CDH1* and *DAPK* genes methylation inside gastric mucosa approached to the edge of resection. **Conclusions:** The study of the frequency of *TUSC3*, *CDH1*, *DAPK*, *RASSF1A* and *MLH1* genes methylation and telomerase activity can be used as clinical markers defining changes in gastric mucosa after its resection concerning cancer.

**Keywords:** gastric cancer, tumor markers

Received: 18 August 2020; Accepted: 28 September 2020

**For citation:** Reshetov IV, Bykov II, Mikerova MS, Nemtsova MV. Evaluation of molecular changes in the mucous membrane close to the resection margin after surgical treatment for gastric cancer. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:73–5. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-73-75

**Corresponding author:** Igor I. Bykov, MD, PhD, Oncological Surgical Department of Combined Methods of Treatment of the Clinic for Oncology, Reconstructive Plastic Surgery and Radiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (8/2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-8391-8885; e-mail: igor-vr@mail.ru

Злокачественные новообразования считаются одной из самых значимых медико-социальных проблем, занимая в структуре причин смерти приоритетные места, как в нашей стране, так и во всем мире. Несмотря на тенденцию к стабилизации и даже снижению общей частоты рака желудка он остается на шестом месте в общей структуре онкологической заболеваемости. Особо следует отметить увеличение частоты

регистрации рака культуры желудка после оперативного лечения [1, 2].

Несмотря на общепринятую онкологическую настороженность рак резецированного желудка в настоящее время диагностируется достаточно поздно, в этой связи своевременная диагностика и лечение как первичной опухоли данной локализации, так и ее рецидива становится одной из актуальнейших проблем

абдоминальной хирургии, онкологии, а также молекулярной генетики и биохимии [3]. Суть решения этой проблемы состоит в поиске и использовании комплекса структурных и функциональных маркеров, которые, будучи собранными в панель, позволяют эффективно, в короткий срок и с высокой точностью диагностировать рецидив на ранних этапах, дополнив результаты гистологического исследования биопсийного материала [4]. Использование комплекса молекулярных маркеров для анализа биоптата слизистой оболочки, полученного при эндоскопии культи желудка, у пациентов, оперированных по поводу рака, дает возможность выявлять рецидив опухоли в доклинической стадии, а также выделить молекулярно-генетические изменения, характерные для облигатного предрака [5].

Цель настоящей работы: выделение молекулярных изменений, характеризующих генетическую нестабильность слизистой оболочки желудка при раке желудка.

#### Материал и методы

Обследованы 64 пациента, оперированных по поводу рака желудка, (основная группа) и 50 пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ), проходивших лечение в УКБ № 1 Сеченовского университета. Среди включенных в исследование 55 % составили мужчины, 45 % – женщины. Преобладали лица старше 60 лет. Первую группу сформировали пациенты с умеренно- и низкодифференцированными аденокарциномами, местно-распространенным раком II и III стадии, с опухолями более 4 см в наибольшем измерении. Пациенты обеих групп прошли стандартное предоперационное обследование в рамках соответствующей нозологии с выполнением биопсии слизистой оболочки желудка. В биопсиях, полученных от людей, страдавших ЖКБ, было подтверждено отсутствие опухолевых клеток, и выявлен атрофический гастрит без кишечной метаплазии и дисплазии эпителия. Во всех случаях в основной группе выполнены операции в объеме резекции желудка с лимфаденэктомией, в группе сравнения – в объеме холецистэктомии.

Материал для молекулярно-генетического анализа у больных раком желудка после гастрэктомии забирали из самой опухоли и двух точек слизистой оболочки, удаленных от нее на 5 см в проксимальном и дистальном направлениях по схеме: точка 1 – проксимальный край резекции, точка 2 – опухоль, точка 3 – дистальный край резекции.

В работе использована оригинальная панель молекулярных маркеров, состоящая из трех частей по схеме «ДНК–РНК–белок». Первая часть панели охватывала изменения ДНК по типу аномального метилирования генов-супрессоров *TUSC3*, *CDH1*, *RASSF1A*, *MLH1*, *DAPK*, которые могут и не реализоваться ни в экспрессию генов, ни в синтез белка. Вторая часть панели предназначена для выявления экспрессии генов *hTERT*, *MMP7*, *MMP9*, *BIRC5* и *PTGS2*. Она позволяла

оценивать изменения на промежуточном этапе реализации информации, заключенной в ДНК, т.е. на этапе синтеза РНК, который в дальнейшем может и не завершиться синтезом белка. Третья часть панели предназначалась для непосредственной оценки активности синтезированного опухолью белка-теломеразы.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ IBM SPSS Statistics 20.0. Вычислялись средние арифметические и их стандартные отклонения ( $M \pm s$ ). Для сравнения групп исследования применялась оценка достоверности разности на основе критерия Стьюдента для независимых выборок.

#### Результаты исследования

Аномальное метилирование хотя бы одного из исследуемых генов было выявлено у всех пациентов. Наибольшую частоту здесь продемонстрировали гены *TUSC3*, *CDH1* и *DAPK*, их метилирование определялось в большей части образцов, полученных из опухоли и точек, расположенных ближе к границам резекции. Гены *RASSF1A* и *MLH1* имели невысокую частоту метилирования в неизмененной слизистой оболочке, а их аномальное метилирование достоверно чаще регистрировалось в образцах, взятых из опухоли (табл. 1). Уровень экспрессии генов *hTERT*, *MMP7*, *MMP9*, *BIRC5* и *PTGS2* в опухоли был достоверно выше, чем в участках слизистой оболочки желудка, приближенных к краю резекции, которые по этому показателю не различались между собой (табл. 2).

Таблица 1

Частота метилирования генов-супрессоров при раке желудка и ЖКБ

Ген	Частота метилирования ( $M \pm s$ ), %			
	Рак желудка (n=64)			ЖКБ (n=50)
	точка 1	точка 2	точка 3	
<i>TUSC3</i>	55,0±6,8	61,1±6,7	58,6±6,7	12,5±5,6
<i>CDH1</i>	61,2±6,7	53,2±6,8	54,2±6,8	25,0±6,5
<i>RASSF1A</i>	4,5±2,7	14,7±4,7	2,8±2,3	–
<i>MLH1</i>	3,0±2,3	15,1±3,7	2,9±2,3	–
<i>DAPK</i>	41,5±6,7	35,5±6,6	40,5±6,7	12,5±5,6

Таблица 2

Уровни экспрессии генов, ответственных за синтез РНК, при раке желудка и ЖКБ

Ген	Уровень экспрессии ( $M \pm s$ ), ед.			
	Рак желудка (n=64)			ЖКБ (n=50)
	точка 1	точка 2	точка 3	
<i>hTERT</i>	0,15±0,02	0,42±0,04	0,26±0,04	0,15±0,07
<i>MMP7</i>	0,30±0,06	0,80±0,07	0,30±0,04	0,34±0,06
<i>MMP9</i>	0,30±0,06	0,65±0,06	0,38±0,04	0,60±0,17
<i>BIRC5</i>	0,57±0,06	0,97±0,06	0,78±0,08	0,45±0,17
<i>PTGS2</i>	0,16±0,03	0,52±0,06	0,16±0,02	0,43±0,16

Активность теломеразы в опухоли ( $66,1 \pm 5,8$  ед.) была достоверно выше, чем в точках, приближенных к краю резекции участков слизистой оболочки желудка ( $31,0 \pm 4,8$  и  $32,6 \pm 4,9$  ед., соответственно). Активность теломеразы в слизистой оболочке желудка при ЖКБ ( $30,6 \pm 3,0$  ед.) также была достоверно ниже, чем в опухоли ( $p < 0,01$ ).

В группе сравнения (ЖКБ) отмечались более низкие показатели частоты метилирования генов *TUSC3*, *CDH1* и *DAPK* и отсутствие метилирования генов *RASSF1A* и *MLH1* (табл. 1). В основной группе только в опухоли экспрессия генов *BIRC5*, *MMP7*, *hTERT* оказалась достоверно выше ( $p < 0,01$ ), чем в слизистой оболочке желудка при ЖКБ. Экспрессия генов *MMP9*, *PTGS2* в группах достоверно не различалась (табл. 2).

Уровни метилирования генов *TUSC3*, *CDH1*, *DAPK* на участках слизистой оболочки желудка вне опухоли были достоверно выше ( $p < 0,05$ ) показателей метилирования этих генов в слизистой оболочке желудка при ЖКБ (табл. 1). Достоверной разницы между экспрессией генов *hTERT*, *MMP7*, *MMP9*, *BIRC5*, *PTGS2* у больных раком желудка в слизистой оболочке краев резекции и экспрессией соответствующих генов в группе сравнения не выявлено (табл. 2).

#### Обсуждение полученных данных

Различия в экспрессии генов *hTERT*, *MMP7*, *MMP9*, *BIRC5*, *PTGS2* в опухоли и приближенных к краю резекции участках слизистой оболочки свидетельствуют о том, что рак желудка по экспрессии исследуемых генов отличается от окружающей слизистой оболочки. Вероятно, это различие можно использовать как для оценки чистоты линии резекции, так и для диагностики изменений, происходящих в условиях канцерогенеза.

Наиболее значимым в оценке трансформации слизистой оболочки желудка следует считать метилирование генов *RASSF1A* и *MLH1*, потому что оно преимущественно определялось в опухолевой ткани. Использование этого параметра в диагностической системе достаточно целесообразно несмотря на то, что частота метилирования этих генов в опухоли невелика – не более 20%.

Различия в показателях метилирования генов *TUSC3*, *CDH1*, *DAPK* в непораженной опухоли слизистой оболочке желудка и в группе сравнения говорит о том, что в слизистой оболочке желудка имеется определенная молекулярная нестабильность, которая не отмечается при отсутствии злокачественной опухоли. Такие изменения могут возникать в результате накопления поломок, происходящих под влиянием долгое время существующего воспаления, например, хронического гастрита.

Отсутствие достоверной разницы между показателями экспрессии генов *hTERT*, *MMP7*, *MMP9*, *BIRC5*, *PTGS2*, а также активностью теломеразы в непора-

женной слизистой оболочке при раке желудка и ЖКБ, подтверждает, что объемы операций (субтотальная дистальная резекция или проксимальная резекция желудка), выполняемых при ограниченном антральном или проксимальном росте опухоли, достаточны, поскольку вмешательства осуществляются не только в пределах «морфологически здоровых» тканей, но и на фоне молекулярных изменений, имеющих лишь вероятностный потенциал, который может и не реализоваться в опухолевый рост. При этом за пациентами с высоким уровнем метилирования генов *TUSC3*, *CDH1*, *DAPK* в послеоперационном периоде требуется динамическое наблюдение для исключения рецидива заболевания.

#### Выводы

1. Высокая частота метилирования генов *TUSC3*, *CDH1* и *DAPK* в слизистой оболочке желудка вне зоны опухолевого роста косвенно указывает на ее вовлеченность в предопухолевую трансформацию.
2. Для рака желудка характерны высокая частота метилирования генов *RASSF1A* и *MLH1*, значительный уровень экспрессии генов *hTERT*, *MMP7* и *BIRC5* и высокая активность теломеразы.
3. Частоту аномального метилирования генов *TUSC3*, *CDH1*, *DAPK*, *RASSF1A* и *MLH1*, уровень экспрессии генов *hTERT*, *MMP7* и *BIRC5* и активности теломеразы можно использовать в качестве клинических маркеров изменений слизистой оболочки желудка после его резекции по поводу рака.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV, eds. *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center; 2019 (In Russ).]
2. Kuipers EJ. Gastric cancer: Synopsis and epidemiology of gastric cancer. Kim N, eds. *Helicobacter pylori*. Singapore: Springer; 2016:241–9.
3. Вовин К.Н., Яицкий А.Н., Данилов И.Н. Диагностика и лечение больных с рецидивом рака желудка. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2013;172(2):092–6. [Vovin KN, Yaickij AN, Danilov IN. Diagnostics and treatment of patients with recurrent gastric cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2013;172(2):092–6 (In Russ).]
4. Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the develop and prognosis of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12:192–8.
5. Черноусов А., Хоробрых Т., Немцова М., Чекунова Н., Удилова А., Вычужанин Д. и др. Рецидивы рака желудка у больных, перенесших его резекцию. Диагностика рецидивов. *Врач*. 2013;6:14–8. [Chernousov A, Khorobrykh T, Nemtsova M, Chekunova N, Udilova A, Vychuzhanin D, et al. Recurrent gastric cancer in patients undergoing its resection. Diagnosis of recurrences. *Vrach*. 2013;6:14–8 (In Russ).]

УДК 616.5-06: 616-006.441.04

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-76-80

## Неспецифические поражения кожи при злокачественных лимфомах

А.О. Рукавицын<sup>1</sup>, И.А. Ламоткин<sup>2</sup>, О.А. Рукавицын<sup>2</sup>, А.И. Ламоткин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Городской кожно-венерологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия; <sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

**Цель:** клиническая характеристика особенностей неспецифических поражений кожи при злокачественных лимфомах (ЗЛ). **Материал и методы.** Наблюдали 130 пациентов со злокачественными лимфомами: лимфомой Ходжкина – 50 человек, В-клеточными лимфомами – 38 человек и Т-клеточными лимфомами – 42 человека. **Результаты.** Выделено шесть основных типов неспецифического поражения кожных покровов у больных ЗЛ: 1) поражения кожи аутоотоксического генеза, 2) поражения кожи, обусловленные сосудистой патологией, 3) поражения кожи из-за гемолиза и гемостатических нарушений, 4) поражения кожи при криоглобулинемии/криофибриногенемии, 5) поражения кожи из-за нарушений обмена веществ, 6) инфекционные поражения. **Заключение.** Среди неспецифических изменений кожного покрова при ЗЛ преобладают поражения аутоотоксического генеза и инфекционные поражения. При лимфоме Ходжкина чаще встречается кожный зуд. Среди В-клеточных лимфом кожные поражения более патогномичны для хронического лимфолейкоза, а среди Т-клеточных лимфом – для грибовидного микоза. Неспецифические поражения кожи, возникшие до появления типичной клинической картины ЗЛ, позволяют заподозрить и вовремя диагностировать основное заболевание. Исчезновение кожных поражений на фоне специфической терапии может свидетельствовать об эффективности лечения ЗЛ.

**Ключевые слова:** болезнь Ходжкина, В-клеточные лимфомы, Т-клеточные лимфомы, паранеоплазии

Поступила в редакцию 29.07.2020 г. Принята к печати 21.09.2020 г.

**Для цитирования:** Рукавицын А.О., Ламоткин И.А., Рукавицын О.А., Ламоткин А.И. Неспецифические поражения кожи при злокачественных лимфомах. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:76–80. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-76-80

**Для корреспонденции:** Рукавицын Антон Олегович – врач консультативно-диагностического отделения Городского кожно-венерологического диспансера (192102, г. Санкт-Петербург, наб. реки Волковки, 3), ORCID: 0000-0001-7598-5586; e-mail: rukcyn@gmail.com

## Nonspecific skin lesions in malignant lymphomas

А.О. Rukavitsyn<sup>1</sup>, I.A. Lamotkin<sup>2</sup>, O.A. Rukavitsyn<sup>2</sup>, A.I. Lamotkin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg City Dermatovenerologic Dispensary, Saint-Petersburg, Russia; <sup>2</sup> Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia; <sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Objective:** Clinical characteristics of the peculiarities of non-specific skin lesions with patients having malignant lymphomas (ML). **Methods:** 130 patients having malignant lymphomas were observed, 50 patients – having Hodgkin's lymphomas, 38 patients - B-cell lymphomas and 42 patients – T-cell lymphomas. **Results:** Six main types of nonspecific lesions are defined among patients having malignant lymphomas: 1) skin lesions of auto toxic genesis, 2) skin lesions determined with vascular pathology, 3) skin lesions due to hemolysis and hemostatic disorders, 4) skin lesions of those having cryoglobulinemia/cryofibrinogenemia, 5) skin lesions due to metabolic disorder, 6) infectious diseases. **Conclusions:** Lesions of auto toxic genesis and infectious diseases prevail among nonspecific skin changes when having malignant lymphomas. Patients having Hodgkin's lymphomas experience dermal itching more often. Among B-cell lymphomas skin lesions are more pathognomonic for chronic lymphocytic leukemia, among T-cell lymphomas – for fungal mycosis. Nonspecific skin lesions, having arisen before typical clinical picture of malignant lymphomas allow to suspect and diagnose the main illness on time. Disappearance of skin lesions against the background of specific therapy can bear evidence to the efficiency of the malignant lymphomas' treatment.

**Keywords:** Hodgkin's disease, B-cell lymphomas, T-cell lymphomas, paraneoplasia

Received: 29 July 2020; Accepted: 21 September 2020

**For citation:** Rukavitsyn AO, Lamotkin IA, Rukavitsyn OA, Lamotkin AI. Nonspecific skin lesions in malignant lymphomas. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:76–80. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-76-80

**Corresponding author:** Anton O. Rukavitsyn, MD, Saint-Petersburg City Dermatovenerologic Dispensary (3 river Volkovka emb., Saint-Petersburg, 192102, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-7598-5586; e-mail: rukcyn@gmail.com

Неспецифические поражения кожи при злокачественных лимфомах (ЗЛ) встречаются чаще, чем специфические, и регистрируются у каждого третьего пациента. Для подобных поражений характерно разнообразие клинических проявлений, что можно объяснить типичными для данных состояний изменениями иммунной регуляции, ассоциированными с гематологической неоплазией [1]. Неспецифические поражения кожного покрова при ЗЛ подразделяют на следующие группы [2, 3]:

1. Поражения аутоотоксического генеза: а) пигментные изменения (локальная/диффузная гиперпигментация, витилиго), б) буллезные дерматозы (паранеопластическая пузырчатка, буллезный пемфигоид, герпетический дерматит Дюринга), в) нейтрофильные

реакции кожи (синдром Свита, буллезная форма гангренозной пиодермии), г) изменения в эпидермисе (приобретенный ихтиоз, черный злокачественный акантоз, синдром Лезера–Трела), д) зудящие дерматозы (зуд, пруриго), е) многоформная эритема.

2. Поражения, обусловленные сосудистой патологией: а) васкулиты и панникулиты (лейкоцитокластический васкулит, узловая эритема), б) васкулопатии и повышенная реактивность сосудов (крапивница/ангиоотек, эксфолиативная эритродермия, кольцевидная центробежная эритема Дарье).
3. Поражения, индуцированные гемолизом и гемостатическими нарушениями: а) желтушность и бледность, б) тромбоцитопения с кожными проявлениями, в) молниеносная пурпура.
4. Поражения из-за наличия в сыворотке крови криоглобулинов или криофибриногенов: опухолиндуцированные криоглобулинемия и криофибриногенемия.
5. Поражения, связанные с нарушением обмена веществ: амилоидоз, отложения липидов и скопления пенистых клеток (ксантомы).
6. Инфекционные поражения: а) бактериальные, б) вирусные, в) грибковые.

Цель исследования: клиническая характеристика особенностей неспецифических поражений кожи при различных ЗЛ.

#### Материал и методы

В исследовании приняли участие 130 человек (29 женщин и 101 мужчина) с неспецифическим поражением кожи при различных типах лимфом, находившихся на обследовании и лечении в специализированных отделениях Главного военного клинического госпиталя имени Н.Н. Бурденко. Основными критериями включения стали: возраст больных от 18 лет и старше и наличие любого поражения кожи в период дебюта/рецидива ЗЛ. Наблюдали 50 пациентов с лимфомой Ходжкина (лимфогранулематозом), 38 пациентов с В-клеточными и 42 пациента с Т-клеточными неходжкинскими лимфомами. Среди В-клеточных лимфом 22 случая пришлось на хронический лимфолейкоз, 4 случая – на лимфомы из клеток мантийной зоны, 3 случая – на фолликулярные лимфомы и 3 случая – на лимфомы из клеток маргинальной зоны; диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома диагностирована у 6 человек. Наблюдения Т-клеточных неходжкинских лимфом распределились следующим образом: Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников – 6 случаев, Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых (HTLV-1+) – 7 случаев, экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа – 5 случаев, грибковидный микоз – 11 случаев, синдром Сезари – 3 случая, анапластическая крупноклеточная лимфома с первичным системным поражением – 6 случаев, первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома – 2 случая и ангиоиммунобластная

Т-клеточная лимфома – 2 случая. Все наблюдения были систематизированы в соответствии с 4-м пересмотром классификации ВОЗ (2017) и классификации лимфом с поражением кожи ВОЗ и Европейской организации по изучению и лечению рака – WHO–EORTC (2018) [4, 5]. Диагноз устанавливался на основании совокупности клинических данных с обязательным иммуногистохимическим исследованием субстрата опухоли. Применены следующие методы исследования:

1. Клинический метод: сбор жалоб и анамнеза, осмотр, оценка локализации неспецифического поражения кожи и местного статуса.
2. Оценка интенсивности кожного зуда с помощью визуально-аналоговой шкалы: более 2 баллов (3–5) – слабый зуд, более 5 баллов (6–8) – умеренный зуд, более 8 баллов (9–10) – тяжелый зуд.
3. Статистический метод. Вычисления были проведены в профессиональном лицензированном программном пакете OriginPro. Для удобства все необходимые данные из протоколов обследования были сведены в общую таблицу. Данные об интенсивности кожного зуда обработаны при помощи графических статистических методов. Для интересующих групп элементов выполнялось построение гистограмм.

#### Результаты исследования

Поражения кожи аутоотоксического генеза зарегистрированы в 36,9 % наблюдений. Пигментные изменения отмечались в единичных случаях. Они определялись или на всем протяжении кожного покрова, или частично. Окраска была либо подчеркнута смуглой, либо серовато-бурой. Изменение цвета кожи появлялось при прогрессировании опухолевого процесса. Характерной особенностью гиперпигментации была ее стойкость: раз появившись, она существовала на всем протяжении болезни. Паранеопластическое витилиго, возникшее при прогрессировании ЗЛ, выявлено у одного больного грибковидным микозом. Буллезные дерматозы, ассоциированные со ЗЛ (буллезный пемфигоид и дерматит Дюринга), диагностированы у пяти больных. Поражения кожи вследствие нейтрофильных реакций (синдром Свита и буллезная форма гангренозной пиодермии) отмечены в трех случаях, приобретенный ихтиоз – в шести (табл.).

Чаще всего аутоотоксические поражения кожи проявлялись кожным зудом и пруриго (табл.). Кожный зуд возникал на разных этапах ЗЛ, иногда даже до других признаков болезни. Он обычно начинался с нижних конечностей, а затем распространялся на все тело. Интенсивность зуда была различной – от умеренной до выраженной (рис.) и могла меняться в течение суток и в различные периоды заболевания. Если к зуду присоединялись пруригинозные узелки, то клиническая картина кожного поражения приобретала черты пруриго. Очаги поражения локализовались преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей и на туловище. Узелки были мелкими, до 2–3 мм

Таблица

Неспецифические поражения кожи у пациентов со злокачественными лимфомами

Поражения кожи	Кол-во наблюдений, абс.			
	по нозологиям*			общее
	ЛХ	В-КЛ	Т-КЛ	
<b>Аутоотоксического генеза, в т.ч.:</b>	<b>25</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>48</b>
локальная/диффузная гиперпигментация	1	–	1	2
витилиго	–	–	1	1
пемфигоид буллезный	1	2	1	4
дерматит Дюринга	–	–	1	1
синдром Свита	–	1	1	2
буллезная форма гангренозной пиодермии	–	–	1	1
приобретенный ихтиоз	4	1	1	6
кожный зуд (рис.)	14	5	2	21
пруриго	5	3	1	9
многоформная эритема	–	–	1	1
<b>Сосудистого генеза, в т.ч.:</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>16</b>
лейкоцитокластический васкулит	1	–	–	1
эритема узловатая	1	–	1	2
крапивница/ангиоотек	4	1	1	6
эритродермия эксфолиативная	1	3	2	6
кольцевидная центробежная эритема Дарье	–	1	–	1
<b>Из-за гемолиза/гемостатических нарушений, в т.ч.:</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>14</b>	<b>33</b>
желтушность и бледность (гемолитическая анемия)	4	4	6	14
тромбоцитопения с кожными проявлениями	4	5	7	16
молниеносная пурпура	2	–	1	3
<b>При криоглобулинемии/криофибриногенемии, в т.ч.:</b>	<b>1</b>	<b>–</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
криоглобулинемия опухольиндуцированная	–	–	1	1
криофибриногенемия опухольиндуцированная	1	–	–	1
<b>Из-за нарушений обмена веществ, в т.ч.:</b>	<b>–</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
амилоидоз	–	–	1	1
ксантомы	–	1	–	1
<b>Инфекционные, а т.ч.:</b>	<b>7</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>29</b>
бактериальные	3	5	8	16
вирусные	2	5	2	9
грибковые	2	1	1	4
<b>Всего:</b>	<b>50</b>	<b>38</b>	<b>42</b>	<b>130</b>

\* ЛХ – лимфома Ходжкина, В-КЛ – В-клеточные лимфомы, Т-КЛ – Т-клеточные лимфомы.

в диаметре, красноватого цвета и располагались на слегка воспаленном, изредка уртикарном основании. Иногда они становились бледными и определялись лишь при пальпации. Многоформная эритема диагностирована в единичном наблюдении.

Поражения кожи, обусловленные сосудистой патологией, выявлены у 12,3 % пациентов. Лейкоцитокластический васкулит диагностирован при лимфогранулематозе. В единичных случаях определялась узловатая эритема. У пациента с лимфомой Ходжкина она характеризовалась рецидивирующим течением,

возникая за 1–3 месяца до рецидива основного заболевания. Чаще регистрировалась острая или хроническая идиопатическая крапивница: в большинстве случаев уртикарные высыпания возникали при рецидиве и исчезали в период ремиссии ЗЛ. Паранеопластическая эксфолиативная эритродермия выявлена у пациентов с лимфомой Ходжкина, В-клеточными лимфомами из клеток мантийной и маргинальной зон, хроническим лимфолейкозом, Т-клеточным крупногранулярным лимфоцитарным лейкозом и ангиоиммунной Т-клеточной лимфомой. Кольцевидная центробежная эритема Дарье диагностирована при В-клеточной лимфоме (табл.).

Поражения, обусловленные гемолизом и гемостатическими нарушениями, обнаружены в 25,4 % наблюдений (табл.). Они возникали вследствие тромбоцитопении, анемии и массового разрушения клеток крови. Клинически это проявлялось геморрагическими высыпаниями, бледностью и желтушностью кожного покрова. Желтушность и бледность кожи, связанные с гемолитической анемией, и тромбоцитопения с петехиями и экхимозами выявлены почти у половины пациентов. У трех человек на фоне диссеминированной внутрисосудистой свертываемости крови возникла молниеносная пурпура. Клинически она манифестировала внезапным образованием увеличивающихся болезненных пурпурозных папул и бляшек, окруженных эритематозным кольцом. В дальнейшем в центре этих элементов возникала некротическая зона, формирование которой иногда сопровождалось образова-

нием везикул или пузырей, а затем – струпа. В двух случаях поражение локализовалось на дистальных участках нижних конечностей и в одном случае – на лице.

Поражения кожи из-за наличия в сыворотке крови криоглобулинов или криофибриногенов встретились в 1,5 % наблюдений. С такой же частотой регистрировались поражения кожи из-за нарушений обмена веществ (табл.).

Инфекционные поражения кожи диагностированы у 22,3 % пациентов. Чаще встречались абсцессы и распространенная стрептостафилодермия. Вирусные

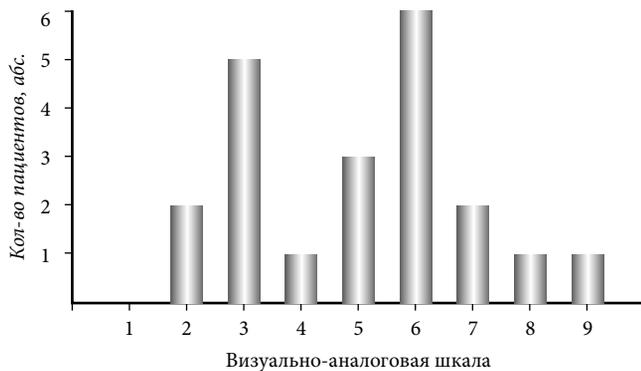


Рис. Интенсивность зуда при поражениях кожи аутотоксического генеза (n=21).

поражения у семи больных проявлялись герпетическими высыпаниями (опоясывающий лишай и рецидивирующий простой герпес) и у двух пациентов – остроконечными кондиломами. Грибковые поражения были обусловлены первичным и вторичным иммунодефицитом (табл.).

#### Обсуждение полученных данных

На собственном материале при лимфоме Ходжкина преобладали изменения кожи аутотоксического генеза, и среди них в основном регистрировался кожный зуд. При данном заболевании зуд возникает у 20–25% пациентов. Его ослабление или прекращение свидетельствует об улучшении состояния больного, а усиление – о прогрессировании лимфогранулематоза [2]. Часто зуд обнаруживается в дебюте этого заболевания и сочетается с другими В-симптомами: лихорадкой, ночной потливостью, потерей веса [6, 7]. Зуд чаще локализуется на конечностях, преимущественно на голенях, нередко бывает мучительным и сопровождается биопсирующими расчесами. Он может сопровождаться и другими неспецифическими поражениями кожи [8]. Так, у пяти наших пациентов с лимфомой Ходжкина зудом сопровождались и пруригинозные высыпания. Незначительный кожный зуд нижних конечностей беспокоил четырех больных со вторичным ихтиозом, страдавших лимфогранулематозом. Клиническая картина у них была сходна с вульгарным ихтиозом.

Среди поражений кожи при лимфогранулематозе, вызванных сосудистой патологией, чаще встречались острая и хроническая идиопатическая крапивница. Подобные реакции гиперчувствительности можно считать ответом на курсы полихимиотерапии, и они регрессируют после их окончания [9]. Десять пациентов с лимфомой Ходжкина имели кожные поражения, обусловленные гемолизом и гемостатическими нарушениями, в том числе тромбоцитопениею с кожными проявлениями и молниеносную пурпуру. Распространенными причинами тромбоцитопении при заболеваниях системы крови и лимфатической системы считаются спленомегалия и костномозговая недостаточность (вторичная по отношению к опухолевой инфильтрации), недавняя полихимиоиммунотерапия, неспособность

восстановить нормальное количество тромбоцитов вследствие дисплазии мегакариоцитов [10].

При В-клеточных лимфомах на нашем материале преобладали изменения кожи аутотоксического генеза и инфекционные поражения. Аутотоксические процессы были представлены в основном кожным зудом и пруриго. Кожный зуд при данной нозологии встречается значительно реже, чем при лимфоме Ходжкина: на него жалуются 5–10% больных [6]. В четырех случаях из пяти в этой группе пациентов зуд был зарегистрирован при хроническом лимфолейкозе на III стадии опухолевого процесса. Он локализовался на нижних конечностях, преимущественно в области голеней. В дальнейшем, по мере прогрессирования заболевания, зуд стал универсальным, умеренной интенсивности. Пруриго было зарегистрировано при диффузной крупноклеточной лимфоме (в основном на III стадии болезни) и у одного пациента с хроническим лимфолейкозом. Данные изменения кожи повторялись в период рецидива опухолевого процесса.

Среди изменений, обусловленных поражением сосудов и васкулопатиями, в большинстве случаев до постановки диагноза ЗЛ выявлялась эксфолиативная эритродермия. Данное поражение кожи было зарегистрировано у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны и с хроническим лимфолейкозом. Эти изменения, кроме универсальной или парциальной эритродермии, сопровождались увеличением подкожных лимфатических узлов неспецифического генеза, и сильным зудом, который считается постоянным симптомом эритродермий [11]. После первого же курса химиотерапии данные симптомы исчезали. Кольцевидная центробежная эритема Дарье на нашем материале также возникла за несколько месяцев до диагностики В-клеточной лимфомы, что подтверждает данные о необходимости тщательного обследования пациентов при выявлении данного патологического состояния [12]. Появление неспецифических изменений кожного покрова, обусловленных гемолизом и гемостатическими нарушениями, также было связано с опухолевой прогрессией и выявлялось на III и IV стадиях В-клеточных лимфом.

Типичным проявлением В-клеточных лимфом оставались инфекционные поражения кожи, при этом увеличивалась частота рецидивов и резистентность инфекций к терапии, обусловленные измененной иммунорегуляторной роли В- и Т-лимфоцитов. Подобные поражения регистрировались в основном при хроническом лимфолейкозе с характерными для него нарушениями гуморального иммунитета. Чаще всего поражения кожи вызывал золотистый стафилококк, что в двух случаях в терминальном периоде этого заболевания проявлялось множественными абсцессами дермы на фоне сепсиса. Помимо бактериальных подобных пациентов нередко поражают вирусные инфекции: опоясывающий лишай, рецидивирующий простой герпес. Первый при ЗЛ может иметь тяжелый, иногда генерализованный характер, осложняясь

гангренизацией с вовлечением в патологический процесс тройничного нерва, развитием энцефалита, некроза сетчатки, синдрома Рамсея–Ханта, вторичных бактериальных и грибковых инфекций, стойких постгерпетических невралгий. Наибольший риск вирусной инфекции при ЗЛ отмечается в течение первых 12 месяцев после полихимиотерапии [13].

Изменения кожи аутоксического генеза у пациентов с Т-клеточными лимфомами регистрировались реже, чем при других лимфопролиферативных заболеваниях. Преобладающий тип поражений здесь выделить не удалось. Однако при этих лимфомах обнаруживалась такая дерматопатология, которая не встречалась при лимфоме Ходжкина и В-клеточных лимфомах: витилиго, дерматит Дюринга, буллезная гангренозная пиодермия и многоформная эритема. Разрешение данных поражений обычно происходило после адекватной химиотерапии. В данной группе пациентов зарегистрировано наименьшее количество лиц, предъявлявших жалобы на зуд кожи.

Чаще всего при Т-клеточных лимфомах встречались изменения кожного покрова, обусловленные гемолизом и гемостатическими нарушениями, в том числе тромбоцитопения с кожными проявлениями и молниеносная пурпура. Последняя может приводить к некрозу кожи и развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, становясь причиной летального исхода [14]. Обнаружение данных поражений кожи на нашем материале ассоциировалось с опухолевой прогрессией и происходило, как правило, на III и IV стадиях опухолевого процесса.

Вирусные и грибковые поражения кожи при Т-клеточных лимфомах регистрировались редко. Инфекционные бактериальные поражения кожи в основном возникали у пациентов со специфическим поражением кожного покрова (грибовидный микоз, экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома) и были причиной разрушения дермального барьера. На фоне изъязвления кожи формировались стрептококковые и стафилококковые поражения, которые требовали помимо химиотерапии адекватного антибактериального и даже хирургического лечения. Наличие гнойно-некротических поражений отягощало течение основного заболевания и приводило к смерти больных.

#### Выводы

1. Среди неспецифических поражений кожного покрова при ЗЛ преобладают изменения аутоксического генеза, а также изменения, вызванные гемолизом и гемостатическими нарушениями, и инфекционные поражения кожи.
2. Среди неспецифических поражений кожи при лимфоме Ходжкина чаще всего встречается кожный зуд.
3. Среди В-клеточных лимфом неспецифические поражения кожи более патогномичны для хронического лимфолейкоза, а среди Т-клеточных лимфом – для грибовидного микоза.

4. Неспецифические поражения кожи, возникающие за 2–3 месяца до появления типичной клинической картины ЗЛ, позволяют заподозрить и вовремя диагностировать основное заболевание.
5. Исчезновение неспецифических поражений кожи на фоне специфической терапии ЗЛ может свидетельствовать об эффективности лечения основного заболевания.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

1. Mandal S, Varma K, Jain S. Cutaneous manifestations in non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Cytol.* 2007;51:853–9.
2. Ламоткин И.А., Рукавицын А.О., Кристостурова О.В. Паранеопластический кожный зуд при лимфопролиферативных заболеваниях. *Военно-медицинский журнал.* 2016;337(9):59–60. [Lamotkin IA, Rukavitsyn AO, Kristosturova OV. Paraneoplastic skin itch in case of lymphoproliferative diseases. *Военно-Медицинский Журнал.* 2016;337(9):59–60 (In Russ).]
3. Ламоткин И.А. *Онкодерматология: атлас.* М.: Лаборатория знаний, 2017. [Lamotkin IA. *Oncodermatology: Atlas.* Moscow: Laboratoriya Znaniy; 2017 (In Russ).]
4. Swerdlow SH. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* 4<sup>th</sup> edn. Lyon: IARC; 2017.
5. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, Jaffe ES. The 2018 update of the WHO–EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood.* 2019;133(16):1703–14.
6. Rowe B, Yosipovitch G. Malignancy-associated pruritus. *Eur J Pain.* 2016;20(1):19–23.
7. Yosipovitch G. Chronic pruritus: A paraneoplastic sign. *Derm Therap.* 2010;23:590–6
8. Адаскевич В.П. *Кожный зуд. Дерматологический и междисциплинарный феномен.* М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ, 2014. [Adaskevich VP. *Itching. Dermatological and interdisciplinary phenomenon.* Moscow: Izdatelstvo Panfilova; BINOM; 2014 (In Russ).]
9. Vu J, Ho J, English JC. Dermal hypersensitivity reaction as a prodrome to Hodgkin lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(1):13–14.
10. Tomlinson R, Yaxley J. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pathology.* 2018;50(7):776–7.
11. Заславский Д.В., Родионов А.Н., Чупров И.Н., Насыров Р.А., Егорова Ю.С., Сыдилов А.А. Эволюция взглядов на эритродермию. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2017;20(1):10–14. [Zaslavsky DV, Rodionov AN, Chuprov IN, Nasyrov RA, Egorova YuS, Sidikov AA. The evolution of views on the erythroderma. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2017;20(1):10–14 (In Russ).]
12. Carlesimo M, Narcisi A, Rossi A, Saredi I, Orsini D, Pelliccia S, et al. Cutaneous manifestations of systemic non-Hodgkin lymphomas (NHL): Study and review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(2):133–41.
13. Муравьева Е.А., Олисова О.Ю., Никитин Е.А. Поражения кожи при хроническом лимфолейкозе. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2013;6:4–9. [Muravyeva EA, Olisova OYu, Nikitin EA. Skin involvement in chronic lymphoid leukemia. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2013;6:4–9 (In Russ).]
14. Miladi A, Thomas BC, Beasley K, Meyerle J. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma presenting as purpura fulminans. *Cutis.* 2015;95(2):113–5.

УДК 618.219-006.6:616.428-076

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-81-84

## Методы биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы, применяемые в России

А.С. Соловьева<sup>1</sup>, С.М. Портной<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медицинская клиника Национального агентства клинической фармакологии и фармации, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ООО «Фрау Клиник», Москва, Россия

Биопсия сигнальных лимфатических узлов является общепринятой процедурой у больных раком молочной железы с клинически непораженными лимфатическими узлами. Классическим здесь с начала 1990-х годов стал радиоизотопный метод исследования с меченым коллоидом. Однако данный метод имеет ряд недостатков, которые могут быть устранены с появлением флуоресцентной лимфографии с индоцианином зеленым. В настоящем обзоре отражены современные подходы к выполнению биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы, применяемые в России.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, сигнальные лимфатические узлы, радиофармпрепарат, индоцианин зеленый

Поступила в редакцию 06.07.2020 г. Принята к печати 20.10.2020 г.

**Для цитирования:** Соловьева А.С., Портной С.М. Методы биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы, применяемые в России. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:81–4. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-81-84

**Для корреспонденции:** Соловьева Анастасия Степановна – врач Медицинской клиники НАКФФ (109089, г. Москва, ул. Угрешская, 2/7), ORCID: 0000-0003-2402-7980; e-mail: doc.soloveva.as@gmail.com

## The methods of the biopsy the sentinel's lymph nodes on breast cancer in Russia

A.S. Soloveva<sup>1</sup>, S.M. Portnoy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medical Clinic of the National Agency of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup> Frau Klinik LLC, Moscow, Russia

**Summary:** Biopsy of the sentinel's lymph nodes is a standard procedure for patients having breast cancer with clinically non-affected lymph nodes. Radioisotope research method with marked colloid has become classic since 1990s. However, this method has some drawbacks, which can be removed with the appearance of fluorescent lymphography using indocyanine green. In this survey there is a contemporary approach to making biopsies of the sentinel's lymph nodes of the patients having breast cancer applied in Russia.

**Keywords:** breast cancer, sentinel's lymph nodes, radiopharmaceutical, indocyanine green

Received: 6 July 2020; Accepted: 20 October 2020

**For citation:** Soloveva AS, Portnoy SM. The methods of the biopsy the sentinel's lymph nodes on breast cancer in Russia. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:81–4. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-81-84

**Corresponding author:** Anastasia S. Soloveva, MD, Medical Clinic of the National Agency of Clinical Pharmacology and Pharmacy (2/7 Ugreshskaya St., Moscow, 109089, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-2402-7980; e-mail: doc.soloveva.as@gmail.com

Биопсия сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) относится к базовым методам диагностики лимфогенных метастазов у больных раком молочной железы (РМЖ). На основании приказа Минздрава Российской Федерации от 19 декабря 2015 г. № 1382 данный метод относится к высокотехнологичной медицинской помощи. Начало исследованиям биопсий СЛУ при РМЖ было положено А. Guliano в 1991 г. Для визуализации лимфоузлов использовались инъекции изосульфана синего. Процедура заканчивалась аксиллярной лимфодиссекцией I–III уровня [1].

Концепцию СЛУ приняли не сразу, только в 2001–2002 гг. было доказано, что сигнальным можно считать первый лимфатический узел на пути лимфооттока от опухоли [2–4]. Также в 2000 г. были опубликованы результаты исследования, посвященного целесообразности аксиллярной лимфодиссекции. В нем приняли участие 125 больных РМЖ с опухолями размером

до 4 см. Частота нахождения СЛУ доходила до 99 %, осложнения процедуры в виде серомы зарегистрированы у двух человек. Метастазы в СЛУ были найдены в 46 % наблюдений. В случае отсутствия метастазов аксиллярная лимфодиссекция и лучевая терапия не проводились. При такой тактике в течение последующих 39 месяцев не было диагностировано ни одного регионарного рецидива опухоли [5]. В 2005 г. биопсия СЛУ была рекомендована Американским обществом клинических онкологов больным ранним РМЖ [6].

Общепринятым методом поиска СЛУ считается радиоизотопный с использованием радиоактивного коллоида. В его основу легли работы 1970–1980 гг., в которых была продемонстрирована универсальность радиоколлоидной лимфосцинтиграфии. Исследования проходили на животных, которым подкожно вводили радиоактивный коллоид, после чего при помощи гамма-датчика находили лимфатические узлы. Первое

применение радиоколлоида для поиска СЛУ у человека датировано 1993 г. Нефилтрованный коллоид серы человека, меченный технецием-99m, вводили пациентам с РМЖ в аксиллярную зону (частота нахождения СЛУ составила 82 %) [7]. В 1997 г. U. Veronesi et al. [8] представили результаты работы по поиску лимфоузлов с помощью предоперационного введения меченного радиоколлоидом альбумина и интраоперационного гамма-зондирования. СЛУ были выявлены в 98 % случаев. Совместное применение красителя и радиоизотопа для поиска лимфоузлов было предметом ряда многоцентровых исследований, в которых установлено, что диагностическая ценность такого подхода достоверно выше [9–13].

Первая научная работа по выявлению СЛУ при РМЖ с использованием радиофармпрепарата и красителя в России была выполнена на базе Московского государственного медико-стоматологического университета. В качестве лимфотропного средства применяли коллоид «Наноцисс», меченный радиоактивным технецием. Его растворяли физиологическим раствором до объема 2–8 мл и вводили в четыре–восемь точек в зависимости от размера и локализации опухоли. Спустя 3–48 часов после введения препарат начинал определяться при обзорной сцинтиграфии. Для визуализации СЛУ применяли синий краситель, который вводили в объеме 2–8 мл за 60 мин. до операции. Далее, интраоперационно с помощью портативного гамма-сканера по очагам накопления радиофармпрепарата находили СЛУ. После операции проводили гистологическое исследование удаленных лимфатических узлов с окраской гематоксилином и эозином. СЛУ были найдены у 159 из 174 больных РМЖ категории  $cT_{1-3}$  с клинически непораженными и пораженными лимфоузлами –  $cN_0$  и  $cN_{1-2}$  по классификации TNM 8-го пересмотра [14]. У 95 человек (54,6 %) метастазы в подмышечных лимфатических узлах обнаружены не были, в 60 случаях (34,5 %) установлена категория  $pN_1$  и в 19 (10,9 %) –  $pN_2$ . У 146 человек в СЛУ накапливался синий краситель, у 152 – радиофармпрепарат. Авторы заключили, что применение радиоактивного изотопа для исследования СЛУ эффективнее использования только красителя, а при сочетании методов частота обнаружения СЛУ достоверно выше – 91,4 % ( $p < 0,05$ ) [15]. В статье В.Ф. Семиглазова и др. [16], обобщившей двадцатилетний опыт биопсий СЛУ при РМЖ, подробно описаны научные исследования, проводимые с радиоактивным коллоидом и красителем.

В основе метода с радиоактивным коллоидом лежит накопление радионуклида в ретикулоэндотелиальных клетках лимфатических узлов. Принято считать, что частота нахождения СЛУ должна превышать 95 %, а частота ложноотрицательных гистологических заключений находиться в пределах 5–10 %. Количество СЛУ может варьировать от двух до четырех, и по мере увеличения их количества снижается частота ложноотрицательных результатов. Оптимальным считается удаление трех СЛУ [17].

Для выполнения классической биопсии СЛУ необходимы радиоколлоидный препарат, обзорная сцинтиграфия с применением компьютерного гамма-томографа, портативный гамма-детектор, специально оборудованная операционная, комната для патоморфологического исследования и защитная спецодежда для медицинского персонала. Подготовка к поиску лимфатических узлов начинается до операции. После введения радиофармпрепарата выполняется обзорная сцинтиграфия, перед биопсией она повторяется, затем исследуют место введения препарата гамма-датчиком и маркируют на коже проекцию СЛУ. После удаления проводят срочное гистологическое исследование. Американская коллегия патологоанатомов рекомендует следующий алгоритм: разделить лимфатический узел пополам по продольной оси и с каждой стороны выполнить срез толщиной 1,5–2 мм. Чувствительность патоморфологической диагностики при метастазе размером более 2 мм составляет 98,1 %, при метастазе размером более 1 мм – 94,7 % и при метастазе размером более 0,2 мм – 77,8 % [18].

Длительное время контингент пациентов для биопсии СЛУ был ограничен. В него входили больные ранним РМЖ  $cT_{1-2}N_0M_0$ , в том числе перенесшие неоадьювантное лечение, у которых, по результатам пальпации, ультразвукового исследования и маммографии, регионарные лимфатические узлы не определялись как «позитивные». В случаях неоднозначных результатов обследования таким больным выполнялась пункционная биопсия с цитологическим исследованием. При обнаружении метастаза была показана аксиллярная лимфодиссекция I–III уровня. В 2019 г. группа экспертов университета Санта-Галлена одобрила биопсии СЛУ у больных РМЖ с опухолями размером более 5 см, и в случае поражения 1–2 СЛУ аксиллярная лимфодиссекция исключалась при обязательном проведении в последующем лучевой терапии. При невозможности лучевого воздействия выполнялась аксиллярная лимфодиссекция. Эксперты проголосовали против биопсий СЛУ у пациентов старше 70 лет с РМЖ  $cT_1N_0M_0$  и люминальным А подтипом рака [19].

Больные РМЖ категории  $cN_1$  до неоадьювантной системной химиотерапии могли стать кандидатами на биопсию СЛУ в случае перехода  $cN_1$  в  $cN_0$  при соблюдении определенных условий. Необходимо было клипировать позитивные лимфоузлы до проведения неоадьювантного лечения и прицельно исследовать не менее трех узлов, включая клипированные. При обнаружении микрометастазов и невозможности лучевого лечения рекомендовалась подмышечная лимфодиссекция. Пациентам с категорией  $cN_{2-3}$ , даже перешедшим в категорию  $cN_0$  после неоадьювантной химиотерапии рекомендовалась подмышечная лимфодиссекция.

На протяжении последнего десятилетия активно развиваются новые методы биопсии СЛУ. К достоверным и перспективным относят метод флуоресцентной лимфографии с индоцианином зеленым, первые

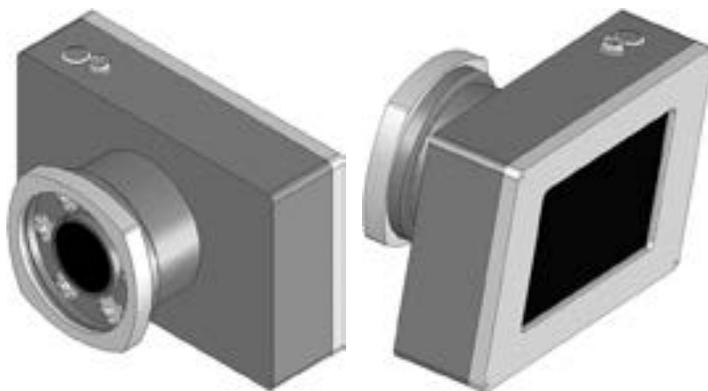


Рис. Внешний вид прибора «Светлячок».

упоминания о котором относятся к 1999 г., а в 2005 г. японскими авторами для верификации СЛУ была применена первая фотодинамическая камера, работающая в инфракрасном диапазоне [20, 21].

В основе флуоресцентной лимфографии лежит свойство трикарбоцианинового красителя индоцианина зеленого флуоресцировать в инфракрасном спектре определенной длины волны. Индоцианин представляет собой водорастворимый краситель, который практически полностью связывается с белками плазмы (бета-липопротеинами) и не подвергается метаболизму. Препарат элиминируется в неизменном виде с желчью. Первые оценки флуоресцентной лимфографии продемонстрировали удовлетворительные клинические результаты: частота нахождения СЛУ колебалась от 96,4 до 100 % [21–26].

Особенности поиска СЛУ методом флуоресцентной лимфографии в России впервые были описаны нами в 2016 г. [27]. В исследование были включены 65 больных РМЖ 0–III стадий, в том числе с карциномами *in situ*, а также пациенты с опухолями категории  $cT_{1-4}N_{1-3}M_0$  после эффективной системной терапии с клинически неопределяемыми регионарными метастазами. СЛУ были найдены у 60 человек – 92 %. По результатам флуоресцентной лимфографии были описаны следующие особенности: чтобы найти СЛУ необходимо расщепить кожу, подкожно-жировую клетчатку, поверхностную фасцию и, ориентируясь на ход лимфатического протока, отступить от окончания «флуоресцирующей дорожки» на 1,5–2 см наружи.

Также на материале собственного исследования 100 случаев РМЖ категории  $cT_{1-4}N_0M_0$  флуоресцентная лимфография продемонстрировала эквивалентность радиоизотопному методу исследования. СЛУ были найдены в 98 случаях. Ложноотрицательное заключение по гистологическому препарату зафиксировано в одном случае из 28 (3,6 %). Поражение других лимфатических узлов, кроме сигнальных, было обнаружено в 35,7 % наблюдений [28].

На базе отделения пластической хирургии НИИ клинической онкологии им. академика Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина была выполнена научная работа, в которой оценены основные диагностические характеристики флуоресцентной

лимфографии для поиска СЛУ у больных РМЖ категории  $cT_{1-3}N_0M_0$ . Точность метода составила 99 %, частота ложноотрицательных ответов не превысила 9 %. А.Д. Зикиряходжаев и др. [29] описали результаты исследования 40 больных РМЖ категорий  $cTis$  и  $cT_{1-2}N_0M_0$ , которым биопсия лимфоузлов выполнялась после флуоресцентной лимфографии. Частота выявления СЛУ составила 92,5 %, метастазы диагностированы в 20 % случаев: у шести больных после срочного цитологического исследования и еще у двух – при плановой гистологии. По свидетельству авторов, индоцианин медленнее распространялся в подкожной области у женщин с избыточным развитием жировой клетчатки.

У флуоресцентной лимфографии были выявлены значительные преимущества перед радиоизотопным методом диагностики: отсутствие лучевой нагрузки и необходимости дополнительной подготовки больного. Проведение флуоресцентной лимфографии не требует специально оборудованных операционной и патоморфологической комнаты. К существенным недостаткам метода относили высокую стоимость оборудования, однако мы постарались решить эту проблему, создав аналог стационарного прибора – мобильный аппарат «Светлячок».

Система флуороскопической визуализации «Светлячок» позволяет получить изображение распределения и интенсивности флуоресцентного красителя, вводимого в ткани человека. «Светлячок» – простая и компактная конструкция, которая позволяет наблюдать интенсивность кровоснабжения и пути лимфоотока в одном поле зрения, что очень важно при онкологических операциях и диагностических исследованиях (рис.). Ключевым компонентом системы служит инфракрасная камера для получения и просмотра изображений. В состав конструкции входит источник инфракрасного излучения (возбуждающий свет) и камера для получения и просмотра картины флуоресценции индоцианина зеленого. Устройство получило патент № 187564 (срок действия исключительного права до 29 мая 2028 г.).

Биопсия СЛУ давно стала рутинным методом диагностики и должна применяться в практике каждого хирурга-онколога. Легкость исполнения и приемлемые

диагностические характеристики позволяют рекомендовать флуоресцентную лимфографию в качестве альтернативы исследованию с радиофармпрепаратом.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;220:391–401.
- Sabel MS, Zhang P, Barnwell JM, Winston JS, Hurd TC, Edge SB. Accuracy of sentinel node biopsy in predicting nodal status in patients with breast carcinoma. *J Surg Oncol*. 2001;77(4):243–6.
- Weaver D, Krag D, Harlow S, O'Connell M. Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Cancer*. 2000;88:1099–107.
- Stitzenberg KB, Calvo BE, Iacocca MV, Neelon BH, Sansbury LB, Dressler LG, Ollila DW. Cytokeratin immunohistochemical validation of the sentinel node hypothesis in patients with breast cancer. *Am J Clin Pathol*. 2002;117(5):729–37.
- Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(13):2553–9.
- Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7703–20.
- Alex J, Krag D. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol*. 1993;2:137–43.
- Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997;349(9069):1864–7.
- Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*. 1996;276:1818–22.
- McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary lymph node dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol*. 2000;18:2560–6.
- Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1998;339:941–6.
- Bergkvist L, Frissell J. Multicentre validation study of sentinel node biopsy for staging in breast cancer. *Br J Surg*. 2005;92:1221–4.
- Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue. *Ann Surg*. 2001;233:51–9.
- American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer Staging Manual*, 8<sup>th</sup> edn. New York: Springer; 2017.
- Вельшер Л.З., Решетов Д.Н., Габуня З.Р., Прилепо В.Н., Прилепо Ю.В. Сторожевые лимфатические узлы при раке молочной железы. *Маммология*. 2007;1:23–5. [Velsler LZ, Reshetov DY, Gabunia ZR, Prilepo VN, Prilepo YV. Sentinel lymph nodes on breast cancer. *Mammology*. 2007;1:23–5 (In Russ).]
- Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Жильцова Е.К., Канаев С.В., Труфанова Е.С., Крживицкий П.И. и др. Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(1):12–20. [Semiglazov VF, Krivorotko PV, Zhiltsova EK, Kanaev SV, Trufanova ES, Krzhivitskiy PI, et al. Twenty-year experience of examining biopsies of signal lymph nodes in breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System*. 2020;16(1):12–20. (In Russ)].
- Zakaria S, Degnim AC, Kleer CG, Diehl KA, Cimmino VM, Chang AE, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: How many nodes are enough? *J Surg Oncol*. 2007;96(7):554–9.
- Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(7):966–78.
- Balic M, Thomssen C, Würstlein R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. *Breast Care*. 2019;14:103–10.
- Motomura K, Inaji H, Komoike Y, Kasugai T, Noguchi S, Koyama H. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29:604–7.
- Kitai T, Inomoto T, Miwa M, Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer*. 2005;12(3):211–5.
- Wishart GC, Loh SW, Jones L, Benson JR. A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(8):651–6.
- Polom K, Murawa D, Nowaczyk P, Rho Y, Murawa P. Breast cancer sentinel lymph node mapping using near infrared guided indocyanine green and indocyanine green-human serum albumin in comparison with gamma emitting radioactive colloid tracer. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(2):137–42.
- Van der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FP, Hutteman M, Mieog JS, Lowik CW, et al. Randomized comparison of near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green and 99(m) technetium with or without patent blue for the sentinel lymph node procedure in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(13):4104–11.
- Schaafsma BE, Verbeek FP, Rietbergen DD, van der Hiel B, van der Vorst JR, Liefers GJ, et al. Clinical trial of combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg*. 2013;100(8):1037–44.
- Samorani D, Fogacci T, Panzini I, Frisoni G, Accardi FG, Ricci M, et al. The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: a prospective study. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(1):64–70.
- Портной С.М., Кузнецов А.В., Шакирова Н.М., Козлов Н.А., Масляев А.В., Карпов А.В. и др. Технология биопсии сигнального лимфатического узла с использованием флуоресцентной лимфографии. Предварительные результаты. *Злокачественные опухоли*. 2016;4(S1):9–13. [Portnoy SM, Kuznetsov AV, Shakirova NM, Kozlov NA, Maslyayev AV, Karpov AV, et al. The technology of the biopsy of sentinel lymph node with fluorescent lymphography. Preliminary results. *Malignant Tumours*. 2016;4(S1):9–13 (In Russ).]
- Портной С.М., Кузнецов А.В., Шакирова Н.М., Козлов Н.А., Масляев А.В., Карпов А.В. и др. Биопсия сигнального лимфатического узла с использованием флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы cT<sub>1-4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>: высокие диагностические возможности. *Вопросы онкологии*. 2019;65(2):243–9. [Portnoy SM, Kuznetsov AV, Shakirova NM, Kozlov NA, Maslyayev AV, Karpov AV, et al. Sentinel lymph node biopsy using fluorescent lymphography in cT<sub>1-4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> breast cancer patients: high diagnostic capabilities. *Oncology Issues*. 2019;65(2):243–9 (In Russ).]
- Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Багдасарова Д.В., Малишова Л.Е., Усов Ф.Н., Старкова М.В. Биопсия сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы с применением метода флуоресцентной визуализации красителя индоцианин зеленый. *Biomedical Photonics*. 2019;8(4):4–10. [Zikiryakhodzhaev AD, Saribekyan EK, Bagdasarova DV, Malishava LE, Usov FN, Starkova MV. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer using indocyanine green fluorescence visualization. *Biomedical Photonics*. 2019;8(4):4–10.

УДК 616-006.04-085.849:549.221/.5:666.263.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-85-87

## Возможность применения микрочастиц оксида тантала в фосфатном стекле для лучевой терапии злокачественных новообразований

О.С. Плотникова<sup>1,2</sup>, В.И. Апанасевич<sup>1,2</sup>, М.А. Медков<sup>3</sup>, А.А. Полежаев<sup>1</sup>, В.И. Невожай<sup>1</sup>, О.А. Аргишев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; <sup>2</sup> Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия; <sup>3</sup> Институт химии ДВО РАН, Владивосток, Россия

**Цель:** создание препарата для локальной радиомодификации опухолей. **Материал и методы.** Исследовали уровень вторичного излучения на поверхности порошка фосфатного стекла с включением оксида тантала при обработке тормозным излучением 6 МэВ. Использовались медицинский линейный ускоритель TrueBeam (Varian, США), полупроводниковый диодный детектор PDI 2.0 (Sun Nuclear Corp., США) с системой перемещения в вертикальной плоскости и системой видеофиксации положения. **Результаты.** На поверхности объекта наличие фосфатного стекла, содержащего 20% Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, давало 63,7% прибавки к вторичному излучению, что составляет около двух третей от его общего уровня. **Заключение.** Продемонстрирована возможность создания препарата на основе фосфатного стекла, содержащего оксид тантала, для локальной радиомодификации злокачественных новообразований.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли, радиомодификация, лучевая терапия

Поступила в редакцию 29.06.2020 г. Принята к печати 05.10.2020 г.

**Для цитирования:** Плотникова О.С., Апанасевич В.И., Медков М.А., Полежаев А.А., Невожай В.И., Аргишев О.А.

Возможность применения микрочастиц оксида тантала в фосфатном стекле для лучевой терапии злокачественных новообразований. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2020;4:85–7. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-85-87

**Для корреспонденции:** Плотникова Ольга Сергеевна – врач ПКОД, аспирант Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID 0000-0002-1648-2556; e-mail: radiolog2906@gmail.com

## The possibility of using tantalum oxide microparticles in phosphate glass for radiation therapy of malignant neoplasms

O.S. Plotnikova<sup>1,2</sup>, V.I. Apanasevich<sup>1,2</sup>, M.A. Medkov<sup>3</sup>, A.A. Polezhaev<sup>1</sup>, V.I. Nevozhai<sup>1</sup>, O.A. Argishev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; <sup>2</sup> Primorskiy Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia;

<sup>3</sup> Institute of Chemistry, Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

**Objective:** The creation of the medicine for a local radiomodification of tumors. **Methods:** The level of the secondary radiation on the surface of the phosphate glass powder with the inclusion of tantalum oxide processed by 6 MeV deceleration emission was studied. Medical linear accelerator TrueBeam (Varian, USA), and Semiconductor diode detector PDI 2.0 (Sun Nuclear Corp., USA) having the system of moving in vertical plane and the system of position video recording were used. **Results:** The presence of the phosphate glass (containing 20% Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) on the surface gave a 63.7% increase to the secondary radiation. It's around two thirds of the overall level. **Conclusion:** An opportunity to create a medicine on the basis of phosphate glass, containing tantalum oxide, for local radiomodification of malignant tumors.

**Keywords:** malignant tumor, radiomodification, radiation therapy

Received: 29 June 2020; Accepted: 5 October 2020

**For citation:** Plotnikova OS, Apanasevich VI, Medkov MA, Polezhaev AA, Nevozhai VI, Argishev OA. The possibility of using tantalum oxide microparticles in phosphate glass for radiation therapy of malignant neoplasms. *Pacific Medical Journal.* 2020;4:85–7. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-85-87

**Corresponding author:** Olga S. Plotnikova, MD, radiologist of the Primorsky Regional Oncological Center; graduate student, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., 690002, Vladivostok, Russian Federation); ORCID 0000-0002-1648-2556; e-mail: radiolog2906@gmail.com

Злокачественные новообразования – одна из главных проблем здравоохранения: ежегодно в мире они впервые обнаруживаются примерно у 10 млн человек. В России в 2018 г. злокачественные новообразования были впервые диагностированы у 617 617 человек [1]. Сегодня в онкологии чаще всего применяются хирургические методы лечения, однако 60 % пациентов необходима и лучевая терапия, направленная в том числе на профилактику рецидивов опухоли

и метастазирования. Эффективность лучевой терапии ограничена, с одной стороны, радиочувствительностью тканей, окружающих опухоль, с другой – радиорезистентностью самого новообразования. Проблема преодоления радиорезистентности опухоли (радиомодификация) считается ключевым звеном в локальном контроле за опухолевым ростом [2].

На данный момент для радиомодификации применяются химиотерапевтические препараты, такие

как цисплатин и 5-фторурацил. Однако производные платины, хотя и оказывают существенное влияние на выживаемость пациентов, часто инициируют эзофагиты, нейтропению и анемию [3]. К перспективным направлениям в области разработки радиомодификаторов относится создание препаратов на основе микро- и наночастиц тяжелых металлов, которые могут взаимодействовать с фотонами гамма-излучения [4]. Наночастицы на основе оксида тантала ( $Ta_2O_5$ ) в этом плане представляют особый интерес, так как тантал, будучи тяжелым химическим элементом, обладает низкой токсичностью и биоинертностью, с одной стороны, и потенциально высокой рентгенологической плотностью – с другой. Этот металл отличается исключительной стойкостью к агрессивным средам, что крайне важно для применения в медицине [5].

Основной целью настоящего исследования стало создание препарата для локальной радиомодификации опухолей, который позволит эффективно преодолевать их радиорезистентность и улучшить результаты лечения онкологических больных.

Наша исследовательская группа выполняла работу по нескольким направлениям. Изначально были синтезированы наночастицы оксида тантала и проведена серия экспериментов, подтвердивших их рентгенконтрастность. Также экспериментально было подтверждено торможение роста перевиваемой опухоли. Скорость выведения наночастиц оксида тантала из тканей *in vivo* зависела от их размеров: следы контраста исчезали в течение суток [6]. Проблему слишком быстрого выведения из тканей было решено преодолеть с помощью нанесения оксида тантала на наночастицы фосфатного стекла. Это позволяет создать конгломерат радиомодификатора в тканях и проводить лучевую терапию, в том числе адъювантно, при сохранении его основных свойств – рентгенконтрастности и способности к генерации вторичного ионизирующего излучения.

#### Материал и методы

Для оценки возможности генерации вторичного излучения использовались образцы, синтезированные в Институте химии ДВО РАН на базе гибридных микрочастиц, состоящих из оксидов тантала и фосфатного стекла. Материалом для исследования послужили образцы фосфатного стекла (навески по 3 г): 1) фосфатное стекло, 2) фосфатное стекло, содержащее 20 %  $Ta_2O_5$ , 3) фосфатное стекло, содержащее 40 %  $Ta_2O_5$ . Как биологический аналог внутренней среды организма использовалась дистиллированная вода.

Для генерации первичного высокоэнергетического излучения образцы обрабатывались на медицинском линейном ускорителе TrueBeam (Varian, США), генерирующим излучение с энергией фотонов 6 МэВ. Уровень вторичного излучения измерялся с помощью полупроводникового диодного детектора PDI 2.0 (Sun Nuclear Corp., США) с системой перемещения дозиметра

Таблица

Генерация вторичного излучения образцами на базе гибридных микрочастиц

Уровень измерения, мм	Нормированные показатели, %			
	ФС*	ФС*+ 20% $Ta_2O_5$	ФС*+ 40% $Ta_2O_5$	H <sub>2</sub> O
0	515,4	569,5	701,0	399,3
1	333,6	355,7	396,6	289,7
2	301,5	309,2	320,6	270,2
5	256,1	257,4	254,4	229,2
7	225,6	225,2	221,3	204,2
10	184,9	183,4	179,8	172,6
20	100,0	100,0	100,0	100,0

\* Фосфатное стекло

в вертикальной плоскости и системой видеофиксации его положения. Уровень вторичного излучения регистрировался непосредственно на поверхности образца и на расстоянии 1, 2, 5, 7, 10 и 20 мм от нее. В каждой точке выполнялись три измерения, на основе которых вычислялось среднее значение. Все измерения были нормированы по отношению к значениям на расстоянии 20 мм от поверхности облучаемого объекта, соответствующим фоновому излучению, принятому за 100 % (табл.).

#### Результаты исследования

Генерация вторичного излучения на поверхности воды на 299,3 % превысила фоновый уровень, на поверхности фосфатного стекла – на 415,5 %, на поверхности фосфатного стекла, содержащего 20 и 40 % тантала – на 469,5 и 601,0 %, соответственно (табл.). То есть наличие фосфатного стекла, содержащего 20 %  $Ta_2O_5$  в объекте, давало прибавку в 63,7 % к вторичному излучению по сравнению с уровнем его генерации дистиллированной водой.

#### Обсуждение полученных данных

На основе полученного опыта были сформулированы требования, которым должен отвечать создаваемый препарат: обладать рентгенконтрастностью в диапазоне работы компьютерного томографа, содержать соединения тяжелых элементов для усиления вторичного излучения, обладать минимальной локальной и системной токсичностью, оставаться в месте введения (зоне облучения) на весь период лучевой терапии (2–3 месяца).

Идея использования стекла как инертной оболочки для доставки препаратов к опухоли активно применяется в экспериментальной и клинической медицине. Существуют литературные данные о способе доставки лекарственных веществ, таких как иттрий-90, доксорубин и т.д., с помощью стеклянных микросфер.

Радиоэмболизация стеклянными микросферами с включением иттрия-90 считается перспективным способом лечения рака желчных путей: Н. Bourien et al. [7] было показано, что в группе из 64 пациентов с этой опухолью безпрогрессивная и общая выживаемость составили 7,6 и 16,4 месяца, соответственно. По данным многоцентрового исследования с участием 531 пациента, при эмболизации печеночных метастазов колоректального рака стеклянными сферами с иттрием-90 медиана общей выживаемости составила 10,6 месяца (95 % доверительный интервал: 8,8–12,4 месяца) против 4,8 месяца при стандартной терапии [8]. Специалистами университета Суджоу для доставки к опухолям костей доxorубина успешно применялись мезопористые стеклянные микросферы, содержащие самарий (Sm) [9].

В настоящем исследовании установлено, что генерация вторичного излучения на фосфатном стекле, содержащем 20 и 40 % оксида тантала дает существенную прибавку к генерации вторичного излучения, которая составляет от 69 до 100,1 % на поверхности исследуемого объекта и около 34 % на расстоянии 5 мм от поверхности образцов по сравнению с дистиллированной водой.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ВИА, МАМ, ОСП

Сбор и обработка материала – ОСП, ВИА, МАМ

Статистическая обработка – ОСП, ВИА, ОАА, ВИН, ААП

Написание текста – ОСП

Редактирование – ВИА, МАМ, ВИН, ААП

#### Литература / References

1. *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, 2019. [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV, eds. *The status of cancer care for the population of Russia in 2018*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 2019 (In Russ).]

2. Лукьяненко К.С., Апанасевич В.И., Лагурева А.В., Плотникова О.С., Панкратов И.В., Рудюк В.П. и др. Возможность генерации вторичного ионизирующего излучения на наночастицах оксида тантала при лучевой терапии злокачественных новообразований. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2016;4:38–9. [Lukyanenko KS, Apanasevich VI, Lagureva AV, Plotnikova OS, Pankratov IV, Rudyuk VP, et al. The possibility of generating secondary ionizing radiation on tantalum oxide nanoparticles during radiation therapy of malignant neoplasms. *Pacific Medical Journal*. 2016;4:38–9 (In Russ).]
3. *Основы клинической радиобиологии*. Под ред. М.С. Джойнера, О.Дж. ван дер Когеля.: М.: БИНОМ, 2014. [Jouner MS, van der Kogel OJ, eds. *The basics of clinical radiobiology*. Moscow: BINOM; 2014 (In Russ).]
4. *Клиническая дозиметрия. Физико-технические основы*. Под ред. Б.Я. Наркевич. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2019. [Narkevich BYa, ed. *Clinical dosimetry. Physicotechnical basis*. Moscow: N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 2019 (In Russ).]
5. Wieser ME, Holden N, Coplen TB, Böhlke JK, Berglund M, Brand WA, et al. Atomic weights of the elements 2011 (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*. 2013;85(5)1047–78.
6. Полковникова А.С., Лукьяненко К.С., Лагурева А.В., Плотникова О.С. Выведение радиомодификаторов на основе наночастиц тантала из тканей. *Материалы региональной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых учёных по естественным наукам*. Владивосток: 2016:561–2. [Polkovnikova AS, Lukyanenko KS, Lagureva AV, Plotnikova OS, Elimination of radio modifiers based on tantalum nanoparticles from tissues. *Materials of the regional scientific-practical conference of students, graduate students and young scientists in the natural sciences*. Vladivostok; 2016:561–2 (In Russ).]
7. Bourien H, Palard X, Rolland Y, Le Du F, Beuzit L, Uguen T, et al. Yttrium-90 glass microspheres radioembolization (RE) for biliary tract cancer: A large single-center experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:669–76.
8. Hickey R, Lewandowski RJ, Prudhomme T, Ehrenwald E, Baigorri B, Critchfield J, et al. <sup>90</sup>Y radioembolization of colorectal hepatic metastases using glass microspheres: Safety and survival outcomes from a 531-patient multicenter study. *J Nucl Med*. 2016;57(5):665–71.
9. Zhang Y, Wang X, Su Y, Chen D, Zhong W. A doxorubicin delivery system: Samarium/mesoporous bioactive glass/alginate composite microspheres. *Mater Sci Eng: C*. 2016; 67:205–13.

УДК 617.761.1-009.11-089

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-88-89

## Оценка результатов хирургического лечения блефароптоза в детском офтальмологическом центре г. Владивостока

В.Я. Мельников<sup>1</sup>, Е.С. Можилевская<sup>2</sup>, В.В. Титовец<sup>2</sup>, Л.С. Храменкова<sup>2</sup><sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;<sup>2</sup> Краевая клиническая больница № 2, Владивосток, Россия

В 2017–2019 гг. в детском офтальмологическом центре Краевой клинической больницы № 2 по поводу блефароптоза получили лечение 26 пациентов: 19 мальчиков и 7 девочек в возрасте от 7 месяцев до 17 лет. Прооперированы 23 ребенка, в трех случаях оперативное лечение не проводилось из-за наличия противопоказаний. Выполняли резекции и дубликатуры леватора, а также подвешивающие операции с использованием нити и мерсифеновой сетки. Разница коэффициентов симметричности глазных щелей после операций и до них в среднем была 45,6%, а коэффициент эффективности лечения – 2,0.

**Ключевые слова:** блефароптоз, эффективность хирургического лечения

Поступила в редакцию 24.07.2020 г. Принята к печати 01.09.2020 г.

**Для цитирования:** Мельников В.Я., Можилевская Е.С., Титовец В.В., Храменкова Л.С. Оценка результатов хирургического лечения блефароптоза в детском офтальмологическом центре г. Владивостока. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:88–9. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-88-89

**Для корреспонденции:** Можилевская Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, врач детского глазного отделения Краевой клинической больницы № 2 (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 55), ORCID: 0000-0002-1706-9472; e-mail: kulikova-24@yandex.ru

## Evaluation of the results of surgical treatment of blepharoptosis in the children's ophthalmological center in Vladivostok

V.Ya. Melnikov<sup>1</sup>, E.S. Mojilevskaya<sup>2</sup>, V.V. Titovec<sup>2</sup>, L.S. Khramenkova<sup>2</sup><sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; <sup>2</sup> Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia

**Summary:** 26 patients (19 boys and 7 girls from 7 to 17 years old) received treatment on blepharoptosis in children's ophthalmological center of the 2<sup>nd</sup> regional hospital from year 2017 to year 2019. 23 children were operated. In 3 cases operative treatment weren't implemented because of contraindications. Resections and levator duplicature and suspending operations using threads and marilena mesh were implemented. The difference in ratios of the symmetry of palpebral fissures after operations and before them was on average 45,6%, the ratio of the treatment efficiency is 2,0.

**Keywords:** blepharoptosis, effectiveness of the surgical treatment

Received: 24 July 2020; Accepted: 1 September 2020

**For citation:** Melnikov VYa, Mojilevskaya ES, Titovec VV, Khramenkova LS. Evaluation of the results of surgical treatment of blepharoptosis in the children's ophthalmological center in Vladivostok. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:88–9. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-88-89

**Corresponding author:** Ekaterina S. Mozhilevskaya, MD, PhD, Regional Clinical Hospital No. 2 (55 Russkaya St., Vladivostok, 690105, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-1706-9472; e-mail: kulikova-24@yandex.ru

Блефароптоз у детей – врожденная патология верхнего века, проявляющаяся в течение первого года жизни. Большинство детей с птозом нуждается в хирургическом лечении [1, 2]. Потребность в операции обусловлена не только косметическим дефектом. В 88,4% случаев односторонний птоз сопровождается косоглазием, в 81,3% случаев – амблиопией и нарушениями рефракции на стороне поражения [1].

Детское офтальмологическое отделение (микрохирургии глаза) краевого офтальмологического центра Краевой клинической больницы № 2 – единственное в Приморье медучреждение, оказывающее хирургическую офтальмологическую помощь в условиях круглосуточного стационара в рамках территориальной программы обязательного медицинского страхования [3].

В 2017–2019 гг. в детском офтальмологическом отделении по поводу блефароптоза получили лечение 26

пациентов (19 мальчиков и 7 девочек) в возрасте от 7 месяцев до 17 лет. Прооперированы 23 ребенка, в трех случаях оперативное лечение не проводилось из-за наличия противопоказаний. Выполняли резекции и дубликатуры леватора, а также подвешивающие операции с использованием нити у детей до 4 лет и мерсифеновой сетки – у детей старше 4 лет (табл.). Для оценки эффективности оперативного пособия применяли метод М.Б. Гушиной и Э.В. Егоровой\* с измерением ширины глазной щели на стороне поражения и ширины глазной щели парного глаза до и после лечения. По их соотношению вычислялись (в процентах) до- и послеоперационный коэффициенты симметричности глазных щелей. Как соотношение ширины глазной щели пораженного глаза после операции и до нее, определялся

\* Патент RU 2553944 С1 «Способ хирургического лечения птоза верхнего века с отсутствием функции леватора у детей».

Таблица

## Оперативное лечение блефароптоза у детей в Приморском крае

Год	Возраст	Степень птоза <sup>а</sup>		Операция/материал	РКС, % <sup>б</sup>	КЭХЛ <sup>в</sup>	Сочетанная патология глаз <sup>г</sup>
		OD	OS				
2017	4 года	Тяжелая	–	Резекция	28,5	1,7	Амблиопия
	7 мес.	–	Тяжелая	Нить	11,2	1,3	Амблиопия
	11 лет	–	Тяжелая	Сетка	33,4	1,7	Миопия
	4 года	–	Средняя	Нить	57,1	2,3	Косоглазие
	3 года	Тяжелая	Тяжелая	Нить	62,5	2,2	Эпикантусы
	3 года	Тяжелая	–	Сетка	44,4	2,3	Амблиопия
2018	9 мес.	Средняя	Тяжелая	Отменена	–	–	Эпикантусы, блефарофимоз
	5 лет	Легкая	–	Рецессия мышцы	–	–	Косоглазие, эпикантусы
	4 года	–	Средняя	Дупликатура	12,5	1,2	Амблиопия
	6 лет	Легкая	–	Дупликатура	11,1	1,1	Миопия, амблиопия
	3 года	–	Средняя	Нить	65,7	1,5	Амблиопия
	7 лет	Легкая	–	Резекция	85,7	2,9	Косоглазие, ПИНА
2019	17 лет	–	Тяжелая	Сетка	62,5	3,5	Косоглазие, амблиопия, ЧАЗН, миопия
	10 лет	–	Тяжелая	Сетка	71,4	3,5	Миопия, ПИНА
	5 лет	–	Легкая	Резекция	12,5	1,2	Косоглазие, амблиопия
	2 года	Тяжелая	Тяжелая	Нить	50,0	2,0	–
	1 год	–	Тяжелая	Нить	50,0	2,0	–
	1 год	–	Тяжелая	Нить	50,0	2,0	–
	5 лет	Тяжелая	Тяжелая	Нить	62,5	2,2	Эпикантусы
	4 года	Тяжелая	Легкая	Отменена	–	–	Косоглазие, ЧАЗН
	6 лет	–	Тяжелая	Сетка	62,5	3,5	Эпикантус
	12 лет	Тяжелая	–	Сетка	37,5	1,7	Амблиопия
	13 лет	Легкая	Тяжелая	Сетка	66,7	2,3	Экзофория 2-й степени
	16 лет	Легкая	–	Резекция	11,1	1,1	Миопия, экзофория 1-й степени
	5 лет	Оперирован	Тяжелая	Нить	60,0	1,7	Эпикантусы
3 года	Средняя	–	Отменена	–	–	Эпикантус, нейрофиброматоз I типа	

<sup>а</sup> OD – Oculus Dexter (правый глаз), OS – Oculus Sinister (левый глаз).

<sup>б</sup> Разница между коэффициентами симметричности после и до операции.

<sup>в</sup> Коэффициент эффективности хирургического лечения.

<sup>г</sup> ПИНА – привычно-избыточное напряжение аккомодации, ЧАЗН – частичная атрофия зрительного нерва.

коэффициент эффективности лечения. Если разница коэффициентов симметричности глазных щелей после оперативного лечения и до него превышала 20%, а коэффициент эффективности лечения – 1,3, операцию считали успешной. Результаты оценивали на 7–8-й день после вмешательства (после снятия швов).

Средний возраст пациентов, пролеченных в 2017–2019 гг., равнялся 6,8 года. Разница коэффициентов симметричности глазных щелей после операций и до них в среднем была 45,6%, а коэффициент эффективности лечения – 2,0. За три года наблюдения разница коэффициентов симметричности менее 20% зафиксирована в пяти случаях, а коэффициент эффективности хирургического лечения менее 1,3 – только в четырех (табл.). Прослеживалась прямая связь между степенью блефароптоза и выраженностью нарушений зрительной функции вследствие развития обскурационной амблиопии и косоглазия, неоднократно отмеченная в специальной литературе [1, 4, 5].

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

## Литература / References

1. Кащенко Т.П., Катаев М.Г., Филатова И.А., Чернышев С.Г., Лохтина Н.И., Аклаева Н.А., Хведелидзе Т.З. *Диагностика и лечение косоглазия, сочетанного с птозом*. М.: Медицина, 2003. [Kashchenko TP, Kataev MG, Filatova IA, Chernyshev SG, Lokhtina NI, Aklaeva NA, Khvedelidze TZ. *Diagnosis and treatment of strabismus combined with ptosis*. Moscow: Meditsina; 2003 (In Russ).]
2. SooHoo JR, Davies BW, Allard FD, Durairaj VD. Congenital ptosis. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(5):483–92.
3. Титовец В.В., Можилевская Е.С., Рябченко Л.С., Быкова Г.А. Роль детского глазного отделения ККБ № 2 в оказании офтальмологической помощи детям Приморского края. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;3:99. [Titovets VV, Mozhilevskaya ES, Ryabchenko LS, GA, Bykova GA. The role of the children's eye department in the provision of ophthalmological care to children of the Primorsky Territory. *Pacific Medical Journal*. 2018;3:99 (In Russ).]
4. Филатова И.А., Шеметов С.А. Анализ осложнений из-за неверной тактики хирургического лечения птоза верхнего века. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2016;11(2):89–92. [Filatova IA, Shemetov SA. Analysis of complications due to incorrect tactics of surgical treatment of upper eyelid ptosis. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2016;11(2):89–92 (In Russ).]
5. Катаев М.Г., Захарова М.А. Хирургическая коррекция птоза при синдроме Маркуса Гунна: серия случаев. *Практическая медицина*. 2017;2(9):99–102. [Kataev MG, Zakharova MA. Surgical correction of Markus Gunn jaw-winking ptosis: A series of cases. *Practical Medicine*. 2017;2(9):99–102 (In Russ).]

УДК 616.37-006.6-076

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-90-92

## Практическое использование метода клеточных блоков для диагностики новообразований поджелудочной железы и опухолевых процессов других локализаций

Е.А. Коцюрбий<sup>1</sup>, Я.Н. Тихонов<sup>1, 2</sup>, И.В. Назарова<sup>2</sup>, И.О. Резничек<sup>1</sup>,  
А.Н. Туманина<sup>3</sup>, М.З. Горелик<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; <sup>2</sup> Приморское краевое патолого-анатомическое бюро, Владивосток, Россия; <sup>3</sup> Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

Проведен анализ жидкостного материала и традиционных цитологических мазков, полученных при тонкоигольных биопсиях различных опухолей. Из жидкостного материала в зависимости от объема клеточных структур изготавливались клеточные блоки или монослойные препараты. При создании клеточных блоков для уплотнения и консолидации осадка после центрифугирования применялась оригинальная методика с использованием донорской тромбоцитной массы. После 73 пункций образований поджелудочной железы, выполненных в различных медицинских учреждениях Владивостока в 2017–2019 гг., клеточные блоки удалось сформировать в 71 случае. Из них в 9 наблюдениях (12,7 %) материал был признан диагностически неинформативным, в 15 (21,2 %) – достаточным для морфологического исследования, но непригодным для иммуногистохимии. В 47 случаях (66,1 %) выполнено 206 иммуногистохимических тестов с использованием 34 типов биомаркеров.

**Ключевые слова:** клеточный блок, жидкостная цитология, морфологическая диагностика, иммуногистохимия

Поступила в редакцию 20.12.2019 г. Принята к печати 08.10.2020 г.

**Для цитирования:** Коцюрбий Е.А., Тихонов Я.Н., Назарова И.В., Резничек И.О., Туманина А.Н., Горелик М.З. Практическое использование метода клеточных блоков для диагностики новообразований поджелудочной железы и опухолевых процессов других локализаций. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:90–2. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-90-92

**Для корреспонденции:** Назарова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, врач Приморского краевого патологоанатомического бюро (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4), ORCID: 0000-0001-9186-2914; e-mail: inazarova.cyto@mail.ru

## Practical application of the cell block technique for the diagnostics of the tumors of the pancreas and of other localizations

Е.А. Kotsyrbiy<sup>1</sup>, Y.N. Tychonov<sup>1, 2</sup>, I.V. Nazarova<sup>2</sup>, I.O. Reznichuk<sup>1</sup>,  
A.N. Tumanina<sup>3</sup>, M.Z. Gorelik<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; <sup>2</sup> Primorskiy Regional Pathology Bureau, Vladivostok, Russia;  
<sup>3</sup> Primorskiy Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia

**Summary:** Liquid-based material and traditional pap smears got during fine-needle biopsies of different tumors were analyzed. Cell-cycle blocks and monolayer pills were made from liquid-based material depending on the amount of cell structures. Original method using donor thrombocyte mass was implemented to create cell-cycle blocks, especially to condense and consolidate the sediment after centrifugation. After taking pancreas punctures different medical institutions in Vladivostok managed to form cell-cycle blocks in 71 cases from 2017 to 2019. In 9 cases (12.7 %) the material was found to be diagnostically non-informative, in 15 cases (21.2 %) – sufficient for morphological research, but inappropriate for immunohistochemistry. In 47 cases (66.1 %) 206 immunohistochemical tests were made using 34 types of biomarkers.

**Keywords:** cell block, liquid-based cytology, morphological diagnostics, immunohistochemistry

Received: 20 December 2019; Accepted: 8 October 2020

**For citation:** Kotsyrbiy EA, Tychonov YN, Nazarova IV, Reznichuk IO, Tumanina AN, Gorelik MZ. Practical application of the cell block technique for the diagnostics of the tumors of the pancreas and of other localizations. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:90–2. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-90-92

**Corresponding author:** Irina V. Nazarova, MD, PhD, Primorye Regional Pathology Bureau (4 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-9186-2914; e-mail: inazarova.cyto@mail.ru

Верификация злокачественных опухолей различных локализаций цитологическим методом вызывает определенные трудности. Эксперты ВОЗ разрабатывают новые подходы к диагностике злокачественных новообразований, в которых рекомендуется сочетание морфологических, молекулярно-биологических,

иммуноцитохимических, иммуногистохимических и генетических методов. Применение этих методов имеет важное значение для определения тканевой принадлежности опухоли, степени ее дифференцировки, прогноза и тактики лечения [1, 2]. Гистологическое исследование – стандарт морфологической

верификации новообразований – не всегда может быть использовано для предоперационной диагностики. Например, при заболеваниях щитовидной железы из-за ее обильного кровоснабжения получение дооперационного материала возможно только при тонкоигольной аспирационной биопсии. При опухолях поджелудочной железы, желчных протоков, средостения и других труднодоступных локализаций объем материала, полученного под контролем эндоскопического исследования, часто недостаточен для гистологического анализа. При асцитах или плевритах, кистах и других жидкостных образованиях предоперационное гистологическое исследование по определению невозможно.

Для повышения эффективности цитологической диагностики необходимо приблизить ее возможности к гистологии, сохранив главные преимущества: высокую скорость, возможность анализа материала, полученного из труднодоступных мест, минимальное повреждение тканей. При этом необходимо снизить субъективизм цитологического заключения и повысить его информативность за счет преимуществ гистологического метода: высокой клеточности, обзора архитектоники органа, максимального раскрытия эпитопа ядерных антигенов для проведения иммуногистохимии. Объединение преимуществ цитологического и гистологического методов стало возможным при создании клеточного блока.

Первые клеточные блоки были получены в 1896 г., с тех пор метод совершенствовался, и был разработан ряд способов его ручного и аппаратного исполнения. Все эти способы имеют принципиальное сходство: суспензию клеток центрифугируют для формирования концентрата, осадок фиксируют и заливают заключающей средой, что позволяет сформировать из него гистологический блок. Полученный в результате этого препарат исследуют, как целостную ткань [3].

Мы применяем методику изготовления клеточных блоков собственной модификации с использованием для уплотнения и консолидации клеточного осадка усредненной тромбомассы здоровых доноров\* [4, 5]. Материал тонкоигольной аспирационной биопсии с консервантом центрифугируется 3–6 мин. при 1500 об./мин., затем супернатант удаляется. Перемешанная тромбомасса добавляется к осадку в пропорции 1:1, оставляется на 5 мин. до уплотнения сгустка, а затем центрифугируется 3 мин. при 1500 об./мин. Супернатант удаляется, добавляется адекватное количество 10 % забуференного нейтрального формалина, и эта смесь центрифугируется еще 3 мин. при 1500 об./мин. Дальнейшая обработка аналогична таковой при гистологическом исследовании с сокращением временной экспозиции на каждом этапе в 1,5–2 раза. Используется как ручная, так и автоматическая проводка (процессор Donatello производства Diapath,

Италия). За 2017–2019 гг. по описанной методике был обработан материал, полученный при 99 тонкоигольных аспирационных биопсиях, выполненных в различных медицинских учреждениях Владивостока, в том числе при 73 пункциях образований поджелудочной железы у взрослых пациентов (средний возраст 48 лет). Из материала последних клеточные блоки удалось изготовить в 71 случае.

Гистологические срезы клеточных блоков из пунктов поджелудочной железы в 9 случаях (12,7 %) были признаны неинформативными и в 15 случаях (21,2 %) – достаточными для морфологического, но непригодными для иммуногистохимического исследования. Иммунофенотипирование проведено в 47 наблюдениях (66,1 %): на этом материале удалось выполнить 206 реакций с использованием 34 разновидностей биомаркеров. Ранее после 51 тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы доля неинформативного материала составила 11,8 % (6 наблюдений) клеточные блоки удалось изготовить в 14 случаях (27,4 %), а применение иммуноцитохимического и иммуногистохимического исследования позволило уточнить диагноз более чем у половины пациентов [4].

В специальной литературе оценка диагностической ценности клеточных блоков в верификации опухолей в целом положительная с учетом возможностей анализа структурных свойств и проведения иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований [3, 6, 7]. Результаты здесь сравнимы с эффективностью жидкостной цитологии при использовании Cytospin-метода [8]. Н.Н. Волченко и О.В. Борисова считают, что признаки клеточной атипичности в блоках менее выражены, чем в цитологических мазках, но структурные паттерны опухоли более показательны [1].

Таким образом, изготовление клеточных блоков позволяет объединить преимущества цитологического и гистологического методов диагностики онкологических заболеваний. Клеточные блоки предпочтительнее, чем монослойные цитологические препараты, так как позволяют оценить фокальность распределения биомаркеров, получить целостную морфологическую картину новообразования, максимально приближенную к гистологическому образцу. Метод клеточных блоков оптимизирует цитологическую диагностику путем увеличения клеточности материала и повышает информативность цитологического исследования за счет возможности проведения иммуногистохимических реакций более чем в 50 % случаев.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования – ЕАК, ЯНТ

\* Заявление о выдаче патента РФ от 19.07.2019 г., рег. № 2019122857.

Сбор и обработка материала – ЯНТ, ИВН, АНТ, МЗГ  
Обработка полученных данных – ЕАК, ЯНТ, ИВН, МЗГ,  
ИОР

Написание текста – ЕАК, ЯНТ, ИВН, ИОР

Редактирование – ЕАК

#### Литература / References

1. Волченко Н.Н., Борисова О.В. Технология «клеточный блок» в цитологической практике. *Новости клинической цитологии России*. 2014;18(1–2):31–2. [Volchenko NN, Borisova OV. Technology “Cell block” in the cytology practice. *Russian News of Clinical Cytology*. 2014;18(1–2):31–2 (In Russ).]
2. Волченко Н.Н., Савостикова М.В. *Атлас цитологической и иммуноцитохимической диагностики опухолей*. М.: Ре-процентр М, 2010. [Volchenko NN, Savostikova MV. *Atlas of the cytological and immunohistochemical diagnostics of tumors*. Moscow: Reprocentr M; 2010 (In Russ).]
3. Гилл Г.У. *Клиническая цитология. Теория и практика цитотехнологии*. М.: Практическая медицина, 2015. [Gill GU. *Clinical cytology. Theory and practices in cytotechnology*. Moscow: Practical Medicine; 2015 (In Russ).]
4. Nazarova IV, Tychonov YN, Zdor VV. Optimization of the cytological diagnostics by the liquid-based cytology, cell block technique, and immunocytochemistry in the thyroid cytopathology. *Acta Cytologica*. 2016;60(S1):72. doi: 10.1159/000446388
5. Назарова И.В., Тихонов Я.Н., Здор В.В. Модифицированная методика изготовления клеточных блоков для повышения эффективности цитологической диагностики заболеваний щитовидной железы. *Тихоокеанский мед. журнал*. 2016;3(прил.):81. [Nazarova IV, Tychonov YN, Zdor VV. Modified method of manufacturing cell blocks to increase the efficiency of cytological diagnosis of thyroid diseases. *Pacific Medical Journal*. 2016;3(S):81 (In Russ).]
6. Hiroshima K, Di Wu, Hasegawa M, Ko E, Sekine Y, Ozaki D, et al. Utility of p16/CDKN2A FISH and BAP1 immunohistochemistry in distinguishing between mesothelioma and reactive mesothelial proliferation. *Acta Cytologica*. 2016;60(S1):27. doi: 10.1159/000446388
7. Dong-ge Liu. Cytology and molecular diagnosis in lung cancer. *Acta Cytologica*. 2016;60(S1):1. doi: 10.1159/000446388
8. Tamazyan N, Vorobyev S, Kostyuchek I, Protasov D, Petrunkin A. Effectiveness of the cell block technique in the diagnosis of metastatic effusions. *Acta Cytologica*. 2016;60(S1):70. doi: 10.1159/000446388

УДК 616-036.865:314.44

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-93-97

## Особенности динамики уровня первичной инвалидности взрослого населения Приморского края в 2017–2019 гг.

Д.А. Дербенёв, С.В. Дроздов, И.В. Дербенёва

*Главное бюро медико-социальной экспертизы по Приморскому краю, Владивосток, Россия*

**Цель:** сравнительный анализ динамики и причин первичной инвалидности взрослого населения Приморского края. **Материал и методы.** Проведено сравнение статистических показателей первичной инвалидности с использованием статистических и аналитических методов. **Результаты.** Выявлены статистически значимые отличия уровней первичной инвалидности как в целом, так и по нозологическим формам, указывающие на высокий уровень инвалидизации населения Приморского края при туберкулезе, болезни, вызванной ВИЧ, болезнях костно-мышечной системы и соединительной ткани, последствиях травм, отравлений и других воздействий внешних причин. Определен рост уровней первичной инвалидности, в том числе из-за болезни, вызванной ВИЧ, злокачественных новообразований, болезней уха и сосцевидного отростка и болезней мочеполовой системы и снижение – вследствие туберкулеза и профпатологии. **Заключение.** Причины отличий уровней первичной инвалидности взрослого населения Приморского края и Российской Федерации в целом и по отдельным классам и блокам болезней требуют дальнейшего изучения на основе межведомственного взаимодействия специалистов.

**Ключевые слова:** инвалидность, первичное освидетельствование, сравнительный анализ, нозологическая принадлежность

Поступила в редакцию 08.09.2020 г. Принята к печати 15.10.2020 г.

**Для цитирования:** Дербенёв Д.А., Дроздов С.В., Дербенёва И.В. Особенности динамики уровня первичной инвалидности взрослого населения Приморского края в 2017–2019 гг. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2020;4:93–7. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-93-97

*Для корреспонденции:* Дербенёв Дмитрий Аркадьевич – врач-методист оргметодотдела Главного бюро медико-социальной экспертизы по Приморскому краю (690091, г. Владивосток, Океанский пр-т, 17), ORCID: 0000-0003-0800-2679; e-mail: dima59@mail.ru

## The features of the primary dynamics disability in Primorskiy Region adult population level from 2017 to 2019

D.A. Derbenev, C.V. Drozdov, I.V. Derbeneva

*Main Bureau of Medical-Social Expertise in the Primorsky Krai, Vladivostok, Russia*

**Objective:** Comparative analysis of the dynamics and causes of the primary disablement of the population of Primorskiy region. **Methods:** Statistical indicators of the primary disablement were compared using statistical and analytical methods. **Results:** Statistically important differences of the levels of primary disablement not only in general, but also according to nosological forms were identified. They pointed out the high level of the invalidization of the population of Primorskiy region among the patients having tuberculosis, disease caused by HIV, diseases of the oste-muscular system and of the connective tissue, the effects of injuries, poisoning and other impacts of external causes. The increase in the level of primary disablement was defined including consequently to the disease caused by HIV, malignant tumors, diseases of the ear and the mastoid and genitourinary diseases and the decrease was defined due to tuberculosis and occupational pathology. **Conclusions:** The causes of the differences in the levels of primary disablement among the adult population in Primorskiy region and in Russian Federation in general and in certain classifications and units of diseases require further studying based on interdepartmental interaction of the specialists.

**Keywords:** disablement, primary examination, comparative analysis, nosological belonging

Received: 8 September 2020; Accepted: 15 October 2020

**For citation:** Derbenev DA, Drozdov CV, Derbeneva IV. The features of the primary dynamics disability in Primorskiy Region adult population level from 2017 to 2019. *Pacific Medical Journal.* 2020;4:93–7. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-93-97

**Corresponding author:** Dmitrii A. Derbenev, MD, Main Bureau of Medical-Social Expertise in the Primorsky Krai (17 Oceansky Ave., Vladivostok. 690091, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-0800-2679; e-mail: dima59@mail.ru

Показатели первичной инвалидности взрослого населения считаются одними из основных характеристик состояния здоровья территории. Их детальный анализ и сравнение с общероссийскими величинами имеет важное значение для принятия решений в области охраны здоровья населения. Изучение уровня инвалидности в соответствии со статьей 8 Федерального

закона «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» от 24.11.1995 г. № 181-ФЗ (последняя редакция от 24.04.2020 г.) возложено на федеральные учреждения медико-социальной экспертизы. Цель настоящего исследования: сравнительный анализ динамики и причин первичной инвалидности взрослого населения Приморского края.

## Материал и методы

Проведено сплошное региональное исследование. Единица наблюдения: лицо, впервые признанное инвалидом. Объект исследования: совокупность взрослых (в возрасте 18 лет и старше), впервые признанных инвалидами в Российской Федерации и Приморском крае без учета лиц, освидетельствованных главным бюро медико-социальной экспертизы Федерального медико-биологического агентства. Период наблюдения – 2017–2019 гг. Анализируются сведения формы федерального государственного статистического наблюдения № 7 и статистических сборников ФБ МСЭ Минтруда России «Основные показатели первичной инвалидности взрослого населения в Российской Федерации» за 2017, 2018 и 2019 гг. Методы исследования: выкопировка данных, статистический, аналитический [1, 2]. При оценке достоверности результатов исследования величина ошибки репрезентативности выражалась средней ошибкой, определяемой по формуле:

$$m = \sqrt{\frac{pq}{n}},$$

где  $p$  – показатель,  $q$  – величина, обратная показателю,  $n$  – число наблюдений (численность взрослого населения на 1 января соответствующего года). Критерий значимости Стьюдента ( $t$ ) вычислялся по формуле:

$$t = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}.$$

## Результаты исследования

В течение трех лет число лиц, первично освидетельствованных на инвалидность главным бюро МСЭ по При-

морскому краю, после увеличения в 2018 г. изменилось незначительно: 2017 г. – 7553, 2018 г. – 7802 и 2019 г. – 7803 человека. Инвалидами за эти годы признаны 6717, 6880 и 6848 человек, и не признаны – 836, 992 и 995 человек, соответственно. Убыль, наблюдавшаяся в 2017 г., сменилась приростом в 2018 г. В 2019 г. темп прироста уменьшился до 0,01 %. Аналогичные тенденции отмечены и в отношении лиц, признанных и непризнанных инвалидами. В России темпы убыли числа освидетельствованных для определения инвалидности первично и числа впервые признанных инвалидами после роста в 2018 г. уменьшились, а темп убыли числа лиц, непризнанных инвалидами, после смены в 2018 г. на прирост, восстановился на более низких значениях (табл. 1) [3]. Доля обратившихся, непризнанных инвалидами (необоснованно направленных на медико-социальную экспертизу), увеличилась как в целом по стране, так и по Приморскому краю: 2017 г. – 13,4 и 11,1 %, 2018 г. – 14,1 и 11,8 %, 2019 г. – 14,1 и 12,2 %, соответственно.

Уровень статистической значимости различий числа взрослых, освидетельствованных для определения группы инвалидности первично, на 10 тыс. населения соответствующего возраста указывает на достоверное преобладание общероссийских показателей над краевыми в течение анализируемого периода ( $t > 2$ ). Аналогичные результаты получены при сравнении количества лиц, непризнанных инвалидами (табл. 2).

Число обжалований решения бюро о непризнании инвалидности при первичных освидетельствованиях в течение трех лет увеличилось, но доля таких случаев в структуре первичных освидетельствований изменилась незначительно: 2017 г. – 80 человек (9,6 %), 2018 г. – 85 человек (9,2 %), 2019 г. – 94 человека (9,8 %). За этот период составами главного бюро отменено лишь одно решение о непризнании инвалидности.

Таблица 1

Темпы прироста/убыли лиц, первично освидетельствованных на инвалидность в Российской Федерации (РФ) и Приморском крае (ПК), в 2017–2019 гг.

Период, годы	Регион	Освидетельствовано, абс.		Темп прироста/убыли, %	Признаны инвалидами, абс.		Темп прироста/убыли, %	Не признаны инвалидами, абс.		Темп прироста/убыли, %
		РФ	ПК		РФ	ПК		РФ	ПК	
2016–2017	РФ	777 585	763 747	–1,8	666 434	661 715	–0,7	111 151	102 032	–8,2
	ПК	7 905	7 553	–4,5	6 813	6 717	–1,4	1 092	836	–23,4
2017–2018	РФ	763 747	746 576	–2,2	661 715	641 182	–3,1	102 032	105 394	3,3
	ПК	7 553	7 802	3,3	6 717	6 880	2,4	836	922	10,3
2018–2019	РФ	746 576	739 887	–0,9	641 182	635 877	–0,8	105 394	104 010	–1,3
	ПК	7 802	7 803	0,01	6 880	6 848	–0,5	922	955	3,6

Таблица 2

Статистическая значимость различий числа лиц, первично освидетельствованных на инвалидность в Российской Федерации и Приморском крае в 2017–2019 гг.

Год	Число освидетельствованных, на 10 тыс. взрослого населения*					Число непризнанных инвалидами, на 10 тыс. взрослого населения*				
	$p_1$	$p_2$	$m_{p_1}$	$m_{p_2}$	$t$	$p_1$	$p_2$	$m_{p_1}$	$m_{p_2}$	$t$
2017	65,15	48,65	0,07	0,56	29,0	8,70	5,38	0,03	0,19	17,5
2018	64,22	50,71	0,07	0,57	23,3	9,07	5,99	0,03	0,20	15,4
2019	63,53	51,12	0,07	0,58	21,3	8,93	6,26	0,03	0,20	13,1

\* Средний показатель и ошибка его репрезентативности по Российской Федерации ( $p_1$  и  $m_{p_1}$ ) и по Приморскому краю ( $p_2$  и  $m_{p_2}$ ).

В течение трех лет относительное число взрослых, впервые признанных инвалидами в Приморском крае, как в целом, так и в трудоспособном и пенсионном возрастах, было меньше аналогичных показателей по Российской Федерации [4, 5] (табл. 3).

Статистическая значимость различий по впервые признанным инвалидами среди взрослого населения Приморского края в 2019 г. в сравнении с 2017 г., указывают на рост этого показателя вследствие болезней, вызванных вирусом иммунодефицита человека, злокачественных новообразований, болезней уха и сосцевидного отростка и болезней мочеполовой системы. Снижение здесь продемонстрировали туберкулез и профессиональные болезни. В остальных нозологических классах изменения уровней первичной инвалидности находились в пределах статистической погрешности (табл. 4). Значимый рост уровня инвалидизации взрослого населения произошел в основном за счет людей пенсионного возраста: с  $77,60 \pm 1,28$  до

$83,09 \pm 1,31$  на 10 тыс. населения ( $t=3$ ,  $p<0,05$ ). Для лиц трудоспособного возраста этот показатель изменился недостоверно: с  $27,79 \pm 0,51$  до  $27,49 \pm 0,51$  на 10 тыс. населения ( $t=-0,4$ ,  $p>0,05$ ). В течение периода наблюдения наибольшие отличия уровней первичной инвалидности и в стране, и в крае сохранялись при злокачественных новообразованиях и постепенно уменьшались при болезнях системы кровообращения (табл. 5).

В целом уровень первичной инвалидности в Приморском крае был ниже показателя по Российской Федерации, в том числе вследствие злокачественных новообразований, болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушений обмена веществ, психических расстройств и расстройств поведения, болезней нервной системы, болезней глаза и его придаточного аппарата, болезней уха и сосцевидного отростка, болезней органов дыхания, профессиональных заболеваний, болезней системы кровообращения, включая хронические ревматические болезни сердца, болезни с повышенным

Таблица 3

Динамика численности лиц, впервые признанных инвалидами в 2017–2019 гг. в Российской Федерации и Приморском крае, по возрастным категориям

Регион	Первичная инвалидность, на 10 тыс. соответствующего населения								
	по всем категориям			трудоспособного возраста*			пенсионного возраста**		
	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.
Российская Федерация	56,4	54,8	54,6	98,1	96,7	96,6	37,5	35,2	34,2
Приморский край	43,3	44,7	44,9	79,2	84,2	83,1	27,8	27,2	27,5

\* От 18 до 54 лет для женщин и от 18 до 59 лет для мужчин.

\*\* Старше 55 лет для женщин и 60 лет – для мужчин.

Таблица 4

Статистическая значимость различий уровней первичной инвалидности взрослого населения Приморского края в 2017 и 2019 гг. по нозологиям

Блоки и классы болезней (по МКБ-10)	Первичная инвалидность, на 10 тыс. взрослого населения*				
	$p_1$	$p_2$	$m_{p1}$	$m_{p2}$	$t$
A15–A19 Туберкулез	1,75	1,45	0,11	0,10	-2,1
B20–B24 Болезнь, вызванная ВИЧ	0,53	0,93	0,06	0,08	4,1
C00–C97 Злокачественные новообразования	14,18	15,11	0,30	0,31	2,1
Класс IV. Болезни эндокринной системы...	0,77	0,71	0,07	0,07	-0,6
Класс V. Психические расстройства...	2,06	2,19	0,12	0,12	0,8
Класс VI. Болезни нервной системы	1,86	1,88	0,11	0,11	0,1
Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата	1,19	1,24	0,09	0,09	0,4
Класс VIII. Болезни уха и сосцевидного отростка	0,34	0,48	0,05	0,06	2,0
Класс IX. Болезни системы кровообращения, в т.ч.:	11,26	11,61	0,27	0,28	0,9
I05–I09 Хронические ревматические болезни сердца	0,06	0,09	0,02	0,02	0,9
I10–I15 Болезни с повышенным кровяным давлением	0,13	0,12	0,03	0,03	-0,1
I20–I25 Ишемические болезни сердца	2,75	2,52	0,13	0,13	-1,3
I60–I69 Цереброваскулярные болезни	6,51	6,66	0,20	0,21	0,5
Класс X. Болезни органов дыхания	0,71	0,55	0,07	0,06	-1,8
Класс XI. Болезни органов пищеварения	1,33	1,28	0,09	0,09	-0,4
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы...	3,59	3,75	0,15	0,16	0,7
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы	0,49	0,77	0,06	0,07	3,1
T90–T98 Последствия травм, отравлений...	2,10	2,07	0,12	0,12	-0,2
Последствия производственных травм	0,18	0,17	0,03	0,03	-0,2
Профессиональные болезни	0,08	0,02	0,02	0,01	-2,3
Всего:	43,26	44,87	0,53	0,54	2,1

\*  $p_1$  и  $m_{p1}$  – средний показатель и ошибка его репрезентативности в 2017 г.,  $p_2$  и  $m_{p2}$  – средний показатель и ошибка его репрезентативности в 2019 г.

Таблица 5

Уровни первичной инвалидности взрослого населения Российской Федерации (РФ) и Приморского края (ПК) в 2017–2019 гг. по нозологиям

Блоки и классы болезней (по МКБ-10)	Первичная инвалидность, на 10 тыс. взрослого населения					
	2017 г.		2018 г.		2019 г.	
	РФ	ПК	РФ	ПК	РФ	ПК
A15–A19 Туберкулез	1,3	1,7	1,2	1,5	1,0	1,4
B20–B24 Болезнь, вызванная ВИЧ	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,9
C00–C97 Злокачественные новообразования	18,3	14,2	18,4	15,3	19,1	15,1
Класс IV. Болезни эндокринной системы...	1,1	0,8	1,1	0,6	1,1	0,7
Класс V. Психические расстройства...	2,9	2,1	2,7	1,8	2,7	2,2
Класс VI. Болезни нервной системы	2,2	1,9	2,2	1,9	2,2	1,9
Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата	1,7	1,2	1,7	1,4	1,6	1,2
Класс VIII. Болезни уха и сосцевидного отростка	1,3	0,3	1,4	0,3	1,5	0,5
Класс IX. Болезни системы кровообращения, в т.ч.:	17,1	11,3	16,4	11,7	15,8	11,6
I05–I09 Хронические ревматические болезни сердца	0,2	0,1	0,2	0,1	0,2	0,1
I10–I15 Болезни с повышенным кровяным давлением	0,6	0,1	0,6	0,1	0,5	0,1
I20–I25 Ишемические болезни сердца	5,8	2,8	5,5	2,5	5,1	2,5
I60–I69 Цереброваскулярные болезни	7,9	6,5	7,7	6,9	7,4	6,7
Класс X. Болезни органов дыхания	1,1	0,7	1,0	0,5	1,0	0,6
Класс XI. Болезни органов пищеварения	1,2	1,3	1,2	1,3	1,1	1,3
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы...	3,5	3,6	3,2	3,6	3,0	3,7
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы	0,8	0,5	0,8	0,6	0,9	0,8
T90–T98 Последствия травм, отравлений...	2,0	2,1	1,7	2,2	1,6	2,1
Последствия производственных травм	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2
Профессиональные болезни	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,02
<i>Всего:</i>	56,4	43,3	54,8	44,7	54,6	44,9

Таблица 6

Статистическая значимость различий уровней первичной инвалидности взрослого населения Российской Федерации и Приморского края в 2019 г. по нозологиям

Блоки и классы болезней (по МКБ-10)	Первичная инвалидность, на 10 тыс. взрослого населения*				
	$p_1$	$p_2$	$m_{p1}$	$m_{p2}$	$t$
A15–A19 Туберкулез	1,02	1,45	0,01	0,10	4,3
B20–B24 Болезнь, вызванная ВИЧ	0,68	0,93	0,01	0,08	3,2
C00–C97 Злокачественные новообразования	19,09	15,11	0,04	0,31	12,5
Класс IV. Болезни эндокринной системы...	1,12	0,71	0,01	0,07	5,9
Класс V. Психические расстройства...	2,70	2,19	0,02	0,12	4,2
Класс VI. Болезни нервной системы	2,20	1,88	0,01	0,11	2,9
Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата	1,61	1,24	0,01	0,09	4,1
Класс VIII. Болезни уха и сосцевидного отростка	1,50	0,48	0,01	0,06	17,6
Класс IX. Болезни системы кровообращения, в т.ч.:	15,83	11,61	0,04	0,28	15,2
I05–I09 Хронические ревматические болезни сердца	0,16	0,09	0,00	0,02	2,8
I10–I15 Болезни с повышенным кровяным давлением	0,48	0,12	0,01	0,03	12,1
I20–I25 Ишемические болезни сердца	5,10	2,52	0,02	0,13	19,9
I60–I69 Цереброваскулярные болезни	7,43	6,66	0,03	0,21	3,7
Класс X. Болезни органов дыхания	0,97	0,55	0,01	0,06	7,0
Класс XI. Болезни органов пищеварения	1,13	1,28	0,01	0,09	1,6
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы...	3,05	3,75	0,02	0,16	4,4
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы	0,87	0,77	0,01	0,07	1,4
T90–T98 Последствия травм, отравлений...	1,61	2,07	0,01	0,12	4,0
Последствия производственных травм	0,11	0,17	0,00	0,03	1,7
Профессиональные болезни	0,05	0,02	0,00	0,01	2,8
<i>Всего:</i>	54,60	44,87	0,07	0,54	17,9

\* Средний показатель и ошибка его репрезентативности по Российской Федерации ( $p_1$  и  $m_{p1}$ ) и по Приморскому краю ( $p_2$  и  $m_{p2}$ ).

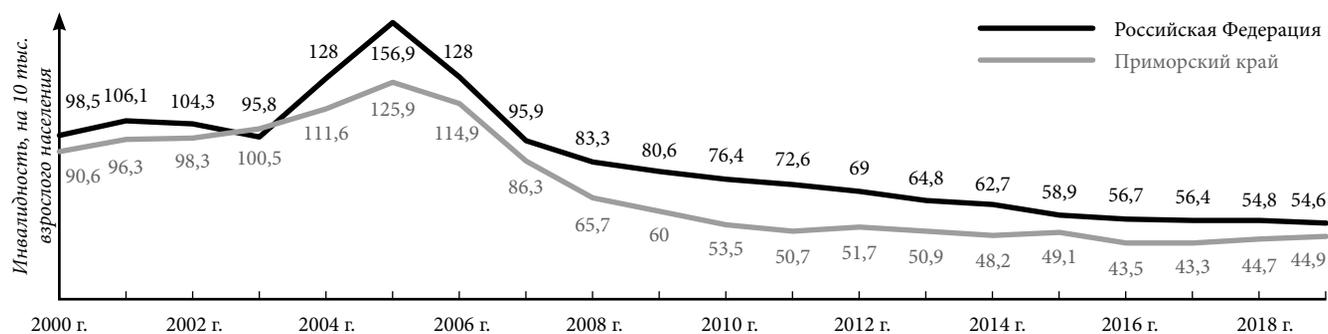


Рис. Динамика первичной инвалидности взрослого населения в Российской Федерации и Приморском крае в 2000–2019 гг.

кровяным давлением, ишемические болезни сердца и цереброваскулярные болезни. Превышение средних показателей по стране отмечено для туберкулеза, болезни, вызванной ВИЧ, болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, последствий травм, отравлений и других воздействий внешних причин. По остальным нозологиям показатели статистически значимо не различались (табл. 6).

#### Обсуждение полученных данных

Малое количество освидетельствованных в возрасте 18 лет и старше, направленных медицинскими организациями для установления первичной инвалидности, порождает и более низкий уровень лиц, впервые признанных инвалидами, в Приморском крае. Доля взрослых, непризнанных инвалидами на первичном освидетельствовании, в 2017–2019 гг. в крае постепенно увеличивалась, но оставалась меньше средних показателей по стране. Доля непризнанных инвалидами при первичном освидетельствовании и обжаловавших решения бюро в течение трех указанных лет сохранялась на приемлемом уровне и не достигала 10%. Низкие показатели первичной инвалидности в Приморском крае, совпадающие с таковыми по Российской Федерации, сохранялись с 2004 г., но с 2017 г. стали постепенно возрастать [4, 5] (рис.). По данным Федерального бюро МСЭ, по уровню первичной инвалидности в возрасте 18 лет и старше в 2017 г. Приморский край занял 74-е ранговое место среди субъектов Российской Федерации, в 2018 г. – 66-е, в 2019 г. – 65-е [1]. Причинами этого могут быть или высокий уровень оказания медицинской помощи населению и отсутствие необходимости направления на медико-социальную экспертизу, или, к чему склоняются авторы, малая доступность этой услуги для граждан, связанная с низкой плотностью населения в отдаленных территориях, неразвитой медицинской инфраструктурой на местах, необходимостью поездок для обследований и получения заключений специалистов в районные центры и в г. Владивосток, зачастую на платной основе и т.д.

Особого внимания заслуживает превышение уровня первичной инвалидности в Приморье аналогичных показателей по стране в плане ряда нозологических характеристик причин утраты трудоспособности. Так, относительное количество впервые признанных инвалидами при болезнях костно-мышечной системы

и последствиях травм в Приморском крае остается высоким на фоне его снижения в Российской Федерации, также, несмотря на уменьшение и в крае, и в стране в целом, остается высоким уровень первичной инвалидности вследствие туберкулеза. Рост числа инвалидов при болезни, вызванной ВИЧ, в Приморском крае опережает таковой по России.

Причины отличий уровней первичной инвалидности взрослого населения Приморского края и Российской Федерации в целом и по отдельным классам и блокам болезней требуют дальнейшего изучения, как специалистами по медико-социальной экспертизе, так и специалистами медицинских организаций и органов управления здравоохранением на основе межведомственного взаимодействия.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / Reference

- Коробов М.В., Карпов К.А., Каменков К.А. *Статистика медико-социальной экспертизы*. Учебно-методическое пособие. СПб.: СПбИУВЭК, 2008. [Korobov MV, Karpov KA, Kamenkov KA. *Statistika mediko-sotsialnoy ekspertizy*. Uchebno-metodicheskoe posobie. Saint Petersburg: SPbIUVEK; 2008 (In Russ).]
- Кабатов Ю.Ф., Славин М.Б. *Вероятностно-статистические методы в медицинских исследованиях и надежность медицинской аппаратуры*. М.: Медицина, 1971. [Kabatov YuF, Slavin MB. *Probabilistic-statistical methods in medical research and the reliability of medical equipment*. Moscow: Meditsina; 1971 (In Russ).]
- Состояние и динамика инвалидности у взрослого населения Российской Федерации*. Доклад ФГБУ «ФБ МСЭ» Минтруда России. М., 2019. [Sostoyanie i dinamika invalidnosti u vzroslogo naseleniya Rossiyskoy Federatsii. Doklad FGBU "FB MSE" Mintrud Rossii. Moscow; 2019 (In Russ).] URL: <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/36> (Accessed: 19 August 2020).
- Козлов С.И. Комплексное исследование показателей первичной инвалидности взрослого населения Российской Федерации в динамике за 10 лет. *Медико-социальные проблемы инвалидности*. 2019;2:8–15. [Kozlov SI. Comprehensive research of primary disability figures among the adult population of the Russian Federation in dynamics over 10 years. *Medical-Social Problems of Disability*. 2019;2:8–15 (In Russ).]
- Дымочка М.А., Красновская Е.С., Веригина Н.Б. Показатели инвалидности у взрослого населения Российской Федерации за период 2017–2019 гг. *Медико-социальные проблемы инвалидности*. 2020;2:7–26. [Dymochka MA, Krasnovskaya ES, Verigina NB. Figures of disability among the adult population of the Russian Federation over 2017–2019. *Medical-Social Problems of Disability*. 2020;2:7–26 (In Russ).]

УДК 61:378.14:371.235.7:616-036.22  
DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-98-100

## Оценка удовлетворенности студентов медицинского университета дистанционным обучением на кафедре педиатрии в период самоизоляции

Н.Н. Мартынович<sup>1</sup>, Е.А. Ткачук<sup>1-3</sup>, С.А. Гуцуляк<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия; <sup>2</sup> Научный центр здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия; <sup>3</sup> Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, Ангарск, Россия

**Цель:** анализ опыта дистанционного обучения студентов медицинского вуза по клиническим дисциплинам. **Материал и методы.** Проведен опрос 410 студентов педиатрического факультета ИГМУ. Использована авторская анкета, состоящая из трех блоков: социально-экономического, организационного и методического. **Результаты.** Каждый второй респондент отмечал проблемы со связью и каждый четвертый – увеличение расходов на связь и оборудование. 68,2% студентам дистанционное обучение позволило повысить уровень знаний, 40% отрицательно отнеслись к удаленному образованию (при этом каждый третий респондент не дал категоричного положительного или отрицательного заключения), 57,5% участников анкетирования отметили адекватность полученных оценок. В то же время дистанционный метод увеличил временные затраты на обучение в два раза и более. **Заключение.** Технологии, использованные при дистанционном обучении (особенно система дистанционного обучения LMS Moodle), получили положительную оценку студентов. Дистанционное обучение в режиме вынужденной самоизоляции позволяет сохранить достаточный уровень подготовки и может дополнить обычное обучение и предоставить возможность самостоятельной подготовки к занятиям. В дальнейшем предлагается частично использовать дистанционное обучение для самоподготовки студентов и оценки качества теоретических знаний.

**Ключевые слова:** дистанционное обучение, самостоятельная работа студентов, качество обучения

Поступила в редакцию 05.08.2020 г. Принята к печати 02.10.2020 г.

**Для цитирования:** Мартынович Н.Н., Ткачук Е.А., Гуцуляк С.А. Оценка удовлетворенности студентов медицинского университета дистанционным обучением на кафедре педиатрии в период самоизоляции. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:98–100. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-98-100

**Для корреспонденции:** Ткачук Елена Анатольевна – д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии Иркутского государственного медицинского университета (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1), ORCID: 0000-0001-7525-2657, e-mail: zdorowie38@gmail.com

## Assessment of satisfaction of students of a medical university with distance learning at the department of pediatrics during the period of self-isolation

N.N. Martynovich<sup>1</sup>, E.A. Tkachuk<sup>1-3</sup>, S.A. Gutsulyak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; <sup>2</sup> Research Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia; <sup>3</sup> East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russia

**Objective:** The analysis of the distant education experience of the students studying clinical subjects in medical university. **Methods:** 410 students of the ISMU pediatric department. Author's questionnaire was used. It consisted of 3 parts: socio-economic, organizational and methodical. **Results:** Every second respondent noticed connection problems and every fourth – an increase in communication and equipment costs. 68.2% of students increased their level of knowledge through online learning, 40% had a negative opinion about distant learning (but every third respondent didn't give definitive positive or negative conclusion). 57.5% of the participants noticed the relevance of the given marks. At the same time the distant method increased the time spent on studying two times or more. **Conclusions:** The technologies used for distant education LMS Moodle got a positive feedback from students. Distant learning in case of involuntary isolation allows to keep an appropriate level of training and can extend ordinary studying and provide an opportunity of self-preparing for classes. In future it is offered to use distant learning for self-study and estimation of the quality of theoretical knowledge.

**Keywords:** distance learning, self-study, quality of education

Received: 5 August 2020; Accepted: 2 October 2020

**For citation:** Martynovich NN, Tkachuk EA, Gutsulyak SA. Assessment of satisfaction of students of a medical university with distance learning at the department of pediatrics during the period of self-isolation. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:98–100. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-98-100

**Corresponding author:** Elena A. Tkachuk, MD, PhD, professor, Irkutsk State Medical University (1 Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-7525-2657, e-mail: zdorowie38@gmail.com

Современные образовательные технологии наравне с очным подразумевают и дистанционное обучение [1]. Однако медицинское образование предполагает

практический подход к подготовке специалиста, и дистанционное обучение в Иркутском государственном медицинском университете по программам

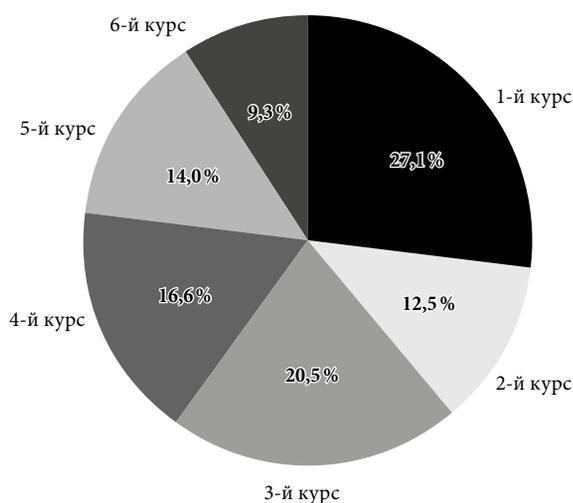


Рис. 1. Распределение студентов, принявших участие в анкетировании, по сроку обучения.

специалитета ранее не практиковалось. В ситуации вынужденной самоизоляции, сложившейся в связи с пандемией COVID-19, проблема дистанционного получения знаний актуализировалась. Так, на кафедре педиатрии ИГМУ с 20 марта 2020 г. и до конца учебного года все занятия (включая промежуточные аттестации) проводились в дистанционном формате. Использовались различные технологии: электронная почта, платформа для видеоконференций Zoom, платформа для дистанционного обучения LMS (Learning Management System) Moodle. Необходимо отметить, что LMS Moodle имеет открытый программный код и официально признана на территории нашей страны для обеспечения дистанционного обучения в соответствии с федеральным законом «Об образовании в Российской Федерации» [2, 3].

Цель настоящего сообщения: анализ опыта дистанционного обучения студентов медицинского вуза по клиническим дисциплинам.

#### Материал и методы

Проведен опрос 410 студентов педиатрического факультета ИГМУ, что составило 70 % от числа всех обучающихся на факультете (рис. 1). Доля работающих студентов из числа опрошенных – 29,9%. Для оценки качества образовательного процесса использована анкета, состоящая из трех блоков (социально-экономического, организационного, методического), включавших 29 вопросов. Анкетирование проводилось с 13 по 21 июня 2020 г. с использованием Google-формы: <https://forms.gle/Anxio19rSCbgdpRy8>.

#### Результаты исследования

Для просмотра видеолекций и обучающих материалов большинство опрошенных (73,5%), применяли и компьютеры, и смартфоны, 14,5% – только компьютеры, 12% – только смартфоны. Более половины студентов (53,7%) проходили дистанционное обучение вне областного центра (по месту основного проживания),

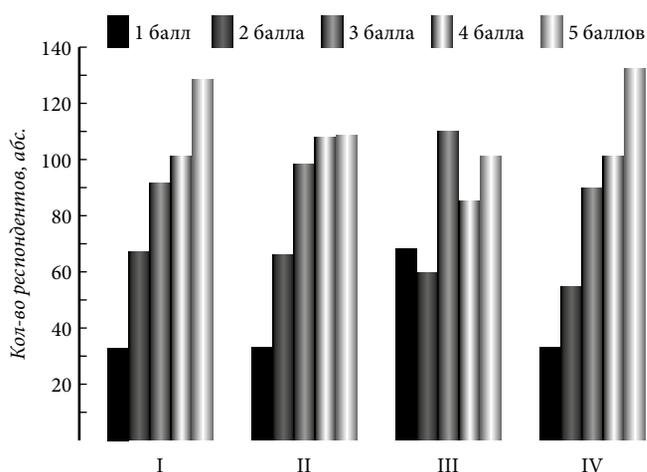


Рис. 2. Оценка качества организации практических занятий: I – информативность, II – полнота сведений, III – наглядность, IV – доступность изложения.

строго соблюдая распоряжение ректора о самоизоляции, остальные опрошенные были жителями областного центра (г. Иркутск). Большинство студентов (94,2%) во время образовательного процесса находились дома и только 5,8% – на дежурствах.

Во время дистанционного обучения практически каждый второй участник (47,1%) сталкивался с проблемами со связью. Необходимо отметить, что в 22,8% случаев использование дистанционных технологий повлияло на семейный бюджет: дополнительные расходы на связь, компьютеры и аксессуары (наушники, микрофон и т.д.). Опрошенные отметили, что затраты времени на обучение увеличились по сравнению с традиционным способом на 60–90% и доходили до 7–10 часов в сутки. Больше половины студентов (58%) оценили образовательную среду на «хорошо», 33,7% – на «удовлетворительно» и только 8,3% – на «неудовлетворительно». Фактически аналогичные показатели получены при оценке студентами организации дистанционного обучения: 57,5, 33,7 и 8,8%, соответственно.

Критерии дистанционного обучения были детализированы по своевременности получения инструкций, характеристике материалов и качеству практических занятий. Было отмечено, что 50,1% студентов (в основном 2, 3, 4 и 6-го курсов) получали инструкции от преподавателя ежедневно и своевременно, 22,5% респондентов (в основном студенты 1-го курса) – перед каждым занятием, 17,6% (студенты 1-го и 2-го курсов) – один раз в неделю. О несвоевременности поступления инструкций заявили 7,6% из числа обучающихся на 1, 4 и 5-м курсах, и у 2,2% студентов (5-й курс) связи с преподавателем не было. Учитывая анонимность анкетирования, можно заключить, что последние две позиции и сформировали упомянутую выше группу участников, неудовлетворенных организацией образовательного процесса.

Большинство опрошенных (63,3%) отметили, что получали ссылки на материалы занятий, 56,2% прослушали видеолекции в режиме реального времени, 70,7% участвовали в дистанционных практических занятиях (рис. 2). Результаты анкетирования

продемонстрировали, что 68,2% студентов дистанционное обучение позволило повысить уровень знаний, 7,8% – освоить основы оказания доврачебной помощи, 15,9% – получить информацию, обогащающую жизненный опыт, 8,1% – определиться с выбором специальности.

Отношение к продолжению дистанционного обучения оказалось крайне неоднозначным: 35% респондентов посчитали, что дистанционное обучение должно дополнить обычное, 37% отнесли к нему отрицательно, и 28% затруднились с ответом. При оценке индивидуальных личностных временных и интеллектуальных затрат на обучение, собственные усилия оценили как «мог бы лучше» 57,5% человек, а 31,8% студентов утверждали, что «учились в полную меру». Полученные оценки рассматривались как «соответствующие уровню знаний» в 57,5% и как «несоответствующие уровню знаний» – в 17,3% случаев.

---

#### Обсуждение полученных данных

---

Необходимо добавить, что для организации дистанционного обучения LMS Moodle имеет ряд преимуществ перед другим программным обеспечением. Во-первых, система бесплатная и позволяет охватить неограниченное количество обучающихся. В ней предусмотрены индивидуальные аккаунты, в которых хранится вся информация о присутствии на занятиях и активности, что очень удобно при оценке знаний и составлении отчетов для учебной части. Во-вторых, в LMS Moodle предусмотрены различные виды представления материала: тестовые задания, видеолекции и презентации, а также модули для общения в режиме реального времени. Новые версии этого программного обеспечения также включают модули для оценки компетенций и создания индивидуальных траекторий образовательного процесса, что помогает решать задачи, поставленные стандартами высшего додипломного образования.

В целом, по итогам анкетирования можно сделать следующие выводы:

1. Дистанционное обучение в режиме вынужденной самоизоляции позволяет сохранить достаточный уровень подготовки студентов.
2. Дистанционное обучение может дополнить обычное и предоставить возможность самостоятельной подготовки к занятиям.
3. В рамках сохраняющейся неблагоприятной эпидемиологической ситуации по COVID-19 появляется возможность полностью перенести лекционный курс на платформу дистанционного обучения.
4. В первые учебные месяцы необходимо сконцентрировать образовательный процесс на разборе теоретического материала в дистанционном формате, а в последующем, при снятии ограничений, сделать акцент на отработке практических навыков.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

1. Государственная программа Российской Федерации «Развитие образования» на 2013–2020 годы, утвержденная распоряжением Правительства РФ от 22.11.2012 г. № 2148р. [State program of the Russian Federation “Development of education” for 2013–2020 (In Russ).] URL: <http://минобрнауки.рф/документы/2882> (Accessed: 14 July 2020).
2. Пеккер П.Л. Дистанционное обучение: опыт московских вузов. *Человек и образование*. 2015;2:66–71. [Pekker PL. Distance learning: the experience of Moscow universities. *Man and Education*. 2015;2:66–71 (In Russ).]
3. Федеральный закон «Об образовании в Российской Федерации» № 273-ФЗ от 29.12.2012 г. с изменениями 2020 г. [Federal Law “On Education in the Russian Federation” No. 273-FZ of December 29, 2012 as amended in 2020 (In Russ).] URL: <http://zakon-ob-obrazovani.ru> (Accessed: 17 July, 2020).