



Современные  
достижения онкологии  
в клинической практике  
Всероссийская научно-практическая  
конференция с международным участием

26-28 мая 2022  
Красноярск



ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ОНКОЛОГИИ  
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

СБОРНИК СТАТЕЙ



Ассоциация  
Онкологов  
России



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ



КРАСНОЯРСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ



Министерство здравоохранения Красноярского края  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Московский научно-исследовательский онкологический институт  
им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России  
ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук»

Ассоциация онкологов России

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А.И. Крыжановского»

## **СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ОНКОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Материалы Всероссийской научно-практической конференции  
с международным участием

26-28 мая 2022г.

Красноярск  
2022 г.

УДК 616-006(063)  
ББК 55.6  
С 56

Современные достижения онкологии в клинической практике: материалы Всерос. науч.-практ. конф. (26-27 мая 2022г.) / отв. ред. И.Н. Титова. – Красноярск : тип. РПФ «СМиК», 2022. – 264 с.

Редакционная коллегия:

- заместитель главного врача по лечебной работе КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского» Титова И.Н.;
- к.м.н., заместитель главного врача по хирургической помощи КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского» Шпак В.В.

В материалах сборника представлены результаты научно-исследовательских работ ведущих онкологических центров и лечебно-диагностических учреждений России, посвященных вопросам профилактики, диагностики и лечению злокачественных новообразований.

© Министерство здравоохранения Красноярского края, 2022

© ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 2022

© Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022

© ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», 2022

© Ассоциация онкологов России, 2022

© ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 2022

© КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», 2022

# Содержание

<i>M. Sh. Bermani, T. Sh. Alameri, S. V. Stolyar, E.V. Inzhevatin, Al-Alwani, A. J</i> VINBLASTINE PEG-LATED SILVER NANOPARTICLES, IN-VITRO STUDY .....	10
<i>Авдеенко М. В., Гумбатов Д. А., Гранкин А. Ю., Поляков А. В., Калинина М. Г.</i> ХИРУРГИЧЕСКАЯ ГОЛОСОВАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ЛАРИНГЭКТОМИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГОЛОСОВОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПРОТЕЗАМИ .....	16
<i>Алиев Р.А., Медведев Д.А., Булыгин Г.П., Карапетян А.М., Орлов А.С., Горбунов Н.Н.</i> МЕТОДИКА ФОРМИРОВАНИЯ ПАНКРЕАТОЭНТЕРОАНАСТОМОЗА ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНЭКТОМИИ .....	18
<i>Андреева А.А., Шмидт А.Р., Лубнина Т.В., Лагутин Ю.И.</i> ИЗМЕНЕНИЯ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ПРОФИЛЯ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ДИНАМИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ .....	22
<i>Анжиганова Ю.В., Кадырова Д. Д., Зоидов Ф. Ф., Коновалов М. М., Корепанов Н.И., Рябченко М. В.</i> ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА С МЕТАСТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ .....	29
<i>Беленюк В.Д., Гвоздев И.И., Шаврина Е.О., Лапешин П.В., Дыхно Ю.А., Халджанова З.Э.</i> ВЗАИМОСВЯЗИ ФЕНОТИПА И ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ .....	36

<i>Беленюк В.Д., Гвоздев И.И., Шаврина Е.О., Лапешин П.В., Дыхно Ю.А., Халджанова З.Э.</i> СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И АКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ РАКА ЛЕГКОГО .....	50
<i>Беляев В.С., Несытых А.А., Топалян Х.А., Шпак В.В., Каримов А.М.</i> ПЕРВЫЙ ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ИНТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕЖКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ .....	59
<i>Беляев В.С., Несытых А.А., Топалян Х.А., Шпак В.В., Каримов А.М.</i> ПЕРВЫЙ ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА ПРЯМОЙ КИШКЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ NOSE-ТЕХНОЛОГИЙ .....	63
<i>Борисенко О.В.</i> КЛИНИЧЕСКИЕ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ В ДИАГНОСТИКЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ РАКА ЛЕГКОГО С ПРИМЕНЕНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА .....	67
<i>Вязьмин В.В., Анжиганова Ю.В., Шумилина Н.Ю., Козин В.А.</i> ПЕРВЫЙ ОПЫТ СИСТЕМНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ Ra-223 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	70
<i>Вязьмин В.В., Шумилина Н.Ю., Балыкова Л.Г.</i> ВОЗМОЖНОСТИ И РОЛЬ ОФЭКТ/КТ С 99mTc-ПЕРТЕХНЕТАТОМ ПРИ ОЦЕНКЕ ОСТАТОЧНОЙ ТКАНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ .....	74
<i>Гасымлы Д.Д., Образ И.Л., Богомолова Е.В., Кожемякина А.В.</i> ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК .....	76

<i>Гвоздев И.И., Шаврина Е.О., Лапешин П.В., Дыхно Ю.А., Халджанова З.Э.</i>	
ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ И КЛЕТОК ЗДОРОВОЙ И ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ЛЕГКОГО У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО	88
<i>Дашанов Д.О., Табарин И.В., Мазаев А.В., Скуйбитов М.А, Детцель К.А.</i>	
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ КГБУЗ КРАСНОЯРСКИЙ КРАЕВОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОНКОДИСПАНСЕР ИМ. А.И. КРЫЖАНОВСКОГО В ПЕРВОМ КВАРТАЛЕ 2022 ГОДА	97
<i>Дидук О.В., Мусаева Н.Э., Булыгина Н.А., Пятин Д.А., Кречетова А.В.</i>	
ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ	100
<i>Ермина Е.Н.</i>	
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА (ЛИМФОИДНАЯ ИНФИЛЬТРАЦИЯ) В ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ	106
<i>Зулкайдарова А.Р.</i>	
ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	111
<i>Зюзюкина А.В., Казаков В.М., Микитин Д.О., Боякова Н.В., Кулигина Н.А., Милевская Е.Ю., Ильасова С.В., Иманзаде И.А.</i>	
РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ ОДНОМОМЕНТНЫХ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	115

<i>Иванова А.Е., Зюзюкина А.В.</i> МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН .....	120
<i>Кадырова Д. Д., Анжиганова Ю.В., Зоидов Ф. Ф., Коновалов М. М., Корепанов Н.И., Рябченко М. В.</i> КАСТРАТРЕЗИСТЕННЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ИССЛЕДОВАНИЯ МУТАЦИЙ ГЕНОВ ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ (HRR) В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ .....	125
<i>Кадырова Д. Д., Анжиганова Ю.В., Зоидов Ф. Ф., Коновалов М. М., Корепанов Н.И.</i> ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКА ПРОСТАТЫ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ .....	129
<i>Клименок М.П., Пермякова К.Д., Семенова М.Г., Титова И.Н.</i> СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ .....	133
<i>Клименок М.П., Семенова М.Г., Пермякова К.Д., Сафонцев И.П.</i> ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ НА ТЕРРИТОРИИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ .....	142
<i>Крат А.В., Глазырин Ю.Е., Кичкайло А.С.</i> ДИАГНОСТИКА РАКА ЛЕГКОГО С ПОМОЩЬЮ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО БИОЧИПА НА ОСНОВЕ АПТАМЕРОВ .....	151
<i>Литвинова С.П., Жестовская С.И., Гаркуша Т.А., Косенко П.В., Морозов М.А., Куприянова М.В., Колегов И.Ю.</i> ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПСЕДООПУХОЛЕВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА .....	157
<i>Мартынова Е.С., Анжиганова Ю.В., Ходарева Д.В., Тищенко Е.Н., Белькевич П.В., Теляшкин Д. В.</i> СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ	

РАСПРОСТРАНЕННОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ .....	163
<i>Мартынова Е.С., Анжиганова Ю.В., Ходарева Д.В., Тищенко Е.Н., Белькевич П.В., Теляшкин Д. В.</i> ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА ТЕЛА МАТКИ В МИРЕ, РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ .....	166
<i>Мерабишвили В.М.</i> СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ, ДОСТОВЕРНОСТЬ УЧЕТА, ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ЗНО В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19 .....	169
<i>Меркулова Н.А., Савельева А.С., Косенко П.В., Колтунов М.В.</i> ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫЕ МЕТАСТАЗЫ ГЛИОБЛАСТОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ .....	176
<i>Милеева И.В., Дмитриева Е.В.</i> НАШЕ УЧАСТИЕ В «НЕИНТЕРВЕНЦИОННОМ МНОГОЦЕНТРО- ВОМ ОДНОМОМЕНТНОМ ИССЛЕДОВАНИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕ- НИЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ДЕФИЦИТА ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ СЕРОЗНЫМ ИЛИ ЭНДОМЕТРИОИДНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ, ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ БРЮШИНЫ И РАКОМ МАТОЧНОЙ ТРУБЫ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ» .....	193
<i>Милеева И.В., Сычев А.В., Букреев А.В.</i> НАШ ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ .....	198
<i>Очирова О.Е., Алексеева А.Н., Карпова А.Г., Жалсанова Э.Б.</i> КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КАРФИЛЗОМИБ У ПАЦИЕНТКИ С РЕФРАКТЕРНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ .....	202

<i>Савченко Д.С. Еремеева О.Г.</i> ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕВОСИМЕНДАНА, В КАЧЕСТВЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ КАРДИОТОНИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ, У ПАЦИЕНТОВ СО СНИЖЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА .....	205
<i>Семенов Э.В., Реушева С.В., Котович Т.С., Колосов А.А.</i> ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КГБУЗ КККОД И ЦАОП В РАМКАХ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ .....	208
<i>Сербяева М.С., Козина Ю.В., Фролушина Е.А., Пестрякова О.С.</i> ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕЖИМА ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГЛИОБЛАСТОМ .....	213
<i>Теляшкин Д. В., Анжиганова Ю.В., Мартынова Е.С., Ходарева Д.В., Тищенко Е.Н., Белькевич П.В.</i> РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ ТЕСТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК НА НАЛИЧИЕ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA $\frac{1}{2}$ С НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ СЕРОЗНЫМ И ЭНДОМЕТРИОИДНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ НА ТЕРРИТОРИИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ .....	219
<i>Теляшкин Д. В., Анжиганова Ю.В., Мартынова Е.С., Ходарева Д.В., Тищенко Е.Н., Белькевич П.В.</i> ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА ЯИЧНИКОВ В МИРЕ, РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА, КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ .....	222
<i>Тимошенко В.О., Росинский С.В., Мельникова В.Н.</i> ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИ- ЩЕВОДА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИИ НА ЖЕЛУДКЕ .....	225

<i>Филькин Г.Н., Карапетян А.М., Медведев Д.А.</i> ОПЫТ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАННЕМ РАКЕ ЖЕЛУДКА В ОТДЕЛЕНИИ ОНКОАБДОМИ- НАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ ИМ. А.И. РЫКОВАНОВА КРАСНОЯРСКОГО КРАЕВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА ИМ.А.И.КРЫЖАНОВСКОГО	229
<i>Фролушина Е.А., Козина Ю.В., Пестрякова О.С.</i> ПРОВЕДЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ МУЛЬТИФОКАЛЬНОЙ ГЛИОБЛАСТОМЫ	231
<i>Чапанов А.А., Чапанова А.Н., Жингель А. С.</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АДЕНОМЫ ЯИЧКА У ПАЦИЕНТА С ПОЛИОРХИЗМОМ	237
<i>Чернышова А.Л., Антипов В.А., Коломиец Л.А.</i> РАДИКАЛЬНАЯ ТРАХЕЛЭКТОМИЯ С ТРАНСПОЗИЦИЕЙ МАТКИ В КОМБИНИРОВАННОМ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ IБ-II СТАДИЙ	239
<i>Чуяшненко А.А., Гасымлы Д.Д., Комиссарова В.А., Зюзюкина А.В.</i> АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	250
<i>Шабалина В.В.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ЖИЗНЬЮ ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	256
<i>Щеглова К.Ю., Козина Ю.В., Яцинов М.Е., Головков М.К.</i> ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ПИВ СТАДИИ В КГБУЗ КККОД ИМ.А.И. КРЫЖАНОВСКОГО	260

M. Sh. Bermani, T. Sh. Alameri, S. V. Stolyar, E. V. Inzhevatin, Al-Alwani, A. J

## VINBLASTINE PEG-LATED SILVER NANOPARTICLES, IN-VITRO STUDY

*Al Qasim Green University, College of Biotechnology, Babil, Al Qasim, Iraq.*

*Astrakhan State University, Astrakhan, Russia.*

*FETP Section, Public Health Department, Babil, Ministry of Health and Environment, Iraq.*

*Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia.*

*Institute of Physics named after L. V. Kirensky Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences — a separate subdivision of the Federal State Budgetary Scientific Institution Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia.*

*Saratov State University, Saratov, Russia.*

*Ibn Khaldun University College, Baghdad, Iraq*

**Introduction.** Cancer is a life threatening disease that affects people all over the world. It requires prompt and effective therapy to reduce its severity and ultimately improve the patient's result. Without a doubt, nanotechnology has had a big impact on the discovery of various exceptional paths to overcome this condition and improve the shortcomings of conventional chemotherapeutic medicines [1]. This study was aimed to prepare nanocomposition of Vinblastine linked to silver nanoparticles via Polyethylene glycol PEG and to estimate the above composition efficiency against breast cancer cell line MCF-7 cells.

**Vinblastine PEG-lated silver nanoparticles preparation.** The silver nanoparticles were prepared by borohydride method. 10–3 M AgNO<sub>3</sub> aqueous solutions was added to 100 ml of distilled water along with 0.1 M PEG the mixture was heated and further add 6.6 x 10<sup>-3</sup> M of NaBH<sub>4</sub> aqueous solutions the mixture was vigorously stirred and heated till the color changed to pale yellow. Then it cooled down to room temperature. The solutions were kept at amber color bottle to keep away from sunlight. For the incorporation of Vinblastine to silver nanoparticles Vin-Ag np five ml of silver nanoparticles was diluted with

15 ml deionized, 0.1 ml of Vinblastine (0.1 mg(was mixed with 1.9 ml of the above solution.. The 2 ml of the mixture was kept in shaker machine overnight.

**In vitro study.** As we mentioned in our previous study [2], MCF-7 cells were seeded at 20000 cells/well in 96 well plate. First column was maintain as a blank, a pure drug was lauded to second column and exposed to 100 $\mu$ l Vinblastine solution and the rest of the wells exposed to 100 $\mu$ l Vinblastine-silver nanoparticles Vin-Ag np and incubated at 37 °C. 5% CO<sub>2</sub> at different time interval 24 hrs and 48 hrs. Cells viability was obtained using MTT survival assay at 620nm.

### **Results ad discussion.**

**Silver nanoparticles.** Silver nanoparticles were prepared by reduction of silver nitrate solutions by sodium borohydride, in presence of PEG which is working as capping agent to prevent nanoparticles from aggregation and as a linker between the nanoparticles and vinblastine. Silver nitrate and PEG is colorless solution but after adding NaBH<sub>4</sub> to the solution the color was turned to pale yellow which indicated formation of silver nanoparticles as shown in Figure 1 which was the same color obtained by (Sodha et al., 2015) [3].



**Figure 1: (a) Silver nitrate before adding NaBH<sub>4</sub> (b) Pale yellow of silver nanoparticles**

Characterization of silver nanoparticles was done using UV-Spectroscopy and showed a peak at 410 nm as shown in Table 1 and

Figure 2 which indicated total conversions of silver ions to silver nanoparticles.

Table 1

### Characterization of silver nanoparticles.

S.No.	Wavelength (nm)	Absorbance
1	360	0.117
2	370	0.148
3	380	0.189
4	390	0.245
5	400	0.285
6	410	0.31
7	420	0.29
8	430	0.254
9	440	0.217
10	450	0.181

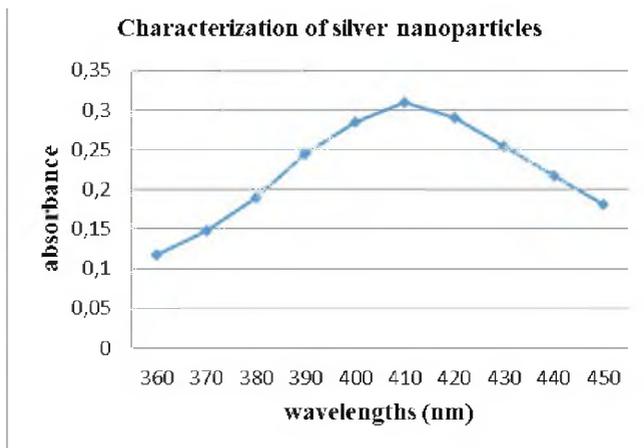


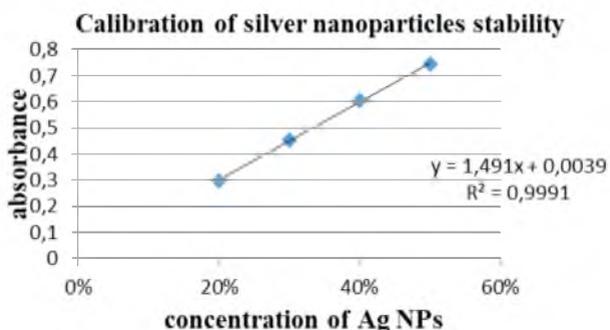
Figure 2: Characterization of silver nanoparticles using UV-Spectra

Calibration of silver nanoparticles was estimated by UV–Vis spectra at (410 nm) of different concentrations of nanoparticles and shows good stability of nanoparticles at the different concentration as shown in Table 2 and Figure 3.

Table 2

**Calibration of silver nanoparticle stability:**

S. No	Concentration	Absorbance
1	20%	0.254
2	30%	0.298
3	40%	0.607
4	50%	0.744



**Figure 3: UV–Visible absorption spectrum calibration of silver nanoparticles (at 410 nm) at different concentrations**

Scanning electron microscopy (SEM) image of silver nanoparticles shown that the morphology and the size approximately 50–150 nm as shown in Figure 4.

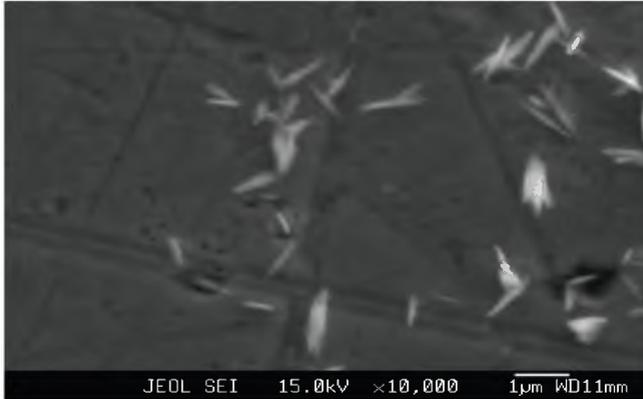


Figure 4 Scanning electron microscopy (SEM) image of Silver nanoparticles

Vinblastine-Ag.

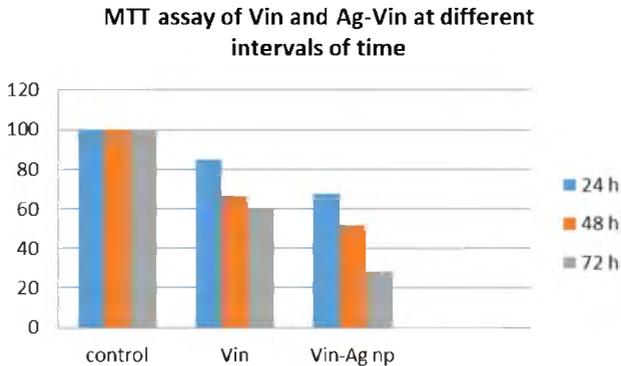


Figure 5: MTT assay of Ag-Vin after different incubation times.

Cells Viability Assay. In the MTT survival assay figure 5. Vin-Ag np had a significant ability to inhibit MCF-7 cells growth compared to pure vinblastine, which can be attributed to the synergistic effect of both intercellular release of silver ion [4] and Vinblastine interact with microtubules of the cells and effect the organization of the

centrosomes and cause functional impairment [5]. After 72 hours of incubation, the results demonstrate a considerable influence of Vin-Ag nanoparticle composition to inhibit MCF-7 cells growth, which could be explained by Vinblastine's gradual release and accumulation.

## **References**

1. Cruceriu D, Baldasici O, Balacescu O, Berindan-Neagoe I. *The dual role of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches. Cell Oncol (Dordr).* 2020;43(1):1–18.
2. Albermani, Mohammed SK, Ammar JK Al-Alwani, and Zainab A. Al. "Vinblastine based iron oxide nano drug delivery system." (2009).
3. Sodha, K. H., Jadav, J. K., Gajera, H. P., & Rathod, K. J. (2015). *Characterization of silver nanoparticles synthesized by different chemical reduction methods. International Journal of Pharma and Bio Sciences, 6, 199–208.*
4. Xu, Y., Wang, L., Bai, R., Zhang, T., & Chen, C. (2015). *Silver nanoparticles impede phorbol myristate acetate-induced monocyte–macrophage differentiation and autophagy. Nanoscale, 7(38), 16100–16109.*
5. Ho, Y. S., Duh, J. S., Jeng, J. H., Wang, Y. J., Liang, Y. C., Lin, C. H., ... & Lin, J. K. (2001). *Griseofulvin potentiates antitumorigenesis effects of nocodazole through induction of apoptosis and G2/M cell cycle arrest in human colorectal cancer cells. International journal of cancer, 91(3), 393–401.*

# ХИРУРГИЧЕСКАЯ ГОЛОСОВАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ЛАРИНГЭКТОМИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГОЛОСОВОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПРОТЕЗАМИ

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

**Актуальность.** Рак гортани является распространенным онкологическим заболеванием. В общей структуре ЗНО на его долю приходится 4,72%. Болеют преимущественно мужчины, трудоспособного возраста. Хирургическое лечение рака гортани сопровождается утратой голосовой функции. В настоящее время восстановление голосовой функции больным после удаления гортани осуществляется за счёт обучения пищеводной речи, использования голосовых аппаратов и применения операции трахеопищеводного шунтирования с установкой силиконового голосового протеза Provox. Преимущество голосового протезирования — процесс обучения фонации легкий и не требует специальных навыков, речь громкая, фразы длинные, эмоционально окрашена. Метод голосового протезирования позволяет после ларингэктомии, быстро восстановить пациентам голосовую функцию, что способствует их социальной и трудовой адаптации.

**Цель.** Восстановление голосовой функции у пациентов после ларингэктомии.

## **Задачи:**

1. Оценка эффективности голосовой реабилитации пациентов с помощью голосового протеза.
2. Оценка адаптации пациентов к социальной жизни, возвращение к трудовой деятельности.

**Материалы и методы.** За период с 2019 г. по 2022 г. в отделении опухолей головы и шеи, всего произведено голосовое протезирование протезами Provox Vega в количестве 131 единицы. Из них

первичная одномоментная либо отсроченная установка — 59 единицы. Плановая замена протеза в связи с потерей функциональных свойств — 72 единицы. У 70% пациентов после успешного голосового протезирования появляется звучная, четкая речь, герметичность трахео-пищеводного шунта. 30% пациентов не смогли восстановить и развить речевые функции после голосового протезирования, из-за различных факторов, а именно: протекание слюны через трахео-пищеводный шунт в связи с его несостоятельностью, плохая эластичность тканей стенки пищевода, несоблюдение пациентом рекомендаций по уходу за протезом (загрязнение и повреждение грибком либо желудочным соком силиконового клапана протеза, попадание инородных тел в клапан протеза — мелкие и твердые части пищи) и отсутствие регулярных тренировок для восстановления голосовой функции с использованием протеза. В связи с этим у данной группы пациентов произведено удаление голосового протеза и ушивание трахео-пищеводного шунта.

**Выводы.** Использование метода хирургической голосовой реабилитации с имплантацией голосового протеза Provox Vega, позволяет в короткие сроки восстановить голосовую функцию у большинства пациентов после ларингэктомии, адаптировать пациента к социальной жизни и трудовой деятельности.

Алиев Р. А., Медведев Д. А., Булыгин Г. П., Карапетян А. М., Орлов А. С., Горбунов Н. Н.

## **МЕТОДИКА ФОРМИРОВАНИЯ ПАНКРЕАТОЭНТЕРОАНАСТОМОЗА ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНЭКТОМИИ**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

По данным ВОЗ в 2020 году по всему миру зарегистрировано 495 773 новых случаев рака поджелудочной железы, в РФ за тот же период выявлено 20803 случаев [1]. Абсолютное число заболеваний выросло по сравнению с 1989 г., на 9 тысяч [5, 7]. Опухоли поджелудочной железы могут быть экзокринными (около 95% случаев рака поджелудочной железы), либо эндокринными (около 5% случаев рака поджелудочной железы). 75% опухолей поджелудочной железы локализируются в головке органа, при этом на момент выявления только 10–20% пациентов имеют показания к оперативному лечению. Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) остается единственным радикальным методом лечения при ЗНО панкреатодуоденальной зоны. Частота послеоперационных медицинских осложнений составляет 4%-19%, и, зависит от опытности хирурга, методики анастомозирования, степени выраженности изменений паренхимы поджелудочной железы и главного панкреатического протока [2]. Во всем мире уделяется большое внимание улучшению техники наложение панкреатоэнтероанастомоза. Так, при изучении 8575 больных, перенесших ПДР в различных медицинских учреждениях Японии в 13,2% случаев выявлены панкреатические свищи класса В и С [3]. Общенациональное исследование, проведенное в Японии, показало, что смертность после панкреатодуоденэктомии составляет 2,9% [3], в США 1,4% [4]. Панкреатодуоденэктомия технически сложная процедура. Послеоперационная панкреатическая фистула (ППФ) остается главной причиной смерти больных после ПДР. При анализе 286 ПДР клинически значимый уровень ППФ был 42,7% [6]. Формирование панкреатоэнтероанастомоза наиболее трудный этап

реконструкции после удаления панкреатодуоденального комплекса, и в настоящее время отсутствует стандартизованная хирургическая манипуляция для предотвращения ППФ. Послеоперационное течение зависит от техники выполнения панкреатикоэнтероанастомоза. Выполненный Уипплом в 1935 г. операция имеет в настоящее более 200 различных вариантов, относящихся как к этапу реконструкции, так и к методам формирования каждого из анастомозов. В клинических рекомендациях России, ESMO, NCCN, JCMO отсутствуют единой концепции по формированию панкреатоэнтероанастомоза.

В онкоабдоминальном отделении Красноярского Краевого Клинического Онкологического Диспансера с января 2016 по декабрь 2021 г. проанализирован метод формирования панкреатоэнтероанастомоза после ПДР у 129 больных. Возраст пациентов варьировался от 30 до 80 лет. Больные были оперированы по поводу злокачественных образований головки поджелудочной железы, терминального отдела холедоха, периампулярной области и двенадцатиперстной кишки. С 2016 года в КККОД применяется методика формирования панкреатоэнтероанастомоза по Cattel-Warren “латеротерминальный” с наложением последовательно панкреатоэнтеро, холедохоэнтеро, впередиободочно гастроэнтероанастомозов с Брауновским соустьем. Во всех случаях дренировали главный панкреатический проток (ГПП), больных перенесших дооперационном этапе чрескожное чреспеченочное холангистомию (ЧЧХС), а их более 50% от общего количества, дренажи сохраняли, при отсутствии ЧЧХС производили ретроградное дренирование левого долевого печеночного протока с низведением концевой участка ниже холедохоэнтероанастомоза.

**Описание метода формирования анастомоза.** До резекционного этапа на верхний и нижний края остающиеся части поджелудочной железы накладываются узловые-гемостатические швы нитью пролен 4.0. Поджелудочная железа пересекается острым путем, производится гемостаз паренхимы коагулятором, идентифицируется ГПП во всех случаях. Культи поджелудочной железы на 2–3 см освобождается от ретропанкреатической клетчатки. После резекционного этапа тонкая кишка подтягивается через окно мезоколон в проекцию удаленного операционного материала, визуалью на 4 см от культи тощая кишка укладывается вблизи оставшееся части поджелудочной железы для будущего латеротерминального анастомоза. В зависимости от ширины поджелудочной

железы поочередно накладываются узловые швы нитью пролен 4.0 в количестве 4–6 между серозно-мышечным слоем тощей кишки и паренхимой поджелудочной железы, узлы завязываются. На фиксированном препарате напротив ГПП формируется окно тощей кишки путем коагуляции в сторону просвета кишки, окно расширяется зажимом. В зависимости от диаметра ГПП накладываются поэтапно узловые швы между слизистой протока с захватом небольшого участка паренхимы железы и серозно-мышечного слоя кишки на 9, 12, 6, 3 часов. Интубируем ГПП на глубину 4–6 см ниппельным дренажом перфоративными отверстиями с инвагинацией в тощую кишку, швы завязываются. При дилатации ГПП более чем на 0,5 см мы от канюляции ГПП воздерживались. Передняя губка анастомоза формируется как и задняя узловыми швами в количестве 4–6 между серозно-мышечным слоем и паренхимой поджелудочной железы, узлы завязываются.

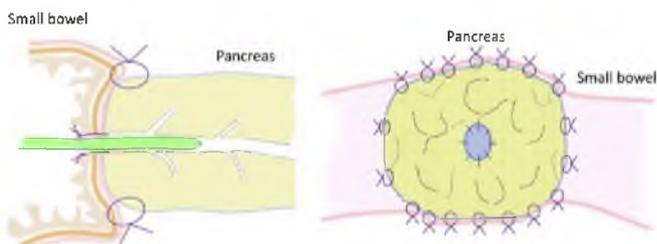


Figure 1. Scheme of Cattell-Warren anastomosis.

a. Longitudinal view.

b. Transverse view.

Many sutures are placed tangentially through the pancreatic stump. These might cause lacerations of pancreatic parenchyma.

### Рис. Схема анастомозирования по Cattell-Warren. Продольный и поперечный вид

Из 129 больных перенесших ПДР с формированием анастомоза по Cattell-Warren умерли в 2016: 2-е, причиной смерти явились у одного несостоятельность панкреатоэнтероанастомоза, у другого панкреанекроз. В 2017 г. умер один больной с полиорганной недостаточностью. В 2018 и 2019 г. смертельных случаев не наблюдалось. В 2020 г. одна смерть от полиорганной недостаточности.

В 2021 г. смертельных случаев не наблюдалось. Смертность, связанная с операцией, составила 6,45% (5/129).

**Заклучение:** метод формирования панкреатоэнтероанастомоза по Cattel-Warren после ПДР является надежным и безопасным. Данная методика требует более детального и дальнейшего изучения.

### *Литература*

1. Global Cancer Observatory — [gco.iarc.fr](http://gco.iarc.fr)
2. Hsu CC, Wolfgang CL, Laheru DA, et al. Early mortality risk score: identification of poor outcomes following upfront surgery for resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(4):753–761.
3. Kimura W, Miyata H, Gotoh M, et al. A pancreaticoduodenectomy risk model derived from 8,575 cases from a national single-race population (Japanese) using a web-based data entry system: the 30-day and in-hospital mortality rates for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2014;259(4):773–780.
4. Cameron JL, He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *J Am Coll Surg.* 2015;220(4):530–6.
5. Трапезников Н.Н., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1998 г. М., 2000, 270 с.
6. Kawakatsu et al. Comparison of pancreatojejunostomy techniques in patients with a soft pancreas: Kakita anastomosis and Blumgart anastomosis. *BMC Surgery* (2018) 18:88
7. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67

Андреева А. А., Шмидт А. Р., Лубнина Т. В., Лагутин Ю. И.

## **ИЗМЕНЕНИЯ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ПРОФИЛЯ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ДИНАМИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

*КГБУЗ Красноярская межрайонная клиническая больница № 1, г. Красноярск  
КГБУЗ Красноярский краевой центр профилактики и борьбы со СПИД,  
г. Красноярск*

*ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск*

**Введение.** Особое положение в структуре инфекционных болезней занимают герпесвирусные инфекции, характерными «негативными признаками» которых являются широкая географическая распространенность, высокая частота заболеваемости, и бессимптомное вирусоносительство [1,2].

Согласно современным данным, вирус Эпштейна-Бара (ВЭБ) обнаруживается у 90–92% населения земного шара. К настоящему времени доказана этиологическая роль ВЭБ в возникновении ряда опухолевых заболеваний у человека: назофарингеальной карциномы, лимфомы Беркитта, Т-клеточных лимфом, а также волосатой лейкоплакии у ВИЧ-инфицированных.

Известно, что вирусы герпеса, в том числе ВЭБ, могут оказывать выраженный мутагенный эффект на иммунокомпетентные клетки крови. Основными причинами цитогенетической нестабильности при герпесвирусном воздействии являются как прямое деструктивное действие возбудителя на хромосомы клеток-мишеней, так и дисрегуляция систем ДНК-репарации, апоптоза и иммунитета, поддерживающих генетический гомеостаз организма [3,4,5,6].

**Цель исследования:** изучение показателей активности метаболических ферментов лимфоцитов крови у пациентов с ВЭБ-инфекцией в динамике заболевания.

**Материал и методы.** Проведены наблюдения за 35 больными в возрасте 7–14 лет с инфекционными мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр с среднетяжёлой формой в острую фазу заболевания (2–5 день болезни) и в период реконвалесценции (3–4-я неделя болезни). Тяжесть заболевания оценивалась с учётом выраженности симптомов общей интоксикации, степени лимфо-пролиферативного синдрома, характера поражения ротоносоглотки, величины паренхиматозных органов, изменений гемограммы. Исследование проведено на базе Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1 и Красноярского краевого центра профилактики и борьбы со СПИД. Все больные дети при поступлении в инфекционный стационар имели положительный тест на ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови и серологические маркеры острой ВЭБ-инфекции (VCA IgM(+); EA-D IgG(+)).

Контрольную группу составили 99 практически здоровых детей в возрасте 7–14 лет.

В лимфоцитах крови биolumинесцентным методом [7] осуществляли определение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), лактатдегидрогеназы (НАДЛДГ), НАД- НАДФ- зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ), малатдегидрогеназы декарбоксилирующей (НАДФМДГ) и глутатионредуктазы (ГР). Активность НАДЛДГ, НАДМДГ, НАДГДГ, НАДФГДГ определяли как по прямым, так и по обратным реакциям (НАДНЛДГ, НАДНМДГ, НАДНГДГ, НАДФНГДГ). Активность исследуемых оксидоредуктаз выражали в ферментативных единицах (1Е= 1 мкмоль/мин) на 104 клеток.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «Statistica 6.0». Результаты исследования количественных показателей в группах сравнения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (С25 -С75). Статистическую значимость различий исследуемых показателей анализировали с помощью критерия Манна-Уитни.

**Результаты и обсуждение.** Анализ полученных результатов выявил в группе больных ВЭБ-инфекцией в острый период заболевания повышение уровня активности Г6ФДГ в 6,2 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с параметрами контрольной группы (табл. 1). Кроме того наблюдалось увеличение активности Г3ФДГ – фермента,

определяющего перенос продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза [8, 9].

Необходимо отметить, что использование продуктов липидного обмена для субстратной стимуляции реакции гликолиза должна компенсироваться анаболическими процессами. Однако в лимфоцитах крови у больных в острый период ВЭБ-инфекции наблюдается выраженное снижение активности малик-фермента (НАДФМДГ), в значительной степени определяющего уровень внутриклеточного метаболизма [10, 11].

Следует отметить понижение активности в лимфоцитах крови аэробной реакции НАДЛДГ, увеличение показателей активности НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ, НАДНМДГ, НАДНГДГ, НАДФНГДГ, а также высокий уровень ГР — фермента, который входит в систему антиоксидантной защиты клетки и в определённой степени модулирует пролиферативную активность лимфоцитов [12, 13].

Изучение показателей активности исследуемых ферментов в лимфоцитах периферической крови в группе больных ВЭБ-инфекцией в период реконвалесценции показало увеличение интенсивности аэробных процессов. Так, в лимфоцитах крови выявлено повышение активности НАДИЦДГ — фермента, в значительной степени определяющего интенсивность субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот [11] и вспомогательной изоцитрат-дегидрогеназной реакции (НАДФИЦДГ). Кроме того, повышается внутриклеточная активность другой исследуемой оксиредуктазы лимонного цикла НАДМДГ относительно показателей контрольной группы (табл. 1)

При этом уровень активности малик-фермента остаётся пониженным по сравнению с величинами контроля, в то же время превышает параметры зарегистрированные в острый период заболевания (табл. 1). Высокий уровень интенсивности субстратного потока по циклу Кребса, очевидно, определяет увеличение оттока интермедиатов через НАДНГДГ на реакции аминокислотного обмена (табл. 1). Следует отметить в период реконвалесценции в лимфоцитах крови в группе больных ВЭБ — инфекцией сохранение высокой активности Г6ФДГ относительно контрольных величин (табл. 1).

У больных ВЭБ-инфекцией в период реконвалесценции в лимфоцитах крови сохраняется повышенным относительно контрольных значений уровень активности Г3ФДГ, влияющий на работу гли-

церофосфатного шунта, обеспечивающего цикл Кребса водородом [9, 14].

Таблица 1

**Показатели активности метаболических ферментов (мкЕ) лимфоцитов крови у пациентов с ВЭБ-инфекцией (Ме; С25 – С75)**

Показатели	Контрольная группа (n=99)		Больные				p
			Острый период (n=35)		Период реконвалесценции (n=35)		
	Ме	С25-С75	Ме	С25-С75	Ме	С25-С75	
Г6ФДГ	0,65	0,12-1,52	4,01	0,81-8,44	9,33	4,33-12,40	p1<0,001 p2 <0,01
Г3ФДГ	0,02	0,01-0,04	0,24	0,00-0,72	0,37	0,26-0,46	p1<0,001 p2 <0,001
НАДЛДГ	26,88	8,15-61,39	3,75	0,47-17,65	21,32	10,33-33,55	p1<0,001
НАДФМДГ	3,54	0,87-6,65	0,03	0,01-0,06	0,33	0,10-0,60	p1<0,001 p2 <0,001 p3 < 0,01
НАДФГДГ	0,80	0,00 – 2,36	1,13	0,25-3,42	1,24	0,80-2,03	
НАДФИЦДГ	26,46	16,54-60,18	45,86	12,70-56,49	65,33	52,32-89,33	p1<0,05 p2 <0,05
НАДМДГ	0,02	0,01-10,38	0,04	0,01-17,75	6,46	4,33-13,25	p2 <0,01
НАДГДГ	7,09	0,00-30,10	15,34	1,56-33,88	19,33	9,33-28,32	
НАДИЦДГ	1,45	0,06-3,10	35,11	10,24-53,96	25,05	8,44-29,32	p1<0,001 p2 <0,001
НАДНЛДГ	14,66	0,00-44,27	10,15	0,01-74,84	35,32	21,33-69,32	
НАДНМДГ	66,96	26,40-106,17	165,16	39,03-233,32	100,33	75,32-206,43	p1<0,001 p2 <0,05

ГР	11,95	6,38- 19,55	23,70	8,03 -42,05	11,28	6,32- 17,33	p1<0,01
НАДНМДГ	7,65	0,00- 27,82	26,54	5,68- 59,33	36,32	18,94- 46,54	p1<0,001 p2 <0,01
НАДФНМДГ	26,69	15,18- 37,85	50,27	25,50- 68,68	38,32	20,33- 44,43	p1<0,001

**Примечание:** p1- статистически значимые различия показателей острого периода и контрольной группы;

p2 -статистически значимые различия показателей периода реконвалесценции и контрольной группы;

p3- статистически значимые различия показателей острого периода и периода реконвалесценции.

Известно, что одной из метаболических систем, поддерживающих водородный градиент является малатаспартатный шунт, ключевую реакцию которого осуществляет НАДНМДГ [10,15]. Повышение уровня активности НАДНМДГ в лимфоцитах крови у больных ВЭБ-инфекцией в период реконвалесценции сказывается на работе малатаспартатного шунта. Повышение его работы отражается не только на энергетической функции митохондрии (через повышение поступления водорода в митохондрии), но и на состоянии окислительно-восстановительного потенциала цитоплазмы [10,16].

**Заключение.** Таким образом, результаты проведённого исследования установили у больных ВЭБ-инфекцией изменения ферментативного профиля лимфоцитов крови в динамике заболевания. При этом изменение энзиматического статуса лимфоцитов крови в острый период оказались более выраженными. Необходимо отметить, что в период реконвалесценции сохраняются изменения ферментативного профиля лимфоцитов крови у больных с ВЭБ-инфекцией. Учитывая высокую значимость метаболических реакции для функциональной активности иммунокомпетентных клеток и согласно полученным нами результатам можно предположить, что больные ВЭБ- инфекцией нуждаются в метаболической коррекции, направленной на восстановление внутри клеточных обменных процессов в лимфоцитах — основного структурно-функционального элемента иммунной системы.

## *Литература*

1. Гульман Л.А., Куртасова Л.М., Андреева А.А. Современные аспекты клиники, течения и исходов инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр // *Инфекционные болезни*. — 2005. — Т. 3, № 1. — С. 7–11.
2. Куртасова Л.М., Ольховский И.А., Якунина Е.Ю, Голованова А.Е., Заболоцкая С.Г. Клиническое значение иммунологических маркеров ВЭБ-инфекции при инфекционном мононуклеозе у детей // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2005. — № 12. — С. 44–46.
3. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Тумельян А.В., Боброва М.В. Эпидемиологические особенности инфекции, вызываемых вирусами Эпштейна-Барр // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2021. Т. 98, № 6. — С. 685–696.
4. Куртасова Л.М., Рузаева Л.А., Заряно Г.А, Опейкина Н.Н., Федотова Н.А., Третьякова В.А., Яценко С.В. Специфическая иммунопрофилактика респираторной инфекции, вызванной *Haemophilus influenzae* типа В, у детей группы риска // *Инфекционные болезни* — 2004. — Т. 2, № 3. — С.20–24.
5. Тихомирова Д.С., Чернова Н.Г., Синицына М.Н., Сидорова Ю.В., Ярославцева Н.Г., Куликов С.М., Звонков Е.Е., Филатов Ф.П., Туполева Т.А. Серологические и молекулярные маркеры герпетической инфекции в дебюте ангиоиммуобластной Т-клеточной лимфомы // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2018. -Т. 23, № 2. — С. 77–84.
6. Смирнова К.В., Дидук С.В., Сенюта Н.Б. Гурцевич В.Э. Молекулярно-биологические свойства гена LMP1 вируса Эпштейна-Барр: структура, функции и полиморфизм // *Вопросы вирусологии*. — 2015. — № 3. — С. 5–13.
7. Савченко А.А., Сунцова Л.Н. Высококчувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови биolumинесцентным методом // *Лабораторное дело* — 1989. — № 11. — С.23–25.
8. Куртасова Л.М., Шакина Н.А. Особенности иммунного ответа лимфоцитов периферической крови у детей раннего возраста с рецидивирующим обструктивным бронхитом// *Медицинская иммунология*. — 2017. — Т. 19. № .5. —С.597–604.
9. Куртасова Л.М., Шакина Н.А., Лубнина Т.В., Николаева А.И. Изменение иммунофенотипического спектра и ферментативного профиля лимфоцитов периферической крови у детей

раннего возраста с гипертрофией глоточной миндалины // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2015. — Т. 70, № 2. — С.633–639.

10. Куртасова Л.М., Толстикова А.Е., Савченко А.А. Иммунологические показатели, ферментный профиль лимфоцитов и функциональная активность нейтрофилов крови у детей с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр // Вестник Российской академии медицинских наук — 2013. — № 7. — С. 42–46.

11. Куртасова Л.М., Шакина Н.А., Лубнина Т.В., Николаева А.И. Изменение метаболизма лимфоцитов крови у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями // Инфекция и иммунитет — 2020. — Т. 10, № 3. — С.515–523.

12. Куртасова Л.М., Зуков Р.А. Влияние интерферонотерапии на иммунофенотипический спектр и ферментативный профиль лимфоцитов периферической крови у больных раком почки // Медицинская иммунология — 2014. — Т. 16, № 3. — С. 281–288.

13. Куртасова Л.М., Шакина Н.А., Лубнина Т.В., Николаева А.И. Иммунологические показатели и энзиматическая активность лимфоцитов периферической крови у детей с гипертрофией глоточной миндалины // Вестник оториноларингологии. — 2017. — Т. 82, № 2. — С. 42–45.

14. Куртасова Л.М., Шмидт А.Р., Лубнина Т.В. Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови у детей раннего возраста с гипертрофией глоточной миндалины // Медицинская иммунология. — 2014. — Т. 16, № 4 — С.381–384.

15. Инжеваткин Е.В., Савченко А.А., Слепов Е.В., Хлебопрос Р.Г. Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов мышцей после введения 1х10<sup>4</sup> клеток асцитной карциномы Эрлиха // Сибирское медицинское обозрение. 2014. № 1 (85). С. 25–30

16. Куртасова Л.М., Зуков Р.А. Влияние рекомбинантного интерферона  $\alpha 2B$  на метаболические показатели лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови у больных диссеминированным раком почки // Экспериментальная и клиническая фармакология — 2017. — Т. 80, № 10. — С. 8–12.

Анжиганова Ю.В, Кадырова Д. Д., Зоидов Ф. Ф., Коновалов М. М.,  
Корепанов Н. И., Рябченко М. В.

## ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА С МЕТАСТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

Пациент Б., 49 лет, на момент осмотра отмечает жалобы на слабость, потливость, снижение массы тела на 15 кг в течении 8 месяцев, повышение температуры тела до 39,0 С, на примесь крови в моче после физической нагрузки или в конце рабочего дня. Пациент был дообследован:

Результаты мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ — рис. 1) внутривенное контрастное усиление ультравист 370–100,0 мл. Правая почка резко увеличена в размерах 25,0\*12,5 см, паренхима источена. неоднородной структуры, диффузно неоднородно накапливающая контрастное вещество.



Рис. 1. Мультиспиральная томография образования левой почки с опухолевым тромбом ПВ

На границе исследования в нижней доли правого легкого определяется округлое образование с четкими неровными контурами, диаметром до 1,16 см. (Рис. 2).

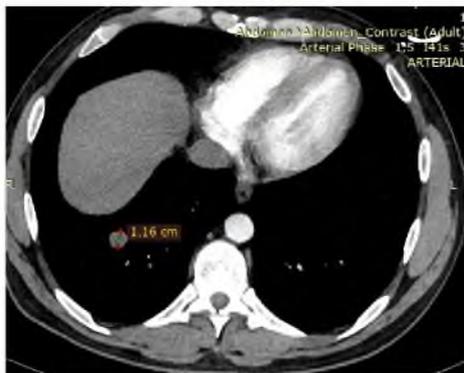


Рис. 2. Мультиспиральная томография легких

В клинический анализ крови у пациента отмечались снижение гемоглобина. Значение уровня гемоглобина (НВ) составило 85,0 г/л (N 130,0–165,0), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 64 мм\ч, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 968,0 ед/л. (N 135,0–225,0), мочевины 7,30 ммоль\л (N 2.50–8.32), креатинин 141,0 мкмоль/л. (N 71,0–115,0). Учитывая размер образования и жалобы, предъявляемые пациентом, решено проведение эндоскопического оперативного лечения. Описание операции: 18.10.2019 г. Эндоваскулярного окклюзия сосудов с помощью микроспиралей.

С учетом наличия образования больших размеров в правой почке с зоной распада. угрозой внутреннего кровотечения в 11.2020 г. выполнено хирургическое лечение в объеме циторедуктивная нефроретерэктомия справа с тромбэктомией. По результатам гистологического исследования Заключение; Светлоклеточный почечно-клеточный рак правой почки G3, с инвазией в капсулу, опухолевым тромбом в просвете почечной вены. В жировой клетчатке полнокроевые лимфоузлы не обнаружены. установлен диагноз: Рак правой почки 4 ст. (MTC в легкие № 1), после нефрэктомии справа от 11,2020. Стадия TNM: T3bN0M1G3.

Прогноз по По шкале MSKCC — промежуточный (табл. 1.)

Таблица 1

### Критерии оценки по шкале MSKCC

Оценка статуса активности по шкале Карновского	< 80%	
Время от момента постановки диагноза до начала системной терапии	< 12 месяцев	X
Уровень гемоглобина	< нижней границы нормы	X
Уровень лактатдегидрогеназы	В 1,5 раза выше нормы	
Уровень скорректированного кальция <sup>25</sup>	> 10 мг/дл (или 2,5 ммоль/л)	

Пациенту учитывая промежуточный прогноз заболевания было назначено таргетная терапия ингибиторы mTOR, сунитиниб по 50 мг ежедневно 4 недели с перерывом 2 недели, в течении 6 недель. На фоне применяемой терапии по данным компьютерной томографии легких от 06.2021 г. Заключение: В нижней доле правого легкого определяются два очаговых образования с четкими бугристыми контурами размерами 16мм и 32\*26мм (рис 3.).



Рис. 3. Мультиспиральная томография легких на фоне терапии Сунитинибом

Показатели лабораторных анализов крови и мочи в пределах референсных значений. Учитывая размер таргетного очага и появление нового метастаза отмечается прогрессирующее заболевание по критериям оценки солидных опухолей на фоне лекарственной терапии Recist 1.1. (табл. 2)

Таблица 2

### Таргетный очаг в соответствии с критериями Recist 1.1

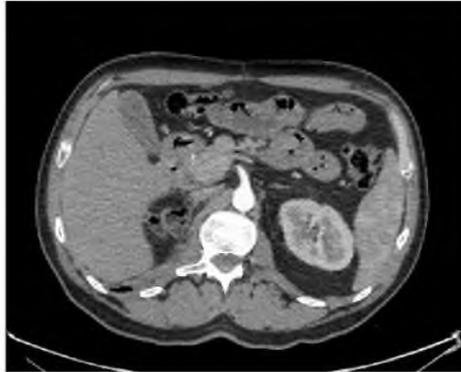
Дата	Размер очага ( мм)
Октябрь 2020	11
Март 2021	22
Июнь 2021	32

Учитывая прогрессирующее заболевание в виде увеличения размера таргетного очага и появление дополнительного очага в S10 правого легкого, при этом лабораторные анализы в рамках референсных значений (НВ 116.0 г\л., ЛДГ 480 Е\л., скорректированный кальций 2,34 ммоль\л.) Пациенту назначена комбинация таргетных препаратов (Ленватиниб 18 мг + Эверолимус 5 мг) с 06.2021 г.

Переносимость терапии удовлетворительная. Пациент на фоне терапии отмечает жалобы кожную сыпь — Grade 1 (СТСАЕ v4.0), учащение стула до 3–4 раза в сутки, до лечения — 1 р./сут. — Grade 1 (СТСАЕ v4.0). Корректируемое с помощью изменения диеты. Артериальная гипертензия до 150/105 мм рт ст. — Grade 2–3 (СТСАЕ v4.0). Назначена комбинированная гипотензивная терапия, пациент ведет дневник АД, АД стабилизировано. Нежелательные явления не требуют редукции дозы.

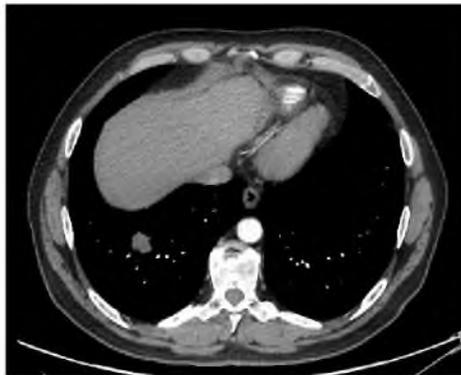
На фоне терапии пациенту проводятся обследования (МСКТ грудной клетки, МСКТ брюшной полости с контрастированием внутривенно, а также лабораторная диагностика.

Результаты мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ (рис. 4) внутривенное контрастное усиление ультравист 370–100,0 мл. от 12.2021 г.



**Рис 4. Мультиспиральная томография брюшной полости. Декабрь 2020**

Результаты мультиспиральной компьютерной томографии грудной клетки от 12,2021 (рис. 5) Легкие расправлены. Легочные поля обычной формы. В нижней доле правого легкого сохраняются два очаговых образования с четкими бугристыми контурами размерами 9х6мм (ранее 11\*10мм) и 27х25мм (ранее 31\*32мм).



**Рис. 5 Мультиспиральная грудной клетки. Декабрь 2020**

На фоне проводимой терапии (Табл. 3) отмечается уменьшение размера таргетного очага на фоне терапии. Лабораторные анализы в рамках референтных значений (НВ 131.0 г\л., ЛДГ 440 Е\л., скорректированный кальций 2,34 ммоль\л.)

## Размер таргентного очага на фоне терапии Эверолимус +Леватиниб

Дата	Размер очага (мм)
Июнь 2021	32
Декабрь 2021	27

Время наблюдение составило 14 месяцев. Соматический статус по Карновскому оценивается как 100%, пациент не нуждается в сопутствующей терапии.

**Выводы:** Системная терапия метастатического почечно-клеточного рака с применением комбинации Ленватиниб и Эверолимус на протяжении короткого промежутка времени — с июня по сентябрь 2021 г. — позволила достичь у пациента результата стабилизации опухолевого процесса, что согласуется с данными об эффективности Ленватиниба и Эверолимуса и скорости достижения эффекта, продемонстрированными в рамках регистрационного исследования. Нежелательные явления корректируемые, не требуют редукции дозы или отмены.

### Литература

1. Куртасова Л.М., Шкапова Е. А., Савченко А. А., Крьюжановский А. И., Зуков Р. А., Рачкова Н. В. Способ оценки чувствительности к интерферону у больных раком почки // Патент на изобретение RU 2293988 С2, 20.02.2007. Заявка № 2005100610/15 от 11.01.2005.
2. Валькова Т.В., Шкапова Е. А., Зуков Р. А. Сравнительная оценка показателей клеточного звена иммунной системы у больных раком почки и мочевого пузыря до и после хирургического лечения // Сибирский онкологический журнал. 2008. № S1. С. 23–24.
3. Герасименко М.Н., Зуков Р. А., Титова Н. М., Дыхно Ю. А., Модестов А. А., Попов Д. В. Антиоксидантная система и маркеры окислительного стресса при раке почки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 5. С. 39–43.
4. Зуков Р.А., Дыхно Ю. А., Шульмин А. В., Козлов В. В. Оценка медико-демографических потерь населения красноярского края от смертности,

обусловленной раком почки // *Сибирский онкологический журнал*. 2013. № 6. С. 20–25

5. Зуков Р.А., Дыхно Ю. А., Модестов А. А., Шкапова Е. А. Почечно-клеточный рак Новосибирск, 2015. — 244 с.

6. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // *Эффективная фармакотерапия*. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67

7. Куртасова Л.М., Зуков Р. А. Влияние рекомбинантного интерферона  $\alpha 2b$  на метаболические показатели лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови у больных диссеминированным раком почки // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017. Т. 80. № 10. С. 8–12.

8. Куртасова Л. М., Савченко А. А., Зуков Р. А., Толмачева Т. В. Ферментный спектр лимфоцитов периферической крови у больных почечно-клеточным раком до и после хирургического лечения // *Медицинская иммунология*. 2018. Т. 20. № 3. С. 391–400

9. Тимофеев И.В., Варламов И. С., Петкау В. В., Сафина С. З., Зуков Р. А., Мажбич М. С., Стаценко Г. Б., Варламов С. А., Зайцев И. В., Новикова О. Ю., Красный С. А., Нургалиев Н. С., Попова И. Л., Владимирова Л. Ю. Продолжительность жизни больных метастатическим почечно-клеточным раком в российской федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования RENSUR3 // *Злокачественные опухоли*. 2019. Т. 9. № 2. С. 45–52

10. Tsimafeyeu I., Borisov P., Zukov R. Exploratory endpoints in a faretes study of the efficacy of testosterone in metastatic renal cell carcinoma (MRCC) patients // *Journal of Clinical Oncology*. 2019. Т. 7\_suppl. С. 574.

11. Куртасова Л.М., Зуков Р. А., Савченко А. А., Шакина Н. А. Изменение показателей интерферонового статуса у больных местно-распространенным раком почки в динамике заболевания // *Российский иммунологический журнал*. 2019. Т. 13(22). № 4. С. 1372–1377

Беленюк В. Д., Гвоздев И. И., Шаврина Е. О., Лапешин П. В., Дыхно Ю. А., Халджанова З. Э.

## **ВЗАИМОСВЯЗИ ФЕНОТИПА И ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ**

*ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», г. Красноярск*

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

Рак почки (РП) составляет 3% от всех злокачественных заболеваний и 97% от всех опухолей почек (Шкапова Е. А. и др., 2004; Зуков Р. А. и др., 2021; Chowdhury N. et al., 2020; Pinto P. C. et al., 2021). Ведущая роль в лечении локализованного РП, безусловно, принадлежит хирургическому методу. Однако уже на момент постановки диагноза у значительной части больных выявляется диссеминированная форма РП, что определяет необходимость использования комбинированного лечения, включающего помимо хирургического метода, иммунотерапевтический.

Вопросам иммунопатогенеза онкологических заболеваний и РП, в частности, уделяется много внимания. Доказана ведущая роль различных субпопуляций Т-лимфоцитов (Кудрявцев И. В. и др., 2016). Многочисленные исследования последних лет посвящены механизмам инициации противоопухолевого иммунитета дендритными клетками (Куртасова Л. М. и др., 2002, 2006; Smirnova O. V. et al., 2011). В последние годы значительный интерес вызывают исследования роли нейтрофильных гранулоцитов в онкогенезе (Грицинская В. Л. и др., Крюкова Е. В. и др., 2000; Куртасова Л. М. и др., 2002; Савченко А. А. и др., 2014). С одной стороны, это связано, с тем, что нейтрофилы, являясь высокорепродуктивными клетками, реагируют практически на любые изменения внутренней среды организма, в том числе, и на опухолевый рост (Куртасова Л. М. и др., 2003; Прохоренков В. И. и др., 2000; Савченко А. А. и др., 2001). При этом

доказано цитотоксическое действие нейтрофильных гранулоцитов на раковые клетки (Савченко А. А. и др., 2010; Субботина Т. Н. и др., 2004). С другой стороны, появляются исследования, в которых представлена неоднозначная роль нейтрофилов в онкогенезе. Обнаружено, что на ранних стадиях развития опухоли нейтрофилы реализуют противоопухолевую стратегию. В тоже время, на поздних стадиях онкогенеза выявляется проопухолевая активность нейтрофилов, которая определяется, в частности, синтезом различных факторов, стимулирующих ангиогенез в опухоли и, соответственно, метастазирование, а также ингибирующих миграцию макрофагов и цитотоксических Т-лимфоцитов (Куртасова Л. М. и др., 2003; Смирнова О. В. и др., 2008).

Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов формируется механизмами фагоцитоза и внешнего киллинга и зависит от уровня экспрессии различных рецепторов (Куртасова Л. М. и др., 2003). Так, миграция клеток из кровеносного русла в опухоль определяется экспрессией адгезионных молекул (например, CD11b) (Савченко А. А. и др., 2017). Экспрессия рецепторов для Fc-фрагмента иммуноглобулинов на поверхности нейтрофилов формирует пул армированных фагоцитов, участвующих в процессе антителозависимой цитотоксичности (Куртасова Л. М. и др., 2009). Доказано, что хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов характеризует состояние «респираторного взрыва», который развивается при взаимодействии клеток с объектами фагоцитоза (Савченко А. А. и др., 2010, 2013). Обсуждается значение синтеза ряда активных форм кислорода (например, супероксид-радикала) в механизмах внешнего киллинга (Савченко А. А. и др., 2017). Однако зависимость между фенотипическими особенностями нейтрофилов и состоянием «респираторного взрыва» при различных онкологических заболеваниях до сих пор не исследовано.

Таким образом, целью исследования явилось изучение особенностей взаимосвязи между фенотипом и активностью «респираторного взрыва» нейтрофильных гранулоцитов у больных РП.

**Материалы и методы.** На базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А. И. Крыжановского» обследованы больные РП (T3N0M0, светлоклеточный тип) в возрасте 40–55 лет до хирургического лечения (n=73). Диагноз рака почки у всех больных верифицирован гистологически. В качестве

контрольной группы было обследовано 50 практически здоровых людей аналогичного возрастного диапазона.

Исследование фенотипа нейтрофильных гранулоцитов крови проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, USA), меченных FITC (fluorescein isothiocyanate), PE или RD1 (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-Texas Red-X), PC5 (phycoerythrin-cyanin 5) и PC7 (phycoerythrin-cyanin 7): CD11b, CD62L, CD16, CD23, CD64 и HLA-DR. По средней интенсивности флуоресценции (MFI—Mean Fluorescence Intensity) оценивались уровни экспрессии поверхностных рецепторов. Пробоподготовку осуществляли по стандартной методике (Кудрявцев И. В. и др., 2016). Лизис эритроцитов проводили по безотмывочной технологии с использованием реагента VersaLyse (Beckman Coulter, США). Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, USA). В каждой пробе анализировали не менее 50000 нейтрофилов.

Нейтрофильные гранулоциты выделяли из цельной гепаринизированной крови центрифугированием в двойном градиенте плотности фиколл-урографина:  $\rho=1,077$  г/см<sup>3</sup> — для отделения лимфоцитов,  $\rho=1,119$  г/см<sup>3</sup> — для выделения нейтрофилов. Реакционная смесь для хемилюминесцентной реакции состояла из 20 мкл донорской сыворотки АВ(IV)Rh(-), 50 мкл люцигенина или люминола (“Sigma”, США) в концентрации 10–5 М, 40 мкл опсонизированного зимозана (в случае определения индуцированной хемилюминесценции), 200 мкл взвеси нейтрофилов (2 млн./мл) и 240 мкл раствора Хэнкса (“ПанЭко”, Россия) для определения спонтанной хемилюминесценции или 200 мкл раствора Хэнкса — для индуцированной (Савченко А. А. и др., 2010, 2013). Выбор двух хемилюминесцентных индикаторов определяется необходимостью выделения в общем пуле активных форм кислорода (оценивается с помощью люминола) объема синтеза супероксид-радикала (определяется с помощью люцигенина) (Куртасова Л. М. и др., 2003, 2009). Оценку спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции осуществляли в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе “БЛМ3607” (ООО “МедБиоТех”, Красноярск). Определяли следующие характеристики хемилюминесцентной кривой: время выхода на максимум (Tmax), характеризующее скорость развития хемилюминесцентной реакции, максимальное значение ин-

тенсивности ( $I_{\max}$ ), отражающее максимальный уровень синтеза активных форм кислорода (АФК), а также площадь под кривой ( $S$ ) хемилюминесценции, характеризующую суммарный синтез АФК за 90 минут исследования (Куртасова Л. М., 2009; Савченко А. А. и др., 2017). Усиление хемилюминесценции, индуцированной зимозаном, оценивали отношением площади индуцированной хемилюминесценции к площади спонтанной и определяли как индекс активации (ИА).

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха в виде 1 и 3 квартилей ( $Q1$  и  $Q3$ ). Достоверность различий между показателями независимых выборок (сравнение с показателями контрольной группы) оценивали по непараметрическому  $U$ -критерию Манна-Уитни. Для исследования силы взаимосвязей показателей вычислялся коэффициент ранговой корреляции по Спирмену ( $r$ ). Статистический анализ осуществляли в пакете программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., 2007).

**Результаты и обсуждение.** В результате проведения цитометрического анализа обнаружено, что у больных РП в периферической крови снижается относительное содержание нейтрофильных гранулоцитов, экспрессирующих CD11b и CD62L. В 3,1 раза у больных РП снижается процентный уровень CD64+-нейтрофилов. На 2,9% при раке почки понижается относительное количество HLA-DR+-нейтрофилов. При этом относительное содержание HLA-DR+CD64+-клеток у больных РП понижается в 1,8 раза. Средняя интенсивность флуоресценции CD16 в нейтрофилах больных РП в 1,45 раза выше, чем у лиц контрольной группы. HLA-DR+-нейтрофилы при РП на 11,4% флуоресцируют выше контрольного уровня.

При исследовании особенностей хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных РП установлено, что время выхода на максимум спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции снижается на фоне онкологического процесса. У обследованных больных повышается максимум интенсивности и площадь под кривой спонтанной люцигенин-зависимой хемилю-

минесценции. При индукции «дыхательного взрыва» нейтрофильных гранулоцитов у больных РП также увеличивается площадь под кривой зимозан-индуцированной хемилюминесценции. Однако площадь под кривой индуцированной хемилюминесценции повышается менее выражено, чем площадь под кривой спонтанной хемилюминесценции, что приводит к снижению величины индекса активации люцигенин-зависимой хемилюминесценции.

У больных РП увеличивается время выхода на максимум при повышении максимума интенсивности и площади под кривой спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции. Также у обследованных больных наблюдается пропорциональное повышение максимума интенсивности и площади под кривой зимозан-индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции относительно контрольных значений, что приводит к отсутствию изменений величины индекса активации.

С помощью корреляционного анализа исследованы особенности взаимосвязи между фенотипическим состоянием нейтрофильных гранулоцитов и активностью «респираторного взрыва». Обнаружено, что у лиц контрольной группы средняя интенсивность флуоресценции CD11b (MFICD11b) отрицательно взаимосвязана с временем выхода на максимум зимозан-индуцированной люминол-зависимой ( $r = -0,52$ ,  $p = 0,017$ ), спонтанной и индуцированной люцигенин-зависимой (соответственно,  $r = -0,72$ ,  $p < 0,001$  и  $r = -0,55$ ,  $p = 0,010$ ) хемилюминесценции. Относительное количество CD62L<sup>+</sup>-нейтрофилов только положительно коррелирует с максимумом интенсивности спонтанной и индуцированной (соответственно,  $r = 0,58$ ,  $p = 0,003$  и  $r = 0,47$ ,  $p = 0,022$ ) и площадью спонтанной ( $r = 0,59$ ,  $p = 0,003$ ) люцигенин-зависимой хемилюминесценции. MFICD62L также положительно коррелирует с площадью под кривой зимозан-индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,033$ ). Процентное содержание CD64<sup>+</sup>-нейтрофилов в крови у здоровых людей отрицательно коррелирует с временем выхода на максимум индуцированной люцигенин-зависимой ( $r = -0,45$ ,  $p = 0,004$ ) и спонтанной и индуцированной люминол-зависимой (соответственно,  $r = -0,51$ ,  $p < 0,001$  и  $r = -0,50$ ,  $p = 0,001$ ) хемилюминесценции. В то же время, со всеми остальными исследуемыми показателями «респираторного взрыва» относительное количество CD64<sup>+</sup>-нейтрофилов взаимосвязано положительно ( $r$  в диапазоне от 0,33 до 0,50). MFICD64 также

положительно коррелирует с индексом активации люцигенин-зависимой хемилюминесценции ( $r=0,39$ ,  $p=0,015$ ). Относительный уровень HLA-DR+-нейтрофилов в крови у здоровых людей положительно взаимосвязан с временем выхода на максимум зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции и отрицательно со следующими параметрами «респираторного взрыва»: с максимумами спонтанной ( $r= -0,41$ ,  $p=0,045$ ) и индуцированной ( $r= -0,49$ ,  $p=0,014$ ) люцигенин-зависимой хемилюминесценции, с площадью под кривой индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции ( $r= -0,41$ ,  $p=0,045$ ), с максимумами спонтанной ( $r= -0,51$ ,  $p=0,010$ ) и индуцированной ( $r= -0,50$ ,  $p=0,013$ ) люминол-зависимой хемилюминесценции, с площадью под кривой спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции ( $r= -0,41$ ,  $p=0,046$ ).

У больных РП значительно снижается количество корреляционных связей между фенотипическими параметрами нейтрофилов и показателями «респираторного взрыва». Обнаружено, что MFICD62L нейтрофилов крови у больных раком положительно взаимосвязан с максимумом интенсивности ( $r=0,26$ ,  $p=0,039$ ) и площадью под кривой ( $r=0,28$ ,  $p=0,027$ ) спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции, но отрицательно с индексом активации при данном индикаторе ( $r= -0,27$ ,  $p=0,032$ ). У больных MFICD64 положительно коррелирует с временем выхода на максимум спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции ( $r=0,28$ ,  $p=0,046$ ).

Также как и у лиц контрольной группы, у больных РП выявляются корреляционные взаимосвязи относительного количества HLA-DR+-нейтрофилов с показателями «респираторного взрыва»: с максимумом интенсивности ( $r= -0,32$ ,  $p=0,016$ ) и площадью под кривой ( $r= -0,31$ ,  $p=0,019$ ) индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции, с максимумом интенсивности (соответственно,  $r= -0,31$ ,  $p=0,019$  и  $r= -0,27$ ,  $p=0,045$ ) и площадью (соответственно,  $r= -0,31$ ,  $p=0,018$  и  $r= -0,28$ ,  $p=0,039$ ) под кривой спонтанной и зимозан-индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции.

Анализ фенотипа нейтрофильных гранулоцитов у больных РП позволяет отметить следующее. В периферической крови при данном онкологическом заболевании снижается количество нейтрофилов, экспрессирующих адгезионные молекулы — CD11b и CD62L. CD11b является субъединицей интегрина CR3, относящегося к под-

семейству  $\beta 2$ -интегринов и опосредующего хемотаксис, адгезию и трансмиграцию клеток. CD62L является мембранным гликопротеином, принадлежащий к семейству L-селектинов, который экспрессируется на широком спектре клеток иммунной системы. Рецептор обеспечивает слабые межклеточные взаимодействия, благодаря которым движение клеток вдоль сосудистой стенки замедляется и происходит их миграция из сосудистого русла.

Также при РП наблюдается снижение содержания нейтрофилов с фенотипом CD64+, HLA-DR+ и HLA-DR+CD64+. CD64 (Fc $\gamma$ RI) — является высокоаффинным рецептором к Fc-фрагментам иммуноглобулинов G. Это единственный тип Fc $\gamma$ -рецепторов, который связывает свободные антитела. Фагоцитирующие клетки при экспрессии данного рецептора могут удерживать на своей поверхности большое число молекул антител одной специфичности, что обеспечивает специфическое распознавание патогена клетками. Такой механизм реализуется и по отношению к опухолевым клеткам. Причем, генерацию армированных фагоцитов предлагается использовать как метод иммунотерапии рака. HLA-DR-рецептор является продуктом главного комплекса гистосовместимости II класса, принимает участие в презентации антигенов.

Необходимо отметить, что у больных РП выявляется не только изменение количества нейтрофильных гранулоцитов, экспрессирующих адгезионные и функциональные рецепторы, но и уровень экспрессии некоторых поверхностных молекул. Так, при РП снижается уровень MFICD16 (уровень экспрессии CD16). Гликопротеин CD16 является низкоаффинным рецептором для IgG (Fc $\gamma$ RIIIb), с помощью которого также осуществляется механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности. Кроме того, при снижении количества нейтрофилов у больных РП с фенотипом HLA-DR+ и HLA-DR+CD64+, уровень экспрессии HLA-DR повышается.

Снижение количества нейтрофильных гранулоцитов, экспрессирующих адгезионные и функциональные молекулы, может быть связано с миграцией клеток в опухоль. Доказано, что нейтрофилы с высоким уровнем экспрессии CD16 менее способны к фагоцитозу и киллингу, тогда как высокий уровень экспрессии HLA-DR-рецептора характерен для незрелых клеток (Куртасова Л. М., 2009; Савченко А. А. и др., 2017).

Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов также реализуется механизмами фагоцитоза и киллинга (Куртасо-

ва Л. М., 2009; Савченко А. А. и др., 2017). Активность «респираторного взрыва» определяется уровнями синтеза первичных и вторичных АФК и опосредует процессы фагоцитоза и киллинга. Состояние «респираторного взрыва» в нейтрофильных гранулоцитах у больных РП мы исследовали с помощью двух хемилюминесцентных индикаторов: люцигенина и люминола. Люцигенин окисляется и люминесцирует только под влиянием супероксид-радикала, который определяется как первичная активная форма кислорода и синтезируется в системе НАДФН-оксидазы. Люцигенин не проходит через мембрану клеток и связывается с супероксид-радикалом только во вне клеточном пространстве. Соответственно, исследование люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов позволяет охарактеризовать состояние активности НАДФН-оксидазы и уровень выделения супероксид-радикала для реализации механизма внешнего киллинга у больных РП. Обнаружено, что при РП значительно повышается уровень синтеза супероксид-радикала нейтрофилами, находящимися в состоянии относительного покоя (спонтанная люцигенин-зависимая хемилюминесценция). При этом также снижается время выхода на максимум спонтанной хемилюминесценции. Время выхода на максимум характеризует скорость развития «респираторного взрыва» в случае регуляторного или антигенного воздействия на клетку (Куртасова Л. М., 2009; Савченко А. А. и др., 2017). Снижение времени выхода на максимум спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции при РП характеризует высокую чувствительность нейтрофилов к регуляторному воздействию. При дополнительной индукции «респираторного взрыва» с помощью опсонизированного зимозана выявляется только менее выраженное повышение площади под кривой индуцированной хемилюминесценции, что приводит к снижению величины индекса активации, характеризующего уровень метаболических резервов для синтеза соответствующих АФК.

Цитотоксическая активность нейтрофильных гранулоцитов определяется уровнем продукции как первичных, так и вторичных АФК (гидроксильный радикал, перекись водорода и др.). В формировании пула вторичных форм кислорода в нейтрофильных гранулоцитах принимают участие такие ферменты, как супероксиддисмутаза, каталаза, миелопероксидаза и др. (Куртасова Л. М. и др., 2003, 2009). Люминол способен вступать в хемилюминесцентную реакцию и с первичными, и с вторичными АФК, причем как во вне

клеточном пространстве, так и проникать во внутрь клеток и вступать в реакцию в фаголизосомах. При РП наблюдается пропорциональное повышение уровня спонтанного и индуцированного синтеза вторичных АФК, что приводит к сохранению величины индекса активации люминол-зависимой хемилюминесценции в контрольном диапазоне. Необходимо отметить, что гипохлорная кислота, синтезируемая миелопероксидазой и являющаяся одной из вторичных АФК, принимает ведущее участие в лизисе опухолевых клеток (Савченко А. А. и др., 2010, 2013).

С помощью корреляционного анализа нами проанализирована зависимость интенсивности «респираторного взрыва» от фенотипа нейтрофильных гранулоцитов у здоровых лиц и больных РП. Установлено, что у лиц контрольной группы интенсивность «респираторного взрыва» нейтрофилов положительно взаимосвязана с уровнем содержания клеток, экспрессирующих адгезионные рецепторы и CD64, Так, в клетках, экспрессирующих CD11b, снижается только время выхода на максимум люцигенин- и люминол-зависимой хемилюминесценции, что характеризует повышение скорости развития «респираторного взрыва» за счет синтеза как первичных, так и вторичных АФК. Синтез первичных АФК находится в прямой зависимости с количеством CD62L<sup>+</sup>-нейтрофилов. Содержание CD64<sup>+</sup>-клеток положительно взаимосвязано с уровнем синтеза и первичных, и вторичных АФК, что также проявляется в ускорении скорости развития «респираторного взрыва». В то же время, количество HLA-DR<sup>+</sup>-нейтрофилов у здоровых людей отрицательно взаимосвязано с уровнем интенсивности «респираторного взрыва». Причем данный комплекс взаимосвязей является единственным, совпадающим у лиц контрольной группы и больных РП. В отличие от группы здоровых людей при РП выявляются положительные взаимосвязи между уровнем экспрессии CD62L и синтезом супероксид-радикала нейтрофилами, находящимися в состоянии относительного покоя. Также у больных РП обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем экспрессии CD64-молекулы и величиной индекса активации люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов, что отражает зависимость между экспрессией функционального маркера и активностью НАДФН-оксидазы. В немногочисленных исследованиях представлены особенности синтеза АФК нейтрофилами в зависимости от экспрессии ряда антигенов.

Таким образом, у больных РП обнаружены изменения во взаимосвязях между показателями «респираторного взрыва» и фенотипом нейтрофилов. При РП наблюдается полная потеря взаимосвязей показателей синтеза первичных и вторичных АФК с количеством CD11b<sup>+</sup>-, CD62L<sup>+</sup>- и CD64<sup>+</sup>-нейтрофилов, но, как и у лиц контрольной группы, корреляционные связи выявляются с уровнем содержания HLA-DR<sup>+</sup>-клеток. Только у больных РП выявляется взаимосвязь уровня синтеза супероксид-радикала нейтрофилами, находящимися в состоянии относительного покоя, и экспрессией CD62L. При антигенной индукции «респираторного взрыва» данные взаимосвязи исчезают. Взаимосвязи синтеза первичных и вторичных АФК с количеством CD11b<sup>+</sup>-, CD62L<sup>+</sup>- и CD64<sup>+</sup>-нейтрофилов, выявляемые у здоровых людей, характеризуют положительную зависимость между показателями «респираторного взрыва» и функциональной активацией клеток, которая выражается в экспрессии адгезионных и функциональных рецепторов. Можно предположить, что нарушение взаимосвязи между показателями «респираторного взрыва» и фенотипом нейтрофилов у больных РП определяется различными факторами. Во-первых, при РП меняется фенотип нейтрофилов крови (снижается содержание CD11b<sup>+</sup>-, CD62L<sup>+</sup>-, CD64<sup>+</sup>-, HLA-DR<sup>+</sup>- и HLA-DR<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>-нейтрофилов, повышается уровень экспрессии CD16- и HLA-DR-рецепторов), что, возможно, связано с миграцией клеток в опухоль. Во-вторых, у больных РП наблюдается увеличение интенсивности «респираторного взрыва» в нейтрофилах за счет повышения уровня синтеза первичных и вторичных АФК, что может быть связано с действием различных опухолевых факторов (антигенов, регуляторных молекул). Выявленные особенности взаимосвязей между фенотипом и «респираторным взрывом» нейтрофилов характеризует особенности иммунопатогенеза рака почки и может быть использовано при разработке иммунотерапевтических методов, направленных на стимуляцию противоопухолевой активности фагоцитирующих клеток.

### *Литература*

1. Валькова Т.В., Шкапова Е. А., Зуков Р. А. Сравнительная оценка показателей клеточного звена иммунной системы у больных раком

почки и мочевого пузыря до и после хирургического лечения // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 51. С. 23–24.

2. Грицинская В. Л., Гордиец А. В., Галактионова М. Ю., Савченко А. А., Манчук В. Т., Кадричева С. Г. Клинико-метаболические показатели детей в период адаптации к школе // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.–2001.–№ 5. – С. 57–59.

3. Зуков Р. А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67

4. Инжеваткин Е. В., Неговорова В. А., Савченко А. А., Слепов В. А., Слепов Е. В., Суховольский В. Г., Хлебопрос Р. Г. Пороговые эффекты в управлении популяционной динамикой раковых клеток в организме // Проблемы управления. 2008. № 5. С. 73–80

5. Инжеваткин Е. В., Савченко А. А., Слепов Е. В., Хлебопрос Р. Г. Активность НАД (Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов мышцей после введения 1х10<sup>4</sup> клеток асцитной карциномы Эрлиха // Сибирское медицинское обозрение. 2014. № 1 (85). С. 25–30

6. Крюкова Е. В., Савченко А. А., Манчук В. Т., Осокина И. В. Особенности иммунитета у детей и подростков с разной продолжительностью сахарного диабета типа 1 // Проблемы эндокринологии.–2000. – Т. 46, № 3. – С. 7–10.

7. Кудрявцев И. В., Борисов А. Г., Кробинец И. И., Савченко А. А., Серебрякова М. К., Тотолян А. А. Хемокиновые рецепторы на Т-хелперах различного уровня дифференцировки: основные субпопуляции // Медицинская иммунология.–2016. – Т. 18, № 3. – С. 239–250.

8. Куртасова Л. М., Манчук В. Т., Савченко А. А. Основы метаболической иммунореабилитации детей с атопическим дерматитом. – Красноярск: Издательство КрасГМА, 2002.– 153 с.

9. Куртасова Л. М., Савченко А. А., Манчук В. Т. Метаболические аспекты иммунореабилитации детей с атопическими заболеваниями. – Новосибирск, 2006.–222 с.

10. Куртасова Л. М., Савченко А. А., Рузаева Л. А., Шмидт А. Р. Особенности метаболизма иммунокомпетентных клеток у детей с рецидивирующей герпетической инфекцией // Вопросы вирусологии.–2002.–№ 3. – С. 45–48.

11. Куртасова Л.М., Савченко А. А., Шкапова Е. А. Клинические аспекты функциональных нарушений нейтрофильных гранулоцитов при онкопатологии. – Новосибирск, 2009.–183 с.
12. Куртасова Л.М., Савченко А. А., Шмидт А. Р. Мониторинг течения аллергического воспаления у больных atopической бронхиальной астмой // Пульмонология.–2003.–№ 5. – С. 47–52.
13. Куртасова Л.М., Савченко А. А., Шмидт А. Р. Структурно-метаболические особенности иммунокомпетентных клеток у детей раннего возраста с atopической бронхиальной астмой // Аллергология.–2003.–№ 4. – С. 17–21.
14. Куртасова Л.М., Савченко А. А., Шмидт А. Р., Чесноков А. Б., Ольховский И. А. Оценка метаболического состояния и функциональной активности иммунокомпетентных клеток у детей с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией // Клиническая лабораторная диагностика.–2003.–№ 2. – С. 16–18.
15. Куртасова Л.М., Шкапова Е. А., Савченко А. А., Крыжановский А. И., Зуков Р. А., Рачкова Н. В. Способ оценки чувствительности к интерферону у больных раком почки // Патент на изобретение RU 2293988 С2, 20.02.2007 Заявка № 2005100610/15 от 11.01.2005
16. Прохоренков В.И., Куртасова Л. М., Савченко А. А., Чесноков А. Б., Шмидт А. Р. Некоторые особенности иммунного статуса и метаболического состояния иммунокомпетентных клеток у детей с atopическим дерматитом // Вестник дерматологии и венерологии.–2000.–№ 3. – С. 20–22.
17. Савченко А.А., Здзитовецкий Д. Э., Борисов А. Г., Лузан Н. А. Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов и уровни концентрации цитокинов у больных распространенным гнойным перитонитом // Цитокины и воспаление.–2013. – Т. 12, № 1–2. – С. 115–119.
18. Савченко А.А., Здзитовецкий Д. Э., Борисов А. Г., Лузан Н. А. Хемилюминесцентная и энзиматическая активность нейтрофильных гранулоцитов у больных распространенным гнойным перитонитом в зависимости от исхода заболевания // Вестник РАМН.–2014.–№ 5–6. – С. 23–28.
19. Савченко А.А., Кудрявцев И. В., Борисов А. Г. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний // Инфекция и иммунитет.–2017. – Т. 7, № 4. – С. 327–340.

20. Савченко А.А., Смирнова С.В. Особенности уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у больных истинной аллергией и псевдоаллергией // Вестник новых медицинских технологий.–2001.–№ 2. – С. 64–67.
21. Савченко А.А., Смирнова С.В., Борисов А.Г. Содержание АТФ и активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах при иммунодефицит-ассоциированных заболеваниях у пришлых жителей Эвенкии // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.–2010. – Т. 30, № 3. – С. 33–38.
22. Савченко А.А., Смирнова С.В., Коленчукова О.А. Особенности люминол- и люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов у больных хроническим риносинуситом // Медицинская иммунология.–2010. – Т. 12, № 4–5. – С. 437–440.
23. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Савченко А.А. Состояние иммунного статуса и активность ферментов в лимфоцитах крови у больных на разных стадиях острого лимфобластного лейкоза // Медицинская иммунология.–2008. – Т. 10, № 6. – С. 543–550.
24. Субботина Т.Н., Титова Н.М., Савченко А.А., Панфилова В.Н., Петрова М.Н. Перекисное окисление липидов и проницаемость мембран эритроцитов у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1 // Клиническая лабораторная диагностика.–2004.–№ 5. – С. 20–35.
25. Тимофеев И.В., Варламов И.С., Петкау В.В., Сафина С.З., Зуков Р.А., Мажбич М.С., Стаценко Г.Б., Варламов С.А., Зайцев И.В., Новикова О.Ю., Красный С.А., Нургалиев Н.С., Попова И.Л., Владимирова Л.Ю. Продолжительность жизни больных метастатическим почечно-клеточным раком в российской федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования RENSUR3 // Злокачественные опухоли. 2019. Т. 9. № 2. С. 45–52
26. Фоменко Е.Ю., Слепов Е.В., Инжеваткин Е.В., Савченко А.А. Биolumинесцентный метод определения концентраций метаболитических субстратов и кофакторов в лимфоцитах // Биомедицинская химия. 2006. Т. 52. № 5. С. 507–510
27. Шкапова Е.А., Куртасова Л.М., Савченко А.А., Зуков Р.А., Крылов Г.Н. Сравнительный анализ функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов крови больных почечноклеточным раком до и после оперативного лечения // Клиническая лабораторная диагностика.–2004.–№ 1. – С. 39–41.

28. Smirnova O.V, Manchouk V T., Savchenko A. A. *Immune status & enzymes activity in blood lymphocytes in adult patients at different stages of acute lymphoblastic leukemia // Indian Journal of Medical Research.*–2011. – Vol. 133. – P. 280–286.
29. Chowdhury N., Drake C. G. *Kidney Cancer: An Overview of Current Therapeutic Approaches // Urol Clin North Am.*–2020. – Vol. 47, no. 4. – P 419–431.
30. Pinto PC., Rönnau C., Burchardt M., Wolff I. *Kidney Cancer and Chronic Kidney Disease: Too Close for Comfort // Biomedicines.*–2021. – Vol. 9, no. 12. – P. 1761.

Беленюк В. Д., Гвоздев И. И., Шаврина Е. О., Лапешин П. В., Дыхно Ю. А., Халджанова З. Э.

## **СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И АКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ РАКА ЛЕГКОГО**

*ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», г. Красноярск*

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

Ежегодно в России заболевают раком легкого свыше 63000 человек, в том числе свыше 53000 мужчин. Более 20000, или 34,2%, выявляются в IV стадии заболевания, а погибает от рака легкого свыше 60000 человек, что составляет более 20% от всех умерших от злокачественных новообразований. В структуре онкологической заболеваемости мужчин России рак легкого занимает 1-е место и составляет 25%, доля рака легкого среди женского населения — 4,3% (Харатегзов Д. А. и др., 2022).

Причины возникновения рака легкого, как и причины возникновения рака вообще, остаются до настоящего времени пока неясными. Исследования последних лет показывают значимость различного рода факторов в возникновении ракового процесса. По современным представлениям, появление злокачественного процесса, в том числе и рака легкого, неразрывно связано с нарушениями в системе иммунологической защиты (Грицинская В. Л. и др., 2001; Кудрявцев И. В. и др., 2016; Smirnova O. V. et al., 2011). Между тем доказано, что уровень иммунореактивности определяется не только морфологическим составом иммунокомпетентных клеток и концентрацией иммуноглобулинов в сыворотке крови, но и уровнем метаболических процессов в иммунокомпетентных клетках, которые в значительной степени определяют функциональную

активность иммуноцитов (Крюкова Е. В. и др., 2000; Куртасова Л. М. и др., 2002, 2006; Савченко А. А. и др., 2014; Субботина Т. Н. и др., 2004; Шкапова Е. А. и др., 2004).

Целью исследования явилось изучение особенностей иммунного статуса и активности метаболических ферментов лимфоцитов крови в зависимости от стадии рака легкого.

В качестве показателей внутриклеточного метаболизма выбраны НАД(Ф)-зависимые дегидрогеназы в связи с тем, что, во-первых, основными переносчиками электронов в клетках являются пиридиновые нуклеотиды, а отсюда — активное участие оксидоредуктаз в биоэнергетических процессах; во-вторых, НАД(Ф)-зависимые дегидрогеназы, участвуя в направленной координации сопряженных метаболических потоков, в значительной степени обуславливают адаптивные изменения клеточного обмена веществ (Куртасова Л. М. и др., 2002, 2003; Прохоренков В. И. и др., 2000; Савченко А. А., Смирнова С. В., 2001).

**Материалы и методы.** На базе торакального отделения КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А. И. Крыжановского» обследовано 96 больных мужского пола с раком легкого в возрасте 30–55 лет. У 9 больных раком легкого диагностирована I стадия, у 31 — II стадия, у 32 — III стадия, у 24 — IV стадия заболевания. Кровь для исследования забирали при поступлении больных в стационар. В качестве контроля обследовано 108 здоровых мужчин аналогичного возраста.

Выделение общей фракции лимфоцитов осуществляли по общепринятому методу в градиенте плотности фиколл-верографина с последующей очисткой от прилипающих клеток. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD16, HLA-DR и CD72. Для дополнительной характеристики Т-клеточного звена иммунной системы вычисляли иммунорегуляторный (CD4+/CD8+) и индекс активации Т-лимфоцитов (HLA-DR+/CD72+). Концентрацию иммуноглобулинов класса А, М, G определяли методом иммунодиффузии по Манчини.

Определение активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови легкого проводили биолюминесцентным методом (Куртасова Л. М. и др., 2003; Савченко А. А. и др., 2010). Данным методом определялась активность следующих фермен-

тов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (НАД-ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (НАД-МДГ и НАДН-МДГ), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФ-ГДГ и НАДФН-ГДГ), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАД-ГДГ и НАДН-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАД-ИЦДГ и НАДФ-ИЦДГ) и глутатионредуктазы (ГР). Активность дегидрогеназ выражали в ферментативных единицах (1 Е=1 мкмоль/мин) на 104 клеток.

Для всех полученных данных определяли среднее арифметическое значение ( $M$ ) и ошибку средней арифметической ( $m$ ). Проверку гипотезы о статистической достоверности величин исследуемых показателей несвязанных выборок проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ SPSS 8.0.

**Результаты и обсуждение.** Обнаружено, что только у больных на III стадии рака легкого повышено содержание лейкоцитов в крови. Последовательно со стадией рака изменяется относительное количество общих лимфоцитов. Так, у больных на II стадии рака легкого содержание лимфоидных клеток значительно снижено. Дальнейшее снижение уровня данных клеток крови выявляется у больных с III стадией рака, тогда как у больных с IV стадией выявляется статистически достоверное понижение содержания лимфоцитов только относительно контрольных показателей. Независимо от стадии рака легкого в периферической крови больных выявляется снижение процентного содержания CD4+-клеток и повышение уровня HLA-DR+-лимфоцитов. В периферической крови больных со II, III и IV стадией рака легкого снижается относительное количество CD3+-лимфоцитов и повышается содержание CD72+-клеток. Кроме того, у данных больных также выявляется снижение величин иммунорегуляторного индекса и индекса активации Т-лимфоцитов. Только у больных с I, III и IV стадией рака легкого повышается относительный уровень CD16+-лимфоцитов.

При исследовании состояния гуморального иммунитета обнаружено, что независимо от стадии рака легкого повышается сывороточная концентрация Ig A и снижается содержания Ig G. Только у больных со II и III стадией рака повышена концентрация Ig M в сыворотке крови.

Анализ показателей иммунного статуса позволил установить значительные изменения в системе иммунитета уже у больных на I стадии рака легкого. Иммунный статус у больных данной группы характеризуется снижением концентрации хелперной фракции Т-лимфоцитов при повышении содержания NK-клеток и лимфоцитов с фенотипом HLA-DR+. Необходимо отметить, что HLA-DR-рецептор экспрессируется как на В-лимфоцитах, так и на активированных Т-лимфоцитах (Куртасова Л. М. и др., 2003; Смирнова О. В. и др., 2008). Так как количество В-лимфоцитов в периферической крови больных на I стадии рака не изменяется, можно предположить, что повышенное содержание HLA-DR+-клеток определяется активированными Т-лимфоцитами, но при отсутствии увеличения величины индекса активации Т-лимфоцитов.

Иммунный статус у больных на II, III и IV стадиях рака легкого характеризуется снижением концентрации общих лимфоцитов, Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов-хелперов с понижением величины иммунорегуляторного индекса, при повышении содержания В-лимфоцитов и клеток, экспрессирующих рецептор HLA-DR. Особенностью клеточного иммунитета у больных раком легкого III и IV стадии является повышение концентрации NK-клеток. Однако, у больных на III стадии рака изменение концентраций В-лимфоцитов и HLA-DR+-клеток сопровождается снижением величины индекса активации Т-лимфоцитов, что отражает понижение содержания активированных Т-лимфоцитов. Состояние гуморального иммунитета на всех стадиях рака легкого характеризуется дисбалансом концентраций Ig A и Ig G, с увеличением содержания сывороточного Ig M у больных раком II и III стадий.

При исследовании уровней активности метаболических ферментов в лимфоцитах крови у больных в зависимости от стадии рака легкого обнаружено, что у больных на II стадии рака активность Г6ФДГ значительно ниже контрольного диапазона, тогда как на III стадии уровень фермента превышает контрольные значения. Только в лимфоцитах крови у больных раком легкого III и IV стадии повышается активность НАДФМДГ и снижается уровень НАДН-МДГ. При всех стадиях рака в лимфоцитах крови снижается активность НАДФ-ИЦДГ и повышается уровень ГР. Установлено, что активность НАД-ГДГ в лимфоцитах крови у больных на I стадии снижается, тогда как у больных со II и III стадией рака легкого — повышается. Кроме того обнаружено, что если активность НАДН-ГДГ статисти-

чески достоверно снижается только у больных раком легкого III и IV стадии (соответственно,  $0,01 \pm 0,001$  мкЕ и  $11,83 \pm 3,99$  мкЕ,  $P < 0,001$ , по сравнению с контролем:  $55,39 \pm 7,04$  мкЕ), то активность НАДФН-ГДГ достоверно повышена на всех стадиях рака легкого. Уровни активности НАД-ЛДГ, НАДН-ЛДГ, НАД-МДГ, НАДФ-ГДГ и НАД-ИЦДГ в лимфоцитах крови у больных раком легкого соответствует диапазону нормы.

Исследуемые ферменты находятся на разных метаболических путях иммунокомпетентных клеток, где занимают ключевые позиции. Следовательно, их анализ позволяет не только оценить уровни активности отдельных ферментов, но и определить интенсивность метаболических путей или циклов, а также реактивность метаболических процессов в целом. Так, Г6ФДГ является ключевым и инициализирующим ферментом пентозофосфатного цикла, основные продукты которого (рибозо-5-фосфат и НАДФН) определяют широкий ряд реакций макромолекулярного синтеза (Куртасова Л. М. и др., 2003; Савченко А. А. и др., 2010). Другим исследуемым ферментом, характеризующим анаболические процессы, является НАДФМДГ — ключевой фермент липидного анаболизма. Активность данного фермента в лимфоцитах крови у больных раком легкого III и IV стадии повышена, что позволяет предположить увеличение интенсивности реакций синтеза липидов. Необходимо отметить, что уровни активности НАДН-ГДГ и НАДФН-ГДГ, также характеризуют отток интермедиатов цикла трикарбоновых кислот на реакции аминокислотного обмена (Крюкова Е. В. и др., 2000; Куртасова Л. М. и др., 2002; Прохоренков В. И. и др., 2000). При этом, повышение активности НАДФН-ГДГ в лимфоцитах крови больных раком при пониженном уровне НАДН-ГДГ у больных раком III и IV стадии отражает активацию НАДФН-зависимых реакций в системе митохондриального компартмента, но при ингибировании НАДН-зависимых реакций. Причем, ингибирование НАДН-МДГ в лимфоцитах крови у больных раком легкого III и IV стадии также подтверждает недостаточность НАДН-зависимых процессов, что в целом может привести к снижению интенсивности аэробного дыхания.

Недостаточность метаболических реакций митохондриального компартмента в лимфоцитах крови у больных раком легкого подтверждается снижением активности НАДФ-ИЦДГ, осуществляющей вспомогательную дегидрогеназную реакцию, активность которой направлена на повышение интенсивности субстратного потока по

циклу трикарбоновых кислот (Грицинская В. Л. и др., 2001; Куртасова Л. М. и др., 2002, 2006; Савченко А. А., Смирнова С. В., 2001). По-видимому, повышение активности НАД-ГДГ в лимфоцитах у больных раком II и III стадии и направлена на активацию субстратного потока цикла трикарбоновых кислот.

Известно, что при развитии рака повышается интенсивность перекисных процессов (Субботина Т. Н. и др., 2004). По-видимому, повышение активности ГР у больных раком легкого, практически не зависящее от стадии заболевания, отражает компенсаторную активацию глутатион-зависимой антиоксидантной системы, направленную на ингибирование перекисных процессов.

Таким образом, исследованы особенности иммунного статуса и активность метаболических ферментов лимфоцитов крови у больных раком легкого в зависимости от стадии заболевания. Установлено, что уже у больных раком I стадии выявляется нарушения в системе клеточного и гуморального иммунитета, которые уже на II и последующих стадиях заболевания развиваются в Т-зависимое иммунодефицитное состояние с сохранением изменений уровней концентрации Ig A и Ig G в сыворотке крови. При исследовании особенностей метаболического статуса иммунокомпетентных клеток установлено, что у больных раком легкого I стадии метаболизм лимфоцитов характеризуется снижением ряда ферментативных реакций митохондриального компартмента, активацией ГР и НАДФН-зависимого оттока интермедиатов на реакции аминокислотного обмена. На II и III стадиях рака выявляются наиболее выраженные нарушения со стороны ферментативных реакций, характеризующих пластический обмен и определяющих аэробные реакции. В то же время, у больных раком IV стадии в лимфоцитах крови при активации ключевой реакции липидного анаболизма выявляются наименьшая активность НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы, при сохранении повышенного уровня ГР и нарушений в митохондриальном компартменте. Выявленные особенности иммунного статуса и метаболизма иммунокомпетентных клеток в зависимости от стадии рака легкого необходимо учитывать при разработке методов иммунометаболической терапии.

## *Литература*

1. Грицинская В.Л., Гордиец А. В., Галактионова М. Ю., Савченко А. А., Манчук В. Т., Кадричева С. Г. Клинико-метаболические показатели детей в период адаптации к школе // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.*–2001.–№ 5. – С. 57–59.
2. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // *Эффективная фармакотерапия.* 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67
3. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Слепов Е. В., Наркевич А. Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2017. Т. 25. № 6. С. 332–335
4. Крюкова Е.В., Савченко А. А., Манчук В. Т., Осокина И. В. Особенности иммунитета у детей и подростков с разной продолжительностью сахарного диабета типа 1 // *Проблемы эндокринологии.*–2000. – Т. 46, № 3. – С. 7–10.
5. Кудрявцев И.В., Борисов А. Г., Крбинец И. И., Савченко А. А., Серебрякова М. К., Тоголян А. А. Хемокиновые рецепторы на Т-хелперах различного уровня дифференцировки: основные субпопуляции // *Медицинская иммунология.*–2016. – Т. 18, № 3. – С. 239–250.
6. Куртасова Л.М., Манчук В.Т., Савченко А.А. Основы метаболической иммунореабилитации детей с атопическим дерматитом. – Красноярск: Издательство КрасГМА, 2002.– 153 с.
7. Куртасова Л.М., Савченко А. А., Манчук В. Т. *Метаболические аспекты иммунореабилитации детей с атопическими заболеваниями.* – Новосибирск, 2006.–222 с.
8. Куртасова Л.М., Савченко А. А., Рузаева Л. А., Шмидт А. Р. Особенности метаболизма иммунокомпетентных клеток у детей с рецидивирующей герпетической инфекцией // *Вопросы вирусологии.*–2002.–№ 3. – С. 45–48.
9. Куртасова Л.М., Савченко А. А., Шмидт А. Р. Мониторинг течения аллергического воспаления у больных атопической бронхиальной астмой // *Пульмонология.*–2003.–№ 5. – С. 47–52.
10. Куртасова Л.М., Савченко А. А., Шмидт А. Р. Структурно-метаболические особенности иммунокомпетентных клеток у детей раннего

возраста с atopической бронхиальной астмой // Аллергология.–2003.–№ 4. – С. 17–21.

11. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Шмидт А.Р., Чесноков А.Б., Ольховский И.А. Оценка метаболического состояния и функциональной активности иммунокомпетентных клеток у детей с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией // Клиническая лабораторная диагностика.–2003.–№ 2. – С. 16–18.

12. Лапешин П.В., Савченко А.А., Дыхно Ю.А., Денисов И.Н., Московских М.Н., Слепов Е.В. Состояние активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови и в клетках здоровой и опухолевой ткани легкого у больных немелкоклеточным раком легкого // Сибирский онкологический журнал. 2005. № 3. С. 48–53.

13. Прохоренков В.И., Куртасова Л.М., Савченко А.А., Чесноков А.Б., Шмидт А.Р. Некоторые особенности иммунного статуса и метаболического состояния иммунокомпетентных клеток у детей с atopическим дерматитом // Вестник дерматологии и венерологии.–2000.–№ 3. – С. 20–22.

14. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Хемилюминесцентная и энзиматическая активность нейтрофильных гранулоцитов у больных распространенным гнойным перитонитом в зависимости от исхода заболевания // Вестник РАМН.–2014.–№ 5–6. – С. 23–28.

15. Савченко А.А., Смирнова С.В. Особенности уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у больных истинной аллергией и псевдоаллергией // Вестник новых медицинских технологий.–2001.–№ 2. – С. 64–67.

16. Савченко А.А., Смирнова С.В., Борисов А.Г. Содержание АТФ и активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах при иммунодефицит-ассоциированных заболеваниях у пришлых жителей Эвенкии // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.–2010. – Т. 30, № 3. – С. 33–38.

17. Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., Дыхно Ю.А., Наркевич А.Н., Тонконогов А.С. Анализ заболеваемости раком легкого в Красноярском крае // Российский онкологический журнал. 2015. Т. 20. № 6. С. 38–42

18. Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., Слепов Е.В., Сон И.М., Ларичева И.В. Роль скрининга в управлении эпидемиологией рака легкого в Красноярском крае // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. № 3. С. 385–393

19. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Савченко А.А. Состояние иммунного статуса и активность ферментов в лимфоцитах крови у больных на разных стадиях острого лимфобластного лейкоза // *Медицинская иммунология.*–2008. – Т. 10, № 6. – С. 543–550.
20. Субботина Т.Н., Титова Н.М., Савченко А.А., Панфилова В.Н., Петрова М.Н. Перекисное окисление липидов и проницаемость мембран эритроцитов у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1 // *Клиническая лабораторная диагностика.*–2004.–№ 5. – С. 20–35.
21. Фоменко Е.Ю., Слепов Е.В., Инжеваткин Е.В., Савченко А.А. Биолом инесцентный метод определения концентраций метаболитических субстратов и кофакторов в лимфоцитах // *Биомедицинская химия.* 2006. Т. 52. № 5. С. 507–510
22. Харатегзов Д.А., Лазутин Ю.Н., Мирзоян Э.А., Милакин А.Г., Статешный О.Н., Лейман И.А., Чубарян А.В., Иозефи К.Д. Биомаркеры рака легкого // *Исследования и практика в медицине.*–2022. – Т. 9, № 1. – С. 103–116.
23. Шкапова Е.А., Куртасова Л.М., Савченко А.А., Зуков Р.А., Крылов Г.Н. Сравнительный анализ функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов крови больных почечноклеточным раком до и после оперативного лечения // *Клиническая лабораторная диагностика.*–2004.–№ 1. – С. 39–41.
24. Morozov D., Mironov V., Moryachkov R. V., Zabluda V. N., Sokolov A. E., Tomilin F. N., Shchugoreva I. A., Artyushenko P. V., Zamay G. S., Kolovskaya O. S., Kichkailo A. S., Zamay T. N., Krat A. V., Veprintsev D. V., Zukov R. A., Molodenskiy D. S., Berezovski M. V., Fedorov D. G., Alexeev Y. The role of saxs and molecular simulations in 3d structure elucidation of a DNA aptamer against lung cancer // *Molecular Therapy – Nucleic Acids.* 2021. Т. 25. С. 316–327
25. Smirnova O.V., Manchouk V. T., Savchenko A. A. Immune status & enzymes activity in blood lymphocytes in adult patients at different stages of acute lymphoblastic leukemia // *Indian Journal of Medical Research.*–2011. – Vol. 133. – P. 280–286.
26. Zamay G.S., Ivanchenko T. I., Zamay T. N., Grigorieva V. L., Glazyrin Y. E., Kolovskaya O. S., Garanzha I. V., Veprintsev D. V., Kirichenko A. K., Zukov R. A., Petrova M. M., Modestov A. A., Zamay A. S., Bekuzarov S. S., Krat A. V., Mironov G. G., Gargaun A., Berezovski M. V., Barinov A. A. DNA aptamers for the characterization of histological structure of lung adenocarcinoma // *Molecular Therapy – Nucleic Acids.* 2017. Т. 6. С. 150–162

## **ПЕРВЫЙ ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ИНТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕЖКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

В настоящее время лапароскопическая хирургия стала новым стандартом хирургического лечения локализованных форм рака ободочной кишки. Результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют, что отдаленные онкологические результаты лапароскопических операций не уступают таковым при открытой хирургии, а послеоперационный период у таких пациентов, ожидаемо протекает легче. Таким образом, дальнейшее совершенствование технологии выполнения миниинвазивных операций направлено на то, чтобы снизить их травматичность, довести до минимума количество непосредственно хирургических осложнений как ранних, так и поздних, и, как следствие, улучшить их переносимость. Совершенствование используемого мини-доступа является одним из возможных способов снижения травматичности лапароскопически-ассистированных операций. Так, по результатам нескольких исследований наименьшая интенсивность послеоперационной боли отмечалась при использовании поперечных разрезов, а использование мини-доступа по Пфанненштилю при сравнимом болевом синдроме также практически исключает образование послеоперационных грыж. Также очевидно, что послеоперационный рубец после доступа по Пфанненштилю наиболее косметичен, что приобретает особое значение в связи с ростом количества молодых пациентов с колоректальным раком. Однако для того, чтобы использовать доступ по Пфанненштилю при операциях на толстой кишке, за исключением передней резекции и резекции сигмовидной кишки необходимо прибегать к формированию интракорпорального кишечного анастомоза. Первые серии случаев

применения этой методики датируются 2003 г., а к настоящему времени во многих европейских клиниках интракорпоральный анастомоз формируют примерно в 70% всех случаев миниинвазивных правосторонних гемиколэктомий. Однако в Российской Федерации картина существенно отличается. Существовали и продолжают существовать опасения относительно безопасности процедуры, например относительно более частого развития несостоятельности интракорпоральных анастомозов, контаминации брюшной полости кишечным содержимым во время формирования анастомоза, удлинения времени операции. Эти опасения понятны и логичны, но к настоящему времени накоплено достаточно данных, доказывающих, что эти опасения преувеличены. В 2013 г. был опубликован первый систематический обзор, по результатам которого убедительных данных за различную частоту несостоятельств при интракорпоральном формировании анастомоза получено не было (1,13% при интракорпоральном формировании и 1,84% — при экстракорпоральной методике ( $P=0,81$ , OR 0,90, 95% ДИ 0,24–3,10;  $n=945$ ). Также не отмечалось и повышения частоты внутрибрюшных абсцессов в сравниваемых группах. Стоит внимания и тот факт, что в исследовании L. Martinek и соавт. было продемонстрировано достоверное снижение частоты развития поверхностных инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) при использовании интракорпоральной методики — 1 (0,5%) против 9 (4,6%) из 195 при  $p=0,034$ . В 2017 г. опубликован еще один метаанализ, по результатам которого при интракорпоральном формировании анастомоза отмечалось значимое снижение частоты ранних осложнений (OR 0,68, 95% ДИ 0,49–0,93;  $I^2=20\%$ ), а при подгрупповом анализе для публикаций 2012 г. и более поздних отмечено еще более значимое снижение частоты таких осложнений (OR 0,65, 95% ДИ 0,50–0,85;  $I^2=0\%$ ) и статистически значимо снижался послеоперационный койко-день (MD -0,77 дней, 95% ДИ -1,17–0,37;  $I^2=4\%$ ).

Интракорпоральное формирование анастомоза при правосторонней гемиколэктомии имеет несколько технических преимуществ. При использовании этой методики брыжейка кишки и краевые сосуды пересекаются за некоторое время до формирования анастомоза и под строгим визуальным контролем, позволяющим точно планировать линию резекции кишки. Это же позволяет четко визуализировать формирующуюся после пересечения сосудов линию демаркации на кишке и убедиться в жизнеспособности ана-

стомозируемых участков. За счет этого возможно устранить один из главных факторов риска несостоятельности — неадекватную перфузию области анастомоза. Также отсутствует необходимость избыточной мобилизации анастомозируемых участков кишки, к которой порой приходится прибегать для того, чтобы извлечь участок кишки через лапаротомную рану для формирования анастомоза традиционным методом, особенно у пациентов с высоким индексом массы тела и выраженной подкожной клетчаткой. Но невозможно не упомянуть и об определенных недостатках данной методики. В первую очередь к ним можно отнести повышение себестоимости операции — для интракорпорального пересечения кишки и формирования анастомоза необходимы три кассеты для линейного сшивающего аппарата, тогда как экстракорпоральный анастомоз не требует применения дорогостоящих расходных материалов и может быть сформирован обычным шовным материалом. Во-вторых, стоит отметить и достаточно продолжительную кривую обучения методике, которую, в идеальном случае, необходимо отработать *in vivo* на модельных животных.

Интракорпоральный анастомоз применяется нами с декабря 2021 г. Формирование его происходит изоперистальтически с последующим ушиванием технологического отверстия двухрядным непрерывным швом и используется дополнительный усиливающий шов на угол степлерного шва. За это время было выполнено 8 вмешательств: 6 правосторонних гемиколэктомий с Д2-лифаденэктомией, 1 резекция тонкой кишки и 1 реконструкция толстой кишки после операции типа Гартмана. При этом случаев несостоятельности анастомоза, развития внутрибрюшных абсцессов и нагноения раны не отмечено. Среднее время операции составило 130 мин (90–180 мин), средняя кровопотеря — 30 мл (10–80 мл). Средний койко-день после операции — 8 дней.

**Заключение.** Итак, можно уверенно говорить, что лапароскопические резекции ободочной кишки в настоящее время стали стандартом хирургического лечения рака этой локализации. Онкологические результаты при таких вмешательствах не уступают таковым при открытой хирургии, а функциональная их переносимость объективно лучше. Именно улучшение переносимости миниинвазивных операций представляет наибольший интерес, и может быть достигнуто совершенствованием применяемых оперативных приемов, например, использованием наименее травматичных ми-

нидоступов, формированием интракорпоральных анастомозов, которые как сами по себе способствуют снижению травматизма и некоторых осложнений операции (к примеру, ИОХВ). Стоит отметить и недостатки этой методики, связанные в первую очередь с удорожанием операции за счет применения дорогостоящих расходных материалов — однако в условиях высокопоточного центра этот недостаток компенсируется за счет снижения риска осложнений и, как следствие, экономии ресурсов на лечение предотвращенных осложнений.

### *Литература*

1. Боякова И.В., Зуков Р. А., Слепов Е. В., Петрова Е. О., Винник Ю. С. Математические модели прогноза послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных раком желудка // Хирургическая практика. 2016. № 1. С. 31–35
2. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67
3. Зуков Р.А., Слепов Е. В., Боякова Н. В., Куртасова Л. М. Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения у больных раком желудка.- Новосибирск, 2019.- 110с.
4. Модестов А.А., Слепов Е. В., Ямщиков А. С. Механизмы взаимодействия участников обязательного медицинского страхования для совершенствования системы оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями // Менеджер здравоохранения. 2018. № 4. С. 13–23
5. Сербеева М.С., Зуков Р. А. Диагностическая и прогностическая роль экзосомальных микрорнк при колоректальном раке // Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18. № 13. С. 38–42

## **ПЕРВЫЙ ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА ПРЯМОЙ КИШКЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ NOSE-ТЕХНОЛОГИЙ**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

В настоящее время лапароскопическая хирургия стала новым стандартом хирургического лечения локализованных форм рака ободочной кишки. Результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют, что отдаленные онкологические результаты лапароскопических операций не уступают таковым при открытой хирургии, а послеоперационный период у таких пациентов, ожидаемо протекает легче. Таким образом, дальнейшее совершенствование технологии выполнения миниинвазивных операций направлено на то, чтобы снизить их травматичность, довести до минимума количество непосредственно хирургических осложнений как ранних, так и поздних, и, как следствие, улучшить их переносимость. Наиболее привлекательным представляется использование естественных отверстий тела для извлечения препарата (Natural Orifice Specimen Extraction — NOSE), в том числе трансвагинального извлечения препарата у женщин. Именно такие операции полностью правомочно называть полностью лапароскопическими. Хотя применение методик NOSE ограничено достаточно нешироким кругом клинических ситуаций и технических условий (главным из которых является размер удаляемого препарата), они позволяют добиться наилучшей косметичности и наименьшей травматичности операции. Термин NOTES (Natural orifice transluminal endoscopic surgery) означает хирургические вмешательства, выполняемые через естественные отверстия, и берет свое начало с 2004 года, когда впервые была успешно произведена трансгастральная аппендэктомия у свиньи. Уже в 2005–2007 годах были созданы национальные консорциумы и рабочие группы по изучению эффективности

и безопасности NOTES. В 2013 году одновременно в двух разных центрах впервые была выполнена полностью транслюминальная трансанальная резекция прямой кишки (A. Lacy; H. Zhang). С развитием транслюминальной хирургии появилась новая терминология. Сегодня термин NOTES, помимо полностью транслюминальных операций, объединяет несколько видов хирургических процедур: LANOS (Laparoscopic-assisted natural orifice surgery) — хирургия через естественные отверстия с лапароскопической ассистенцией; MANOS (Minilaparoscopy-assisted natural orifice surgery) — хирургия через естественные отверстия с монопортовой лапароскопической ассистенцией; NOSE (The natural orifice specimen extraction) — первый шаг к полностью транслюминальной хирургии, подразумевает под собой удаление препарата через естественные отверстия — влагалище и прямую кишку. Технология NOSE начала набирать популярность после ряда публикаций о выполнении успешных лапароскопических колоректальных вмешательств с экстракцией препарата через влагалище и прямую кишку. Трансанальный способ наиболее предпочтителен при резекциях прямой кишки, так как позволяет не только адекватно оценить дистальный край резекции, но и сформировать ручной колоректальный либо колоанальный анастомоз. Данный способ имеет ограничения в случаях большого размера опухоли, что не позволяет выполнить экстракцию препарата через задний проход. Leung et al. в рандомизированном исследовании сравнили результаты лапароскопической левосторонней гемиколэктомии с трансанальной и стандартной экстракцией препарата ( $n=70$ ). При трансанальном варианте болевой синдром ( $p=0,017$ ) и частота нагноения раны ( $p=0,005$ ) оказались меньше, чем в контрольной группе. Park et al. в своем исследовании сравнили результаты лапароскопической правосторонней гемиколэктомии ( $n=68$ ) с трансвагинальным и трансабдоминальным извлечением препарата. При трансвагинальном извлечении были отмечены достоверно меньший послеоперационный болевой синдром и продолжительность госпитализации.

Операции с извлечением препарата через естественные отверстия начали применяться нами с июля 2021 г. Всего было выполнено 4 вмешательства: 2 брюшно-анальные резекции прямой кишки с трансанальным извлечением препарата, 2 симультанные операции: резекции прямой кишки и экстирпации матки с придатками с трансвагинальным извлечением препаратов (одна операция

по поводу распространенного экстрагенитального эндометриоза). При этом случаев несостоятельности анастомоза, развития внутрибрюшных абсцессов и нагноения раны не отмечено. Среднее время операции составило 195 мин (165–240 мин), средняя кровопотеря — 30 мл (10–80 мл). Средний койко-день после операции — 8 дней.

**Заключение.** По нашему мнению, операции с извлечением через естественные отверстия должны выполняться по строгим показаниям и только при тщательном подборе больных. Очевидно, что данная методика у определенной группы больных имеет весомые преимущества: снижение послеоперационного болевого синдрома вплоть до отказа от применения наркотических анальгетиков, сокращение сроков госпитализации и удовлетворенность косметическими результатами операций. Применение NOSE-технологии безопасно и эффективно при лапароскопических резекциях прямой и ободочной кишки по поводу рака. Применение методики NOSE обеспечивает наилучший косметический эффект.

### *Литература*

1. Боякова И.В., Зуков Р. А., Слепов Е. В., Петрова Е. О., Винник Ю. С. Математические модели прогноза послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных раком желудка // Хирургическая практика. 2016. № 1. С. 31–35
2. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67
3. Зуков Р.А., Слепов Е. В., Боякова Н. В., Куртасова Л. М. Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения у больных раком желудка.- Новосибирск, 2019.- 110с.
4. Модестов А.А., Сафонцев И. П., Зуков Р. А., Слепов Е. В., Клименок М. П., Гаас Е. Н. Онкологическая заболеваемость в Красноярском крае // Российский онкологический журнал. 2016. Т. 21. № 1–2. С. 76–80
5. Модестов А.А., Слепов Е. В., Ямщиков А. С. Механизмы взаимодействия участников обязательного медицинского страхования для совершенствования системы оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями // Менеджер здравоохранения. 2018. № 4. С. 13–23

6. *Сербаева М.С., Зуков Р. А. Диагностическая и прогностическая роль экзосомальных микрорнк при колоректальном раке // Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18. № 13. С. 38–42*

# КЛИНИЧЕСКИЕ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ В ДИАГНОСТИКЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ РАКА ЛЕГКОГО С ПРИМЕНЕНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

*ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул*

**Актуальность.** Проблема рака легкого, визуализирующегося в том числе шаровидным образованием легкого (ШОЛ), с каждым годом приобретает все большую актуальность.

В структуре онкологической заболеваемости населения РФ рак легкого (РЛ) занимает лидирующие позиции. В течение последних 20 лет смертность от РЛ увеличилась на 76% среди мужчин и на 135% среди женщин. По данным канцеррегистра Алтайского краевого онкологического диспансера заболеваемость раком легкого в 2019 г. составила у мужчин 114,8 на 100 тыс. населения, у женщин 19,3 на 100 тыс. населения; в 2020 г. — 96,8 и 16,8 соответственно. При анализе распределения больных раком легкого различных возрастных групп в зависимости от гистотипа опухоли установлено, что в большинстве (в 85% случаев) это плоскоклеточный рак легкого (8070.3) и аденокарцинома (8140.3).

**Цель исследования** — повышение эффективности дифференциальной диагностики гистологических форм рака легкого путем применения искусственного интеллекта при прицельной объемной денситометрии шаровидных образований легких во время мультиспиральной компьютерной томографии.

**Материал и методы.** В основу работы положены данные о 485 пациентах, находившихся на лечении в КГБУЗ «Алтайский крайевой онкологический диспансер», обследовавшихся в КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края», страдавших раком легкого с гистологическими формами 8070.3 и 8140.3, за период с 2012 года по 2021 годы.

У всех больных была проведена МСКТ органов грудной клетки в КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края».

Из компьютерных баз данных выше указанных ЛПУ было отобрано из компьютерных баз данных выше указанных ЛПУ было отобрано 485 больных с верифицированными диагнозами. В результате были сформированы две группы больных: первая группа — больные с гистологической формой 8070.3, вторая группа — больные с гистологической формой 8140.3

МСКТ осуществлялась на компьютерных томографах Aquillion 64 и Asteion 4 (ToshibaMedicalSystems) в фазе максимального вдоха. Применялась мультипланарная реконструкция в стандартных проекциях и прицельная 3D реконструкция.

При постпроцессинговом анализе применялась программа Рентгенолог+, позволяющая проводить прямую выборку значений пикселей в табличном виде в выделенных зонах интереса из файлов в формате DICOM.

**Результаты.** В первой части исследования было взято 342 пациента: 180 с гистологической формой 8070.3 (мужчин — 170, женщин — 10) и 162 с гистологической формой 8140.3 (мужчин — 134, женщин — 28). Проведен статистический анализ денситометрических показателей, полученных путем прицельной денситометрии, с использованием обучаемой искусственной нейронной сети. При оценке эффективности метода анализировались истинно положительные результаты, истинно отрицательные результаты, ложно отрицательные результаты, ложно положительные результаты. По результатам первой части исследования чувствительность данного метода составила 74,8%, специфичность 77,6% и точность 76,3%.

Во второй части исследования для проверки качества обучения была использована контрольная выборка из ранее не обследованных больных: 8140/3—85 пациентов (80 мужчин, 5 женщин), 8070/3—58 пациентов (56 мужчин, 2 женщины). По результатам второй части исследования на контрольной выборке чувствительность данного метода составила 93,9%, специфичность 69,0%, точность 88,8%.

**Выводы.** Оценивая плотность шаровидных образований легких путем прицельной денситометрии на последовательно расположенных срезах возможно количественно определить их структуру и разделить плоскоклеточный рак легкого и аденокарциному.

Примененная искусственная нейронная сеть для распознавания гистологических форм рака легкого показала высокую эффективность в дифференциальной диагностике, при которой чувствительность составила 93,9%, специфичность 69,0%, точность 88,8%.

На основании новейших полученных данных можно судить о роли применения искусственной нейронной сети для более ранней дифференциальной диагностики рака легкого, что крайне необходимо для подбора адекватной терапии с первых этапов.

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ СИСТЕМНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ Ra-223 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

*ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск*

**Цель работы:** Оценка первых результатов системной радионуклидной терапии (РНТ) радием хлоридом 223 (Ra-223) в условиях Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А. И. Крыжановского.

**Материалы и методы:** В исследование были включены 6 пациентов первыми прошедших курс РНТ Ra-223 в период с сентября 2021 г. по февраль 2022 г. Возраст больных составил от 53 до 70 лет (средний возраст 63,2 лет). Критерии отбора для проведения данного вида терапии: кастрационно-резистентная форма рака предстательной железы (КРРПЖ) с метастатическим, метаболически активным по данным остеосцинтиграфии, поражением костной системы и отсутствием висцеральных метастазов, допускалось поражение лимфатических узлов, но не более 3-х см. в диаметре, гематологические показатели перед первым введением — гемоглобин  $\geq 100,0$  г/л., абсолютное число нейтрофилов (АЧН)  $\geq 1,5 \times 10^9$ /л., количество тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9$ /л. Функциональный статус по шкале ECOG 0–2, наличие или отсутствие болевого синдрома не являлось показанием, что согласуется с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России (АОР). Полный курс состоял из 5–6 введений препарата, раз в 28 дней, в дозировке 55 кБк/кг. Перед каждой последующей инъекцией исследовались вышеперечисленные показатели крови, причем допускаются более низкие пороги вхождения — гемоглобин  $\geq 80,0$  г/л., АЧН  $\geq 1,0 \times 10^9$ /л., тромбоциты  $\geq 50 \times 10^9$ /л. С целью динамики проводимой терапии перед

каждым новым введением препарата оценивался болевой синдром по 10-бальной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), контрольные значения щелочной фосфатазы (ЩФ). После 3-го курса и по окончании лечения давалась радиологическая оценка динамики лечения с помощью контрольной ОСГ и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной и брюшной полостей (МСКТ использовалось для исключения висцеральной прогрессии). Нежелательные гематологические явления развившиеся в ходе терапии оценивались по критериям токсичности NCI CTCAE V5.0.

**Результаты:** Из 6 пациентов 3-е (50%) полностью прошли курс РНТ Ra-223 из 5–6 введений, 3-е (50%) были сняты после 4-го введения препарата, двое (66,67%) пациентов из-за анемии (показатели упали ниже 80,0 г/л), у 1 (33,33%) пациента развились висцеральные метастазы. Сцинтиграфически у 3 (50%) пациентов отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров, количества и снижения метаболической интенсивности метастатических очагов, у двоих (66,67%) больных — стабилизация (картина без динамики, новых очаги не появились) и у 1 (33,33%) пациента была зафиксирована отрицательная динамика — появились новые очаги поражения скелета. Болевой синдром снизился у 4 (66,67%) больных (причем один пациент отметил полный регресс болевого синдрома и самостоятельно отказался от приема трамадола), отсутствие изменений отметили двое (33,33%) пациентов и один (16,67%) указал на увеличение выраженности боли. Что касается щелочной фосфатазы у подавляющего большинства 5 (83,33%) из 6 пациентов в процессе терапии отмечалось снижение уровня ЩФ, лишь у 1-го (16,67%) больного было выявлено повышение уровня ЩФ. Нежелательные явления (анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения) 1–2 степени тяжести были зарегистрированы у 4 (66,67%) пациентов, нежелательные явления 3-й степени у 2 (33,33%) больных.

**Заключение:** Ra-223 является единственным на данный момент радиофармацевтическим лекарственным препаратом, статистически значимо увеличивающим общую выживаемость (ОВ) и время до первого костного осложнения, благодаря чему рекомендован для терапии пациентов с метастатическим КРРПЖ. Наши первые результаты РНТ Ra-223 продемонстрировали в целом положительную динамику по основным критериям ответа на терапию (болевой синдром, остеосцинтиграфия, ЩФ) у большинства паци-

ентов, при относительно невысокой миелотоксичности. Планируется дальнейшая оценка ОВ и времени до возникновения первого костного осложнения на большей выборке пациентов.

### **Литература**

1. Волкова М.И., Ольшанская А. С. Системная альфа-радиотерапия радием-223: таргетное лечение больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастазами в кости. *Онкоурология*. 2019;15(2):134–142. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-2-134-142>
2. Вязьмин В.В., Зуков Р. А., Чанчикова Н. Г., Левченко Е. А., Чернов В. И. Современные возможности ПЭТ/КТ в диагностике рака предстательной железы // *Сибирский онкологический журнал*. 2021. Т. 20. № 5. С. 115–122
3. Зуков Р.А., Вязьмин В. В., Чанчикова Н. Г. Диагностические возможности ПЭТ/КТ С 18F-ПСМА у пациентов с подозрением на рак предстательной железы // *Эффективная фармакотерапия*. 2022. Т. 18. № 13. С. 6–10
4. Зуков Р.А., Козина Ю. В., Козин В. А., Слепов Е. В. Оптимизация лучевой терапии больных раком предстательной железы // *Сибирское медицинское обозрение*. 2018. № 2 (110). С. 100–105
5. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // *Эффективная фармакотерапия*. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67
6. Каприн А.Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2021. 252.
7. Кулакова А.С., Бенцион Д. Л., Елишев В. Г., Ветров В. А. Системная альфа-радиотерапия радием-223 (Ксофиго) пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ). Клинический опыт применения препарата в ГАУЗ СО СООД, Екатеринбург. *Фарматека*. 2021;28(11):47–51. doi: 10.18565/pharmateca.2021.11.47-51.
8. Козина Ю.В., Зуков Р. А., Слепов Е. В., Козина Е. В. Роль радиопротекторов и иммуномодуляторов в профилактике лучевых реакций и осложнений // *Эффективная фармакотерапия*. 2021. Т. 17. № 2. С. 50–57

9. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России. 2021.
10. Слепов Е.В., Башмакова Е. Е., Панамарев Н. С., Франк Л. А., Зуков Р. А. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 58–63
11. Шумилина Н.Ю., Вязьмин В. В., Евдокимова Е. Ю., Дашанов Д. О., Чанчикова Н. Г., Зуков Р. А. Клинико-морфологические и лабораторные предикторы сцинтиграфического феномена «SUPERSCAN» при раке предстательной железы // Сибирский онкологический журнал. 2020. Т. 19. № 2. С. 17–24
12. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18;369(3):213–23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755. PMID: 23863050.

## **ВОЗМОЖНОСТИ И РОЛЬ ОФЭКТ/КТ С $^{99m}\text{Tc}$ -ПЕРТЕХНЕТАТОМ ПРИ ОЦЕНКЕ ОСТАТОЧНОЙ ТКАНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

*ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск*

**Цель работы:** Изучение диагностических возможностей метода однофотонной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом, при выявлении остаточной ткани щитовидной железы после оперативного лечения.

**Материалы и методы:** В исследование включено 36 пациентов, которым была проведена ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом, после проведенного оперативного лечения на щитовидной железе (в объеме тиреоидэктомии или гемитиреоидэктомии) с целью выявления остаточной ткани щитовидной железы. Возраст больных составил от 33 до 66 лет (средний возраст 48,7 лет). Подавляющее большинство обследуемых — 33 (91,7%) были женщинами, 3 (8,3%) — мужчинами. Исследования проводились с радиофармацевтическим лекарственным препаратом (РФЛП) — натрия пертехнетат ( $^{99m}\text{Tc}$ ) по стандартной методике: препарат в дозе 100 МБк вводился внутривенно, через 20–30 минут проводилось сканирование передней поверхности шеи в планарном режиме. При выявлении включения препарата в ложе щитовидной железы и/или атипичного накопления, дополнительно проводилось ОФЭКТ/КТ с целью уточнения характера аккумуляции РФЛП.

**Результаты:** Из 36 пациентов у 24 (66,7%) было выявлено накопление РФЛП в области ложа щитовидной железы, соответствующие структурным изменениям при ОФЭКТ/КТ, типичными для остаточной ткани щитовидной железы. У оставшихся 12 (33,3%)

пациентов, гиперфиксация препарата отмечалась в атипичных местах: в области слюнных желез, корня языка, верхнего средостения, над- и подключичной областях. Выявленные структурные изменения позволили установить у 5 (41,7%) пациентов аберрантную ткань щитовидной железы (расположенную лингвально, сублингвально, субстернально и в надключичной области), у 3 (25%) пациентов физиологическое включение препарата по ходу пищевода, у 2 (16,7%) — в зоне послеоперационного отека, у 1 (8,3%) — гипераккумуляцию индикатора в левую околоушную железу (как проявление сиалоденита) и у 1 (8,3%) — РФЛП накопился в метастатическом очаге верхней доли правого легкого.

Заключение: Сцинтиграфия щитовидной железы с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом — метод выбора в оценке функциональной активности остаточной ткани щитовидной железы после оперативного лечения. В большинстве случаев планарное исследование позволяет ответить на поставленный вопрос и достоверно исключить резидуальную ткань щитовидной железы. Но при неявном накоплении препарата в ложе или захвате РФЛП в отличных от ложа щитовидной железы местах, проведение ОФЭКТ/КТ позволяет успешно дифференцировать резидуальную ткань щитовидной железы от других изменений.

### **Литература**

1. Зуков Р.А., Козина Ю. В., Козин В. А., Слепов Е. В. Оптимизация лучевой терапии больных раком предстательной железы // *Сибирское медицинское обозрение*. 2018. № 2 (110). С. 100–105
2. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // *Эффективная фармакотерапия*. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67
3. Козина Ю.В., Зуков Р. А., Слепов Е. В., Козина Е. В. Роль радиопротекторов и иммунотропов в профилактике лучевых реакций и осложнений // *Эффективная фармакотерапия*. 2021. Т. 17. № 2. С. 50–57
4. Слепов Е.В., Башмакова Е. Е., Панамарев Н. С., Франк Л. А., Зуков Р. А. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований // *Эффективная фармакотерапия*. 2021. Т. 17. № 2. С. 58–63

## **ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

*ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск*

Разработка ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) ознаменовала собой новую эру в лечении рака, увеличивая общую выживаемость у пациентов с метастатическим заболеванием и предоставив новые терапевтические показания на более ранних стадиях. Актуальность в изучении отдаленных осложнений ИКТ возрастает с каждым днем. Существует множество доказательств, описывающих острую клиническую токсичность этих агентов, хронические эффекты мало изучены, стойкая токсичность может быть более распространенной, чем предполагалось первоначально. Токсичность вплоть до летального исхода включает в себя разнообразный набор клинических проявлений и может наблюдаться у 0,4–1,2% пациентов. Этот риск является особенно важным соображением в свете возможности долгосрочного выживания. ИКТ стали основой терапии рака, почти половина всех пациентов с метастатическим раком в экономически развитых странах имеют право на получение ИКТ, при этом по состоянию на декабрь 2021 г. доступны восемь одобренных препаратов для лечения 17 различных локализаций злокачественных новообразований, рост использования этих препаратов наблюдается в нескольких (нео)адьювантных и поддерживающих условиях. ИКТ используются в комбинированных схемах, включающих другие классы ИКТ, цитотоксическую химиотерапию и биологическую и/или таргетную терапию. Более того, устойчивые ответы становятся все более распространенными, даже в условиях метастазирования. Таким образом, характеристика долгосрочных физиологических последствий

лечения с помощью ИКТ приобретает все большее значение. Клинический опыт применения ИКТ повторяет картину доклинических исследований, поскольку ингибирование CTLA4 приводит к высокой частоте дозозависимых токсических эффектов (высокая степень токсичности у 38,6% и 57,9% пациентов с метастатической меланомой, получающих ипилимумаб в дозе 3 мг/кг или 10 мг/кг соответственно). Напротив, блокада PD-1 или PD-L1 вызывает серьезные нежелательные явления только у 10–15% пациентов, с аналогичными случаями, наблюдаемыми при применении различных агентов и в диапазоне клинически используемых доз. Характерной чертой, общей для всех ИКТ является способность к длительному, возможно, неопределенному ответу даже у пациентов с метастатическими солидными опухолями и особенно у пациентов, получавших лечение на более ранних стадиях. Следует отметить, что лечение может быть безопасно прекращено у некоторых пациентов с продолжительным отличным ответом, хотя сроки и способы выявления подходящих пациентов остаются неясными, а онкологическая безопасность этого подхода, вероятно, будет варьироваться в зависимости от типа опухоли. Например, пациенты с НМРЛ, у которых был либо ответ, либо стабилизация заболевания после 1 года лечения ниволумабом, были рандомизированы для продолжения терапии или наблюдения: непрерывное лечение приводило к более высокой общей выживаемости (ОВ) по сравнению с прекращением терапии (медиана ОВ не была достигнута по сравнению с 32,5 месяцами). Несколько нерандомизированных исследований показали отличные результаты после прекращения лечения у пациентов с метастатической меланомой, у которых сохранялся ответ после 1 или 2 лет терапии, при этом прогрессирование заболевания редко наблюдалось в течение последующих 2–5 лет. У пациентов, у которых в конечном итоге возникает рецидив заболевания, несмотря на первоначальный клинический ответ (приобретенная резистентность), было идентифицировано несколько механизмов неэффективности лечения, включая активацию альтернативных иммунных контрольных точек, дефектную презентацию антигена, отсутствие ответа IFN $\gamma$  и исключение Т-клеток. Напротив, пациенты с длительным ответом, по-видимому, имеют расширенный репертуар периферических Т- и В-клеток и, по-видимому, развивают иммунологическую память (что также может иметь значение для более широкой и долгосрочной токсичности, опосредованной Т-клетка-

ми). Молекулярные основы этих ответов не совсем ясны; потенциальные механизмы могут включать полную иммунноопосредованную цитологическую эрадикацию, генерацию иммунной памяти, которая предупреждает рецидивы болезни или индукцию длительного «тупика» между остаточным раком и иммунными клетками. Независимо от механизмов действия, пролонгированный терапевтический эффект ИКТ часто намного превышает их фармакокинетический период полувыведения. Этот стойкий фармакодинамический эффект (проявляющийся клинически в виде стойкого ответа) также влияет на токсичность. Иммунная активация, которая лежит в основе большинства иммунноопосредованных нежелательных реакций (иНЯ), может сочетаться с активностью, необходимой для противоопухолевого иммунного ответа. Эта специфичная для опухоли гипотеза подтверждается умеренной, но воспроизводимой положительной корреляцией между терапевтическими ответами и частотой иНЯ. Корреляционные исследования предоставляют дополнительные косвенные доказательства такой механистической связи, демонстрируя существование общих последовательностей Т-клеточных рецепторов и/или усиленных органоспецифических транскриптов между опухолями и здоровыми тканями, пораженными токсичностью. Кроме того, возникновение витилиго (аутоиммунный ответ на меланоциты) обеспечивает надежный показатель противоопухолевой активности ИКТ исключительно у пациентов с меланомой, что также указывает на то, что иНЯ и противоопухолевый иммунитет могут быть механически связаны. Если эти положительные и отрицательные результаты действительно возникают в результате одних и тех же процессов, у лиц, принимающих долгосрочные ответные меры, может быть более высокий риск хронической токсичности, чем у тех, кто не получает пользы. Имеются также данные, свидетельствующие о том, что иНЯ имеют механизмы, не связанные с противоопухолевой активностью, включая те, которые включают микробиом и вирусные или тканеспецифические факторы. Дивергенция иНЯ, вероятно, отражается в различных и/или весьма разнообразных механизмах для каждого типа событий. Примечательно, что различные типы клеток участвуют в качестве доминирующих клеточных популяций и критических факторов в различных доклинических моделях и образцах биопсии, полученных из пораженных тканей. Например, тканевая резидентная память CD8

+Т-клетки были наиболее распространенным типом клеток в образцах биопсии толстой кишки, полученных от когорты пациентов с индуцированным ИКТ колитом, в то время как цитотоксически активированные CD4+ Т-клетки памяти были наиболее распространены в мозге одного пациента с фатальным энцефалитом. иНЯ возникают как из-за факторов, связанных с опухолью, так и из-за факторов, не связанных с опухолью. Кроме того, специфические механизмы острых и хронических иНЯ остаются плохо изученными. Отдельные схемы имеют разные профили токсичности. иНЯ высокой степени обычно возникают дозозависимым образом при схемах, содержащих антитела к CTLA4 (30–55% для комбинации ипилимумаб плюс ниволумаб), но не зависят от дозы при использовании антител против PD-1–PD-L1. в качестве монотерапии (10–15% случаев). иНЯ чаще всего возникают в течение первых трех месяцев лечения, но могут возникнуть в любой момент терапии или даже через несколько месяцев после прекращения лечения. Несмотря на отсутствие надежных данных рандомизированных клинических исследований, острые тяжелые иНЯ лечат с достаточной эффективностью путем купирования симптомов, отмены ИКТ и назначения высоких доз глюкокортикоидов (или других иммуносупрессивных препаратов при стероидрезистентных иНЯ). В целом, высокие дозы глюкокортикоидов, по-видимому, не влияют на противоопухолевый ответ, хотя данные нескольких исследований показывают, что введение стероидов в течение нескольких недель после начала лечения может привести к худшим результатам. Острые иНЯ до сих пор привлекали основное внимание из-за их более драматичных клинических проявлений и необходимости неотложного лечения. Однако ретроспективные данные, опубликованные в мае 2021 г., свидетельствуют о том, что хронические иНЯ (определяемые как сохраняющиеся в течение более 12 недель после прекращения приема антитела к PD-1–PD-L1) более распространены, чем считалось ранее, и возникают у 43,2% пациентов. Это связано, во-первых, с тем, что острые иНЯ, по крайней мере, уменьшаются при приеме стероидов и часто исчезают полностью, во-вторых, отчеты о нежелательных явлениях в клинических испытаниях, как правило, сосредоточены на наиболее частых проявлениях токсичности, связанных с лечением (те, которые возникают у ≥10% участников), в-третьих, в большинстве первоначальных клинических испытаний участвовали пациенты с метастатическим

раком. Характеристика хронических и долгосрочных явлений у пациентов с метастатическим заболеванием является сложной задачей, поскольку эти пациенты часто имеют ограниченную ожидаемую продолжительность жизни, что ограничивает долгосрочное наблюдение. Такие пациенты также могут получать последующую системную терапию, хирургическое вмешательство и/или лучевую терапию, что еще больше затрудняет определение токсичности. Наконец, наличие множественных сопутствующих заболеваний, часто встречающихся у больных раком, может еще больше затруднить выявление хронических иНЯ. Эндокринопатия представляет собой типичный пример этого эффекта. У пациентов с индуцированными ИКТ формами гипотиреоза (которым обычно предшествует тиреоидит), гипофизитом или диабетом 1 типа, гормон-секретирующие клетки безвозвратно повреждаются в результате воспалительного процесса. Поддержка этой точки зрения включает отсутствие восстановления даже при раннем использовании высоких доз стероидов. Эти синдромы редко бывают обратимыми (в отличие от большинства других иНЯ) и, как правило, требуют использования экзогенной заместительной гормональной терапии, предполагая, что соответствующие типы клеток действительно «сторежи». К этой категории могут относиться и другие иНЯ, в том числе невропатии (с постоянным повреждением периферических нервов) и ксеростомия (с хроническим рубцеванием слюнных желез, приводящим к обструкции оттока и/или снижению продукции слюны). Напротив, фенотип тлеющего воспаления может больше напоминать классический аутоиммунитет, при котором ИКТ вызывают персистирующее подострое или хроническое воспаление. Воспалительный артрит, связанный с ИКТ, является классическим примером этого фенотипа. Точные риски перехода острой токсичности в хроническую форму в настоящее время неизвестны, хотя эндокринопатии, артриты, ксеростомия, нейротоксичность и офтальмологические явления, как правило, чаще становятся хроническими токсичностями. Связанные с иммунитетом иНЯ, затрагивающие внутренние органы, по-видимому, имеют меньший риск перехода в хроническую форму. Самыми ранними выявленными хроническими иНЯ были поражения эндокринных органов, которые наблюдались у 15–40% пациентов, получавших ИКТ. Эндокринная токсичность, обычно не лечится с помощью высоких доз стероидов, поскольку данные нескольких исследований с небольшими

когортами показывают, что стероиды не влияют ни на начальную тяжесть, ни на конечное разрешение. Кроме того, эти явления не требуют прекращения применения ИКТ; краеугольным камнем их лечения является замена соответствующего гормона. Гипотиреоз является наиболее частым эндокринным иНЯ, возникающим примерно у 10% пациентов, получающих антитела к PD-1–PD-L1 в качестве монотерапии, и у 20% пациентов, получающих ипилимумаб плюс ниволумаб. До гипотиреоза примерно у половины всех пациентов имеется деструктивный тиреоидит, приводящий к избыточной секреции гормонов щитовидной железы (тиреотоксикоз), который часто протекает бессимптомно. Среднее время до начала заболевания составляет примерно 6 недель после начала терапии, хотя гипотиреоз может возникнуть в любое время во время терапии. Гипофизит почти уникален для пациентов, получающих ИКТ. Это состояние возникает чаще (5–10%) и с более ранним началом (в среднем 9–12 недель) у пациентов, получающих схемы на основе ипилимумаба, чем у тех, кто получает антитела анти-PD-1–PD-L1 (<1%, медиана начала 26 недель). Склонность тех, кто получает ипилимумаб, по-видимому, связана с экспрессией CTLA4 на гормон-секретирующих клетках гипофиза, что приводит к связыванию антител и комплемента. В остром периоде у пациентов с гипофизитом обычно наблюдаются симптомы воспаления гипофиза (головная боль, тошнота и диплопия) и/или симптомы, связанные со вторичной надпочечниковой недостаточностью (усталость и тошнота). Воспалительные симптомы, как правило, преходящи, хотя гипопитуитаризм обычно носит постоянный характер и требует замены глюкокортикоидов, а также часто гормонов щитовидной железы и половых желез. Пациенты должны получать самую низкую физиологическую дозу, необходимую для поддержания качества жизни (обычно преднизолон 5–7,5 мг в день или гидрокортизон 20–30 мг в виде двух разделенных суточных доз). Подобно гипотиреозу, гипопитуитаризм редко разрешается. Иммуноопосредованный сахарный диабет встречается у менее 1% пролеченных пациентов, но может проявляться диабетическим кетоацидозом и обычно требует пожизненного приема инсулина. Первичная надпочечниковая недостаточность встречается реже, чем гипопитуитаризм, хотя и с аналогичными проявлениями, хотя эта эндокринопатия может также включать дефицит минералокортикоидов и, таким образом, проявляться гипотензией. Совместное ведение

с участием эндокринолога может быть полезным для оптимизации доз замещающих гормонов и оценки редких случаев, когда возможно прекращение приема гормонов. Принимая во внимание спектр ревматологических аутоиммунных заболеваний, неудивительным кажется появление большого разнообразия ревматологических иНЯ. Интересно, что системная красная волчанка и смешанное заболевание соединительной ткани до сих пор не связаны с ИКТ, хотя встречаются синдромы, напоминающие ревматоидный артрит, ревматическую полимиалгию, полимиозит и синдром Шегрена, что потенциально дает ключ к пониманию патобиологии этих синдромов и роли иммунных контрольных точек. Эти синдромы очень похожи на установленные ревматологические состояния, хотя также существуют некоторые ключевые различия, включая отсутствие генетической связи с HLA-B\*27, однако истинная заболеваемость четко не определена. Приблизительно у половины всех пациентов наблюдаются затяжные симптомы артрита, длящиеся не менее 6–12 месяцев после прекращения приема ИКТ, которые, по нашему опыту, перейдут в действительно хроническое состояние в подмножестве. Кроме того, ответ на стероиды часто бывает субоптимальным как при острых, так и при хронических состояниях, поскольку данные одной серии показывают, что две трети пациентов нуждаются в базисных противоревматических препаратах (БПВП). Использование стероидов и БПВП не связано с ухудшением онкологических исходов. Главный сложный вопрос, применимый к нескольким системам органов, но наиболее очевидный в контексте ревматологических иНЯ — это лечение хронической слабовыраженной токсичности. Ревматологические иНЯ могут ухудшать качество жизни, но, как правило, не являются достаточно серьезными, чтобы оправдать продолжающийся прием высоких доз стероидов или отмену ИКТ (по крайней мере, на основании предпочтений пациента и/или врача). Таким образом, пациенты часто продолжают получать низкие дозы стероидов и/или БПВП на фоне продолжающейся терапии ИКТ. Оптимальная стратегия с точки зрения выбора иммунодепрессанта или его дозы, сроков отмены ИКТ и противоопухолевых результатов остается неопределена. Колит возникает у 5% пациентов, получающих антитела к PD-1, и обычно проявляется в виде диареи и реже в виде болей в животе и кровотечения. Однако диарея любой степени (44%) или тяжелая диарея/колит (15%) чаще возникают у пациентов, получающих схемы, содержащие ипи-

лимумаб. Гепатит возникает у 3–10% пациентов (чаще при схемах, содержащих ипилимумаб) и протекает бессимптомно или может проявляться в виде неспецифических симптомов, включая недомогание и миалгии, или реже в виде желтухи и острой печеночной недостаточности. Диарею, которая не улучшается при приеме стероидов и/или других традиционных иммуномодуляторов (таких как инфликсимаб, антитело к TNF), следует тщательно оценивать, чтобы исключить другие причины, включая индуцированную ИКТ целиакию, о которой сообщалось редко, и которая требует лечения без глютеновой диеты (однако резистентный к лечению колит остается более вероятным диагнозом, чем целиакия). Диарея с поздним началом может также отражать недостаточность поджелудочной железы. Сообщалось о частоте стеатореи 1% у пациентов, получавших антитела к PD-1 в одной когорте, со средним началом 9 месяцев. Следует отметить, что у 10% этой когорты развились рентгенологические признаки атрофии поджелудочной железы, хотя механизмы и клиническое значение этого признака у бессимптомных пациентов еще предстоит выяснить. Нам не известно о фенотипе хронического гепатита, который возникает в результате лечения ИКТ, хотя нельзя полностью исключить возможность субклинического поражения печени, в том числе после уже существовавшего воспаления печени (например, стеатогепатита). Пневмонит является одним из основных источников как заболеваемости, так и смертности от антител к PD-1 и чаще всего проявляется сухим кашлем, снижением насыщения кислородом и двусторонними затемнениями по типу матового стекла (хотя могут возникать различные рентгенологические проявления, в том числе интерстициальная и организуемая пневмония). Это проявление может совпадать с проявлением COVID-19 или других вирусных инфекций, которые следует исключить. Симптомы пневмонита обычно реагируют на стероиды и/или иммуномодуляторы второй линии, хотя у большинства пациентов сохраняются стойкие результаты визуализации по крайней мере через 1–2 года после появления симптомов. Однако у большинства этих пациентов симптомы исчезают, а подробные исследования, предназначенные для оценки легкого и/или субклинического ухудшения функции легких, еще не проводились. Как это ни парадоксально, данные доклинических моделей по крайней мере в одном исследовании позволяют предположить, что антитела к PD-1 могут улучшать индуцированный

ИКТ легочный фиброз. Описаны случаи пациентов с хроническим свистящим дыханием или кашлем без рентгенологических признаков пневмонита с антителами против PD-1. Симптомы у этих пациентов, как правило, улучшались в течение 6–12 месяцев после применения ингаляторов и отмены лекарств. Саркоидоз также может осложнять терапию, но обычно он очень чувствителен к стероидам (или проходит самостоятельно) и редко развивается в хронический фенотип. Острый фульминантный миокардит был первым признанным сердечно-сосудистым иНЯ, связанным с ИКТ, часто проявляющимся электрокардиографическими нарушениями, включая аритмии и сопутствующий миозит. Однако более широкое распознавание этого иНЯ и вытекающие из этого стратегии наблюдения привели к выявлению более тонких форм воспаления сердца, начиная от вялотекущего миокардита и заканчивая бессимптомным повышением уровня тропонина I в сыворотке. Другие признанные осложнения со стороны сердца включают перикардит, который чаще встречается у пациентов с раком легкого, получающих антитела к PD-1–PD-L1, и, как правило, менее молниеносный и более чувствителен к кортикостероидам. Сосудистые иНЯ включают острый васкулит и ревматическую полимиалгию. Неврологические иНЯ возникают у 5% пациентов и чаще встречаются при схемах, содержащих ипилимумаб. Эти явления могут поражать нервно-мышечные соединения (тяжелая миастения и миастенический синдром Ламберта-Итона), центральную нервную систему (менингоэнцефалит) и периферические нервы (как сенсорная, так и моторная невропатия, включая синдром Гийена-Барре). Менингоэнцефалит обычно разрешается при остром лечении (хотя редко может быть смертельным), и остается неясным, возникают ли хронические дефициты у некоторых пациентов. Миастения гравис может проявляться положительной реакцией на рецептор ацетилхолинэстеразы и развиваться в стереотипный хронический синдром, но также может сочетаться с миозитом и миокардитом и в этом сценарии часто является отрицательным по рецептору ацетилхолинэстеразы. Отдаленные исходы миастении, связанной с ИКТ, недостаточно хорошо охарактеризованы, хотя у большинства пациентов она либо полностью разрешается, либо остается контролируемой с помощью специфической терапии. Синдром Гийена-Барре, связанный с ИКТ, характеризуется высокой летальностью и даже пациенты, у которых симптомы улучшаются при иммуно-

модуляции, часто имеют остаточную слабость и/или потерю чувствительности. Периферическая невропатия, по-видимому, является неврологическим иНЯ, который, скорее всего, перерастет в хронический фенотип. О периферической сенсорной невропатии сообщалось примерно у 2% пациентов, получавших адьювантные

Анти-PD-1 антитела по поводу удаленной меланомы, и почти у половины этих пациентов развилась хроническая периферическая невропатия. Кожная токсичность является одним из наиболее частых осложнений, наблюдаемых у пациентов, получающих ИКТ, и включает различные синдромы воспалительного дерматита, зуд и витилиго. Дерматит обычно поддается лечению местными или иногда системными стероидами. Зуд без сыпи может быть результатом нейрогенного зуда и более эффективно реагировать на ГАМК-ергические агонисты (такие как прегабалин), чем на стероиды. Эти события часто представляют собой сложную клиническую дилемму, поскольку неприятные, но не опасные для жизни иНЯ, которые не кажутся достаточно симптоматическими для прекращения лечения или требуют высоких доз стероидов, которые, тем не менее, могут негативно влиять на качество жизни. Постоянное применение антигистаминных препаратов, топических стероидов и/или ГАМК-ергических агонистов может потребоваться у пациентов с индуцированными ИКТ формами дерматита или зуда. Участие дерматолога в совместном лечении кожных иНЯ приводит к более высокой частоте лечения и даже улучшению выживаемости (потенциально благодаря облегчению продолжения ИКТ). Смертельные иНЯ встречаются редко, но могут возникать из-за обширного аутовоспаления, устойчивого к стероидам и/или другим иммунодепрессантам. Данные мета-анализов показывают, что фатальные irAE возникают с низкой частотой, в диапазоне от 0,4% при монотерапии антителами против PD-1-PD-L1 до примерно 1,2% при комбинированных схемах анти-CTLA4-анти-PD-1. Несмотря на нетривиальность, эти показатели летальности относительно выгодно отличаются от показателей, связанных с цитотоксической химиотерапией, молекулярно-таргетной терапией и даже хирургическими процедурами высокого риска по поводу рака. Миокардит является иНЯ с самой высокой летальностью (25–50% пациентов), в основном из-за рефрактерных аритмий, наблюдаемых в тяжелых случаях. Миозит также может сопровождать миокардит, приводя к параличу диафрагмы, дыхательной недостаточности и невоз-

возможности добиться независимости от искусственной вентиляции легких. Пневмонит приводит к летальному исходу у 10–15% пациентов, как правило, из-за дыхательной недостаточности. Гепатит (вследствие фульминантной печеночной недостаточности) и колит (вследствие перфорации толстой кишки или, реже, в результате обильной диареи) также могут быть причиной смерти, хотя, как правило, с гораздо меньшей частотой. Неврологические иНЯ, хотя и встречаются редко, также могут быть фатальными у 10–15% пациентов, часто из-за рефрактерного или длительного синдрома Гийена-Барре, энцефалита или синдрома, подобного миастении. В заключении можно однозначно утверждать, что потенциал длительного ответа, активность в отношении широкого спектра видов рака и в целом управляемая токсичность сделали ИКТ привлекательным и широко используемым вариантом лечения пациентов с раком. Что расширило возможности, связанные с лечением и выживаемостью, а также воздействие на качество жизни. В дополнение к хроническим, классическим иНЯ, долгосрочные эффекты на глобальную иммунную функцию, вызванные блокированием молекул иммунных контрольных точек, остаются неясными и нуждаются в дальнейшем изучении.

### **Литература**

1. *Гладков О.А., Зуков Р.А., Матвеев В.Б., Митин Т., Носов Д.А., Попов А.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря // Злокачественные опухоли. 2021. Т. 11. № 3S2–1. С. 523–539*
2. *Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Клименок М.П., Слепов Е.В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67*
3. *Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Слепов Е.В., Наркевич А.Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2017. Т. 25. № 6. С. 332–335*
4. *Зуков Р.А., Слепов Е.В., Козина Ю.В., Куртасова Л.М., Скопин П.И., Ивашин А.А. Возможность управления показателями клеточного иммунитета у больных раком мочевого пузыря на фоне радиотерапии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 44–48.*

5. Зюсюкина А.В., Слепов Е.В., Винник Ю.С., Зуков Р.А. Молекулярно-биологическая характеристика опухолей и результаты лечения рака молочной железы у мужчин // *Российский онкологический журнал*. 2021. Т. 26. № 1. С. 5–12
6. Козина Ю.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Козина Е.В. Роль радиопротекторов и иммуностропов в профилактике лучевых реакций и осложнений // *Эффективная фармакотерапия*. 2021. Т. 17. № 2. С. 50–57
7. Модестов А.А., Семёнов Э.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Еремина Е.Н., Гаас Е.Н. Новые подходы к организации скрининга злокачественных новообразований кожи // *Сибирский онкологический журнал*. 2017. Т. 16. № 2. С. 61–65
8. Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., Дыхно Ю.А., Наркевич А.Н., Тонконогов А.С. Анализ заболеваемости раком легкого в Красноярском крае // *Российский онкологический журнал*. 2015. Т. 20. № 6. С. 38–42
9. Семёнов Э.В., Мазаев А.В., Зуков Р.А., Куртасова Л.М. Факторы прогноза у больных раком мочевого пузыря // *Сибирское медицинское обозрение*. 2015. № 5 (95). С. 13–22
10. Слепов Е.В., Башмакова Е.Е., Панамарев Н.С., Франк Л.А., Зуков Р.А. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований // *Эффективная фармакотерапия*. 2021. Т. 17. № 2. С. 58–63
11. Bashmakova E.E., Slepov E. V., Frank L. A., Krasitskaya V. V., Bondar A. A., Eremina E. N., Zukov R. A. Bioluminescent snp genotyping technique: development and application for detection of melanocortin 1 receptor gene polymorphisms // *Talanta*. 2018. Т. 189. С. 111–115

## **ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ И КЛЕТОК ЗДОРОВОЙ И ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ЛЕГКОГО У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО**

*ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», г. Красноярск*

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

В настоящее время отмечается прогрессирующий рост злокачественных новообразований во всем мире (Khan S. et al., 2019; Thai A. A. et al., 2021). В России ежегодно выявляется более 450,0 тыс. случаев злокачественных новообразований (Шкапова Е. А. и др., 2004; Smirnova O. V. et al., 2004). Среди мужского населения наиболее часто регистрировали рак легкого, заболеваемость которым, составила более 60,0 тыс. человек. Так же отмечается тенденция к увеличению заболеваемости и омоложению рака легкого (Nasim F et al., 2019). При этом рост заболеваемости связывают не только с улучшением диагностики и общим старением населения, но и с повышением степени загрязнения окружающей среды и генетическими факторами.

Одним из перспективных направлений, позволяющих охарактеризовать патофизиологические механизмы развития опухоли в организме — исследование особенности метаболических процессов клеток здоровой и опухолевой ткани при раке легкого легкого (Грицинская В. Л. и др., 2001; Куртасова Л. М. и др., 2002, 2006; Савченко А. А., Смирнова С. В., 2001). Связано это с тем, что все изменения клеточной генетической программы реализуются, в том числе, и через метаболические процессы (Крюкова Е. В. и др., 2000; Куртасова Л. М. и др., 2002; Прохоренков В. И. и др., 2000). Вместе с тем, большой интерес представляет изучение метаболизма лимфоцитов периферической крови. Доказано, что лимфоциты не только осу-

ществляют иммунные функции (в том числе и в системе противоопухолевого иммунитета), но и синтезируют биологически активные вещества. С другой стороны, богатый набор рецепторов делает их высокочувствительными клетками к разнообразным нарушениям гомеостаза (Кудрявцев И. В. и др., 2016; Куртасова Л. М. и др., 2003; Савченко А. А. и др., 2014).

Целью исследования явилось сравнительное изучение уровней активности метаболических ферментов лимфоцитов периферической крови и в клетках здоровой и опухолевой ткани легкого у больных раком легкого.

В качестве показателей внутриклеточного метаболизма выбраны НАД(Ф)-зависимые дегидрогеназы в связи с тем, что, во-первых, основными переносчиками электронов в клетках являются пиридиновые нуклеотиды, а отсюда — активное участие оксидоредуктаз в биоэнергетических процессах; во-вторых, НАД(Ф)-зависимые дегидрогеназы, участвуя в направленной координации сопряженных метаболических потоков, в значительной степени обуславливают адаптивные изменения клеточного обмена веществ (Куртасова Л. М. и др., 2003; Смирнова О. В. и др., 2008; Субботина Т. Н. и др., 2004).

**Материалы и методы.** На базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А. И. Крыжановского» обследовано 90 пациентов в возрасте 30–55 лет, страдающих раком легкого. Всем пациентам выполнены расширенные лоб-, билоб- и пульмонэктомии. Кровь для исследования забирали при поступлении больных в стационар. В качестве контроля обследовано 106 здоровых мужчины аналогичного возраста.

Выделение общей фракции лимфоцитов осуществляли по общепринятому методу в градиенте плотности фиколл-верографина с последующей очисткой от прилипающих клеток. Определение активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови и в клетках здоровой и опухолевой ткани легкого проводили билюминесцентным методом (Куртасова Л. М. и др., 2003; Савченко А. А. и др., 2010). Данным методом определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ, КФ 1.1.1.49), малик-фермента (НАДФМДГ, КФ 1.1.1.40), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ, КФ 1.1.1.27), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ, КФ 1.1.1.37), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФ-ГДГ и НАДФН-ГДГ, КФ 1.4.1.4), НАД-

и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАД-ГДГ и НАДН-ГДГ, КФ 1.4.1.2), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАД-ИЦДГ, КФ 1.1.1.41 и НАДФ-ИЦДГ, КФ 1.1.1.42, соответственно) и глутатионредуктазы (ГР, КФ 1.6.4.2). Активность дегидрогеназ в лимфоцитах крови выражали в ферментативных единицах (1 Е=1 мкмоль/мин) на 104 клеток, в клетках здоровой и опухолевой ткани легкого — в мкЕ/мг белка.

Для всех полученных данных определяли среднее арифметическое значение ( $M$ ) и ошибку средней арифметической ( $m$ ). Проверку гипотезы о статистической достоверности активности дегидрогеназ лимфоцитов крови у здоровых людей и больных раком легкого проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение величин уровней активности дегидрогеназ здоровой ткани и опухолевой ткани легкого осуществляли по критерию Вилкоксона. Исследование силы взаимосвязей между исследуемыми параметрами осуществляли методом ранговой корреляции по Спирмену. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.).

**Результаты и обсуждение.** При исследовании уровней активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови обнаружено, что у больных раком легкого снижена активность ЛДГ ( $p=0,011$ ), МДГ ( $p<0,001$ ), НАД-ИЦДГ ( $p<0,001$ ), НАДН-ЛДГ и НАДН-МДГ ( $p<0,001$ , для двух ферментов), но при повышении уровня ГР ( $p<0,001$ ). Кроме того, в лимфоцитах крови больных мужчин понижена активность НАДФ-ГДГ (у больных —  $0,20\pm 0,04$  мкЕ; в контроле —  $0,84\pm 0,11$  мкЕ;  $p<0,001$ ) и НАДФ-ИЦДГ (у больных —  $2,30\pm 0,33$  мкЕ; в контроле —  $45,42\pm 6,16$  мкЕ;  $p<0,001$ ), но при повышении уровней НАД-ГДГ (у больных —  $9,23\pm 1,33$  мкЕ; в контроле —  $6,56\pm 0,74$  мкЕ;  $p=0,028$ ) и НАДФН-ГДГ (у больных —  $198,39\pm 26,08$  мкЕ; в контроле —  $60,15\pm 5,97$  мкЕ;  $p<0,01$ ). Уровни активности Г6ФДГ, НАДФМДГ и НАДН-ГДГ в лимфоцитах крови больных раком легкого соответствуют контрольному диапазону.

Исследуемые оксидоредуктазы локализуются в различных процессах внутриклеточного метаболизма. Так, активность МДГ и НАД-ИЦДГ характеризует интенсивность субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот (Грицинская В. Л. и др., 2001; Куртасова Л. М. и др., 2002, 2006; Савченко А. А., Смирнова С. В., 2001). Снижение активности данных дегидрогеназ в лимфоцитах крови больных раком легкого отражает понижение активности основного метаболи-

ческого процесса в митохондриях, определяющего наработку интермедиатов для аэробного дыхания. В тоже время, в лимфоцитах крови больных мужчин выявляется понижение активности анаэробной реакции ЛДГ (НАДН-ЛДГ) и НАДН-зависимой реакции МДГ, которая является ключевой в системе малат-аспартатного шунта митохондрий (поддержка водородного градиента для осуществления окислительного фосфорилирования) (Крюкова Е. В. и др., 2000; Куртасова Л. М. и др., 2002; Прохоренков В. И. и др., 2000). При этом, данные ферментативные реакции используют наработанный в гликолизе НАДН. Следовательно, в лимфоцитах крови больных раком легкого снижена интенсивность анаэробных и аэробных энергетических процессов. Биоэнергетическое состояние лимфоцитах у больных также ухудшает снижение активности аэробной реакции ЛДГ и вспомогательных дегидрогеназных реакций (НАДФ-ГДГ и НАДФ-ИЦДГ), функция которых направлена на повышение интенсивности субстратного потока по циклу Кребса (Куртасова Л. М. и др., 2003; Смирнова О. В. и др., 2008; Субботина Т. Н. и др., 2004). Повышение активности НАДФН-ГДГ отражает увеличенный отток субстратов с цикла трикарбоновых кислот на реакции аминокислотного обмена. Активация перекисных процессов при онкологических заболеваниях проявляется через повышенный уровень активности ГР.

Выявлена взаимосвязь между уровнями активности ряда исследуемых дегидрогеназ в лимфоцитах крови и размером опухоли. Так обнаружено, что размер опухоли у больных раком легкого отрицательно взаимосвязан с уровнями активности Г6ФДГ ( $r = -0,35$ ,  $p = 0,008$ ), ЛДГ ( $r = -0,32$ ,  $p = 0,012$ ), НАДФ-ГДГ ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,007$ ), НАД-ИЦДГ ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,008$ ) и НАДФН-ГДГ ( $r = -0,37$ ,  $p = 0,006$ ). Необходимо отметить, что Г6ФДГ является инициализирующим и ключевым ферментом пентозофосфатного цикла, от активности которого зависит интенсивность ряда процессов макромолекулярного синтеза (Куртасова Л. М. и др., 2003; Савченко А. А. и др., 2010). Следовательно, установленные взаимосвязи отражают снижение интенсивности пластических и энергетических процессов в лимфоцитах крови у больных раком легкого с ростом опухоли.

Уровни активности метаболических ферментов в клетках здоровой и опухолевой ткани легкого у больных раком легкого. Обнаружено, что в клетках опухолевой ткани легкого повышена активность Г6ФДГ, ЛДГ, НАДФ-ГДГ, МДГ, НАД-ИЦДГ, но снижен уровень

НАДФМДГ. Кроме того установлено, что в клетках опухолевой ткани легкого значительно повышен уровень анаэробной реакции ЛДГ (в клетках опухолевой ткани —  $1322,01 \pm 171,56$  мкЕ/мг белка; в клетках здоровой ткани —  $0,01 \pm 0,001$  мкЕ/мг белка;  $p < 0,001$ ). Уровни активности НАДФ-ИЦДГ, НАДН-МДГ, ГР, НАДН-ГДГ и НАДФН-ГДГ в клетках опухолевой ткани соответствуют соответствующему диапазону, выявленному в клетках здоровой ткани легкого.

Анализ уровней активности исследуемых дегидрогеназ в клетках здоровой и опухолевой ткани легкого у больных раком легкого позволяет охарактеризовать особенности изменения метаболизма при развитии рака. Так, высокая активность Г6ФДГ в клетках опухолевой ткани отражает повышенный уровень наработки интермедиатов для реакций макромолекулярного синтеза. Повышение активности МДГ, НАД-ИЦДГ и анаэробной реакции ЛДГ, соответственно, характеризует активацию аэробных и анаэробных процессов в клетках опухолевой ткани. При этом, цикл трикарбоновых кислот получает дополнительную стимуляцию за счет повышенного уровня НАДФ-ГДГ, которая осуществляет вспомогательную дегидрогеназную реакцию, и аэробной реакции ЛДГ.

Установлена тесная взаимосвязь между уровнями активности дегидрогеназ клеток здоровой и опухолевой ткани легкого у больных раком легкого: Г6ФДГ ( $r=0,60$ ,  $p < 0,001$ ), НАДФМДГ ( $r=0,52$ ,  $p < 0,001$ ), НАДФ-ИЦДГ ( $r=0,46$ ,  $p < 0,001$ ), НАД-ГДГ ( $r=0,37$ ,  $p < 0,01$ ), НАД-ИЦДГ ( $r=0,40$ ,  $p=0,008$ ), НАДН-МДГ ( $r=0,77$ ,  $P < 0,001$ ), НАДН-ГДГ ( $r=0,69$ ,  $P < 0,001$ ), НАДФН-ГДГ ( $r=0,46$ ,  $P < 0,001$ ). Подобная тесная взаимосвязь позволяет предположить наличие параллельных изменений в системах метаболизма клеток здоровой и опухолевой ткани легкого при раке легкого.

Практически отсутствуют взаимосвязи уровней активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в клетках здоровой и опухолевой ткани легкого с размером опухоли. Обнаружена единственная положительная взаимосвязь между активностью НАДФ-ИЦДГ в клетках здоровой ткани легкого и размером опухоли ( $r=0,30$ ,  $p=0,028$ ).

В ряде работ метаболизм лимфоцитов периферической крови характеризуется как “зеркало”, отражающее состояние обменных и регуляторных процессов в организме в норме и при патологии (Куртасова Л. М. и др., 2003; Савченко А. А. и др., 2010). Причем, данное положение подтверждается зависимостью ряда метаболиче-

ских процессов в лимфоцитах от размера опухоли. Кроме того, мы исследовали взаимосвязи между уровнями активности метаболических ферментов лимфоцитов крови и клеток здоровой и опухолевой ткани легкого у больных раком легкого. Обнаружено, что по уровням активности в лимфоцитах крови и клетках здоровой ткани легкого коррелируют НАДН-МДГ ( $r=0,46$ ,  $p=0,006$ ) и НАДФН-ГДГ ( $r=0,34$ ,  $p=0,027$ ). В то же время, по уровням активности в лимфоцитах крови и клетках опухолевой ткани взаимосвязаны следующие ферменты: НАДГДГ ( $r= -0,36$ ,  $p=0,025$ ), НАДН-МДГ ( $r=0,49$ ,  $p=0,010$ ) и НАДФН-ГДГ ( $r=0,35$ ,  $p=0,019$ ). Выявленные взаимосвязи позволяют сделать следующие заключения. Во-первых, взаимосвязи между уровнями активности лимфоцитарных дегидрогеназ и внутриклеточных ферментов здоровой и опухолевой ткани легкого при раке легкого практически не различаются в зависимости от типа ткани легкого. Во-вторых, на основе выявленных корреляционных связей можно предположить, что выявленные регуляторные взаимосвязи между лимфоцитами крови и клетками здоровой и опухолевой ткани реализуются в системе внутриклеточного метаболизма через малат-аспартатный шунт и реакции аминокислотного обмена.

Таким образом, при исследовании особенностей метаболизма клеток здоровой и опухолевой ткани при раке легкого обнаружено, что в клетках опухолевой ткани повышена активность оксидоредуктаз, характеризующих интенсивность анаэробных и аэробных процессов, а также ряда реакций макромолекулярного синтеза. Установлено, что изменения активности ряда исследуемых НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в клетках здоровой и опухолевой ткани легкого осуществляются сонаправленно. При этом, интенсивность метаболических процессов в клетках здоровой и опухолевой ткани не взаимосвязана с размером опухоли. Установлено, что метаболизм лимфоцитов крови у больных раком легкого характеризуется снижением активности анаэробных и аэробных энергетических процессов. С помощью корреляционного анализа выявлена отрицательная зависимость между уровнем активности дегидрогеназ лимфоцитов, определяющих интенсивность биоэнергетических и пластических процессов, и размером опухоли. Доказано, что регуляторные взаимосвязи между лимфоцитами крови и клетками здоровой и опухолевой ткани реализуются в системе внутриклеточного метаболизма через малат-аспартатный шунт и реакции аминокислотного обмена.

## *Литература*

1. Грицинская В.Л., Гордиец А. В., Галактионова М. Ю., Савченко А. А., Манчук В. Т., Кадричева С. Г. Клинико-метаболические показатели детей в период адаптации к школе // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.*–2001.–№ 5. – С. 57–59.
2. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // *Эффективная фармакотерапия.* 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67
3. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Слепов Е. В., Наркевич А. Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2017. Т. 25. № 6. С. 332–335
4. Крюкова Е.В., Савченко А. А., Манчук В. Т., Осокина И. В. Особенности иммунитета у детей и подростков с разной продолжительностью сахарного диабета типа 1 // *Проблемы эндокринологии.*–2000. – Т. 46, № 3. – С. 7–10.
5. Кудрявцев И.В., Борисов А. Г., Крбинец И. И., Савченко А. А., Серебрякова М. К., Тоголян А. А. Хемокиновые рецепторы на Т-хелперах различного уровня дифференцировки: основные субпопуляции // *Медицинская иммунология.*–2016. – Т. 18, № 3. – С. 239–250.
6. Куртасова Л.М., Манчук В.Т., Савченко А.А. Основы метаболической иммунореабилитации детей с атопическим дерматитом. – Красноярск: Издательство КрасГМА, 2002.– 153 с.
7. Куртасова Л.М., Савченко А. А., Манчук В. Т. Метаболические аспекты иммунореабилитации детей с атопическими заболеваниями. – Новосибирск, 2006.–222 с.
8. Куртасова Л.М., Савченко А. А., Рузаева Л. А., Шмидт А. Р. Особенности метаболизма иммунокомпетентных клеток у детей с рецидивирующей герпетической инфекцией // *Вопросы вирусологии.*–2002.–№ 3. – С. 45–48.
9. Куртасова Л.М., Савченко А. А., Шмидт А. Р. Мониторинг течения аллергического воспаления у больных атопической бронхиальной астмой // *Пульмонология.*–2003.–№ 5. – С. 47–52.
10. Куртасова Л.М., Савченко А. А., Шмидт А. Р. Структурно-метаболические особенности иммунокомпетентных клеток у детей раннего

возраста с atopической бронхиальной астмой // Аллергология.–2003.–№ 4. – С. 17–21.

11. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Шмидт А.Р., Чесноков А.Б., Ольховский И.А. Оценка метаболического состояния и функциональной активности иммунокомпетентных клеток у детей с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией // Клиническая лабораторная диагностика.–2003.–№ 2. – С. 16–18.

12. Лапешин П.В., Савченко А.А., Дыхно Ю.А., Денисов И.Н., Московских М.Н., Слепов Е.В. Состояние активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови и в клетках здоровой и опухолевой ткани легкого у больных немелкоклеточным раком легкого // Сибирский онкологический журнал. 2005. № 3. С. 48–53.

13. Прохоренков В.И., Куртасова Л.М., Савченко А.А., Чесноков А.Б., Шмидт А.Р. Некоторые особенности иммунного статуса и метаболического состояния иммунокомпетентных клеток у детей с atopическим дерматитом // Вестник дерматологии и венерологии.–2000.–№ 3. – С. 20–22.

14. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Хемилюминесцентная и энзиматическая активность нейтрофильных гранулоцитов у больных распространенным гнойным перитонитом в зависимости от исхода заболевания // Вестник РАМН.–2014.–№ 5–6. – С. 23–28.

15. Савченко А.А., Смирнова С.В. Особенности уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у больных истинной аллергией и псевдоаллергией // Вестник новых медицинских технологий.–2001.–№ 2. – С. 64–67.

16. Савченко А.А., Смирнова С.В., Борисов А.Г. Содержание АТФ и активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах при иммунодефицит-ассоциированных заболеваниях у пришлых жителей Эвенкии // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.–2010. – Т. 30, № 3. – С. 33–38.

17. Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., Дыхно Ю.А., Наркевич А.Н., Тонконогов А.С. Анализ заболеваемости раком легкого в Красноярском крае // Российский онкологический журнал. 2015. Т. 20. № 6. С. 38–42

18. Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., Слепов Е.В., Сон И.М., Ларичева И.В. Роль скрининга в управлении эпидемиологией рака легкого в Красноярском крае // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. № 3. С. 385–393

19. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Савченко А.А. Состояние иммунного статуса и активность ферментов в лимфоцитах крови у больных на разных стадиях острого лимфобластного лейкоза // *Медицинская иммунология.*–2008. – Т. 10, № 6. – С. 543–550.
20. Субботина Т.Н., Титова Н.М., Савченко А.А., Панфилова В.Н., Петрова М.Н. Перекисное окисление липидов и проницаемость мембран эритроцитов у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1 // *Клиническая лабораторная диагностика.*–2004.–№ 5. – С. 20–35.
21. Фоменко Е.Ю., Слепов Е.В., Инжеваткин Е.В., Савченко А.А. Биолом инесцентный метод определения концентраций метаболитических субстратов и кофакторов в лимфоцитах // *Биомедицинская химия.* 2006. Т. 52. № 5. С. 507–510
22. Шкапова Е.А., Куртасова Л.М., Савченко А.А., Зуков Р.А., Крылов Г.Н. Сравнительный анализ функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов крови больных почечноклеточным раком до и после оперативного лечения // *Клиническая лабораторная диагностика.*–2004.–№ 1. – С. 39–41.
23. Smirnova O.V., Manchouk V. T., Savchenko A. A. Immune status & enzymes activity in blood lymphocytes in adult patients at different stages of acute lymphoblastic leukemia // *Indian Journal of Medical Research.*–2011. – Vol. 133. – P. 280–286.
24. Khan S., Ali S., Muhammad. Exhaustive Review on Lung Cancers: Novel Technologies // *Curr. Med. Imaging Rev.*–2019. – Vol. 15, no. 9. – P 873–883.
25. Thai A.A., Solomon B. J., Sequist L. V., Gainor J. F., Heist R. S. Lung cancer // *Lancet.*–2021. – Vol. 398, no. 10299. – P. 535–554.
26. Nasim F., Sabath B. F., Eapen G. A. Lung Cancer // *Med. Clin. North Am.*–2019. – Vol. 103, no. 3. – P. 463–473.
27. Zamay G.S., Ivanchenko T. I., Zamay T. N., Grigorieva V. L., Glazyrin Y. E., Kolovskaya O. S., Garanzha I. V., Veprintsev D. V., Kirichenko A. K., Zukov R. A., Petrova M. M., Modestov A. A., Zamay A. S., Bekuzarov S. S., Krat A. V., Mironov G. G., Gargaun A., Berezovski M. V., Barinov A. A. DNA aptamers for the characterization of histological structure of lung adenocarcinoma // *Molecular Therapy – Nucleic Acids.* 2017. Т. 6. С. 150–162

Дашанов Д. О., Табарин И. В., Мазаев А. В., Скуйбитов М. А., Детцель К. А.

## **ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ КГБУЗ КРАСНОЯРСКИЙ КРАЕВОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОНКОДИСПАНСЕР ИМ. А.И. КРЫЖАНОВСКОГО В ПЕРВОМ КВАРТАЛЕ 2022 ГОДА**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

Основным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря является радикальная цистэктомия (РЦЭ) с предшествующей неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) гемцитабином с цисплатином.

При анализе деятельности онкоурологического отделения обнаружено, что РЦЭ за период с 01.2022 по 04.2022 г. была проведена 13 пациентам.

**В январе 2022 г.:** 8 радикальных цистэктомий, 6-м из них, проведена цистпростатэктомия двухсторонняя уретерокутаностомия, ТЛАЭ, по жизненным показаниям. Двое пациентов получили комбинированные лечения (НАХТ + РЦЭ с энтеропластикой мочевого пузыря открытым (детуболизированным) сегментом подвздошной кишки). Все мужского пола. Возраст пациентов от 61г до 81 года. (двое пациентов с 2стадией, трое с 3 стадией, трое с 4 стадией). Метахронные и синхронные раки у 2 пациентов. (рак сигмовидной кишки, рак предстательной железы). Один пациент на АХТ.

**В феврале 2022 г.** двум пациентам с предшествующей НАХТ проведена РЦЭ с энтеропластикой мочевого пузыря открытым (детуболизированным) сегментом подвздошной кишки). Мужского пола. 58 и 53 года. (оба пациента со 2-й стадией)

**В марте 2022 г.** одному пациенту проведена цистпростатэктомия двухсторонняя уретерокутаностомия, ТЛАЭ, по жизненным показаниям. (Рак мочевого пузыря IVst pT2bN1M0 плоскоклеточный

ороговевающий рак. Сопутствующий диагноз: Рак предстательной железы Ist T1N0M0 G1, СД 2 типа. ГВ 3 риск 4. Ожирение 1 ст.). Второму с предшествующей НАХТ, проведена РЦЭ с энтеропластикой мочевого пузыря открытым (детуболизированным) сегментом подвздошной кишки (операция Брикера). Мужского пола 62 и 64 года. Одной пациентке проведена экзентерация малого таза с отведением мочи по Брикеру.

Противопоказания к операции для создания искусственного мочевого резервуара:

- нарушение функции почек из-за длительной сохраняющейся обструкции или хронической почечной недостаточности
- тяжёлая печёночная недостаточность
- заболевания и нарушения функции кишечника
- нарушение интеллектуальных способностей.
- облучение области таза перед операцией
- неврологические и психологические заболевания.

Осложнения при двух методиках отведения мочи: Паралитическая кишечная непроходимость в результате угнетения функции кишечника. Несостоятельность кишечного анастомоза. Стриктура мочеточника в области анастомоза. Мацерация кожных покровов в области стомы, наружных половых органов при отведении мочи по Штудеру.

**Результаты:** методы лечения в настоящее время является рутинным, показаны пациентам с местно-распространённым раке мочевого пузыря. (T2a-T4).

### **Литература**

1. Валькова Т.В., Шкапова Е. А., Зуков Р. А. Сравнительная оценка показателей клеточного звена иммунной системы у больных раком почки и мочевого пузыря до и после хирургического лечения // Сибирский онкологический журнал. 2008. № S1. С. 23–24.
2. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67
3. Зуков Р.А., Слепов Е. В., Козина Ю. В., Куртасова Л. М., Скопин П. И., Ивашин А. А. Возможность управления показателями клеточного

иммунитета у больных раком мочевого пузыря на фоне радиотерапии // *Эффективная фармакотерапия*. 2021. Т. 17. № 2. С. 44–48

4. Зуков Р.А., Слепов Е.В., Мазаев А.В., Черняев Д.В. Способ раннего выявления рака мочевого пузыря с помощью цитофлуориметрического анализа клеточного осадка мочи Патент на изобретение 2756255 С1, 28.09.2021. Заявка № 2020136647 от 06.11.2020

5. Зуков Р.А., Слепов Е.В., Семенов Э.В., Куртасова Л.М. Фенотипические особенности клеток осадка мочи больных неинвазивным раком мочевого пузыря // *Сибирский онкологический журнал*. 2017. Т. 16. № 3. С. 52–56

6. Козина Ю.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Козина Е.В. Роль радиопротекторов и иммунотропов в профилактике лучевых реакций и осложнений // *Эффективная фармакотерапия*. 2021. Т. 17. № 2. С. 50–57

7. Модестов А.А., Слепов Е.В., Ямщиков А.С. Механизмы взаимодействия участников обязательного медицинского страхования для совершенствования системы оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями // *Менеджер здравоохранения*. 2018. № 4. С. 13–23

8. Семёнов Э.В., Мазаев А.В., Зуков Р.А., Куртасова Л.М. Факторы прогноза у больных раком мочевого пузыря // *Сибирское медицинское обозрение*. 2015. № 5 (95). С. 13–22

9. Семенов Э.В., Слепов Е.В., Зуков Р.А. Способ определения риска рецидива поверхностного рака мочевого пузыря после оперативного лечения Патент на изобретение RU 2670655 C2, 24.10.2018. Заявка № 2017105638 от 20.02.2017.

10. Слепов Е.В., Бармакова Е.Е., Панамарев Н.С., Франк Л.А., Зуков Р.А. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований // *Эффективная фармакотерапия*. 2021. Т. 17. № 2. С. 58–63

11. Слепов Е.В., Семенов Э.В., Мазаев А.В., Куртасова Л.М., Зуков Р.А. Характеристика апоптоза, некроза и особенностей клеточного цикла в опухолевой ткани при уротелиальной карциноме // *Сибирское медицинское обозрение*. 2016. № 6 (102). С. 17–24

12. Черняев Д.В., Слепов Е.В., Мазаев А.В., Сафонцев И.П., Зуков Р.А. Интегративные модели оценки риска развития рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // *Эффективная фармакотерапия*. 2021. Т. 17. № 2. С. 38–42

## **ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

Биологическая актуальность проблемы заключается в сочетании автономного клеточного роста злокачественной опухоли и управляемого роста фетоплацентарного комплекса. Все исследования данной проблемы растянуты во времени и чаще представлены отдельными случаями из практики. В связи с этим многие аспекты сочетания рака органов репродуктивной системы и беременности остаются спорными. Практически каждому врачу в каждом конкретном случае приходится решать ряд сложных медицинских и этических вопросов, касающихся ведения беременности и адекватного планирования лечения рака.

Злокачественные и доброкачественные опухоли отмечаются у 0,27% беременных. Сочетание беременности и злокачественной опухоли различных локализаций встречается в 0,01–0,03% случаев. Большинство сочетаний с беременностью приходится на рак шейки матки и молочной железы (62%). Частота сочетания распространенного рака желудка и рака прямой кишки (10,8%), сарком (7,1%), рак яичников (5,5%), злокачественные лимфомы (4,9%), рак щитовидной железы (2,4%), злокачественная меланома (1,9%).

Рак молочной железы занимает 2 место по частоте после рака шейки матки среди всех злокачественных новообразований, диагностируемых во время беременности. На 3000 беременностей приходится 1 случай рака молочной железы. 25% случаев заболевания встречается в возрасте до 45 лет в активный репродуктивный период. По отечественной статистике за последние 10 лет заболеваемость РМЖ выросла на 32,5%, при этом с каждым годом растет число женщин, болеющих раком в более молодом возрасте. В то же время растет число женщин, которые планируют беременность

после 30–35 лет. Следовательно, можно ожидать, что сближение этих возрастных групп может привести в ближайшие годы к росту заболеваемости РМЖ у беременных и лактирующих женщин.

Ассоциированным с беременностью называется рак молочной железы (РМЖ), который впервые диагностирован во время беременности, в течение первого года после родов или в любое время на фоне лактации. Суммарная распространенность заболевания составляет от 15 до 35% на 100 тыс. родов.

Трудности диагностики объективного (увеличение объема и изменение консистенции молочных желез, осложнения лактации) и субъективного характера (психологическая «неготовность» к диагнозу злокачественной опухоли и у больной, и у врача) приводят к позднему выявлению опухоли у беременных женщин; лечение начинается при более распространенных стадиях болезни, чем в общей популяции больных.

Набор диагностических мероприятий при подозрении на рак молочной железы на фоне беременности ограничен. Не существует четких рекомендаций в плане своевременной и достоверной диагностики опухолевых образований на фоне беременности. Лечебная тактика также не определена и зависит от ряда факторов: от желания пациентки сохранить беременность, от сроков беременности, от стадии и распространенности заболевания.

В последние годы все более обоснованной становится точка зрения о показаниях к радикальному лечению больных раком молочной железы, без прерывания беременности или до завершения ее.

Различные комбинации противоопухолевого лечения при РМЖ, включающего лучевую терапию, химиотерапию, непосредственно влияют на овариальную функцию пациентки, вызывая снижение запасов ооцитов, овариального резерва. С одной стороны, необходимость контролировать функцию яичников определяется общими задачами лечения гормонозависимых опухолей. С другой определяется возрастающий интерес больных РМЖ к возможному сохранению и восстановлению репродуктивной функции с последующей беременностью

В отделении противоопухолевой лекарственной терапии дневного стационара получала лечение пациентка, Пациентка, М. с диагнозом Cancer mammae dextrae IIa st (T1N1M0), ТАБ 01.06.2021 г. Беременность 21 неделя.

Гистология от 02.06.2021 Инвазивный неспецифический рак 3й степени злокачественности (G3); цитологии — в лимфоузлах элементы железистой карциномы.

ИГХ 06.2021 г. Люминальный В (HER2 положительный).HER2/neu 3+++, ER-5 баллов. PR — 2.

Статус мутации генов BRCA1, BRCA2 02.06.2021г отрицательно.

Гинекологический анамнез: беременностей 3, 1 беременность – срочные роды, 2-я мед. борт 3-я – беременность, настоящая желанная на (июль 2021г 24–25 недель) –токсикоз I триместра до 8 недель. В женской консультации с 6 недель беременности, посещала регулярно.

Образование впервые обнаружила образование в правой молочной железе, обратилась в женскую консультацию.

В женской консультации по месту жительства выполнено УЗИ молочных желез (ЭХО-признаки образования молочной железы BI RADS 4).

Далее пациентка направлена в КККОД для дообследования и выбора тактики дальнейшего ведения.

В КККОД было выполнено: УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, с целью верификации опухоли выполнена биопсия образования, установлен диагноз Cancer mammae dextrae Pa st (T1N1M0). соп Беременность 21 недель.

Пациентка была консультирована в центральной клинике для определения тактики ведения и возможности сохранения желанной беременности.

Заключение: с учетом стадии заболевания, фенотипа опухоли и срока беременности на первом этапе проведения полихимиотерапии (ПХТ) по схеме «АС».

На момент поступления в отделение пациентка, М. с диагнозом Cancer mammae dextrae Pa st (T1N1M0) ТАБ 01.06.2021г соп Беременность 24–25 недель.

С июля 2021 года начаты курсы ПХТ по схеме АС (доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 600мг/м<sup>2</sup>).

Лечение переносила с незначительно выраженной тошнотой, анемией первой степени (корректировалась совместно с гинекологами), интервалы между курсами не изменялись. После каждого курса терапии выполнялось доплерометрия плода (отклонений не обнаружено).

Плановые обследования каждые 3 курса.

После 4 курса терапии по схеме «АС» проведены плановые обследования: УЗИ молочных желез, УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства (в сентябре 2021 г. Гепатомегалия. Очаговые образования печени, впервые выявленные (эхопризнаки не исключают гемангиомы? мтс?). Состояние после холецистэктомии. Беременность 33 нед.). По результатам обследования рекомендован контроль УЗИ брюшной полости через 3–4 недели, после родоразрешения дообследование КТ брюшной полости с в/в контрастированием, при необходимости биопсия образования печени).

На 34–35 неделе беременности — было завершено 4 курса по схеме «АС».

Родоразрешение 28.09.2021 г. Срочные роды. Родился живой доношенный здоровый мальчик, массой тела 2900 гр, рост 51 см. по шкале Апгар 9–10 баллов. Выписана на 4 сутки после родов. Лактация подавлена. Ребенок находится на искусственном вскармливании.

Выполнено КТ брюшной полости с в/в контрастированием в октябре 2021 г. Очаговые образования печени — ФНГ и гемангиомы. Состояние после холецистэктомии. Пиелозктазия слева.

Продолжены курса ПХТ по схеме Пертузумаб 420мг в/в капельно (840 мг в/в капельно нагрузочная доза), Трастузумаб 600 мг п/к, Доцетаксел 75мг/м<sup>2</sup> с октября 2021г по декабрь 2021 г. После четвертого курса обследована динамика заболевания стабильная.

В январе 2022 г. выполнено оперативное вмешательство Мастэктомия подкожная с ЛАЭс алломаммопластикой. Послеоперационный период протекал без осложнений.

В исследуемом операционном гистологическом материале опухоль патоморфоз 4 степени, в лимфоузлах опухолевых клеток не обнаружено.

С марта 2022 г. пациентка получает таргетную терапию трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8мг/кг) 1 раз в 21 день на фоне приема тамоксифена 20 мг внутрь 1 раз в сутки и бусерелина 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней.

Проведен курс ДЛТ в марте 2022г на фоне проводимой лекарственной терапии.

При плановых обследованиях данных за патологию не выявлено.

На настоящее время ребенку 7 месяцев развивается соответственно возрасту и полу. Находится на искусственном вскармливании.

Ведение беременности, родов и лечения больных со злокачественными опухолями должны согласовываться на консилиуме с участием акушера-гинеколога, онколога, химиотерапевта, неонатолога, генетика, а также разработки программы поэтапного обследования беременных женщин для выявления болезни на максимально ранних сроках. И в каждом конкретном случае тактика должна определяться индивидуально с учетом срока беременности, распространенности процесса, а также желанием женщины сохранить беременность.

Следует отметить, что в последние годы отмечается неуклонный рост частоты встречаемости онкологических заболеваний, ассоциированных с беременностью. Это привело к пересмотру ряда постулатов, неопровержимость которых еще недавно была абсолютной. Прежде всего это осознание возможности сохранения беременности у пациенток с диагностированными злокачественными новообразованиями и допустимости проведения ПХТ на фоне гестации. Накопленный опыт и знания позволяют без ухудшения прогноза для пациентки пролонгировать беременность до периода жизнеспособности плода. Смещение среднего возраста рождения ребенка в интервал 35–40 лет и увеличение доли соматически нездоровых женщин повышает частоту выявления опухолевых процессов, ассоциированных с беременностью, но право женщины иметь ребенка должно и может быть реализовано. Взвешенный междисциплинарный подход с оценкой прогноза и рисков позволяет сохранить надежду на рождение детей женщинам с онкологическими заболеваниями

### *Литература*

1. Батухтина Ю.В., Зуков Р. А. Монотерапия ибрутинибом при в-клеточной лимфоме экстра nodальной маргинальной зоны // Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18. № 13. С. 34–37
2. Бохман, Я. В. Руководство по онкогинекологии/Я.В. Бохман. СПб.: Фолиант, 2002. С. 106–119

3. Доброхотова Ю.Э., Аракелов С.Э., Данелян С.Ж. и др. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью: клинический случай. Гинекология. 2018; 20 (1): 102–108. DOI: 10.26442/2079–5696\_20.1.102–108
4. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Клименок М.П., Слепов Е.В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 64–67
5. Зюсюкина А.В., Ватрушкина М.О., Зуков Р.А. Циркулирующие опухолевые клетки: мониторинг течения рака молочной железы в реальном времени // Сибирское медицинское обозрение. 2021. № 2 (128). С. 94–96
6. Зюсюкина А.В., Сафонцев И.П., Зуков Р.А. Мутация PIK3CA как причина стремительного прогрессирования рака молочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 80–84
7. Зюсюкина А.В., Слепов Е.В., Винник Ю.С., Зуков Р.А. Молекулярно-биологическая характеристика опухолей и результаты лечения рака молочной железы у мужчин // Российский онкологический журнал. 2021. Т. 26. № 1. С. 5–12
8. Инжеваткин Е.В., Савченко А.А., Слепов Е.В., Хлебопрос Р.Г. Активность НАД (Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов мышей после введения 1х10<sup>4</sup> клеток асцитной карциномы Эрлиха // Сибирское медицинское обозрение. 2014. № 1 (85). С. 25–30
9. Пароконная А.А. Рак молочной железы и беременность Журнал «Злокачественные опухоли» с 7–14
10. Пароконная А.А. Рак молочной железы и беременность. Современное состояние проблемы. Практическая онкология. 2009; 10 (4): 179–83.
11. Слепов Е.В., Башмакова Е.Е., Панамарев Н.С., Франк Л.А., Зуков Р.А. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 58–63

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА (ЛИМФОИДНАЯ ИНФИЛЬТРАЦИЯ) В ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

**Актуальность.** Одним из наиболее агрессивных злокачественных новообразований является меланома кожи, что связано, прежде всего, с высокой пролиферативной активностью и склонностью к регионарному и отдаленному метастазированию. Меланома является иммуночувствительным новообразованием, поскольку у многих больных наблюдается морфологический фактор — лимфоцитарная инфильтрация. С этим явлением связывают частичную регрессию раковой опухоли (до 30% случаев при поверхностно-распространяющихся меланоммах кожи) и полную регрессию (в 1–2% данной формы меланомы). Таким образом, инфильтрация опухолевой ткани лимфоцитами является одним из благоприятных прогностических факторов, коррелирующим с выживаемостью пациентов с меланомой кожи. Однако не всегда умеренная или выраженная инфильтрация опухолевой ткани сопровождается благоприятным течением заболевания. Объяснить это можно тем, что клеточный состав инфильтрации не однороден у разных пациентов и его характеристики могут иметь тканевую зависимость. Важнейшее значение имеет соотношение CD8+/CD16 и CD3/CD4+ лимфоцитов. С использованием современных морфологических и иммуногистохимических методов мы выявляем наличие, степень выраженности, клеточный состав лимфоидной инфильтрации опухоли, которые позволят принять решение о назначении препаратов иммунотерапевтического ряда, а также выделить факторы, ассоциированные с исходом заболевания; что позволит выработать персонализированную инструкцию по назначению иммунотерапии пациентам с метастатической меланомой кожи.

**Цель работы:** Исследование морфологических особенностей, биологического поведения меланомы с умеренной и выраженной степенью лимфоцитарной инфильтрации.

**Материалы и методы.** Объект: фрагменты опухолевой ткани у пациентов (18–75 лет) с верифицированным диагнозом — меланома кожи, находившиеся на лечении в КГБУЗ КККОД им.А.И.Крыжановского в период с 2010 по 2017 годы, n=50 человек. Больным было выполнено хирургическое лечение в объеме широкого иссечения опухоли с пластикой местными тканями.

Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилин — эозином; для определения соединительной ткани — по Ван-Гизону. Для оценки степени выраженности и субпопуляционного состава лимфоцитарной инфильтрации использовались стандартные методы морфометрии и оценки уровня регрессии опухоли. На основании изучения морфологических данных выделены 3 группы больных: 1 — при исследовании выявлены клетки с выраженными признаками иммунного ответа. 2-я группа — клетки с умеренными критериями иммунного статуса. У больных 3-й группы не выявлено показателей иммунного ответа. Сопоставление полученных результатов с клинико-морфологическими данными, стадией процесса, течением заболевания выражающуюся в показателях общей 5-летней выживаемости (OS) и/или выживаемости без прогрессирования (PFS).

Таблица 1

### Клиническая характеристика гистологического материала (n=50)

Критерий		N (%)
Показатели	Мужчины	11 (22,0)
	Женщины	39 (78,0)
Возраст, лет (M±SD)		71,2±2,1
Форма роста	Поверхностно-распространяющаяся	5 (10,0)
	Узловая	41 (82,0)
	Лентиго	4 (8,0)

Стадия, TNM	начальные стадии (IA, B – IIA)	17 (34,0)
	местно- распространенная стадия (IIC - IIIC)	31 (62,0)

**Результаты.** Первая группа представлена незначительной лимфоцитарной инфильтрацией, 8 клинических случаев (16%). Средний возраст пациентов —  $44,0 \pm 3,5$ , все исследуемые женского пола. В 50% случаев опухоль соответствовала III стадии, I стадии в 25% и II стадии — 25% соответственно. Средняя толщина опухоли по Breslow  $4,85 \pm 0,7$  мм. Гистологический тип у всех пациентов соответствовал узловой форме. В 100% истинной изъязвление.

Вторая группа — умеренная степень перитуморозной инфильтрации (20%). Средний возраст данной группы составил  $52,2 \pm 4,6$ , соотношение мужчин и женщин — 1:2. В 60% опухоль соответствовала II стадии, III и IV стадии по 25%. Средняя толщина опухоли по Breslow (в мм) —  $7,85 \pm 2,8$ . Гистологический тип у пациентов соответствовал узловой форме меланомы — 80%; лентиго меланома в 20%. В 50% случаев наблюдалась изъязвление опухоли.

Группа выраженной лимфоцитарной инфильтрации составила 64%. Соотношение женщин и мужчин 1:0,5. Средний возраст  $67,6 \pm 8,6$  лет. I стадия опухолевого процесса составила 10%, II стадия — 90%. Средняя толщина опухоли по Breslow (в мм) —  $2,01 \pm 0,8$ . Гистологический тип у пациентов соответствовал узловой форме меланомы — 80%; поверхностно-распространяющаяся форма в 20%. В 30% случаев наблюдалась изъязвление опухоли.

Сравнительный анализ прогноза меланомы в зависимости от степени выраженности лимфоцитарной инфильтрации представлен в таблице № 2.

Таблица № 2 >>>

**Сравнительный анализ прогноза меланомы в зависимости от перитуморальной лимфоцитарной инфильтрации ( $p \leq 0,05$ )**

Группа	Количество пациентов с прогрессирующим заболеванием (%).	Медиана безрецидивного периода (мес.)
Слабая	60	4,5
Умеренная	20	7,7
Выраженная	50	16,1

Самая высокая медиана безрецидивного периода, по результатам проведенного исследования, выявлена в группе с выраженной перитуморальной мононуклеарной инфильтрацией и составила 16,1 месяцев, наименьшая — наблюдалась в группе с отсутствием инфильтрации — 4,5 месяца.

**Выводы:** Безрецидивная выживаемость пациентов прямо влияла на уровень лимфоидной инфильтрации в опухолевых клетках. При этом содержание мононуклеарной инфильтрации в меланоме не обнаружило взаимосвязи с толщиной опухоли по Breslow, изъязвлением опухоли, что позволяет предварительно отнести его к самостоятельному прогностическому показателю.

Группы с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией имеют достоверно лучший прогноз ( $p \leq 0,05$ ) с более длительным безрецидивным периодом по сравнению с другими типами. 3. Пациенты с отсутствием лимфоцитарной инфильтрации имеют более молодой возраст,  $44,0 \pm 3,5$  (при  $M \pm SD$   $71,2 \pm 2,1$ ); наличие истинного изъязвления опухоли, что также ухудшает прогноз у пациентов данной группы.

### *Литература*

1. Еремина Е.Н., Гаврилюк Д. В., Зуков Р. А. Длительная комбинированная таргетная терапия метастатической меланомы кожи // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 74–78

2. Еремина Е.Н., Караханян А.Р., Вахрунин Д.А., Титов К.С., Зуков Р.А. Молекулярно-генетические маркеры пигментной меланомы кожи (обзор литературы) // Сибирское медицинское обозрение. 2020. № 3 (123). С. 5.
3. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Клименок М.П., Слепов Е.В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена. — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. — 2020. — С. 250.
5. Модестов А.А., Семенов Э.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В. Новые подходы к организации скрининга злокачественных новообразований кожи // Сибирский онкологический журнал. — 2017. — Т. 16. — № 2. — С. 61–65.
6. Слепов Е.В., Башмакова Е.Е., Панамарев Н.С., Франк Л.А., Зуков Р.А. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 58–63
7. Титов К.С., Чикилева И.О., Киселевский М.В., Казаков А.М. Лимфоидная инфильтрация как предиктор эффективности иммунотерапии меланомы. // Злокачественные опухоли. — 2017 — № 1 — С. 61–66.
8. Bashmakova E.E., Slepov E. V., Frank L. A., Krasitskaya V. V., Bondar A. A., Eremina E. N., Zukov R. A. Bioluminescent SNP genotyping technique: development and application for detection of melanocortin 1 receptor gene polymorphisms // Talanta. 2018. Т. 189. С. 111–115.
9. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., Protsenko S., Semiglazova T., Odintsova S., Zukov R., Lazarev S., Makarova Y., Nechaeva M., Sakaeva D., Andreev A., Tarasova A., Fadeyeva N., Shustova M., Kuryshv I. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice // European Journal of Cancer. 2021. Т. 149. С. 222–232

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

*ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск*

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

**Актуальность.** По данным мировой литературы рак мочевого пузыря (РМП) входит в первую десятку причин онкологической заболеваемости и смертности у мужчин. На долю данной онкопатологии приходится до 40% от опухолевых заболеваний мочеполовой системы, при этом до 80% случаев РМП составляет немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП), характеризующийся высокой частотой рецидивирования. Поиск диагностических и предикторных параметров, позволяющих предсказать течение данного заболевания, может в корне изменить стратегию лечения и диспансерного наблюдения за пациентами с РМП.

**Цель.** Изучить корреляционную связь однонуклеотидного полиморфизма 31G/C (rs9904341) в промоторной области гена белка сурвивина с риском возникновения рака мочевого пузыря.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 158 больных с доказанным РМП, из них 30 женщин и 128 мужчин (средний возраст  $65,6 \pm 10,7$ , медиана: 66,5; С25 — С75:59–72). У всех участников производился однократный забор 2 мл венозной крови с последующим выделением ДНК и определением аллельного состава исследуемого гена. Группа контроля состояла из 117 здоровых доноров без признаков РМП, а именно 27 женщин и 90 мужчин, средний возраст  $60,2 \pm 5,1$  (медиана: 60; С25 — С75: 57–63,25). Аллельный состав определяли разработанным ранее институтом

биофизики (СО РАН, ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск) биолюминесцентным способом. Контрольным образцом являлся материал с генотипом GC, подтвержденный секвенированием по Сэнгеру (ЦКП Геномика, Новосибирск, Россия). Полученные в ходе исследования данные обрабатывались программным обеспечением Microsoft Excel для Windows 10 и STATISTICA 12 (Statsoft, Россия). Для сравнения количественных данных применяли U-тест Манна-Уитни. Выборка участников находилась в равновесии Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Критерий  $\chi^2$  Пирсона использовали для сравнения частот вариантов гена среди случаев РМП и контрольных образцов. Ассоциация между вариантами rs9904341 и РМП оценивалась по отношению шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ), значения  $p < 0,05$  считали значимыми.

**Результаты.** Определен аллельный состав в генах участников — больных и контрольной групп: GG — 62 (39,2%) против 43 (36,8%); GC — 82 (51,9%) против 54 (46,2%); CC — 14 (20,8%) против 20 (17,15%). Связь между наличием аллеля C и НМИРМП оценивали по рецессивной модели наследования, объединив всех носителей — гетерозигот и гомозигот. Установлена частота встречаемости генотипов для больных и контрольной группы: GG+GC — 144 (91,1%) против 97 (82,9%); CC — 14 (8,9%) vs 20 (17,1%). Т.е. носителей генотипа CC достоверно меньше в группе пациентов: ОШ (95%ДИ) 0,47 (0,23–0,98),  $p = 0,04$ . Взаимосвязь с инвазией опухоли не достоверна ( $p = 0,08$ ).

**Выводы.** По результатам исследования была выявлена стойкая статистическая тенденция к наличию протективного влияния генотипа CC в промоторной части гена белка сурвиина (rs9904341) на риск развития РМП. Для изучения взаимосвязи аллельного состава гена на частоту возникновения заболевания, а также вероятности прогрессирования и рецидивирования необходимы дополнительные исследования.

### *Литература*

1. Валькова Т.В., Шкапова Е. А., Зуков Р. А. Сравнительная оценка показателей клеточного звена иммунной системы у больных раком почки и мочевого пузыря до и после хирургического лечения // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 51. С. 23–24.

2. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67
3. Зуков Р.А., Слепов Е. В., Козина Ю. В., Куртасова Л. М., Скопин П. И., Ивашин А. А. Возможность управления показателями клеточного иммунитета у больных раком мочевого пузыря на фоне радиотерапии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 44–48
4. Зуков Р.А., Слепов Е. В., Мазаев А. В., Черняев Д. В. Способ раннего выявления рака мочевого пузыря с помощью цитофлуориметрического анализа клеточного осадка мочи Патент на изобретение 2756255 С1, 28.09.2021. Заявка № 2020136647 от 06.11.2020
5. Зуков Р.А., Слепов Е. В., Семенов Э. В., Куртасова Л. М. Фенотипические особенности клеток осадка мочи больных неинвазивным раком мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16. № 3. С. 52–56
6. Козина Ю. В., Зуков Р. А., Слепов Е. В., Козина Е. В. Роль радиопротекторов и иммунотропов в профилактике лучевых реакций и осложнений // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 50–57
7. Куртасова Л. М., Зуков Р. А., Семенов Э. В. Особенности хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови у онкоурологических больных в динамике заболевания // Медицинская иммунология. 2016. Т. 18. № 6. С. 589–594
8. Куртасова Л. М., Семенов Э. В., Зуков Р. А., Шкапова Е. А. Изменение параметров люминоли люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови у больных раком мочевого пузыря в динамике заболевания // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17. № 2. С. 173–178
9. Модестов А. А., Слепов Е. В., Ямщиков А. С. Механизмы взаимодействия участников обязательного медицинского страхования для совершенствования системы оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями // Менеджер здравоохранения. 2018. № 4. С. 13–23
10. Семёнов Э. В., Мазаев А. В., Зуков Р. А., Куртасова Л. М. Факторы прогноза у больных раком мочевого пузыря // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 5 (95). С. 13–22

11. Семенов Э.В., Слепов Е. В., Зуков Р. А. Способ определения риска рецидива поверхностного рака мочевого пузыря после оперативного лечения Патент на изобретение RU 2670655 C2, 24.10.2018. Заявка № 2017105638 от 20.02.2017.
12. Слепов Е.В., Башмакова Е. Е., Панамарев Н. С., Франк Л. А., Зуков Р. А. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 58–63
13. Слепов Е.В., Семенов Э. В., Мазаев А. В., Куртасова Л. М., Зуков Р. А. Характеристика апоптоза, некроза и особенностей клеточного цикла в опухолевой ткани при уротелиальной карциноме // Сибирское медицинское обозрение. 2016. № 6 (102). С. 17–24
14. Черняев Д.В., Слепов Е. В., Мазаев А. В., Сафонцев И. П., Зуков Р. А. Интегративные модели оценки риска развития рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 38–42

Зююкина А. В., Казаков В. М., Микитин Д. О., Боякова Н. В., Кулигина Н. А., Милевская Е. Ю., Ильясова С. В., Иманзаде И. А.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ ОДНОМОМЕНТНЫХ РЕКОНСТРУКЦИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

*ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск*

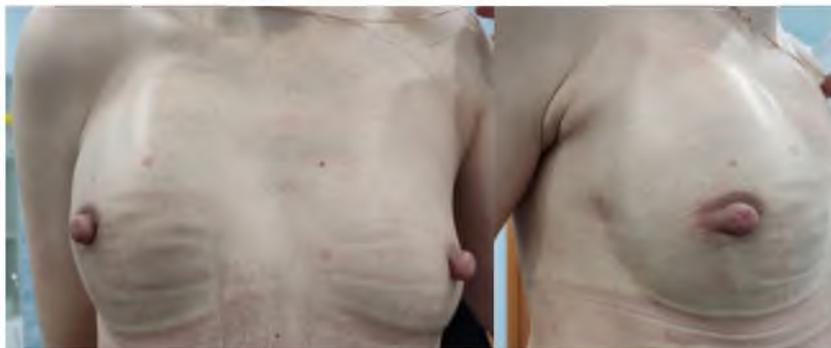
В Красноярском крае рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место (11,7%, 1351 случаев) в структуре онкологической заболеваемости за 2020 год. На протяжении пятилетнего периода (2016–2020 гг.) прирост числа больных РМЖ в Красноярском крае на 15,4%, всего выявлено за этот период 7411 больных. Показатель динамики выявления РМЖ (I–II ст. заболевания) в 2020 году составляет 76,2%, что позволяет выполнить органосохраняющие операции, увеличение пятилетней выживаемости и снижение смертности. Рост показателя раннего выявления за последние пять лет на 4,5% является следствием интенсивного поиска онкопатологии работниками первичной медико-санитарной помощи, проведение медицинских осмотров у лиц с риском развития ЗНО старше 50 лет, диспансеризация населения. Оценка заболеваемости в возрастных группах выявила начало активного роста РМЖ 30–34 года, а максимальное число заболевших приходится на возрастной диапазон 60–69 лет.

Хирургическое лечение является основным методом лечения РМЖ. Все больше развивается новое направление в онкологии — онкопластическая хирургия. Онкопластическая хирургия молочной железы — это операция по восстановлению объема, формы и контура молочной железы после мастэктомии или органосохраняющей операции. При этом необходимо сохранить симметрию между двумя молочными железами в отношении размера, формы и положения.

Реконструктивно-пластические операции разделяют одноэтапные и двухэтапные. Одномоментные реконструкции молочной железы возможны с использованием синтетических материалов, собственных тканей, а также их комбинации. Доля одномоментных реконструкций молочной железы достигает 70% [1]. Результатом которой является наилучшие эстетические, функциональные и психоэмоциональные результаты. Двухэтапные реконструкции подразумевают подкожные/кожесохраняющие радикальные мастэктомии с одномоментной реконструкцией тканевым экспандером с последующей заменой на силиконовый эндопротез с текстурированным или полиуретановым покрытием или аутологичный лоскут.

**Цель исследования:** анализ проведенных одномоментных реконструкций молочной железы у больных РМЖ.

**Результаты исследования.** В отделении онкомаммологической хирургии Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А. И. Крыжановского в 2021 году было выполнено 32 одномоментных реконструкций МЖ с использованием силиконового эндопротеза. Для реконструкции применялись анатомические текстурированные эндопротезы, наполненные когезивным гелем, позволяющие снизить частоту капсулярной контрактуры, миграцию импланта, а также получить естественную, мягкую грудь, приемлемую для большинства пациенток. Средний возраст пациенток —  $38,9 \pm 6,8$  года, с распространённостью опухолевого процесса T1–2N0–1M0. Хирургическое вмешательство было этапом комплексного или комбинированного лечения. В послеоперационном периоде проводились ЛТ и системная терапия по показаниям. Кожесохраняющая мастэктомия включала удаление всей ткани молочной железы с подключично-подкрыльцово-подлопаточной клетчаткой единым блоком с сохранением кожи молочной железы. У всех пациенток имплантат устанавливали в подкожно-жировую полость с мышечным укрытием эндопротеза. Всем пациенткам устанавливали активный вакуумный дренаж (по Редону) для аспирации и контроля выделившейся жидкости. У 1 (3,1%) пациентки удален сосково-ареолярный комплекс ввиду субареолярного расположения опухолевого узла.



**Рис. Пациентки после одномоментной реконструкции МЖ**

Ранних послеоперационных осложнений не было. Поздние послеоперационные осложнения диагностированы у 2 (6,2%) пациенток и связаны с развитием постлучевой серомы и инфицированием послеоперационной раны. Во всех случаях выполнено удаление эндопротеза.

Большой ретроспективный анализ А.М.С. Ibrahim и соавт. [2] представил основные факторы риска развития послеоперационных осложнений: курение, алкоголь, сахарный диабет, лучевая терапия в последующие 90 дней, ИМТ  $26 \pm 6,5$ . Также описано влияние луче-

вой терапии на косметические результаты после реконструкций МЖ, в результате до начала лучевой терапии были оценены как хорошие и отличные в 91% случаев, через 6 месяцев этот показатель снизился до 60%, а через год — до 42,9% [3]. По данным литературы инфекционные осложнения возникают у 4–24% больных [4].

**Выводы.** В жизни женщины молочная железа выполняет двоякую роль. Во-первых, это орган репродуктивной системы, обеспечивающий функцию вскармливания, во-вторых, молочная железа, как эстетическая значимая часть тела, непрерывно связана с привлекательностью женщины и с качеством её жизни. В результате внедрения одномоментных реконструкции молочной железы достигается эстетический эффект радикального лечения, а также психологическая и социальная реабилитация.

### *Литература*

1. *Зикиряходжаев А.Д., Широких И. М., Аблицова Н. В. 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. DOI: 10.17650/1994–4098–2018–14–1–28–37*
2. *Ibrahim A.M., Shuster M., Koolen P. G. et al. Analysis of the national surgical quality improvement program database in 19,100 patients undergoing implant-based breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 2013;132(5):1057–66. DOI: 10.1097/ PRS.0b013e3182a3beec.*
3. *Kim T., Cho H. The suitability of absorbable mesh insertion for oncoplastic breast surgery in patients with breast cancer scheduled to be irradiated. J Breast Cancer 2013;16(1):84–9. DOI: 10.4048/jbc.2013.16.1.84.*
4. *Зикиряходжаев А.Д., Ермощенкова М. В., Ефанов В. В. и др. Использование торакодорзального лоскута в сложных случаях реконструкции молочной железы. Исследования и практика в медицине 2015; S1:72.*
5. *Модестов А.А., Семёнов Э. В., Зуков Р. А., Слепов Е. В., Еремينا Е. Н., Гаас Е. Н. Новые подходы к организации скрининга злокачественных новообразований кожи // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16. № 2. С. 61–65*
6. *Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями*

*в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67*

7. Зююкина А.В., Ватрушкина М. О., Зуков Р. А. Циркулирующие опухолевые клетки: мониторинг течения рака молочной железы в реальном времени // Сибирское медицинское обозрение. 2021. № 2 (128). С. 94–96

8. Зююкина А.В., Слепов Е. В., Винник Ю. С., Зуков Р. А. Молекулярно-биологическая характеристика опухолей и результаты лечения рака молочной железы у мужчин // Российский онкологический журнал. 2021. Т. 26. № 1. С. 5–12

Иванова А. Е., Зюсюкина А. В.

## МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН

*ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск*

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

**Актуальность.** Среди женского населения рак молочной железы является ведущей онкологической патологией [1], а у мужчин относится к редким формам — менее 1% от числа всех опухолей молочной железы [2]. В 2019 году в Красноярском крае диагностировано 1607 случаев злокачественных новообразований молочной железы и всего 5 (0,31%) приходится на долю мужчин.

Диагностика и лечение рака молочной железы у мужчин базируется на клинических рекомендациях по раку молочной железы у женщин. Диагноз РМЖ выставляется на основании данных осмотра, результатах инструментальных методов исследования и патоморфологического заключения. До начала лечения определяется стадия заболевания и молекулярно-биологический подтип РМЖ. С этой целью определяют уровень экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, а также эпидермального фактора роста 2 типа и степень пролиферации опухолевых клеток. Для мужского населения с РМЖ характерна положительная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона [3,4,5,6] и низкий уровень пролиферативной активности [6].

**Цель исследования:** провести ретроспективный анализ случаев рака молочной железы (РМЖ) у мужчин в Красноярском крае за период 1998–2019 годы.

**Материалы и методы.** Всего за период с 1998 по 2019 гг. в Красноярском крае диагноз злокачественного новообразования молочной железы выставлен 28 мужчинам. Средний возраст боль-

ных на момент установления диагноза составил  $60,3 \pm 10,3$  (диапазон от 35 до 83 лет).

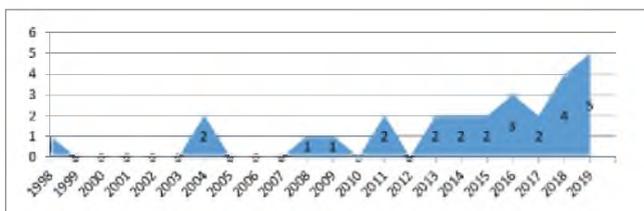
Таблица 1

### Распределение пациентов по возрастным периодам

Возрастные периоды	Количество пациентов	
	абс.	%
Первый период зрелого возраста (21-35 лет)	1	3,6
Второй период зрелого возраста (36-60 лет)	11	39,3
Пожилой период (61-74 лет)	14	50
Старческий период (75-89 лет)	2	1

Проведена детекция ЦОК у 7 больных РМЖ из 3,5 мл крови пациентов через 1–1.5 часа после сбора в вакутейнеры с гепарином. ЦОК выделяли из крови с помощью аптамера MDA 231, конъюгированного с магнитными шариками, а затем окрашивали аптамером MDA 231, меченным Су5'. Из полученной суспензии делали мазки, которые фиксировали в метаноле и окрашивали красителем Романовского-Гимзы. Подсчет циркулирующих опухолевых клеток проводили на флуоресцентном микроскопе Axiostar plus (Carl Zeiss Group, Германия) и анализировали с помощью лазерной сканирующей микроскопии. Выполнено NGS секвенирование 9 парафиновых блоков с целью определения PIK3CA, BRCA 1,2 мутаций в опухолевой ткани.

**Результаты.** Анализ кривой распределения случаев заболевания РМЖ у мужчин показал единичные эпизоды заболевания до 2012 года, начиная с 2013 года, ежегодно диагностируются несколько случаев РМЖ у мужчин на территории Красноярского края (рис. 1).

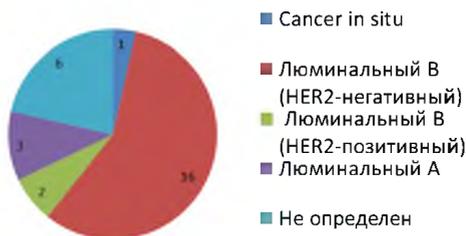


**Рис. 1. Распределение случаев заболевания РМЖ у мужчин в Красноярском крае по годам**

У 8 (28,6%) пациентов выявлена I стадия опухолевого процесса, у 12 (42,9%) больных — II стадия, III стадия заболевания диагностирована у 7 (24,9%) пациентов, в 1 (3,6%) случае выставлен рак *in situ*. При анализе патоморфологического статуса лимфатических узлов у 11 (39,3%) больных выявлено метастатическое поражение: N1 — у 9 (81,8%) пациентов, N2 — у 1 (9,1%), N3 — у 1 (9,1%).

Определение молекулярно-биологического подтипа выполнено 22 (78,6%) пациентам. У всех больных установлена положительная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона. Люминальный A подтип диагностирован у 3 (13,6%), люминальный B (HER2-негативный) — у 16 (72,8%), люминальный B (HER2-позитивный) — у 2 (9,1%). Кроме того, у 1 (4,5%) пациента выставлен рак *in situ* (табл. 2). Высокий уровень пролиферативной активности ( $\geq 20\%$ ) обнаружен в 54,5% случаев (рис. 2).

**Результаты иммуногистохимического исследования у мужчин с РМЖ**



**Рис. 2. Результаты ИГХ-исследования у мужчин с РМЖ**

Положительная детекция ЦОК периферической крови у 2 больных, составила 2 и 9 клеток. У 2 пациентов выявлено наличие мутации BRCA 1 и у 1 пациента BRCA 2, PIK3CA мутация обнаружена 2 пациентов.

**Выводы.** Анализ динамики распределения случаев РМЖ в Красноярском крае констатирует некоторое увеличение случаев заболевания за последние 5 лет.

Проведенное ретроспективное исследование позволяет сделать вывод, что для мужчин с РМЖ характерна положительная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона — это подтверждается более ранними публикациями [6,7]. При этом в нашем исследовании высокий уровень пролиферативной активности ( $\geq 20\%$ ) выявлен у 54,5% больных, что не соответствует литературным данным [6]. Для больных РМЖ мужского пола характерна положительная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона опухолевой ткани.

### *Литература*

1. Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S., Penault-Llorca F., Poortmans P., Rubio I. T et al. ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2019; 30(10): 1194–1220. DOI: 10.1093/annonc/mdz189
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., 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(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
3. Massarweh S.A., Sledge G. W., Miller D. P., McCullough D., Petkov V. I., Shak S. *Molecular Characterization and Mortality From Breast Cancer in Men.* *J. Clin. Oncol.* 2018; 36(14): 1396–1404. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.8861
4. Hoffman A., Ben Ishay O., Horesh N., Shabtai M., Forschmidt E., Rosin D. et al. *Breast Cancer in Men: A Single Center Experience Over a Period of 22 years.* *Isr. Med. Assoc. J.* 2020; 22(3): 160–3.
5. Pan H., Zhang K., Wang M., Ling L., Wang S., Zhou W. *The effect of chemotherapy on survival in patients with nonmetastatic male breast cancer: A population-based observational study.* *Cancer.* 2020; 126 Suppl 16: 3830–6. DOI: 10.1002/cncr.32829
6. Cardoso F., Bartlett J. M.S., Slaets L., van Deurzen C. H.M., van Leeuwen-Stok E., Porter P. et al. *Characterization of male breast cancer: results of the EORTC*

10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann. Oncol.* 2018; 29(2): 405–17. DOI: 10.1093/annonc/mdx651

7. Rosenbaum P.F., Vena J.E., Zielezny M.A., Michalek A.M. Occupational exposures associated with male breast cancer. *Am. J. Epidemiol.* 1994; 139(1): 30–36. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116932

8. Модестов А.А., Семёнов Э.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Еремина Е.Н., Гаас Е.Н. Новые подходы к организации скрининга злокачественных новообразований кожи // *Сибирский онкологический журнал.* 2017. Т. 16. № 2. С. 61–65

9. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Клименок М.П., Слепов Е.В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // *Эффективная фармакотерапия.* 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67

10. Зюзюкина А.В., Ватрушкина М.О., Зуков Р.А. Циркулирующие опухолевые клетки: мониторинг течения рака молочной железы в реальном времени // *Сибирское медицинское обозрение.* 2021. № 2 (128). С. 94–96

11. Зюзюкина А.В., Слепов Е.В., Винник Ю.С., Зуков Р.А. Молекулярно-биологическая характеристика опухолей и результаты лечения рака молочной железы у мужчин // *Российский онкологический журнал.* 2021. Т. 26. № 1. С. 5–12

Кадырова Д. Д., Анжиганова Ю. В., Зоидов Ф. Ф., Коновалов М. М.,  
Корепанов Н. И., Рябченко М. В.

## **КАСТРАТРЕЗИСТЕННЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ИССЛЕДОВАНИЯ МУТАЦИЙ ГЕНОВ ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ (HRR) В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского». г. Красноярск*

**Введение:** Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место по частоте заболевания среди всех злокачественных новообразований у мужчин в мире. В России за 2020 год диагностировали 36970 новых случаев данного заболевания. В 2020 году среди всех пациентов, у которых выявили рак предстательной железы, 38,6% составили пациенты со стадией III–IV, лечение которых требует применения комбинированной и комплексной терапии, включая гормональную терапию. При этом летальность на первом году с момента установки диагноза составила 6,8%. Рак предстательной железы является пятой по частоте причиной смерти мужского населения от рака в России.

Метастатический кастрационно — резистентный рак (мКР-РПЖ) предстательной железы в настоящее время остается смертельным заболеванием с плохим прогнозом, но с каждым годом список химиотерапевтических препаратов и ингибиторов передачи сигналов андрогеновых рецепторов расширяется и достигаются определенные успехи в лечении пациентов с данным заболеванием. Многочисленные исследования показывают, что во многих случаях неблагоприятный прогноз у пациентов связан с герминальными мутациями или соматическими мутациями в генах репарации ДНК. Среди дефектов ДНК мутации в генах BRCA1 и BRCA2 имеют важные клинические последствия для исхода заболевания у пациента. Мутации в этих генах связаны с неблагоприятными клиническими проявлениями в первичных опухолях и с плохими результатами ле-

чения у пациентов с метастатическим кастрационно — резистентным раком предстательной железы. HRR (homologous recombination repair) — группа генов, которые кодируют белки, ответственные за репарацию поврежденной ДНК путем гомологичной рекомбинации. Таким образом, эти гены относятся к супрессорам опухолевого роста. Они «хранят» генетический материал и предотвращают мутации, способные привести к злокачественной трансформации клеток. К этой группе относятся: BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BIRP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L.

Частота мутаций в генах HRR при мКРППЖ в России доподлинно неизвестна. По данным зарубежных исследований, мутация хотя бы в одном гене HRR найдётся примерно у 27% пациентов при тестировании блока и 14% — при тестировании крови. Иными словами, около половины мутаций генов HRR при мКРППЖ — соматические, т.е. могут быть выявлены только при тестировании материала опухоли. Большая часть мутаций генов HRR при мКРППЖ приходится на ген BRCA2. Значительная доля случаев HRRm-ассоциированного мКРППЖ приходится на мутации генов ATM, CHEK2 и CDK12.

В рамках Программы RUSSCO исследование HRR-мутаций выполняется методом NGS (секвенирования следующего поколения), который позволяет проанализировать все участки генов, мутации в которых могут приводить к потере их функции и, как результат, дефектам репарации путем гомологичной рекомбинации. На HRR-тестирование отправляются одновременно и кровь, и гистологический материал пациента, полученный менее 5 лет назад.

**Материалы и методы:** В Красноярском крае с 2021 г. по 2022 г. на генетическое тестирование было направлено 116 пациентов как с мКРППЖ для определения мутации генов HRR методом NGS. Средний возраст пациента составил 65 лет. Самому молодому пациенту — 50 лет, возрастному — 83 года. Тестирование проводилось на базе двух федеральных центров: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук” г. Новосибирск и ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина» г. Санкт-Петербург. Средняя длительность проведения тестирования составила — 4 недели.

**Результаты:** У 16 человек выявлена мутация, что составляет 13,8%. Самым часто выявляемым среди исследуемых выявлен ген BRCA2. — 37,5% (6 пациентов). Второе место занимает ген ATM — 25% (4 пациента). Третий по выявляемости — ген BRCA1 составляет 18,75%. (3 пациента). Также в исследовании встречались другие виды генов, такие как CDK12, BIRP1, PALP2. На каждый выявленный ген приходилось по 1 пациенту (6,25%). У всех тестируемых пациентов мутация генов HRR выявлена в исследуемых блоках.

**Выводы:** Несмотря на большое количество лекарственных препаратов для лечения пациентов с мКРРПЖ, РПЖ остается летальным заболеванием с плохим прогнозом. На данный момент молекулярно-генетическая гетерогенность заболевания имеет большую доказательную базу у множества пациентов. Генетическое тестирование, проводимое у мужчин с целью выявления данных мутаций, позволяет не только оценить риск развития злокачественного новообразования, но и поможет своевременно провести профилактические мероприятия и осуществить наблюдение за пациентами у кого симптомов заболевания еще нет. Изучение данных мутаций может быть полезным при расчете рисков развития онкологического заболевания, определении степени злокачественности и биологического поведения опухоли, оценке метастатического потенциала, выборе метода лечения и уточнении эффективности терапии.

### **Литература**

1. Валькова Т.В., Шкапова Е. А., Зуков Р. А. Сравнительная оценка показателей клеточного звена иммунной системы у больных раком почки и мочевого пузыря до и после хирургического лечения // Сибирский онкологический журнал. 2008. № S1. С. 23–24.
2. Вязьмин В.В., Зуков Р. А., Чанчикова Н. Г., Левченко Е. А., Чернов В. И. Современные возможности пэт/кт в диагностике рака предстательной железы // Сибирский онкологический журнал. 2021. Т. 20. № 5. С. 115–122
3. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (Заболеваемость и смертность) — М. МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, 2021

4. Зуков Р.А., Козина Ю. В., Козин В. А., Слепов Е. В. Оптимизация лучевой терапии больных раком предстательной железы // Сибирское медицинское обозрение. 2018. № 2 (110). С. 100–105
5. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67
6. Зуков Р.А., Слепов Е. В., Козина Ю. В., Куртасова Л. М., Скопин П. И., Ивашин А. А. Возможность управления показателями клеточного иммунитета у больных раком мочевого пузыря на фоне радиотерапии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 44–48
7. Логинова М.В., Павлов В. Н., Гилязова И. Р. Прогностическое значение мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 при раке предстательной железы (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2021;11(2):183–187
8. Рева С.А., Кудинова Н. И., Лапин С. В., Петров С. В. Генетическое исследование как метод оценки предрасположенности к развитию рака предстательной железы. Вестник урологии. 2020;8(3):103–110.
9. Слепов Е.В., Семенов Э. В., Мазаев А. В., Куртасова Л. М., Зуков Р. А. Характеристика апоптоза, некроза и особенностей клеточного цикла в опухолевой ткани при уротелиальной карциноме // Сибирское медицинское обозрение. 2016. № 6 (102). С. 17–24
10. Официальный сайт программы RUSSCO <http://www.cancergenome.ru>
11. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020

Кадырова Д. Д., Анжиганова Ю. В., Зоидов Ф. Ф., Коновалов М. М.,  
Корепанов Н. И.

## **ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКА ПРОСТАТЫ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского». г. Красноярск*

**Введение:** Рак предстательной железы (РПЖ) наиболее часто встречающаяся опухоль мочеполовой системы у мужчин. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения в мире рак простаты стоит на втором месте после опухолей трахеи, бронхов, легкого. РПЖ — это злокачественное гормонально-зависимое образование, преимущественно исходящее из эпителиальной выстилки желез органа (аденокарцинома). Намного реже встречается переходно-клеточный и плоскоклеточный гистотипы. Несмотря на доступность эффективных и простых методы скрининга, нередко диагноз определяется лишь при IV стадии болезни. По оценкам, в 2020 году во всем мире было зарегистрировано около 19,3 млн. новых случаев злокачественных новообразований и почти 10,0 млн. случаев смерти.

По данным Globocan расчетный стандартизированный показатель заболеваемости рака простаты в мире составляет 30,7 на 100 тыс. человек, обходя по количеству колоректальный рак, рак желудка и печени.

Показатель смертности в мире от рака предстательной железы составляет 7,7 и состоит на 5 месте в структуре смертности от всех злокачественных заболеваний среди мужского населения.

В 2020 году в Российской Федерации (РФ) впервые в жизни выявлено 556 036 случаев злокачественных новообразований (в частности, 256 069 у пациентов мужского пола). Из них на долю первично взятых на учет пациентов с раком предстательной железы составило 33707 новых случаев. 38,6% составили пациенты со стадией III–IV, лечение которых требует применения комбинированной и комплексной терапии, включая гормональную терапию.

За последние 10 лет (2010–2020 гг) отмечается рост заболеваемости данной нозологии, среднегодовой темп прирост составляет 4,4%. Средний возраст пациентов в 2010 г. составил 70,2 года, а в 2020 г. — 69,5 лет. Стандартизованный показатель заболеваемости в РФ составил 35,45 на 100 тыс. населения, и является ниже, чем в Сибирском федеральном округе (СФО) и Красноярском крае- 43,11 и 55,85 соответственно.

В СФО зарегистрировано 4390 случаев с впервые выявленным заболеванием, из них на Красноярский край приходится 954 человека. Данный показатель является самым высоким среди регионов. На втором месте Новосибирская область 819 случаев, на третьем месте- Кемеровская область. Самый низкий в Республике Тыва (11 пациентов). Показатель морфологического подтверждения в Красноярском крае составил 99%, что выше показателей РФ и СФО –96,6 и 97% соответственно.

Доля ранних стадий РПЖ (I–II) в Красноярском крае составила 65,8%. Данный показатель выше чем в СФО на 1,6% (64,2%) и на 5,1% общероссийского (60,7%).

В 2020 г. на I стадию приходится 141 пациент, на II стадию — 511 пациентов, III ст.- 165 пациентов, на долю IV ст. - 165 человек. В 2021 году I стадия выявлена у 256 пациентов, II- 462 пациента, III — 110 человек, IV стадия верифицирована у 203 человек. Динамически с 2018г отмечается увеличение выявляемости рака предстательной железы на I и II стадиях на 18,2%. Также отмечается незначительный прирост пациентов с IV стадией на 3,7%.

В структуре смертности мужского населения России от злокачественных новообразований наибольший удельный вес составляют опухоли трахеи, бронхов, легкого. За 10 лет у мужчин на фоне значительного снижения стандартизованного показателя смертности от всех злокачественных новообразований (–15,9%) рост показателя смертности отмечается только от злокачественных опухолей печени и внутрипеченочных желчных протоков (10,8%), предстательной железы (4,8%), поджелудочной железы (3,1%). Смертность от рака простаты в РФ занимает 3е место. В 2020 году от данного заболевания умерло 13456 человек. Летальность на первом году жизни у лиц с данным заболеванием составляет около 6,8%. Среднегодовой рост прироста смертности составляет 2,44%. В СФО абсолютное число умерших пациентов составило 1747. Среди регионов Красноярский край по смертности от рака предстательной железы находится на

третьем месте (269 человек). Лидирующие позиции у Новосибирской (374 человек) и Кемеровской (311 человек) области.

**Выводы:** таким образом, рак предстательной железы продолжает оставаться актуальной медико-социальной проблемой. Уровень заболеваемости раком простаты в Красноярском крае остается высоким на протяжении последнего десятилетия. Рост первичной выявляемости связан с появлением новых медицинских технологий, введением мониторинга ПСА, повышением квалификации специалистов первичного звена и ранним обращением пациентов. Данные факторы сказываются на повышении показателей выявляемости на ранних стадиях. Также отмечается снижение показателей смертности от рака предстательной железы, в частности, летальности на первом году, что говорит о выборе правильной тактике обследования и лечения пациентов.

### *Литература*

1. Валькова Т.В., Шкапова Е. А., Зуков Р. А. Сравнительная оценка показателей клеточного звена иммунной системы у больных раком почки и мочевого пузыря до и после хирургического лечения // *Сибирский онкологический журнал*. 2008. № S1. С. 23–24.
2. Вязьмин В.В., Зуков Р. А., Чанчикова Н. Г., Левченко Е. А., Чернов В. И. Современные возможности пэт/кт в диагностике рака предстательной железы // *Сибирский онкологический журнал*. 2021. Т. 20. № 5. С. 115–122
3. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (Заболеваемость и смертность) — М. МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, 2021
4. Зуков Р.А., Козина Ю. В., Козин В. А., Слепов Е. В. Оптимизация лучевой терапии больных раком предстательной железы // *Сибирское медицинское обозрение*. 2018. № 2 (110). С. 100–105
5. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // *Эффективная фармакотерапия*. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67
6. Зуков Р.А., Слепов Е. В., Козина Ю. В., Куртасова Л. М., Скопин П. И., Иващин А. А. Возможность управления показателями клеточного

*иммунитета у больных раком мочевого пузыря на фоне радиотерапии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 44–48*

7. Слепов Е. В., Семенов Э. В., Мазаев А. В., Куртасова Л. М., Зуков Р. А. Характеристика апоптоза, некроза и особенностей клеточного цикла в опухолевой ткани при уротелиальной карциноме // Сибирское медицинское обозрение. 2016. № 6 (102). С. 17–24

8. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020

## СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

В 2021 году на территории края зарегистрировано 12 902 случая впервые выявленных злокачественных новообразований (далее — ЗНО). Заболеваемость составила 451,8 случая на 100 тыс. населения, и по сравнению с 2019 годом этот показатель снизился на 6,1% (2019 год — 481,0 случай на 100 тыс. населения). С 2005 до 2019 года в Красноярском крае наблюдался ежегодный прирост показателя заболеваемости ЗНО со среднегодовым темпом прироста 11,2% (2005 год — 285,9 случаев на 100 тыс. населения) с максимальным значением в 2019 году. В 2020 году и 2021 году отмечается снижение показателя заболеваемости относительно 2019 года на 12,2% и 6,1% соответственно.

*Таблица 1*

### **Заболеваемость злокачественными новообразованиями, на 100 тыс. человек, 2017–2021 годы**

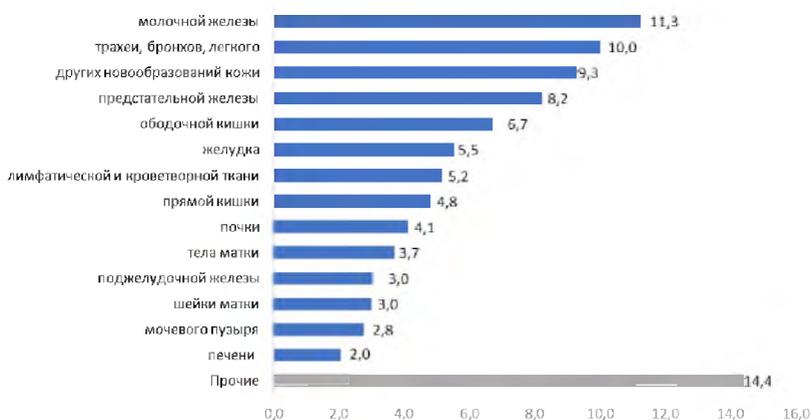
<b>Наименование</b>	<b>2017 г.</b>	<b>2018 г.</b>	<b>2019 г.</b>	<b>2020г.</b>	<b>2021г.</b>
Красноярский край	452,6	468,5	481,0	422,2	451,8
СФО	444,5	464,5	474,0	417,5	н/д
РФ	420,3	425,5	436,3	379,7	н/д

У мужчин заболеваемость ЗНО с 2019 года снизилась на 4,3% (с 476,6 до 456,2 на 100 тыс. мужского населения), у женщин на 7,4% (с 483,7 до 447,9 на 100 тыс. населения).

Максимальное число заболевших у мужчин и женщин приходится на возрастную группу 65–69 лет — 21,1% и 16,0% соответ-

ственно. Средний возраст заболевших в 2021 году по сравнению с 2019 годом вырос у мужчин до 64,9 лет (в 2019 году — 64,5 лет), у женщин до 64,7 лет (в 2019 году — 63,2 года), а средний возраст заболевших среди лиц обоих полов составил 64,7 лет (2019 год — 63,9 года).

В структуре заболеваемости в 2021 году на первом месте находятся ЗНО молочной железы — 11,3%, 1 452 случая (в 2019 году — 11,7%, 1 615 случаев), на втором месте ЗНО легкого — 10,0%, 1 293 случая (в 2019 году — 9,9%, 1 371 случай), на третьем ЗНО кожи — 9,3%, 1 198 случаев (в 2019 году — 11,6%, 1 601 случай, на втором месте), на четвертом месте ЗНО предстательной железы — 8,2% 1 061 случай, на пятом месте ЗНО ободочной кишки — 6,7%, 865 случаев.



**Рис. 1. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями (оба пола) в 2021 году, %**

В структуре заболеваемости у мужчин в 2021 году лидируют ЗНО предстательной железы — 17,5% (1 061 случай), ЗНО легкого — 15,5% (945 случаев), ЗНО кожи — 7,4% (450 случаев), ЗНО желудка — 6,8% (412 случаев), на пятом месте ЗНО ободочной кишки — 6,5% (365 случаев).

У женщин в чаще всего встречаются ЗНО молочной железы — 21,2% (1 447 случаев), кожи — 11,0% (748 случаев), тела матки — 7,0% (481 случай), ободочной кишки — 6,9% (470 случаев), шейки матки — 5,7% (387 случаев).

В 2021 по сравнению с 2019 годом при большинстве локализаций ЗНО наблюдается снижение показателя заболеваемости: при ЗНО желудка на 12,3% (с 28,5 до 25,0 случаев на 100 тыс. населения), ободочной кишки на 1,3% (с 30,7 до 30,3 на 100 тыс. населения), прямой кишки на 4,0% (с 22,6 до 21,7 случаев на 100 тыс. населения), легкого на 5,0% (с 47,7 до 45,3 случаев на 100 тыс. населения), молочной железы на 10,0% (с 105,4 до 94,9 случаев на 100 тыс. женского населения), шейки матки на 13,9% (с 29,5 до 25,4 случаев на 100 тыс. женского населения), предстательной железы на 8,1% (с 86,6 до 79,6 на 100 тыс. мужского населения).

В то же время отмечается рост заболеваемости ЗНО полости рта на 12,1% (с 3,3 до 3,7 случаев на 100 тыс. населения), пищевода на 23,5% (с 5,1 до 6,3 случаев на 100 тыс. населения), гортани на 1,9% (с 5,2 до 5,3 случаев на 100 тыс. населения), почки на 1,6% (с 18,4 до 18,7 случаев на 100 тыс. населения), лимфатической и кроветворной ткани на 8,4% (с 21,5 до 23,3 случаев на 100 тыс. населения).

Заболеваемость населения трудоспособного возраста в 2021 году составила 201,4 случаев на 100 тыс. населения трудоспособного возраста, с 2019 года этот показатель снизился на 5,0% (2019 год — 212,0 на 100 тыс. населения трудоспособного возраста). В этом возрастном периоде заболеваемость среди женщин выше заболеваемости мужчин — 212,3 и 191,4 случаев на 100 тыс. населения соответственно. По сравнению с 2019 годом заболеваемость у мужчин снизилась на 10,7% (с 210,4 до 191,4 на 100 тыс. мужского населения трудоспособного возраста), а заболеваемость у женщин снизилась на 0,7% (с 213,7 до 212,3 на 100 тыс. женского населения трудоспособного возраста).

В 2021 году по сравнению с 2019 годом в трудоспособном возрасте выросла заболеваемость ЗНО желудка на 16,4% (с 9,1 до 10,6 на 100 тыс. населения), молочной железы на 4,0% (с 57,7 до 60,0 на 100 тыс. женского населения). Снизилась заболеваемость ЗНО легкого на 20,5% (с 19,5 до 15,5 на 100 тыс. населения), ободочной кишки на 12,5% (с 9,6 до 8,4 на 100 тыс. населения), шейки матки на 15,1% (с 35,8 до 30,4 на 100 тыс. женского населения), предстательной железы на 10,1% (с 14,9 до 13,4 на 100 тыс. мужского населения).

У сельских жителей выявлено 2 129 случаев ЗНО, что составило 16,5% от общего количества впервые выявленных случаев в 2021 году. Заболеваемость сельского населения составила 333,3

случая на 100 тыс. населения, что ниже заболеваемости городского населения — 454,7 случаев на 100 тыс. населения.

В 2021 году выявление ЗНО на I–II стадиях по сравнению с 2019 годом выросла на 3,7% до 58,3% (2019 год — 56,2%).

Таблица 2

**Динамика выявления злокачественных новообразований на I–II стадии, 2017–2021 годы (%)**

Наименование	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Красноярский край	52,8	55,7	56,2	58,0	58,3
СФО	54,4	52,2	56,3	54,3	н/д
РФ	55,6	53,7	57,4	56,3	н/д

Наибольший рост показателя раннего выявления в 2021 году по сравнению с 2019 годом отмечается при ЗНО поджелудочной железы на 91,5% (с 11,8% до 22,6%), печени на 25,7% (с 10,5% до 13,2%), предстательной железы на 29,1% (с 53,2% до 68,7%), пищевода на 35,4% (с 31,4% до 42,5%), желудка на 11,1% (с 36,9% до 41,0%), почки на 13,2% (с 58,9% до 66,7%). За этот же период выявление ЗНО видимых локализаций на I–II стадиях составило: прямой кишки на 2,2% (с 55,2% до 56,4%), щитовидной железы на 1,1% (с 82,9% до 83,8%), молочной железы на 0,7% (с 75,9% до 76,4%), губы на 2,0% (с 93,2% до 95,1%). Раннее выявление ЗНО шейки матки за этот период снизилось на 4,8% (с 68,9% до 65,6%), что говорит о необходимости увеличения охвата женщин цитологическим скринингом и необходимости активного внедрения жидкостной цитологии как наиболее точного диагностического метода неоплазий шейки матки.

Активное выявление ЗНО (онкоскрининг) в Красноярском крае проводится согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 27.04.2021 «Об утверждении порядка проведения профилактических осмотров и диспансеризации определенных групп взрослого населения» № 404-н и приказу министерства здравоохранения Красноярского края от 18.01.2021 г. № 36-орг. В 2021 году в рамках проведения диспансеризации определенных групп взрослого насе-

ления (далее — ДОГВН) на первом этапе осмотрено 435 891 человек (в 2020 году — 265 515 человек), на второй этап направлено 111 977 человек (30,8%), который прошли 74 979 человек (в 2020 году — 54 925 человек, но это меньше, чем в 2019 году — 172 979 человек). В 2021 году при проведении ДОГВН выявлено 364 ЗНО.

В 2021 году в Красноярском крае запущенность в диагностике ЗНО (IV стадия) по сравнению с 2019 годом снизилась на 2,8% и составила 17,6% (2019—18,1%). Реальный показатель запущенности выше — 22,9% (2019 год — 23,4%), так как следует учитывать новообразования визуальных локализаций, диагностированные на III стадии. Показатели запущенности в диагностике наружных локализаций (III—IV стадии) в 2021 году снизились и составили при ЗНО полости рта — 50,5% (2019 год — 51,7%), прямой кишки — 42,8% (2019 год — 43,2%), щитовидной железы — 16,2% (2019 год — 17,1%), молочной железы — 23,6% (2019 год — 23,9%), меланомы — 15,0% (2019 год — 16,6%), запущенность при ЗНО кожи минимальна — 1,8% (2019 год — 2,3%). Выявление ЗНО шейки матки в 2021 году выросло — 34,4% (2019 год — 31,1%).

Наибольшая запущенность (IV стадия) отмечается в Абанском районе — 29,6%, Партизанском районе — 27,3%, Большеулуйском районе — 27,3%, Канском районе — 22,5%. Наименьший показатель в Краснотуранском районе — 7,8%, Дзержинском районе — 11,9%, Шушенском районе — 12,3%.

В 2021 году численность контингента пациентов со злокачественными новообразованиями в крае увеличилась до 76 985 человек (2019 год — 74 215). В структуре контингентов наибольшую долю составляли пациенты со злокачественными новообразованиями молочной железы — 19,9% (15 302 человека), кожи — 10,3% (7 945 человек), предстательной железы — 8,4% (6 451 человек), тела матки — 6,7% (5 133 человека), ободочной кишки — 5,9% (4 511 человек), шейки матки — 5,5% (по 4 256 человек). Доля пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением пять лет и более в 2021 году, по сравнению с 2019 годом выросла и составила 56,2% (в 2019 году — 55,1%). В структуре этого контингента наибольшая доля пациентов с ЗНО молочной железы — 22,4%, тела матки — 7,3%, шейки матки — 6,5%, предстательной железы — 6,8%.

Доля больных, умерших в течение года с момента установления диагноза, в Красноярском крае продолжает снижаться и в 2021 году составила 19,6% (в 2019 году — 21,0%). Наименьшая догодичная ле-

тальность отмечается при новообразованиях кожи — 0,2%, щитовидной железы — 1,8%, предстательной железы — 5,1%, молочной железы 5,1%.

**Организация онкологической помощи.** Первичная медико-санитарная помощь пациентам с онкологическими заболеваниями оказывается во всех учреждениях здравоохранения и их структурных подразделениях — межрайонных и районных больницах, городских больницах, отделениях общей врачебной практики, участковых больницах, врачебных амбулаториях, фельдшерско-акушерских пунктах, женских консультациях.

Специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь по профилю «онкология» оказывает КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», коечный фонд которого составляет 540 коек (310 хирургических, 155 радиологических, 65 онкологических-химиотерапевтических, 10 паллиативных и 3 дневных стационара общей численностью 409 пациенто-мест. Специализированная медицинская помощь также оказывается в КГБУЗ «Канская межрайонная больница» — 22 койки, КГБУЗ «Норильская межрайонная больница № 1» — 28 коек, КГБУЗ «Ачинская межрайонная больница» — 19 коек, КГБУЗ «Лесосибирская межрайонная больница» — 15 коек, КГБУЗ «Минусинская межрайонная больница» — 10 коек, филиал ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» — «Клиническая больница № 42» — 7 коек, ФГБУЗ «Клиническая больница № 51 Федерального медико-биологического агентства» — 7 коек. Кроме того, специализированная медицинская помощь больным с онкологическими заболеваниями осуществляется в КГБУЗ «Краевая клиническая больница» пациентам с ЗНО головного мозга, костей и суставов, лимфатической и кроветворной тканей на койках нейрохирургического, травматологического и гематологического профиля, в КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7» пациентам с ЗНО кроветворной системы на койках гематологического профиля, в КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 4» на койках гинекологического профиля, КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н. С. Карповича» пациентам с ЗНО костно-мышечной и нервной системы на койках травматологического и нейрохирургического профиля, КГБУЗ «Красноярская ме-

жрайонная клиническая больница № 20 им. И. С. Берзона» пациентам с ЗНО кишечника на койках колопроктологического профиля, КГБУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница имени профессора П. Г. Макарова» пациентам с ЗНО глаз на койках офтальмологического профиля, КГБУЗ «Красноярский краевой госпиталь для ветеранов войн» на койках хирургического профиля.

Специализированная онкологическая помощь детям оказывается в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» — 32 койки.

В 2021 году в рамках реализации Регионального проекта в крае организовано четыре центра амбулаторной онкологической помощи (далее — ЦАОП) на базе КГБУЗ «Назаровская районная больница», КГБУЗ «Шарыповская городская больница», КГБУЗ «Красноярская городская поликлиника № 4», КГБУЗ «Красноярская межрайонная поликлиника № 1». Всего в 2019–2021 годах открыто 13 ЦАОП с прикрепленным населением 1 320 940 чел. и контингентом диспансерного наблюдения 49 621 человек.

В рамках Региональной программы в 2021 году в четыре медицинские организации Красноярского края приобретено 83 ед. медицинского оборудования, в том числе эндоскопическое, рентгенологическое, аппараты УЗИ, в том числе экспертного класса.

С целью соблюдения преемственности, соблюдения порядков и стандартов проведения противоопухолевой лекарственной терапии в крае внедрена система взаимодействия КККОД с ЦАОП, когда после первого курса противоопухолевой лекарственной терапии в КККОД, на второй и последующие курсы пациент направляется в ЦАОП, что позволило приблизить получение медицинской помощи к месту жительства пациента.

В результате количество госпитализаций по проведению противоопухолевой лекарственной терапии в 2021 году по сравнению с 2020 годом в ЦАОП выросло на 33,5% (с 5 764 до 7 697 госпитализаций).

Общее количество госпитализаций для проведения противоопухолевой лекарственной терапии в рамках территориальной программы ОМС в условиях дневных стационаров Красноярского края составило — 27 029 случаев, лечение получили 4 137 пациентов. Количество примененных схем в 2021 году в условиях дневного

стационара составило 396 (в 2020 году 331 схема). Кратность применения выросла с 5,8 в 2020 году до 6,6 в 2021 году.

Для повышения доступности качественной медицинской помощи активно внедряются современные технологии диагностики и лечения: IMRT технологий лучевой терапии с сокращением сроков лечения, лечение радием-223 кастрационно-резистентного рака предстательной железы, стереотаксическая лучевая терапия при ЗНО головного мозга, радиочастотная абляция образований печени при метастазах колоректального рака.

В хирургических отделениях внедрены лапароскопические операции на гастропанкреатодуоденальной зоне, расширенные комбинированные операции с резекцией магистральных сосудов при опухолях гастропанкреатодуоденальной зоны, расширенные операции при опухолях печени, видеоторакоскопическая лобэктомия, видеомедиастиноскопия с биопсией лимфатических узлов и опухолей переднего средостения видеондоскопическая расширенная экстирпация матки с тазовой лимфаденэктомией, резекцией влагалища, транспозицией яичников при раке шейки матки, видеоассистированная влагалищная трахелэктомия при начальных стадиях рака шейки матки у молодых пациенток с нереализованной репродуктивной функцией, циторедуктивные операции при раке яичников, наложение эзофагоэнтероанастомоза с тонкокишечным резервуаром, лапароскопическая резекция печени, радиочастотная абляция опухолей печени, биопсия сторожевых лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях молочной железы и кожи. В 2021 году увеличено количество молекулярно-генетических исследований EGFR, BRCA1 и BRCA2, KRAS и NRAS BRAF до 3592 (2020 год — 2131).

Приоритетными задачами на 2022 год являются обучение специалистов на цикле профессиональной переподготовки по специальности «онкология», оптимизация структуры онкологической помощи, расширение применяемых методов молекулярно-диагностических исследований, развитие реабилитации пациентов с онкологическими заболеваниями, рентгенхирургических методов диагностики и лечения.

## *Литература*

1. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67
2. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Слепов Е. В., Наркевич А. Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2017. Т. 25. № 6. С. 332–335
3. Модестов А.А., Семёнов Э. В., Зуков Р. А., Слепов Е. В., Еремينا Е. Н., Гаас Е. Н. Новые подходы к организации скрининга злокачественных новообразований кожи // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16. № 2. С. 61–65
4. Модестов А.А., Слепов Е. В., Ямичиков А. С. Механизмы взаимодействия участников обязательного медицинского страхования для совершенствования системы оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями // Менеджер здравоохранения. 2018. № 4. С. 13–23
5. Сафонцев И.П., Зуков Р. А., Модестов А. А., Дыхно Ю. А., Наркевич А. Н., Тонконогов А. С. Анализ заболеваемости раком легкого в Красноярском крае // Российский онкологический журнал. 2015. Т. 20. № 6. С. 38–42
6. Семёнов Э.В., Мазаев А. В., Зуков Р. А., Куртасова Л. М. Факторы прогноза у больных раком мочевого пузыря // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 5 (95). С. 13–22

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ НА ТЕРРИТОРИИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ**

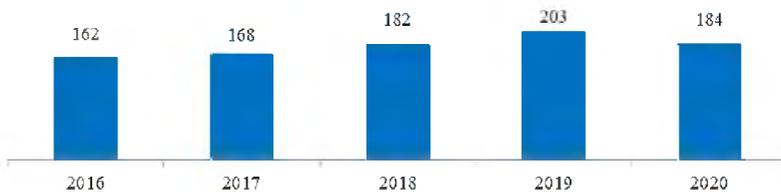
*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

Заболеваемость злокачественной меланомой кожи в Красноярском крае изучалась за период с 2016 по 2020 годы. Всего за исследуемый период на территории Красноярского края зарегистрировано 65 042 впервые установленных случаев злокачественного новообразования, из них 30 532 (46,9%) у мужчин, 34 510 (53,05%) у женщин. За этот же период выявлено 899 случаев меланомы кожи, из них у мужчин 343 (38,1%), 556 у женщин (61,8%).

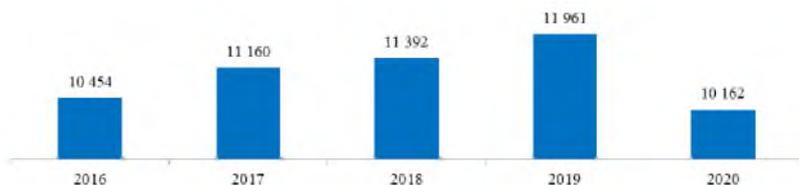
В 2020 году по сравнению с 2016 годом в Красноярском крае произошел прирост впервые выявленных случаев злокачественной меланомы кожи на 11,9% (184 и 162 случаев соответственно). Средний ежегодный прирост числа выявленных случаев на протяжении исследуемого периода составил 2,7%. Максимальное число впервые выявленных случаев приходится на 2019 год — 203, но в 2020 году показатель снизился по сравнению с 2019 годом на 9,4%. (рис. 1).

В Российской Федерации в 2020 г. по сравнению с 2016 г. выявлено на 2,8% случаев злокачественной меланомы меньше (10 454 в 2016 г. и 10 162 в 2020 г.). Наибольшее число случаев выявлено в 2019 г. и составило 11 961, при этом прирост в 2019 г. по сравнению с 2016 г. составил 14,4%, но в 2020 г. по сравнению с 2019 годом произошло снижение числа впервые выявленных заболеваний на 15,0%, что привело к снижению числа впервые выявленных заболеваний за исследуемый период в целом (рис. 2).

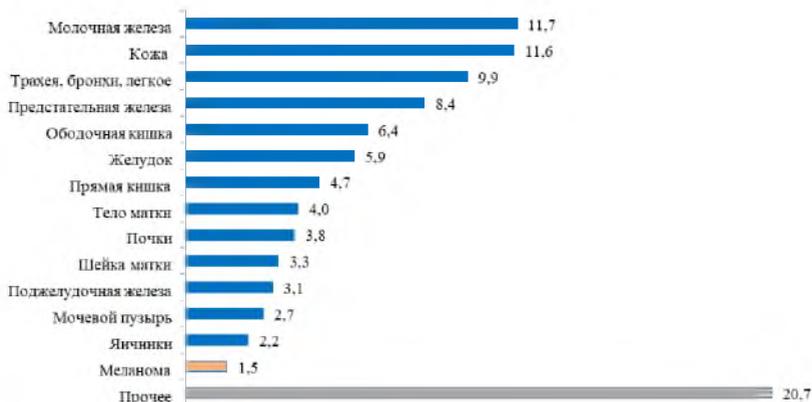
**Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями (в т. ч. злокачественной меланомой кожи) в 2020 г. в Красноярском крае.** Ведущими локализациями в общей (оба пола) структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (далее — ЗНО) в 2020 году в Красноярском крае являются: ЗНО молочной железы (11,7%), ЗНО кожи (кроме меланомы) (11,6%), ЗНО трахеи, бронхов и легкого (9,9%), ЗНО предстатель-



**Рис. 1. Динамика выявления случаев злокачественной меланомы кожи с 2016–2020 годы в Красноярском крае**



**Рис. 2 Динамика выявления случаев злокачественной меланомы кожи с 2016–2020 годы в РФ**



**Рис. 3. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае в 2020 г.**

ной железы (8,4%), ЗНО ободочной кишки (6,4%). Доля случаев злокачественной меланомы кожи составила 1,5% (Рисунок 3) и 14 место в структуре заболеваемости обоих полов, 14 (1,7%) и 15 место (1,3%) среди женщин и мужчин соответственно. В РФ злокачественная меланома кожи занимает 12 место в общей структуре заболеваемости ЗНО [1,2,3].

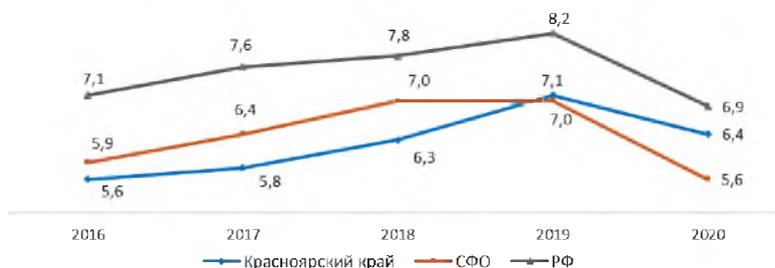
Заболеваемость злокачественной меланомой кожи в 2020 году по сравнению с 2016 годом в Красноярском крае выросла на 14,3% (с 5,6 на 100 тыс. населения в 2016 году до 6,4 на 100 тыс. населения в 2020 году), но оставалась ниже показателя в РФ на протяжении всего периода исследования. В 2019 году показатель заболеваемости злокачественной меланомой кожи в Красноярском крае составил максимум за исследуемый период и превысил аналогичный показатель в СФО на 1,4% (7,1 и 7,0 случаев на 100 тыс. населения соответственно), а в 2020 году превышение составило 14,3% (6,4 и 5,6 на 100 тыс. населения) (рис. 4) [2,3].

Заболеваемость злокачественной меланомой кожи в Красноярском крае среди женского населения в 2020 году составила 7,1 случаев на 100 тыс. женского населения, по сравнению с 2016 годом показатель увеличился на 16,4% с учетом снижения в 2020 году по сравнению с 2019 годом на 28,3% (с 9,9 в 2019 г. до 7,1 случаев на 100 тыс. соответственно в 2020 г.). Показатель заболеваемости среди мужского населения за период 2016–2020 гг. увеличился на 9,6% без снижения в 2020 г. по сравнению с 2019 г. (Рис. 5).

Заболеваемость среди мужчин ниже, чем среди женщин за весь период наблюдения, максимальное превышение наблюдалось в 2019 году — на 49,5% (9,9 случаев на 100 тыс. женского населения и 5,0 случаев на 100 тыс. мужского населения).

Средний возраст заболевших в Красноярском крае в 2020 году по сравнению с 2016 годом вырос с 57,8 до 58 лет, у женщин также отмечается увеличение среднего возраста заболевания с 56 до 58,8 лет, а у мужчин снижение среднего возраста с 60,1 до 57,0 лет.

Максимальное число впервые выявленных случаев заболеваний (наибольший удельный вес) злокачественной меланомой кожи в Красноярском крае диагностируется в возрастных группах 65–69 лет — 130 случаев (14,5%), 60–64 года — 113 случаев (12,6%), 55–59 года — 91 случай (10,1%), в РФ в возрастных группах 65–69 лет — 8 111 случаев (14,7%), 60–64 года — 7 294 случая (13,2%), 70–74 года — 5 626 случаев (10,2%).



**Рис. 4.** Динамика заболеваемости злокачественной меланомой кожи в Красноярском крае, СФО и РФ в 2016–2020 гг., на 100 тыс. населения



**Рис. 5** Динамика заболеваемости злокачественной меланомой кожи среди мужского и женского населения в Красноярском крае в 2016–2020 гг., на 100 тыс. соответствующего населения



**Рис. 6.** Удельный вес впервые выявленных случаев злокачественной меланомы кожи по возрастным группам в Красноярском крае в 2016–2020 г.

За рассматриваемый период в Красноярском крае началом активного роста числа случаев злокачественной меланомы кожи можно считать возраст 40–44 года и 55–59 лет, когда рост числа выявленных ЗНО по отношению к предыдущему возрастному периоду (50–54 года) увеличился на 69,0% и 37,9% соответственно.

За весь рассматриваемый период единичные случаи заболевания зарегистрированы в возрастном интервале 5–9 лет и 10–14 лет, увеличение случаев регистрируется в интервале 20–24 года и старше (до интервала 65–69 лет) с последующим снижением в интервале 70–74 года и старше.

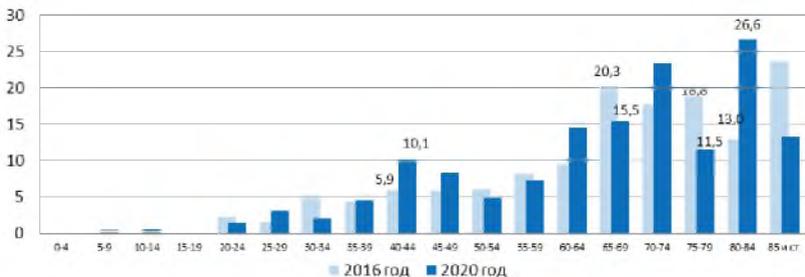
За исследуемый период наиболее активный рост заболеваемости отмечается в возрастных группах 40–44 года на 72,1%, 80–84 года на 104,2%, снижение в возрастные периоды 75–79 лет на 63,5% и 65–69 лет на 23,8%.

За исследуемый период активный рост заболеваемости отмечается в нескольких возрастных группах: 60–64 года (с 9,5 до 14,5 на 100 тыс. населения), 70–74 года (с 17,7 до 23,4 на 100 тыс. населения), 80–84 лет (с 13,0 до 26,6 на 100 тыс. населения). Снижения показателя заболеваемости в 2020 г. в сравнении с 2016 можно увидеть в возрастных группах: 75–79 лет (с 18,8 до 11,5 на 100 тыс. населения) и 85 лет и старше (с 23,7 до 13,3 на 100 тыс. населения). Самый высокий рост показателя заболеваемости злокачественной меланомой кожи у населения Красноярского края в период с 2016 по 2020 гг. отмечается в возрастной группе 80–84 года с 13,0 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 26,6 на 100 тыс. населения в 2020 г. (Рис. 8).

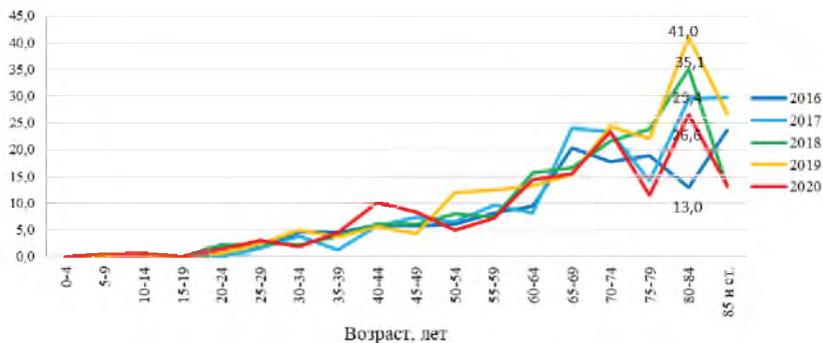
К сравнению, в Российской Федерации в этот период высокая заболеваемость отмечается в возрастной группе 70–74 года с 21,6 до 22,82 на 100 000 населения и 75–79 с 23,51 до 24,73 на 100 тыс. населения. Снижение заболеваемости наблюдается в возрастной группах 65–69 лет (с 20,86 в 2016 до 16,68 в 2020), 80–84 года (с 24,2 до 22,17 на 100 000 населения).

С целью максимально наглядно отразить тенденцию показателя заболеваемости злокачественной меланомы кожи в Красноярском крае к приросту или убыли, произвели сопоставление статистических данных заболеваемости злокачественной меланомой кожи за 2016 и 2020 года.

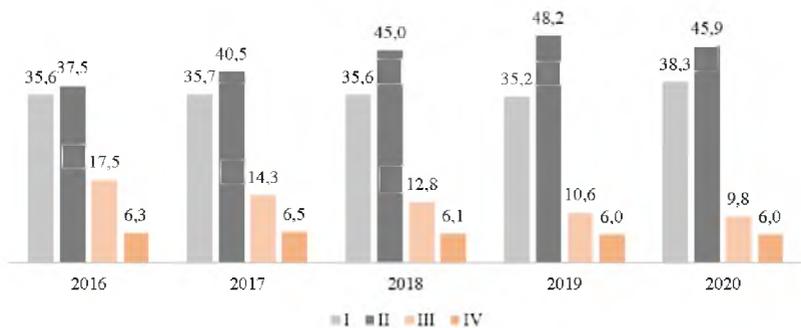
Сравнительный анализ 2016 и 2020 гг. показал наиболее существенный прирост заболеваемости злокачественной меланомой



**Рис. 7. Сравнительная динамика заболеваемости злокачественной меланомой кожи по возрастным группам в Красноярском крае в 2016 и 2020 гг., на 100 тыс. населения**



**Рис. 8. Динамика заболеваемости злокачественной меланомой кожи в Красноярском крае в 2016–2020 гг. по возрастным группам**



**Рис. 9. Динамика выявления злокачественной меланомы кожи в Красноярском крае по степени распространенности, %**

кожи в возрастных группах: 60–64 года на 5 (от большего показателя разницы заболеваемости к меньшему), 70–74 года с разницей заболеваемости 5,7 и 80–84 года на 13,6 на 100 000 населения.

Снижение показателя в 2020 году в сравнении с 2016 отмечается в возрастных группах: 65–69 на 4,8; 75–79 на 7,3; 85 и старше на 10,4 на 100 000 населения.

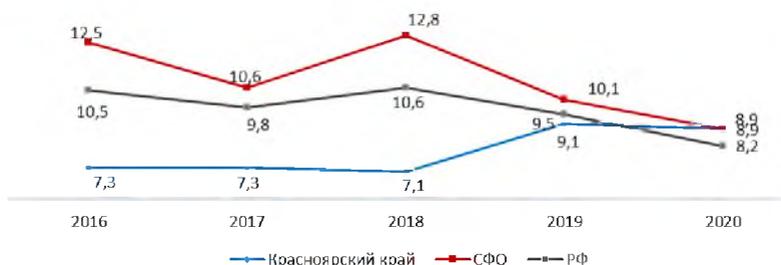
**Динамика основных показателей при выявлении злокачественной меланомы кожи в Красноярском крае в 2016–2020 гг.** Выявление злокачественной меланомы кожи на I–II стадиях в Красноярском крае за период 2016–2020 гг. увеличилось на 15,2%, в том числе на I стадии на 7,6%, на II стадии на 22,4%), а показатель запущенности при меланоме в 2020 г. по сравнению с 2016 г. снизился на 33,6% (с 23,8% в 2016 г. до 15,8% в 2020 г.) в основном за счет снижения случаев выявленных на III стадии на 44,0% (с 17,5% в 2016 г. до 9,8% в 2020 г.), снижение доли IV стадии составило 4,8% (с 6,3% в 2016 г. до 6,0% в 2020 г.). Также необходимо отметить, что в 2019 г. и 2020 г. стадия злокачественного процесса была установлена в 100% случаев заболеваний, т.е. отсутствовали случаи с неустановленной стадией заболевания.

Показатель летальности на первом году с момента установления диагноза при злокачественной меланоме кожи в Красноярском крае с 2016 по 2020 гг. вырос на 21,9% (с 7,3% в 2016 г. до 8,9% в 2020 г.). Для сравнения в СФО и РФ за этот периода показатель снизился на 28,8% и 21,9% соответственно.

На конец 2020 г. в Красноярском крае на учете состояло 1 706 пациентов со злокачественной меланомой кожи, прирост с 2016 года составил 28,0% (2016 г. — 1333 человек).

Абсолютное число состоящих на учете 5 лет и более в 2020 г. по сравнению с 2016 г. выросло на 29,9% (772 пациента в 2016 г. 57,9% от состоящих на учете всего и 1 003 пациента в 2020 г. или 58,8%).

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о положительной динамике основных эпидемиологических показателей меланомы кожи в Красноярском крае.



**Рис. 10. Динамика показателя летальности на первом году с момента установления диагноза при злокачественной меланоме кожи в Красноярском крае, СФО и РФ в 2016–2020гг, %**

## Литература

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году» [https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb\\_02.06-\\_s-podpisyu\\_.pdf](https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06-_s-podpisyu_.pdf)
2. Зуков Р. А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67
3. Модестов А.А., Семёнов Э. В., Зуков Р. А., Слепов Е. В., Еремина Е. Н., Гаас Е. Н. Новые подходы к организации скрининга злокачественных новообразований кожи // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16. № 2. С. 61–65
4. Каприн А.Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О.. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2021.
5. Модестов А.А., Слепов Е. В., Ямщиков А. С. Механизмы взаимодействия участников обязательного медицинского страхования для совершенствования системы оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями // Менеджер здравоохранения. 2018. № 4. С. 13–23

6. Bashmakova E.E., Slepov E. V., Frank L. A., Krasitskaya V. V., Bondar A. A., Eremina E. N., Zukov R. A. *Bioluminescent SNP genotyping technique: development and application for detection of melanocortin 1 receptor gene polymorphisms // Talanta. 2018. T. 189. C. 111–115*
7. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., Protsenko S., Semiglazova T., Odintsova S., Zukov R., Lazarev S., Makarova Y., Nechaeva M., Sakaeva D., Andreev A., Tarasova A., Fadeyeva N., Shustova M., Kuryshev I. *Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice // European Journal of Cancer. 2021. T. 149. C. 222–232*

Крат А. В., Глазырин Ю. Е., Кичкайло А. С.

## **ДИАГНОСТИКА РАКА ЛЕГКОГО С ПОМОЩЬЮ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО БИОЧИПА НА ОСНОВЕ АПТАМЕРОВ**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

*Федеральный исследовательский центр КНЦ СО РАН, г. Красноярск*

*ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск*

**Введение.** Одним из наиболее распространенных типов онкологических заболеваний с высокой смертностью является рак легкого, для снижения смертности от которого необходима ранняя диагностика. Однако до настоящего времени не найдено ни одного маркера онкологического заболевания, имеющего 100% чувствительность и специфичность. Поэтому для диагностики онкологических заболеваний становится более актуальным определение сочетания белков-биомаркеров. Одновременное определение нескольких белков — сложная задача, которая решается с помощью определения в крови не более одного-двух белков-биомаркеров, которые традиционно определяют с применением моноклональных антител. Диагностика с помощью определения одного-двух онкомаркеров часто приводит к ложноположительным или ложноотрицательным результатам.

В работе представлен мультиплексный электрохимический биочип на основе ДНК-аптамеров, позволяющий одновременно определять панель из 6-ти белков-биомаркеров в плазме крови больных раком легкого для оценки развития опухоли и степени ее злокачественности.

**Материалы и методы.** Мультиплексные электрохимические чипы были получены по технологии изготовления печатных плат с финишным иммерсионным золотым покрытием (АО «Электроконнект», г. Новосибирск). Мультиплексный электрохимический чип имел 6 измерительных электродов, на поверхности которых

иммобилизованы 6 различных аптамеров, каждый к своему белку-биомаркеру, и 2 резервных электрода. Мультиплексный электрохимический чип представлял собой систему трехслойных электродов на основе меди, никеля, золота с линейными размерами около 11х35 мм, нанесенных на поверхность из текстолита, применяемого для изготовления печатных плат в микроэлектронике. Электрохимический чип модифицировали посредством иммобилизации на золотую поверхность измерительных электродов 6-ти аптамеров — LC-17, LC-18, LC-29, LC-2107, LC-2108, LC-2114 (Рис. 1).

Связывание аптамеров с золотой поверхностью электродов осуществляли с помощью тиоловых групп. Связывание аптамеров с электродами проходило в нескольких этапов, в результате которых получали электроды, покрытые аптамерами, специфичными к белкам-биомаркерам рака легких.

Для электрохимического определения белков-биомаркеров рака легкого в плазме крови использовалась кровь пациентов с верифицированным диагнозом «рак легкого». Для контроля использовалась плазма крови условно здоровых доноров, подходящих к экспериментальной группе по возрасту и не имеющих видимых симптомов заболеваний.

Измерения содержания белков-биомаркеров в плазме крови проводили с помощью электрохимической станции CH-600 (CH Instruments, США). Схема подготовки образца, его измерения и анализа представлена на рисунке 2.

Результаты и обсуждение. С помощью мультиплексного биочипа на основе аптамеров была исследована плазма крови 3-х условно здоровых людей и 3-х больных раком легкого (двое — больные плоскоклеточным раком легкого и один больной аденокарциномой легкого).

Результаты исследований показали, что в плазме крови больного раком легкого, по сравнению со здоровым, повышено содержание белков-мишеней аптамеров LC-17, LC-18, LC-29, LC-2107, LC-2108, LC-2114, а именно, виментина, нейтрофил дефензина, фактора удлинения 1, легкой цепи миозина, тубулина альфа 1-В, нейтрофил-эластазы. Такая же картина наблюдалась и при определении белков-биомаркеров рака легкого у других больных (Рис. 3).

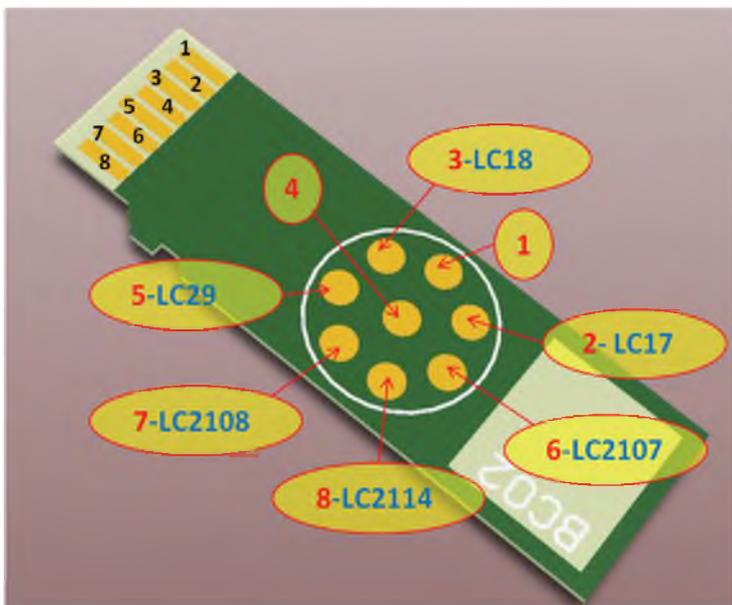


Рис. 1. Электрохимический биосенсор, схема модификации электродов аптамерами и порядок их электрического соединения с контактами. 1,4 – резервные электроды

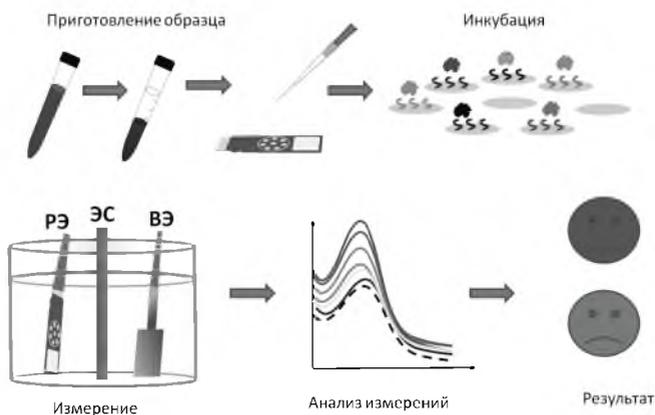
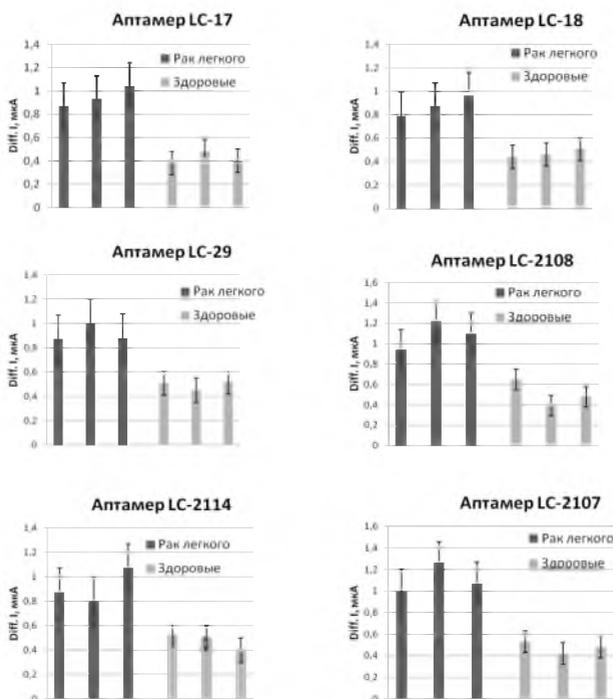


Рис. 2. Схема подготовки образца крови, его нанесения на мультиплексный биосенсор, измерения и анализа. РЭ – рабочий электрод, ВЭ – вспомогательный электрод, ЭС – электрод сравнения.



**Рис. 3.** Изменение электрохимических показателей (мкА) мультиплексных биосенсоров на основе ДНК-аптамеров под влиянием белков-биомаркеров рака легкого у здоровых людей и больных раком легкого, измеренных с помощью квадратно-волновой вольтамперометрии

Таким образом, в работе была продемонстрирована возможность одновременного определения методом электрохимии в одной пробе нескольких белковых маркеров, связанных с патологическими процессами разного характера, протекающими во время развития опухоли. Полученные при использовании мультиплексного биочипа данные позволяют охарактеризовать опухолевую ткань легкого и оценить уровень ее злокачественности.

Повышенный уровень белков-биомаркеров в плазме крови исследованных больных раком легкого свидетельствует о высокой вероятности у этих больных метастазирования опухоли, поскольку в клетках активированы процессы пролиферации опухолевых кле-

ток (высокий уровень дефензина), индуцированы процессы клеточной миграции и опухолевой инвазии (высокий уровень виментина, легкой цепи миозина, тубулина альфа 1-В и нейтрофил эластазы) и подавлены процессы р53- и р73-индуцированного апоптоза (высокий уровень фактора удлинения 1 А1), что может свидетельствовать о химиорезистентности опухолей.

**Заключение.** Полученные результаты проиллюстрировали способность мультиплексной электрохимической тест-системы с одновременным использованием нескольких ДНК-аптамеров определять повышенные содержания в плазме крови определенных белков, которые являются молекулярными мишенями аптамеров. Внедрение тест-системы подобного типа в диагностическую практику в перспективе позволит осуществлять одновременный скрининг нескольких основных белков-онкомаркеров и делать заключения об опухолевой прогрессии онкологических больных на основе жидкостной биопсии.

### *Литература*

1. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67
2. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Слепов Е. В., Наркевич А. Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2017. Т. 25. № 6. С. 332–335
3. Лапешин П.В., Савченко А. А., Дыхно Ю. А., Денисов И. Н., Московских М. Н., Слепов Е. В. СОСТОЯНИЕ АКТИВНОСТИ НАД(Ф)-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ И В КЛЕТКАХ ЗДОРОВОЙ И ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ЛЕГКОГО У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО // Сибирский онкологический журнал. 2005. № 3. С. 48–53
4. Мухамбетжан А.Ж., Уразаева С. Т., Уразаев О. Н., Тусупкалиева К. Ш., Бегалин Т. Б., Аманнишева А. А., Кумар Г. Б., Нурмухамедова Ш. М., Ташимова Ж. К. Современные представления об эпидемиологии и факторах риска развития рака легкого. Обзор. Наука и Здравоохранение. 2020. 2(22);27–37.

5. Сафонцев И.П., Зуков Р. А., Модестов А. А., Дыхно Ю. А., Наркевич А. Н., Тонконогов А. С. Анализ заболеваемости раком легкого в Красноярском крае // *Российский онкологический журнал*. 2015. Т. 20. № 6. С. 38–42
6. Сафонцев И.П., Зуков Р. А., Модестов А. А., Слепов Е. В., Сон И. М., Ларичева И. В. Роль скрининга в управлении эпидемиологией рака легкого в Красноярском крае // *Вопросы онкологии*. 2017. Т. 63. № 3. С. 385–393
7. Mumbarkar P., Raste A. S., Ghadge M. S. Significance of tumor markers in lung cancer // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2006; 21 (1): 173–176. DOI:10.1007/BF02913090.
8. Wang R., Wang G., Zhang N., Li X., Liu Y. Clinical Evaluation and Cost-Effectiveness Analysis of Serum Tumor Markers in Lung Cancer // *BioMed Research International*. 2013; 2013: 1–7. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/195692>.
9. Mizuguchi S., Nishiyama N., Iwata T., Nishida T., Izumi N., Tsukioka T., Inoue K., Kameyama M., Suehiro S. Cytokeratin 19 fragment as predictive factors for recurrence in patients with stage I non-small cell lung cancer // *Ann. Thorac. Surg*. 2007; 83 (1): 216–221.
10. Tatiana N Zamay, Galina S Zamay, Olga S Kolovskaya, Ruslan A Zukov, Marina M Petrova, Ana Gargaun, Maxim V Berezovski, Anna S Kichkailo. Current and prospective protein biomarkers of lung cancer. *Cancers* 9 (11), 155.

Литвинова С. П., Жестовская С. И., Гаркуша Т. А., Косенко П. В., Морозов М. А., Куприянова М. В., Колегов И. Ю.

## **ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПСЕУДОПУХОЛЕВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

*КГБУЗ «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро», г. Красноярск*

*ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск*

*ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, г. Москва*

**Введение.** По данным Всемирной организации здравоохранения около 325 миллионов человек в мире живут с хроническими вирусными гепатитами В и С [1], которые являются предикторами развития цирроза и рака печени [2–4]. Онкология — одна из ведущих причин смерти во всем мире. В 2020 г. смертность от рака составила около 10 миллионов человек [5]. Высокий уровень онконастороженности врачей различных специальностей может приводить к ошибкам и постановке неверного диагноза, а также потере времени пациентом до получения специализированного лечения. За последние годы в виду большей доступности лучевых методов исследования отмечается рост выявляемости опухолевидных образований, в том числе на доклиническом этапе [6].

Одна их частых патологий при исследовании органов брюшной полости является очаговые образования печени, которые могут быть единичными и множественными [7]. Опухоли печени включают большую группу новообразований злокачественного (первичный и метастатический рак печени) и доброкачественного (аденома, гемангиома, фокальная узловая гиперплазия печени и др.) характера [8]. Ультразвуковая диагностика является первым

этапом обследования пациентов на этапе диагностики и диспансеризации, а золотым стандартом в дифференциально диагностике признаны рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография с внутривенным болюсным контрастированием [6, 7].

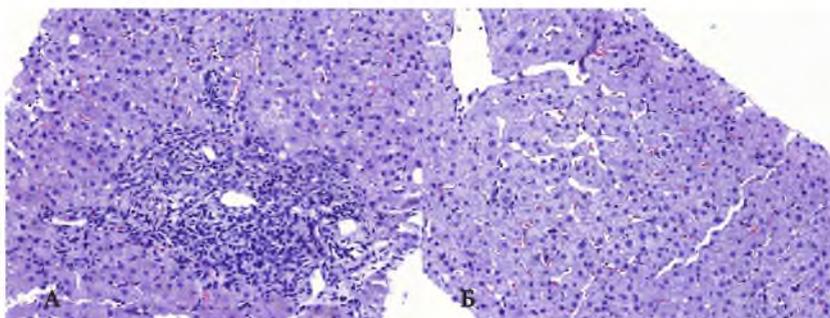
Клинический случай. В поликлинику краевого клинического онкологического диспансера направлен мужчина 40 лет после выявленных на профилактическом осмотре очаговых образований печени при ультразвуковом исследовании (УЗИ), по данным флюорографии патологии органов грудной полости не выявлено, результаты лабораторных исследований в пределах нормы. В анамнезе хронический гепатит С, другие хронические заболевания отрицает. Курит 20 лет по 1 пачке в день. Наследственный анамнез: у матери рак тела матки, дед рак легких. В ходе физиологического осмотра пациента отклонений по органам и системам не выявлено.

С целью дифференциальной диагностики была проведена мультиспиральная компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости, по результатам которой выставлено заключение: «Гепатомегалия. Множественные метастазы печени. Не исключается образование желудка. Лимфаденопатия». Поиск первичного очага не был определен, в связи с чем с целью верификации очаговых образований печени пациенту назначена трепан-биопсия под УЗ-контролем. При ультразвуковом исследовании отмечается умеренное увеличение размеров печени: косой вертикальный размер до 16,1 см, толщина правой доли печени до 12,9 см, толщина левой доли до 6,9 см. Во всех сегментах лоцируются округлые образования повышенной эхогенности гомогенные с четкими ровными контурами размерами до 20 мм, при ЦДК сосудистые рисунок не изменен. Эхокартина очаговых образований печени характерна для множественных гемангиом. В воротах печени и эпигастрии увеличенные лимфатические узлы с сохраненной дифференцировкой на корковый слой и сердцевину размерами до 1,0 см в поперечном сечении, что более характерно для реактивной гиперплазии.

В препаратах ткани печени, полученной методом пункционной биопсии, портальные тракты с признаками их невыраженного и умеренного склероза, склероза перипортальных зон с формированием неполных порто-портальных септ, порто-центральных септ нет. Отмечается очаговый слабый перигепатоцеллюлярный фиброз по периферии портальных трактов и, очагово, в центр-лобулярных отделах, невыраженные склеротические изменения



**Рис. 1.** Эхограммы печени. В-режим. А – правая доля печени, косое сканирование. Б – левая доля печени, сагиттальное сканирование. В обеих долях печени множественные округлые и овальные образования повышенной эхогенности гомогенные с четкими ровными контурами



**Рис. 2.** Фотографии гистологических препаратов ткани печени, полученные методом пункционной биопсии. Окраска гематоксилин-эозин. Описание в тексте

центральных венул. В портальных трактах определяется лимфоцитицидная инфильтрация от слабой до умеренной. В части портальных трактов инфильтрат проникает за пределы пограничной пластинки, с формированием ступенчатых некрозов (рис. 2А). Мостовидных некрозов в представленных препаратах не определяется. При исследовании паренхимы печеночных долек определяются группы гепатоцитов в состоянии гидропической дистрофии и балонизации, гепатоциты с крупными жировыми вакуолями,

внутридольковые некрозы единичных гепатоцитов. Часть гепатоцитов имеет вид «матового стекла» (рис. 2Б). В просвете синусоидов, диффузно, определяется стояние лимфоцитов, единично и цепочками. Заключение: Морфологическая картина хронического гепатита С (по клиническим данным) умеренной степени активности (индекс гистологической активности по Knodell — 8 баллов), с умеренным фиброзом.

В связи отсутствием данных за опухолевые изменения по данным биопсии решено провести магнитно-резонансную томографию с внутривенным болюсным контрастированием препаратом Гадовист 7,5 мл с целью уточнения наличия и локализации очаговых образований, описываемых ранее по данным МСКТ, как метастатическое поражение.

При МРТ в паренхиме обеих долей печени определяются множественные очаговые образования с нечеткими контурами, изоинтенсивного сигнала по T2 ВИ, T1 ВИ, слабо гипоинтенсивного на T1 ВИ в противофазу, изоинтенсивно паренхиме накапливающие контрастный препарат, размерами ~ до 1,6x1,5 см. В передних, субкапсулярных отделах, в III, V, сегментах печени, определяются очаговые образования гиперинтенсивного сигнала по T2 ВИ, неоднородно гипер, гипоинтенсивного сигнала по T1, окруженные гипоинтенсивным ободком по T1 ВИ, при контрастировании слабо накапливающие контрастный препарат, с гипоинтенсивным ободком, размер очаговых образований: 2,0x0,9 см. (III сегмент), 1,5x0,7 см. (V сегмент). В отсроченную гепатоспецифичную фазу очаговые изменения в паренхиме печени синхронно с паренхимой печени накапливают контрастный препарат, с отсутствием обратного захвата от выявленных очаговых образований в III и V сегментах. Заключение МРТ: Состояние после биопсии печени. Умеренная гепатомегалия. Множественные очаговые образования в обеих долях печени (гранулематозное воспаление?). Лимфоаденопатия панкреатодуоденальной зоны.

**Заключение.** Таким образом, было определено, что множественные очаговые образования печени могут носить псевдоопухолевый характер, причиной которых являются диффузные поражения печени, такие как гепатит или гепатоз. Обследование пациентов с гепатитами представляет особую трудность в лучевой диагностике из-за отсутствия специфических признаков.

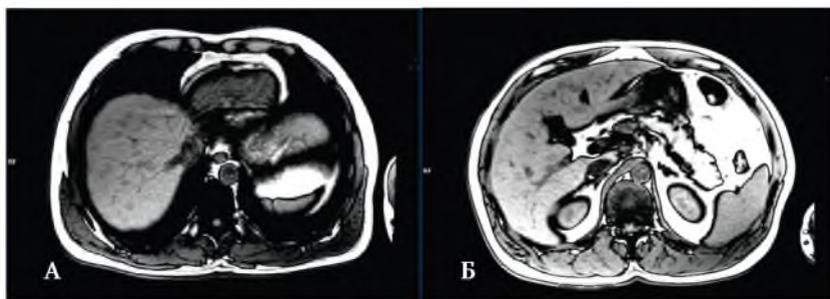


Рис. 3. Представлены аксиальные МР – изображения печени, взвешенные по T1 ВИ, демонстрирующие наличие гипоинтенсивных мелкоочаговых образований в паренхиме печени (S4, S7, S8)

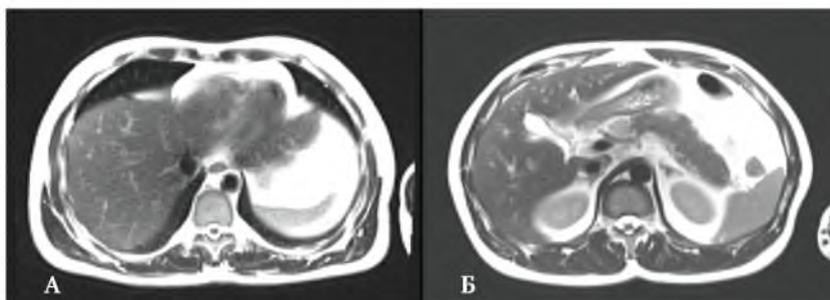


Рис. 4. Аксиальные МР – изображения печени, взвешенные по T2 ВИ, демонстрирующие изоинтенсивный (паренхиме печени) сигнал от очаговых образований (S4, S7, S8)

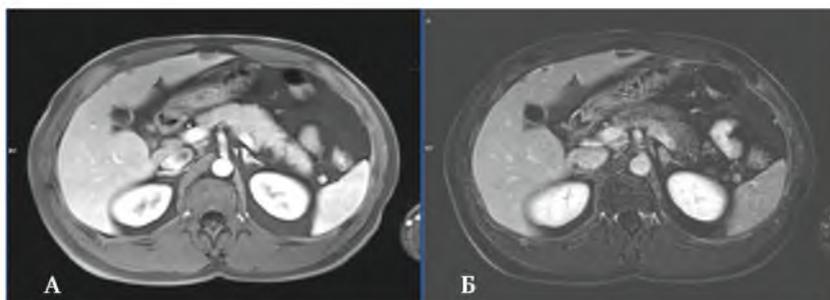


Рис. 5. Представлены постконтрастные аксиальные МР – изображения печени, взвешенные по T1 vibe FS ВИ, демонстрирующие слабое периферическое усиление сигнала от очаговых образований и низкую интенсивность сигнала

## Литература

1. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11 выпуск / Под ред. В. И. Покровского, А. А. Тоголяна. — СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. — 112 с.
2. Клинико-лабораторная характеристика хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии / А. Р. Бидалова, В. В. Макашова // Архивъ внутренней медицины. — 2015. — № 2(22). — С8–14.
3. *Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma* / D'souza S, Lau KC, Coffin CS, Patel TR // *World Journal Gastroenterol.* — 2020. — № 26(38). P. 5759–5783. DOI: 10.3748/wjg.v26.i38.5759. PMID: 33132633; PMCID: PMC7579760.
4. *Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis* / Moon AM, Singal AG, Tapper EB. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* — 2020. — № 12. P. 2650–2666. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.060. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31401364; PMCID: PMC7007353.
5. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, по состоянию на февраль 2021 г.)
6. Очаговые образования печени. Вопросы лучевой диагностики. Классика. Будущее / И. П. Колганова, Н. Ю. Осипова, Е. Е. Сидорова, И. В. Шипулева, Г. Г. Кармазановский // МЕДИЦИНСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ. — 2008. — № 2. — С. 139–142.
7. Лучевые методы диагностики очаговых образований печени / Щекотуров И. О., Бахтиюзин Р. Ф., Серова Н. С., Шантаревич М. Ю. // *REJR.* — 2018. — № 8(4). — С. 194–207. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-4-194-207
8. Современная диагностика опухолей печени (обзор литературы) / Гусейнов А. З., Гусейнов Т. А. // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* — 2016. — № 4. — Публикация 8–9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-9.pdf> (дата обращения: 14.04.2022). DOI: 10.12737/23515.

Мартынова Е. С., Анжиганова Ю. В., Ходарева Д. В., Тищенко Е. Н.,  
Белькевич П. В., Теляшкин Д. В.

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского». г. Красноярск*

**Введение:** Рак тела матки (РТМ) — злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки тела матки (эндометрия). Рак эндометрия занимает одно из ведущих мест в структуре онкологических заболеваний у женщин имеет выраженную тенденцию к росту заболеваемости в развитых странах, прежде всего это связано с увеличением численности населения, а также с увеличением продолжительности жизни. Чаще всего заболевают женщины в возрасте от 50 до 69 лет. 5-летняя общая выживаемость больных РТМ ранних стадий составляет 96%, однако 18% пациенток изначально имеют отдаленные метастазы, что резко ухудшает прогноз для них. Несмотря на то, что опухоль данной локализации чаще всего диагностируется при ограничении процесса телом матки, и лишь 15% в Красноярском крае пациентам диагностируется III–IV стадии болезни актуальность использования новых схем лекарственной терапии обусловлена низкими результатами после проведения стандартной химиотерапии, а также высокими показателями одногодичной летальности после установления диагноза.

Лекарственная терапия РТМ может применяться в режиме адъювантной терапии, а также в качестве самостоятельного метода лечения при рецидиве и прогрессировании. На сегодняшний день существует 4 варианта лекарственной терапии: Химиотерапия, гормональная терапия, иммунотерапия, иммуно-таргетная терапия.

Стандартом адъювантной и первой линии химиотерапии при прогрессировании является комбинация таксанов (паклитаксела) и препаратов платины (карбоплатин, цисплатин). В случае прогрес-

сирования заболевания после первой линии терапии пациентам рекомендуется выполнить иммуногистохимическое исследование для определения иммунологических биомаркеров опухолевых клеток методом иммуногистохимического исследования: PD-L, MSI.

Пациентам с наличием микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ДНК (dMMR) рекомендована иммунотерапия анти-PD-терапия препаратом пембролизумаб. В случае отсутствия микросателлитной нестабильности (MSI) у пациентов с РЭ найден синергизм иммунопрепарата пембролизумаба в комбинации с ленватинибом.

Для оценки эффективности терапии ленватинибом в комбинации с пембролизумабом у больных с прогрессирующим метастатическим РЭ было проведено клиническое исследование KEYNOTE-146/исследование-111 (II фазы). В настоящее время проводится мультицентровое рандомизированное исследование III фазы KEYNOTE-775 по оценке эффективности терапии комбинацией «ленватиниб + пембролизумаб» в сравнении со стандартной ХТ при лечении рецидивов РТМ после первой линии системной терапии препаратами платины. В условиях онкоурогинекологического подразделения поликлиники Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А. И. Крыжановского проводится превентивная диагностика определения иммунологических биомаркеров опухолевых клеток: PDL, MSI у всех пациентов с III, IV стадией рака эндометрия, а также при возникновении прогрессирования заболевания с целью определения дальнейшей тактики лекарственной терапии. При прогрессировании процесса и неэффективности первой линии полихимиотерапии активно используется иммунотерапия или комбинация иммунотаргетной терапии по решению врачебной комиссии в условиях онкоурогинекологического отделения поликлиники ККОД.

**Вывод:** Результаты полученных исследований показывает высокую противоопухолевую активность в терапии больных с прогрессирующим после предыдущего лечения распространенным РЭ, а также демонстрирует стойкий длительный эффект. Профиль безопасности комбинированной терапии «ленватиниб + пембролизумаб» сопоставим с профилем безопасности монотерапии каждым из препаратов, за исключением гипотиреоза, частота которого в исследовании была выше.

## *Литература*

1. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // *Эффективная фармакотерапия*. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67
2. Кедрова А.Г., Беришвили А. И., Гремян Т. А. Ленватиниб и пембролизумаб у больных распространенным раком тела матки // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020. № 3.
3. Козина Ю.В., Зуков Р. А., Слепов Е. В., Козина Е. В. Роль радиопротекторов и иммунотропов в профилактике лучевых реакций и осложнений // *Эффективная фармакотерапия*. 2021. Т. 17. № 2. С. 50–57
4. Нечушкина В. М., Кузнецов В. В., Лазарева Н. И., Морхов К. Ю. Современные представления о лечении рака тела матки // *Сибирский онкологический журнал*. 2007. № 51.
5. Скопин П.И., Ивашин А. А., Скопина Ю. А., Козина Ю. В., Зуков Р. А., Сипров А. В., Слепов Е. В. Применение дезоксирибонуклеата натрия для профилактики лучевого цистита у пациентов с раком тела или шейки матки // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2021. Т. 66. № 5. С. 33–38
6. Слепов Е.В., Башмакова Е. Е., Панамарев Н. С., Франк Л. А., Зуков Р. А. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований // *Эффективная фармакотерапия*. 2021. Т. 17. № 2. С. 58–63
7. Уткин Д.О., Попова Н. М., Выборнова О. В., Данилина И. А., Болдырева М. В. Молекулярно-биологические аспекты рака эндометрия: современное состояние проблемы // *Наука молодых — EruditioJuvenium*. 2018. № 1.
8. Эффективность и переносимость комбинации Ленвими и китруды в лечении пациентов с распространенным раком эндометрия: результаты регистрационного исследования // *Национальная онкологическая программа 2030*) Выпуск N 3 (6), 2020
9. Cancer Research UK. Uterine Cancer Statistics Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/healthprofessional>

Мартынова Е. С., Анжиганова Ю. В., Ходарева Д. В., Тищенко Е. Н.,  
Белькевич П. В., Теляшкин Д. В.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА ТЕЛА МАТКИ В МИРЕ, РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского». г. Красноярск*

**Введение.** Рак тела матки — злокачественная опухоль женской репродуктивной системы, заболеваемость которой растет из года в год. За последние десятилетия во всех экономически развитых странах мира заболеваемость раком тела матки приобрела выраженную тенденцию к росту, опережая заболеваемость раком шейки матки, занимает в настоящее время в структуре онкогинекологической патологии первое место. Прогноз и выживаемость больных раком эндометрия во многом зависят от стадии заболевания, морфологического типа опухоли, рецепторного статуса опухоли, позволяющих персонифицировать подход к лечению. Ежегодно в мире злокачественные новообразования диагностируются у 8,75 млн. женщин из более 1,085 млн. случаев приходится на долю рака женских половых органов. Расчетный стандартизированный показатель заболеваемости раком тела матки в Мире составляет 8.7 тем самым занимает 6 место в структуре всех злокачественных новообразований у женщин и на 3 месте в структуре ЗНО репродуктивной системы, пропуская вперед рак молочной железы и рак шейки матки. (ГЛОБОКАН 2020г). Показатель смертности от РТМ в мире составляет 1.8 и состоит на 13 месте в структуре смертности от всех ЗНО у женщин. Следует отметить, что существуют различия по распространенности РТМ: у женщин западных стран данный показатель выше по сравнению с восточными. За 2020 г. в Российской Федерации зарегистрировано 299 967 новых случаев выявления ЗНО у женщин, наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (39,9%), при этом опухоли по-

ловых органов составляют 18,2% всех злокачественных новообразований у женщин. Среди злокачественных заболеваний органов репродуктивной системы рак тела матки (РТМ) стоит на 2-м месте, уступая раку молочной железы (20,9%), тем самым в целом отражает эпидемиологическую ситуацию в мире. Расчетный стандартизированный показатель заболеваемости раком тела матки за 2020г составил 19,7, а показатель по смертности 3,9 на 100 тысяч населения. За десятилетний промежуток времени наблюдается неуклонный рост заболеваемости РТМ, при относительной стабильности показателей заболеваемости раком шейки матки и раком яичников. Таким образом, за период с 2010 года по 2020 год среднегодовой темп прироста заболеваемости РТМ составил 1,4%, абсолютный прирост 15,13%. Наиболее часто рак эндометрия встречался у пациенток 50–69 лет, однако около 25% всех случаев РТМ встречаются у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. Рост заболеваемости среди пациенток молодого возраста является особенно тревожным фактом, негативно влияющим на репродуктивную функцию и снижение естественного прироста населения. Эпидемиологическая ситуация заболеваемости РТМ в Сибирском федеральном округе (СФО): Лидирующую позицию по заболеваемости занимает Красноярский край, на 2 и 3 месте Новосибирская и Кемеровская области соответственно. Так в Красноярском крае за 2020 год выявлен 461 случай заболевания раком эндометрия (17,13 РСП). Смертность от рака эндометрия в СФО за 2020 год составила 4,44 на 100 тысяч населения, Красноярский край и Кемеровская область определяют лидирующие позиции с показателем смертности 5,25‰. Ранняя выявлялась РТМ в Красноярском крае составляет 84,8% из них 63,7% — 1 стадия, 21,1% — 2 стадия, что в целом отражает показатель на уровне РФ — 84,6%. Запущенные случаи РТМ (IV стадия) в Красноярском крае составила 3,4%, что в два раза меньше чем в СФО — 6,4% и РФ 5,7%. Показатели одногодичной летальности в Красноярском крае 7,8% соответствуют уровню РФ 7,9%, однако соотношение одногодичной летальности и IV стадии заболевания в Красноярском крае превышает показатели РФ практически в два раза — 2,23 и 1,34 соответственно.

**Выводы.** Таким образом в динамике в женской популяции населения показатель заболеваемости раком эндометрия неуклонно растет, тенденция к росту заболеваемости наблюдается и у женщин репродуктивного возраста. Показатели заболеваемости и смерт-

ности в Красноярском крае отражают картину статистических показателей Сибирского Федерального округа и всей Российской Федерации.

### **Литература**

1. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (Заболеваемость и смертность) — М. МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, 2021
3. Клинический случай метастазов рака тела матки в кожу лобковой области- Венедиктова М.Г., Тер-Ованесов М.Д., Морозова К. В. — «РМЖ» № 4 от 26.12.2019
4. Скопин П.И., Ивашин А. А., Скопина Ю. А., Козина Ю. В., Зуков Р. А., Сипров А. В., Слепов Е. В. Применение дезоксирибонуклеата натрия для профилактики лучевого цистита у пациентов с раком тела или шейки матки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С. 33–38
5. Слепов Е.В., Башмакова Е. Е., Панамарев Н. С., Франк Л. А., Зуков Р. А. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 58–63
6. Эпидемиологические аспекты основных локализаций гинекологического рака по Сибирскому Федеральному округу и Томской области — НИИ онкологии Томский НМИЦ ОГАУЗ «ТООД»
7. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020

## СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ, ДОСТОВЕРНОСТЬ УЧЕТА, ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ЗНО В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

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

Из последнего десятилетия в течение 9 лет наблюдался рост заболеваемости ЗНО в России — 2,7% ежегодно (с 516 874 случаев в 2000 году до 640 391 случаев в 2019). В 2020 году число первично учтенных больных ЗНО снизилось на 84 355 человек или на 13,0%, с учетом среднегодового прироста мы потеряли ещё 17,3 тысяч, т.е. всего должно было быть учтено более 100 000 больных (101 655). Понятие **заболеваемости** уступило понятию **выявляемости**. [1]

Проведенное нами исследование позволило установить недоучет больных по **административным территориям России, по отдельным локализациям ЗНО и по возрастным группам заболевших.**

**Заболеваемость (выявляемость).** На рисунке 1 представлен характер изменения динамики стандартизованных показателей заболеваемости ЗНО в России с 2000 по 2020 год. [1–4]



Рис. 1. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости населения ЗНО. С 00–96

**Административные территории.** Наибольшие потери первичных больных ЗНО отмечены в Южном и Центральном федеральных округах (–16,32% и –15,69% соответственно). Более чем на 30% (–32,19%) снизился грубый показатель заболеваемости ЗНО в Республике Тыва, более чем на 20,0%, в Калмыкии, Якутии, Камчатском Крае, Башкирии и Омской области, в Москве (–24,35%). На 15–19% уменьшилась выявляемость больных ЗНО на 13 административных территориях, на 10–15% ещё на 31 территории, меньше чем на 10% на остальных. Только в Ингушетии и Чукотке заболеваемость ЗНО возросла. [1,2]

**Локализации.** Прирост грубого показателя заболеваемости ЗНО (оба пола) в России в 2020 году отмечен только по двум локализациям: раку тонкого кишечника (C17) и острому лимфолейкозу (C91.0). От 5 до 10% было меньше учтено ЗНО лимфатической ткани, печени, головного мозга, пищевода, легких, гортани, прямой кишки, мягких тканей и языка.

Минус 11% пришлось на рак желудка, глаза, ободочной кишки и молочной железы. Почти на 15% учтено меньше злокачественной меланомы кожи и ЗНО почки. Ещё худшее положение с сосудистыми новообразованиями кроветворной ткани (–17,21%). Наибольшие потери среди ЗНО кожи (C44): –27,53%. Эти же закономерности рассматриваются при анализе отдельно мужского и женского населения, только с той разницей, что недоучет ЗНО среди женского населения составил бóльшую величину (13,83% против 11,99% мужского, особенно для губы и кожи).

Близки к этим данным выявленные закономерности потери первичных больных в СЗФО РФ и Санкт-Петербурге. [1–4]

**Возрастные группы.** В таблице 1 представлено изменение числа первично учтенных больных ЗНО в целом по России за смежные 2019 и 2020 годы. [1,2]

Кроме первой возрастной группы (0–4 года) и третьей (10–14 лет) во всех остальных отмечен отрицательный прирост: в возрастной группе 25–29 лет на 7–8%, среди 50-летних — на 12%, среди 60-летних — на 14–15%. Максимальное снижение числа первично выявленных больных пришлось на возрастную группу 70 лет и старше (–16,17%).

Таблица 1

**Динамика абсолютных чисел и повозрастных показателей заболеваемости населения в России ЗНО за период с 2019 по 2020 г, оба пола**

Возрастная группа	2019		2020		Прирост/убыль
	Абсолютное число	Повозрастные показатели	Абсолютное число	Повозрастные показатели	
0-4	1478	16,78	1456	17,48	4,17
5-9	960	10,44	930	9,86	-5,56
10-14	744	9,37	787	9,65	2,99
15-19	1131	16,03	1125	15,59	-2,74
20-24	1530	21,85	1476	21,6	-1,14
25-29	3651	37,16	3089	34,3	-7,70
30-34	8821	69,59	7974	63,65	-8,54
35-39	13864	116,81	12945	107,28	-8,16
40-44	20758	194,9	19225	177,82	-8,76
45-49	29020	296,58	27263	274,33	-7,50
50-54	40762	456,31	35833	404,02	-11,46
55-59	74087	697,17	61946	610,32	-12,46
60-64	104547	1038,55	90822	890,12	-14,29
65-69	115133	1394,07	99742	1186,86	-14,86
70-74	87259	1712,85	82855	1406,56	-17,88
75-79	57273	1655,83	40600	1392,63	-15,90
80-84	53980	1583,71	46851	1306,29	-17,52
85-	25393	1199,42	21117	991,11	-17,37

Ковид не затронул в Москве и Санкт-Петербурге детские отделения онкологической службы, оказывающие специализированную помощь больным различных территорий страны, заболеваемость детей и подростков не уменьшилась.

**Смертность.** Мы неоднократно обращали внимание на то, что последние 60 лет смертность населения России от ЗНО в стандартизованных показателях (устраняющих различие возрастного состава населения) постоянно снижалась. [5–7] Удельный вес лиц пенсионного возраста за этот период удвоился. Пандемия не оказала какое-либо воздействие на этот процесс. Стандартизованные показатели смертности населения России от ЗНО продолжали снижаться и в 2020 году (рисунок 2). [1–4]

**Достоверность учета.** Достоверность учета оценивается при помощи индекса достоверности учета (ИДУ) — отношением числа умерших от ЗНО к числу первично учтенных больных. Это один из главных критериев МАИР при отборе материала в монографию «Рак на пяти континентах». Грубо говоря, число умерших не должно быть больше числа первично учтенных больных ЗНО.

В России и на многих административных территориях последние десятилетия величина ИДУ постоянно снижалась от 0,8 до 0,45. В связи с тем, что в 2020 году мы не досчитались большого числа больных, не дошедших до онкологических учреждений, её величина резко возросла (рисунок 3). ИДУ в среднем по России возрос на 14,02%, в том числе среди мужского населения на 12,8%, среди женского — на 15,02%, т.е. снизилось качество учета первичных больных. ИДУ возрос более чем на 30% в Москве, Тульской области, Тыве и Чечне. [1–4]

**Выживаемость больных.** Наблюдаемая и относительная кумулятивная однолетняя и пятилетняя выживаемость больных ЗНО на популяционном уровне исчисляется по международным стандартам программы EURO CARE. В России такие разработки проводятся только по базе данных популяционного ракового регистра СЗФО РФ и пяти сотрудничающих с нами административных территорий страны. [4, 5, 8, 9]

Улучшение показателей происходит постоянно, но медленно, в том числе по многим локализациям ЗНО. Коронавирус может оказать определенное влияние на этот процесс. Учитывая, что существенно уменьшилось число больных с низким уровнем летальности (рак молочной железы, кожи, предстательной и щитовидной железы, злокачественная меланома). Можно ожидать снижение уровня выживаемости больных ЗНО. Негативное влияние на этот процесс может оказать и отсрочка лечения больных, не пришедших на лечения в 2020 году.

## Оба пола

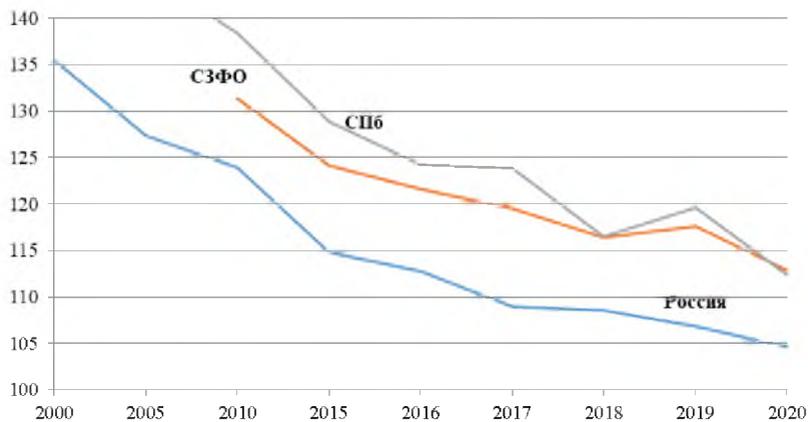


Рис. 2. Динамика стандартизованных показателей смертности населения от ЗНО. С00–96

## Россия

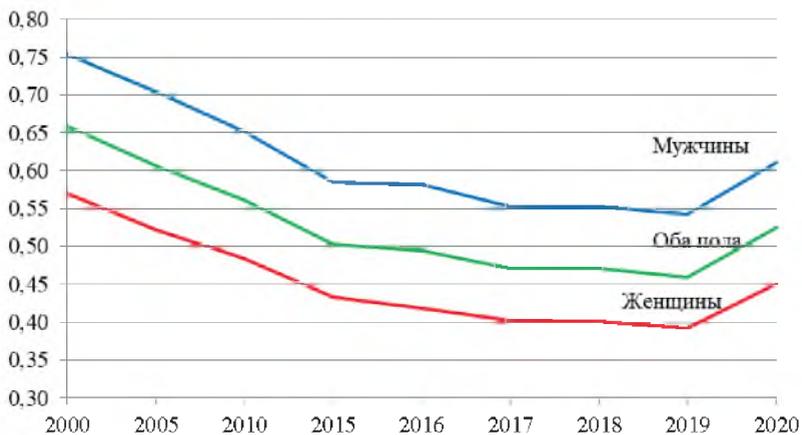


Рис. 3. Индекс достоверности учета. С00–96

Для расчета однолетней выживаемости, необходимо обобщить материалы за 2020 и 2021 годы. Реальные данные мы сможем представить не ранее 2023–2024 года.

Альтернативой однолетней выживаемости является годовичная летальность, но только исчисленные на основе БД, а не по государственной отчетности Ф.№ 7, формируемой к 20 января за отчетный год, когда данные об умерших за четвертый квартал **предыдущего года не поступили**. Детально этой проблеме мы посвятили материалы в статье в журнале «Вопросы онкологии» т. 68, № 1, с. 38–47. [10]

**Таким образом**, коронавирус в 2020 году нанес значительный урон деятельности онкологической службы страны. Были свернуты специальные программы скрининга, ограничили возможности проведения диспансеризации населения. Недошедшие в медицинские организации больные, в следующем 2021 году пришли в другом состоянии распространения опухолевого процесса. Измененная локализационная структура онкопатологии повлияла и на многие годы снижающегося уровня выживаемости онкологических больных.

### **Литература**

1. *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)/Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. — 214с.*
2. *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)/Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — 252с.*
3. *Мерабшвили В. М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск четвертый. Пособие для врачей. / Под ред. проф. А. М. Беляева. — СПб.: Т8 Издательские технологии, 2018. — 444с.*
4. *Мерабшвили В. М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация.*

Выпуск пятый. / Под ред. проф. А. М. Беляева, проф. А. М. Щербакова. — СПб.: Т8 Издательские технологии, 2020. — 236с.

5. Merabishvili V. M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival). Express-information. Fifth Issue. Editors: Prof A. M. Belyaev, Prof A. M. Shcherbakov. — St. Petersburg: T8 Publishing technologies, 2020. — 236p.

6. Мерабишвили В. М. Аналитические показатели. Анализ реального состояния динамики смертности населения России от злокачественных новообразований и изменения ее структуры // Вопросы онкологии. — 2019. — Т. 65. — № 2. — С. 205–219

7. Мерабишвили В. М. Закономерности динамики показателей смертности населения России по возрасту от злокачественных новообразований // Успехи герантологии. — 2019. — Т. 32. — № 3. — С. 301–310

8. Мерабишвили В. М. Среднесрочный вариантный прогноз смертности населения России от злокачественных новообразований // Сибирский онкологический журнал. -2019.- Т. 18.- № 4.- Стр. 5–12

9. Мерабишвили В. М. Выживаемость онкологический больных. Выпуск второй. Часть I. — СПб.: КОСТА, 2011. — 330с.

10. Merabishvili V. M. Survival of cancer patients. St. Petersburg: KOSTA, 2011. — 330p.

11. Мерабишвили В. М. Выживаемость онкологический больных. Выпуск второй. Часть II. — СПб.: КОСТА, 2011. — 408с.

12. Merabishvili V. M. Survival of cancer patients. St. Petersburg: KOSTA, 2011. — 408p.

13. Мерабишвили В. М. Состояние онкологической помощи в России. Аналитические показатели: — одногодичная летальность (популяционное исследование на уровне федерального округа). Вопросы онкологии. — 2022. — Т. 68.-№ 1.-С.38–47.

## ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫЕ МЕТАСТАЗЫ ГЛИОБЛАСТОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

**Введение.** Глиобластома — злокачественная опухоль головного мозга человека, известна своим прогрессирующим, рецидивирующим ростом и неблагоприятным прогнозом. В клинической практике все действия сосредоточены на лечении первичного опухолевого поражения головного мозга и диагностике рецидива опухоли, однако, в последние годы накопились данные, свидетельствующие о редком возникновении экстракраниальных метастазов глиобластомы. В нашей практике мы впервые столкнулись с этим и представляем обзор клинического случая пациента с глиобластомой, у которого были обнаружены метастазы в мягких тканях волосистой части головы, спины, позвонках. В литературе обсуждаются аналогичные случаи обширного метастазирования глиобластомы, их предполагаемые основные механизмы и решения для клинической помощи.

Глиобластома (ГБМ) является наиболее распространенной и злокачественной опухолью головного мозга у взрослых с неблагоприятным прогнозом, несмотря на современное комплексное лечение [5, 7, 12]. Относительно мало известно о возникновении экстракраниальных метастазов глиобластомы и лежащем в их основе патогенезе. В то время как в 1928 году Дэвис был первым, кто представил случай метастазирования глиобластомы. В последнее время все больше сообщений о случаях системного метастазирования у пациентов с глиобластомой, чем предполагалось до сих пор [1, 4].

ГБМ имеет очень высокую частоту рецидивов и смертность, медиана общей выживаемости составляет 15–20 месяцев (по разным данным литературы), независимо от методов лечения, таких

как хирургия, химиотерапия, лучевая терапия [1, 12]. Первичная опухоль, будучи очень инвазивной опухолью, может быстро расти и занять большой объем паренхимы головного мозга. Существует два типа глиобластом: IDH дикого типа и IDH мутантный тип. Большая часть глиобластом (90%) возникает *de novo* и представляет собой IDH дикого типа [11]. Они возникают у пожилых людей и имеют более неблагоприятный прогноз. Мутантные глиобластомы IDH встречаются реже и развиваются из диффузной или анапластической астроцитомы. Они обычно встречаются у более молодых пациентов и имеют лучший прогноз по сравнению с IDH дикого типа [3]. Тем не менее, эта опухоль не очень часто распространяется за пределы центральной нервной системы [25]. По данным литературы наиболее частым местом внечерепного метастазирования ГБМ являются легкие и плевра, на долю которого приходится 60% зарегистрированных случаев [18, 19]. Следующими по частоте локализации являются шейные лимфатические узлы в 51% описанных случаев [9, 28], легкие [8, 21], костный мозг и кости, наблюдаемые в 30% случаев [7, 10, 16, 22, 24], печень — в 22% случаев [13], череп и другие органы. Распространение в другие органы, включая кожу, крайне редко. Описано менее 30 случаев кожных и/или подкожных метастазов ГБМ, причем наиболее частым местом метастазирования является кожа головы [1, 2, 25]. Однако конкретный порядок органов-мишеней метастазирования ГБМ и механизмы экстракраниального метастазогенеза недостаточно изучены. Низкая частота отдаленных метастазов при внутричерепных опухолях объясняется следующими факторами: 1. Быстротой прогрессирования заболевания, приводящего к летальному исходу и низкой выживаемости, следовательно, меньше времени для системной диссеминации болезни. 2. Толстая твердая мозговая оболочка, базальная мембрана и гематоэнцефалический барьер препятствуют распространению опухолевого процесса за пределы ЦНС. 3. Неспособность глиальных клеток размножаться во внешней строме. 4. Отсутствие лимфатических сосудов головного мозга [27]. Однако последний фактор опровергается многими научными исследованиями и их авторами.

Механизмы метастазирования ГБМ еще полностью не выяснены, но прямая инвазия опухолевых клеток в вены, твердую мозговую оболочку или нарушение гематоэнцефалического барьера могут привести к диссеминации заболевания. В частности, считается, что гематогенное распространение через опухолевую неоваскуля-

ризации является одним из основных путей метастазогенеза [1, 26]. В этом контексте предполагается, что лучевая терапия способствует сосудистой инвазии и диссеминации опухоли, вызывая метаплазию опухолевых клеток, которые преодолевают естественные барьеры [4, 24]. Помимо облучения, хирургическое лечение опухолей активно обсуждается как еще один предполагаемый фактор, способствующий распространению опухоли, поскольку последующее разрушение твердой мозговой оболочки может оставить путь отсева для оставшихся опухолевых клеток [1, 6, 27]. Тем не менее, не было обнаружено существенных различий количества циркулирующих опухолевых клеток в крови у пациентов до, во время или после микрохирургического удаления опухоли, что указывает на то, что критическую роль хирургического вмешательства в облегчении метастазогенеза на сегодняшний день еще предстоит доказать [2, 15].

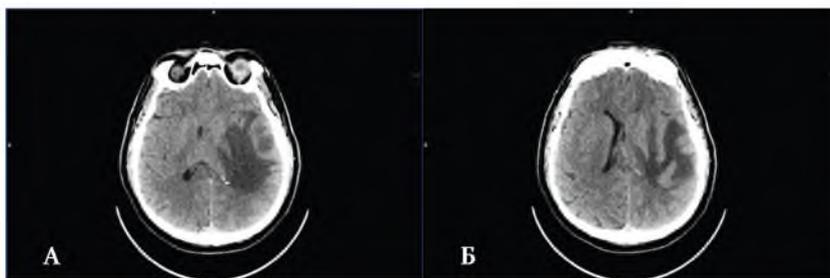
Немногочисленные исследования показали наличие лимфатической системы в мозговых оболочках, которая известна как лимфатическая система, которая впадает в группу глубоких шейных лимфатических узлов [28]. Таким образом, учитывая накопленные данные о существовании интрадуральных лимфатических сосудов в головном мозге, можно предположить еще один путь системного распространения опухолевых клеток ГБМ по лимфатической системе, в шейные лимфоузлы, которые являются частым местом метастазирования.

Несколько исследований показали, что вентрикулоперитонеальное шунтирование также может увеличить риск метастазирования опухоли [3, 17, 28].

Достаточно теоретически, учитывая микро- и макроанатомические барьеры головного мозга, предполагалось, что локальная прогрессия опухоли вызывает системные метастазы, однако, в равной степени имеются данные и об экстракраниальной генерализации ГБМ без местного продолженного роста [20, 7, 16]. В любом случае, осведомленность о наличии внечерепных метастазов может помочь в раннем начале паллиативного лечения пациента [9, 26].

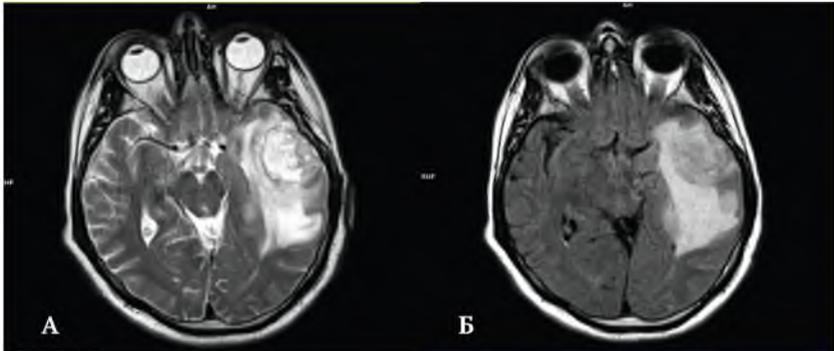
**Обзор клинического случая.** Пациент Н, 1960 года рождения, поступил в Красноярскую межрайонную клиническую больницу скорой медицинской помощи им. Н. С. Карповича с жалобами на снижение силы и двигательной активности правых конечностей, головную боль, общую слабость и боль в левой половине лица и волосистой части головы.

На первом этапе инструментальной диагностики пациенту была выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга, которая показала обширную зону структурных изменений в левой лобно-височной области с признаками вазогенного отека, объемного воздействия и дислокацией срединных структур (рис. 1 а, б). По данным КТ был поставлен предварительный диагноз опухоли головного мозга. Для дообследования пациента проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением. МРТ выявила опухоль в левой височной доле гетерогенной кистозно-солидной структуры, с признаками выраженного перифокального отека и масс-эффекта, которая интенсивно накапливала контрастное вещество, преимущественно по периферии (рис. 2 а, б).

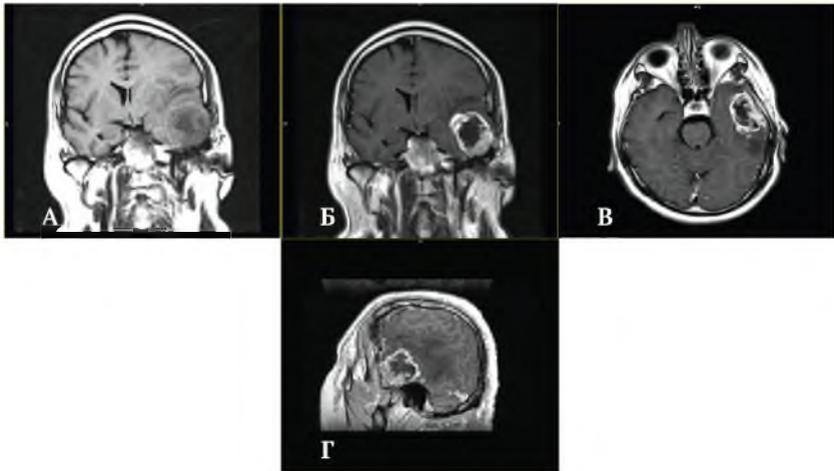


**Рис. 1.** КТ головного мозга пациента Н. Первичный этап инструментальной диагностики в приемном отделении при обращении: А — Б) на аксиальных КТ томограммах головного мозга, в левой височной области, определяется зона неоднородной изо-, гиподенсивной плотности, с признаками перифокального отека и масс-эффекта. Определяются признаки правосторонней латеральной дислокации срединных структур головного мозга.

Пациенту была выполнена операция по удалению опухоли левой височной доли. По результатам иммуногистохимического исследования (ИГХ) верифицирована глиобластома головного мозга (NOS, Ki67–40%, Grade IV). Послеоперационный период протекал без осложнений, «новой» неврологической симптоматики у пациента не регистрировалось, правосторонний гемипарез частично регрессировал.



**Рис. 2а.** МРТ головного мозга пациента Н. перед операцией. А) на томограмме в аксиальной плоскости, взвешенной по T2, определяется гетерогенной солидной-кистозной структуры, неоднородного изо-, гиперинтенсивного сигнала объемное образование в левой височной доле; Б) аксиальная томограмма T2 Flair, демонстрирует гетерогенный сигнал (изо-, гиперинтенсивный) от объемного образования, с признаками выраженного перифокального отека и масс-эффекта.



**Рис. 2б.** МРТ головного мозга пациента Н. с контрастным усилением перед операцией. А) на томограмме взвешенной по T1 в коронарной плоскости определяется объемное образование в левой височной доле, имеющее изо-, гипоинтенсивный сигнал, с признаками перифокального отека и масс-эффекта. Б – Г) томограммы, выполненные после введения контрастного усиления, в трех взаимно перпендикулярных плоскостях (коронарной,

аксиальной, сагиттальной)), демонстрируют интенсивное неоднородное периферическое усиление сигнала от образования.

Для дальнейшего лечения и наблюдения пациент был направлен в радиотерапевтическое отделение № 2 Красноярского краевого клинического онкологического диспансера имени А. И. Крыжановского г. Красноярска. При поступлении в отделение пациенту выполнена МРТ головного мозга с контрастным усилением. В левой височной доле в области проведенного хирургического лечения определялись кистозно-атрофические и глиозные изменения (рис. 3). Данных за остаточную опухолевую ткань не получено.

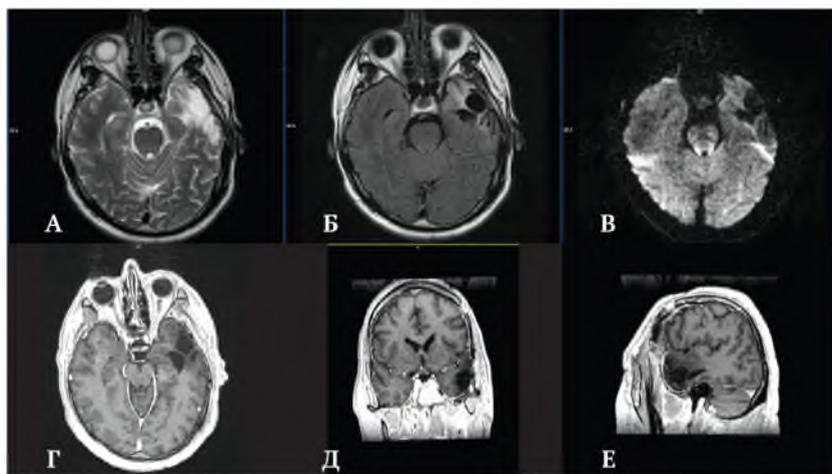
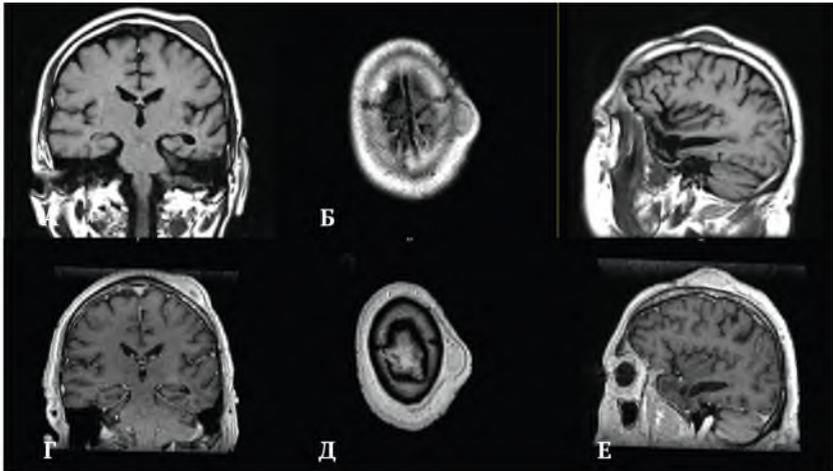


Рис. 3. МРТ головного мозга пациента Н. после операции: А – В) томограммы в аксиальной плоскости, взвешенные по T2 и T1, DWI, демонстрируют зону кистозно-атрофических, глиозных изменений в левой височной области, Г – Е) томограммы выполнены в трех взаимно перпендикулярных плоскостях (аксиальной, корональной, сагиттальной), демонстрируют отсутствие контрастного усиления.

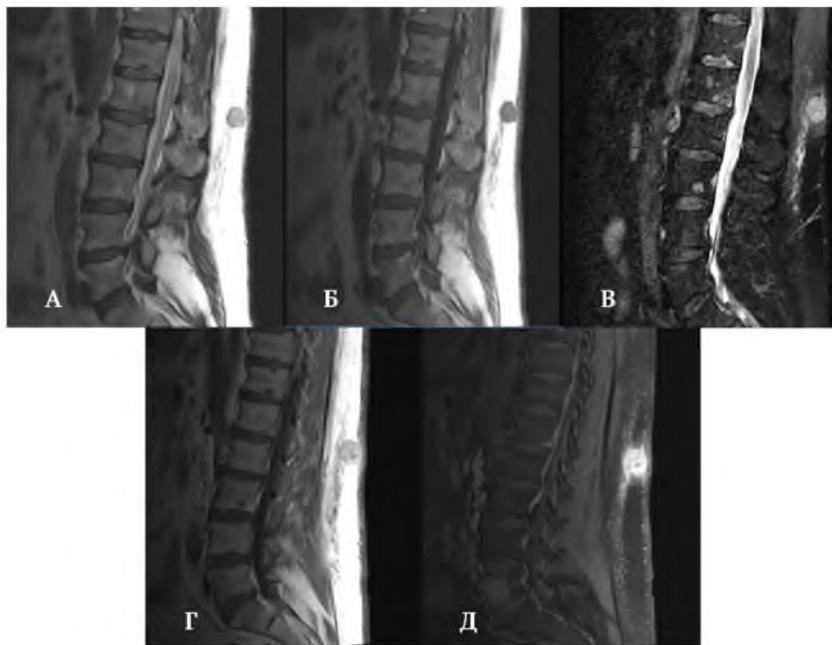
После КТ-разметки и 3D-планирования пациенту проведен послеоперационный курс конформной дистанционной лучевой терапии на линейном ускорителе электронов «TrueBeam», суммарная доза на область ложа опухоли головного мозга составила 60 Гр. Лучевая терапия была сопряжена с химиотерапией темозоломидом в су-

точной дозе 160 мг.



**Рис. 4.** МРТ головного мозга пациента Н. спустя 10 месяцев после операции, лучевой терапии на ложе опухоли и химиотерапии темозоломидом: А – В) томограммы в корональной, аксиальной и сагиттальной плоскостях, взвешенные по T2 и T1 ВИ, демонстрирует солидное объемное образование в мягких тканях головы в левой теменно-затылочной области; Г – Е) томограммы выполненные после внутривенного контрастного усиления, в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, демонстрирует интенсивное гетерогенное усиление сигнала.

Через полгода при осмотре пациента послеоперационный рубец без признаков воспаления и грануляций. При детальном осмотре в мягких тканях волосистой части головы определялось образование мягко-эластической консистенции, приблизительным диаметром до 2,0 см. Кроме того, выявлено образование в мягких тканях спины (подкожно-жировой клетчатке) на уровне L1 позвонка плотной консистенции, приблизительным диаметром до 1,5 см.



**Рис. 5.** МРТ поясничного отдела позвоночника пациента Н. А-В) МР томограммы в сагиттальной плоскости, взвешенные по Т2, Т1, Т2 STIR, демонстрируют наличие тканевого образования в паравертебральных мягких тканях (подкожно-жировой клетчатке) на уровне L1 позвонка, сопровождающегося перифокальным отеком; Г, Д) томограммы в сагиттальной плоскости, выполненные после контрастного усиления, взвешенные по Т1 и Т1 FS, демонстрируют интенсивное негомогенное усиление сигнала от образования.

В качестве дообследования пациенту проведены: МРТ головы (рис. 4), поясничного отдела позвоночника (рис. 5), ультразвуковое исследование мягких тканей поясничной области и одномоментная тонкоигольная аспирационная биопсия подкожного образования поясницы. По результатам цитогаммы картина злокачественной опухоли, вероятнее всего, мезенхимального генеза. Спустя месяц пациенту проведена операция по иссечению опухоли волосистой части головы, методом ИГХ был верифицирован метастаз глиобластомы головного мозга. Данных о местном рецидиве опухоли при МРТ головного мозга не получено.

Случайной находкой при МРТ поясничного отдела позвоночника оказался очаг патологических структурных изменений в теле L5 подозрительный в отношении вторичного поражения. При динамическом наблюдении данный участок значительно увеличился в размерах и субтотально занимал объем тела позвонка (рис. 6).



Рис. 6. МРТ поясничного отдела позвоночника пациента Н. А-В) МР томограммы в сагиттальной плоскости, взвешенные по T2, T1, T2 STIR, демонстрируют очаговое образование гипоинтенсивного сигнала по T2 и T1 ВИ, повышенного на T2 STIR в теле L5 позвонка. В теле L3 определяется гемангиома.

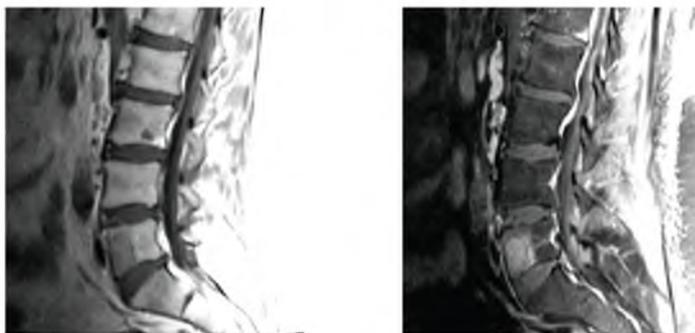
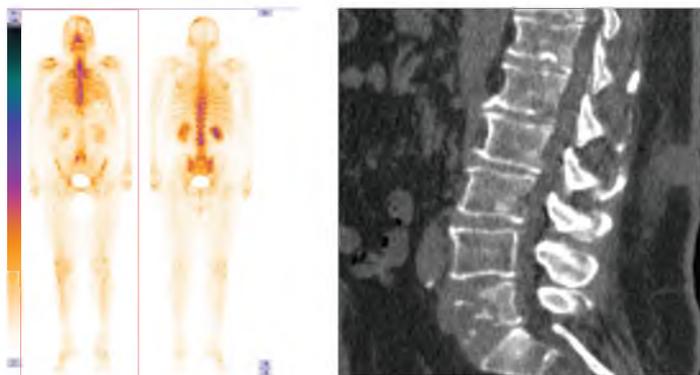


Рис. 6 (продолжение). МРТ поясничного отдела позвоночника пациента Н. в динамике спустя 1,5 месяца от предыдущего МРТ исследования: Г, Д) МР томограммы в сагиттальной плоскости, взвешенные по T1 до контрастного усиления и T1 FS после контрастного усиления, демонстрируют значительное увеличение очагового образования в теле L5 позвонка, с признаками неоднородного интенсивного контрастирования. В теле L3 определяется гемангиома.

Выполнена однофотонная эмиссионная компьютерная томогра-

фия (ОФЭКТ-КТ) с технецием-99m с целью поиска других вторичных очагов в скелете. В результате очагов патологической гиперфиксации радиофармпрепарата не определялось. Однако ОФЭКТ-КТ подтверждала субтотальное остеолитическое поражение тела L5 позвонка, других подобных очагов остеодеструкции в скелете не выявлено (рис. 7).

Последующая МРТ головного мозга после проведенного курса химиолучевой терапии (ХЛТ) выявила парасагиттальное объемное образование в передних отделах левой лобной области, прилежащее к фальксу, с интенсивным диффузным контрастным усилением. При сопоставлении полученных данных с предыдущими МРТ исследованиями пациента (до/после операции, до курса ХЛТ) образование не определялось (рис. 8).

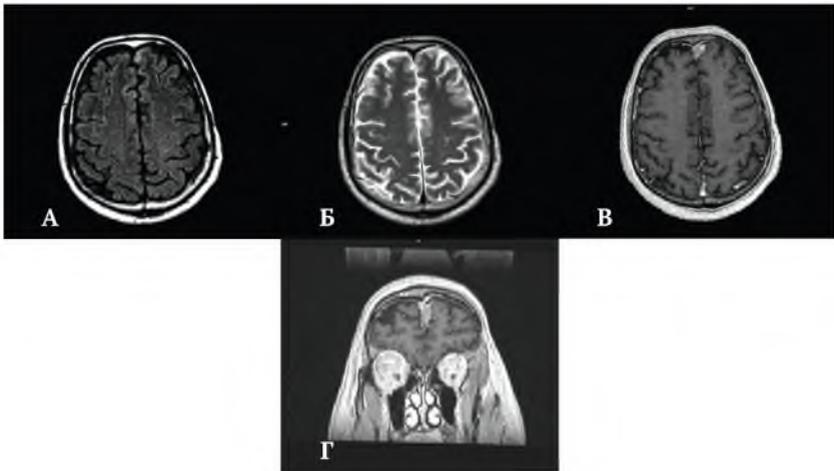


**Рис. 7.** ОФЭКТ-КТ с технецием-99m, пациента Н. А) планарная томограмма демонстрирует отсутствие участков гиперфиксации радиофармпрепарата в костной системе. Б) на сагиттальной КТ томограмме поясничного отдела позвоночника определяется участок литической деструкции в теле L5 позвонка с замещением костной структуры мягкотканым компонентом. В теле L3 позвонка — гемангиома.

Пациент получил комбинированное лечение, неврологическая симптоматика нарастала в виде пареза нижних конечностей. На момент оформления статьи пациент проходил очередной курс ХЛТ (в том числе, паллиативный курс дистанционной лучевой терапии на L5 позвонок с целью купирования болевого эффекта) в стационаре радиотерапевтического отделения № 2 Красноярского краевого клинического онкологического диспансера имени А. И. Кры-

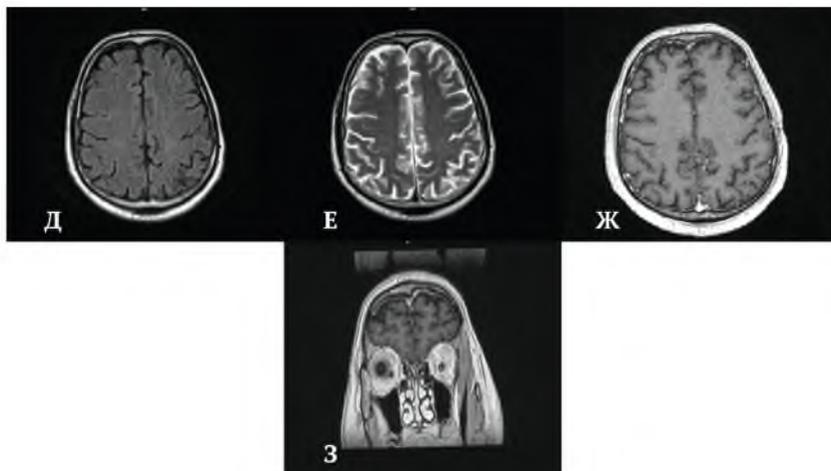
жановского г. Красноярска.

**Обсуждение.** Мы представляем редкий случай обширного метастазирования глиобластомы головного мозга. Учитывая небольшой объем опубликованных подобных случаев, в настоящей статье представлен хорошо задокументированный пусть системного метастазогенеза ГБМ.



**Рис. 8.** МРТ головного мозга пациента Н. после курса ХЛТ: А-В) МР томограммы в аксиальной и корональной плоскостях, взвешенные по T2Flair, T2, T1 после контрастного усиления, демонстрируют образование в левой лобной области, прилежащее к фальксу, интенсивно накапливающее контрастный препарат.

Исходя из наших текущих знаний об экстракраниальном метастазировании ГБМ и клиническом течении болезни, возникает вопрос, можно ли определить конкретные терапевтические процедуры, которые могут предотвратить метастатическое отдаленное распространение. Процедура хирургического удаления первичной опухоли активно обсуждается, как элемент, способствующий системному метастазированию. Однако ряд других авторов предполагают, что трепанация черепа может представлять собой один из факторов, запускающих внечерепное распространение опухоли.



**Рис. 8 (продолжение). МРТ головного мозга пациента Н. до курса ХЛТ: Д-З) МР томограммы, представленные на том же уровне, в аксиальной и корональной плоскостях, взвешенные по T2 Flair, T2, T1 после контрастного усиления – представленного выше патологического образования в левой лобной области не определяется.**

В одном из исследований было отмечено, что кумулятивный эффект хирургического вмешательства, химиотерапии, лучевой терапии, а также шунтирования спинномозговой жидкости показал наибольшую среднюю выживаемость от момента обнаружения метастазов до момента летального исхода пациента. Этот метаанализ также показал, что более молодые пациенты потенциально имеют тенденцию к экстрацеребральным метастазам из-за более продолжительного выживания [19].

Пациенты с подтвержденными метастазами ГБМ в кожу и/или подкожную клетчатку, согласно данным литературы, имели широкий диапазон общей выживаемости (от недель до года), но исследований, направленных на поиск оптимального лечения для таких случаев, не проводилось. В нашем случае из практики, а также в случаях освященных в научных статьях, пациентов лечили путем хирургического удаления метастазов или в сочетании с химиотерапией и/или лучевой терапией. В некоторых случаях вообще избегали хирургического вмешательства вместе метастазирования и сосредотачивались на химиотерапии и/или местной лучевой те-

рапии. У большинства пациентов этой категории были обнаружены метастазы в кожу одновременно с местным рецидивом опухоли и прогрессированием первичного поражения головного мозга в виде значительного увеличения размеров рецидивной опухоли и зоны перифокального отека [14, 23]. Мы не регистрировали местный рецидив опухоли в зоне проведенного хирургического лечения у представленного пациента, обнаруженный гипervasкулярный очаг в левой лобной доле (по данным МРТ после курса ХЛТ) связали с постлучевым повреждением. Точно также как у большинства пациентов с ГБМ и метастазами в коже, описанных в литературе, а также у нашего пациента, метастазы в коже развились на месте предыдущей операции по удалению первичной опухоли в области послеоперационного рубца. В двух случаях описаны метастазы в кожу головы вдоль области стереотаксической биопсии, ранее выполненной в диагностических целях. Это означает, что может иметь место ятрогенное обсеменение опухолевыми клетками или их проникновение во время процедуры наружу в мягкие ткани головы. Другими предложенными гипотезами являются: глиальный дефект, образовавшийся после операции, распространение первичной опухоли (в том числе через спинномозговую жидкость), послеоперационная неовакуляризация, способствующая диссеминации, или периневральная инвазия [6, 12, 27]. Интересно, что метастазы в волосистой части головы возникают несмотря на предыдущую локальную лучевую терапию, что означает, что облучение в зоне послеоперационного рубца не дает защитного фактора против возможной локальной кожной или подкожной инвазии опухоли. Можно утверждать, что облучение кожи и подкожной клетчатки осуществляется в субтерапевтической дозе, но увеличение дозы вызывает споры из-за повышенного риска токсичности в этой области. Кроме того, в обзорной статье, представленной Sundahl et al., приводятся доклинические данные, свидетельствующие о прометастатических эффектах лучевой терапии посредством ангиогенеза, подвижности и инвазии. Однако это явление не было подтверждено клинически, и долгосрочные преимущества лучевой терапии перевешивают ее отрицательные эффекты, и поэтому вопросу все еще необходимы дополнительные данные и исследования. С другой стороны, в некоторых работах сообщалось о кожных или подкожных метастазах ГБМ, без проведенного хирургического или лучевого лечения первичной опухоли, как и в случае с другими

внечерепными метастазами ГБМ, это может указывать на гематогенное или лимфатическое распространение [1, 4, 12].

**Заключение.** Существует мало задокументированных случаев метастазирования глиобластомы головного мозга в экстракраниальные локализации, и лишь незначительная часть из них представляет собой метастазы в кожу и подкожную клетчатку. Редкость экстракраниального метастазирования ГБМ, вероятно, связана с агрессивным характером заболевания, приводящим к ранней смерти больных. Мы представили случай 62-летнего мужчины с диагнозом глиобластома головного мозга, у которого позже (после курса химиолучевой терапии) появились метастазы в кожу волосистой части головы, мягкие ткани спины, поясничный позвонок. Наш пациент имеет много общего с большинством случаев, описанных в литературе, таких как появление кожных метастазов на фоне проведенного комбинированного лечения с/без местного рецидива опухоли. Это может указывать не только на роль распространения опухоли во время хирургического вмешательства, учитывая научные гипотезы о ятрогенном факторе. Тем не менее, эти гипотезы не объясняют отдаленные метастазы от места операции в подкожную клетчатку поясничной области и поясничный позвонок, что может быть связано с гематогенным или лимфатическим распространением. Следовательно, необходимо провести дополнительные методы исследования для изучения механизмов экстракраниального метастазирования глиобластом.

### *Литература*

1. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Клименок М.П., Слепов Е.В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // *Эффективная фармакотерапия*. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67
2. C.E. Nakib,, R. Hajjar, M. B. Zerdan, H. Darwish, Y. Zeidan, S. Alame, H. K. Kassouf,, N. Chamseddine,, H. I. Assi *Glioblastoma multiforme metastasizing to the skin, a case report and literature review. Radiology case reports (2022)*, 17, 171–175 <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.10.029>
3. Shou Sakata, Koji Arai, Takakazu Kawamata. *A subcutaneous mass due to a glioblastoma which invaded and destroyed the bone: A case report. Interdisciplinary Neurosurgery*. 2021, 25, 101194 <https://doi.org/10.1016/j.inat.2021.101194>

4. J.K. Arya, R. S. Singh, L. Meen, A. Modi, S. Singhal, P Sharma. *Skeletal Metastases in a Treated Case of WHO Grade IV Glioma without Relapse of Primary Tumor: A Rare Entity. International Journal of Medical Science and Clinical Invention.* 2021, 8(6), 5458–5462. DOI:10.18535/ijmsci/v8i06.05
5. J.R. Tobias, S. J. Blaub, M. T. Grauc, B.G.R. Finka, N. Galldiks. *Extracranial Metastases of a Cerebral Glioblastoma: A Case Report and Review of the Literature. Case Reports in Oncology.* 2018; 11:591–600. DOI: 10.1159/000492111
6. O. Turk, N. G. Ozdemir, I. B. Atci, H. Yilmaz, F. Gunver, V Antar, A. Yilmaz. *A rare case of cervical metastasis of glioblastoma after cranial tumor resection: case report and review of literature. British Journal of Neurosurgery.* DOI: 10.1080/02688697.2020.1814994
7. T. Capion, J. Hauerberg, H. Broholm, A. Muhic. *Multiple Extracranial Metastases from Primary Gliosarcoma in a Patient with Two Previous Different Primary Cancers. Case Reports in Oncological Medicine.* 2019, ID 7849616, 5 p. <https://doi.org/10.1155/2019/7849616>
8. J. Liu, L. Shen, G. Tang, S. Tang, W. Kuang, H. Li, Y Tian, Q. Zhou. *Multiple extracranial metastases from glioblastoma multiforme: a case report and literature review. Journal of International Medical Research.* 2020. 48(6): 1–10. DOI: 10.1177/0300060520930459
9. K.H. Briones-Claudett, M. H. Briones-Claudett, F. Villacrés Garcia, C. O. Almeida, A. Escudero-Requena, J. B. Solís, K.H.B. Zamora, D.C.B. Márquez, M. Grunauer. *Early Pulmonary Metastasis After a Surgical Resection of Glioblastoma Multiforme. A Case Report. American journal of case reports.* 2020; 21: e922976–1-e922976–5. DOI: 10.12659/AJCR.922976
10. Alhoulaiiby S., Abdulrahman A., Alouni G., Mahfoud M., Shihabi Z. *Extra-CNS metastasis of glioblastoma multiforme to cervical lymph nodes and parotid gland: A case report. Clinical Case Reports.* 2020;8:1672–1677. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2985> DOI: 10.1002/ccr3.2985
11. H. Liu, C. Chen, F. Li, Y Zhen, J. Liu, X. Yu, L. Chen. *Glioblastoma multiforme with vertebral metastases: A case report. CNS Neuroscience Therapeutics.* 2022;28:310–313. DOI: 10.1111/cns.13785
12. K. Maekawa, T. Tokumitsu, H. Noguchi, E. Nakamura, T. Gi, S. Horinouchi, S. Yamashita, H. Takeshima. *Glioblastoma mimicking metastatic small cell carcinoma: A case report with ultrastructural findings. Diagnostic cytopathology.* 2021; 1–6. <https://doi.org/10.1002/dc.24715>

13. A. Jethanandani, M. K. Gule-Monroe, M. Chen, J. M. Johnson. *Extraneural Metastases From a High-Grade Glioma (HGG) With an H3F3A G34R Mutation Neuro-Oncology and Neurosurgical Oncology, a section of the journal Frontiers in Oncology.* 2019, 9, 373. doi: 10.3389/fonc.2019.00373
14. G. Ghous; D. Miller, D. Doll, T. Tuncer. *A Rare Case of Glioblastoma With Extensive Liver Metastases. Oncology (Williston Park).* 2021, 35 (11), 733–740.
15. X. Wu, J. Wang, Y. Wang. *Multiple intracranial and extracranial metastases from postoperative glioblastoma: A case report and review of the literature. Interdisciplinary Neurosurgery.* (2021), 24, 101025. <https://doi.org/10.1016/j.inat.2020.101025>
16. S.T. Zahir, M. Mortaz, M. Baghi Yazdi, N. S. Sharahjin, M. Shabani. *Calvarium mass as the first presentation of glioblastoma multiforme: A very rare manifestation of high-grade glioma. Neurochirurgie* (2017), 64 (1), 76–78. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2017.09.001>
17. J.A. Ricard, S. Cramer, R. Charles, C. G. Tommee, A. Le, W R. Bell, C. Chen, M. E. Flanagan. *Infratentorial Glioblastoma Metastasis to Bone. World Neurosurgery.* (2019), 131, 90–94. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.07.142>
18. M. Neska-Matuszewska, J. Bladowska, M. Sqsiadek, A. Zimny. *Differentiation of glioblastoma multiforme, metastases and primary central nervous system lymphomas using multiparametric perfusion and diffusion MR imaging of a tumor core and a peritumoral zone — Searching for a practical approach. PLoS One.* 2018. 13(1): e0191341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191341>
19. J.A.D.V. Carvalho, C.C.D.L. Barbosa, O. Feher, M. V. Calfat Maldaun, V.P. de Camargo, F. Y. Moraes, G. N. Marta. *Systemic dissemination of glioblastoma: literature review. Revista da Associação Médica Brasileira.* 2019; 65(3):460–468. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.65.3.460>
20. M.L.V. da Cunha, M.V.C. Maldaun. *Metastasis from glioblastoma multiforme: a metaanalysis. Revista da Associação Médica Brasileira.* 2019; 65(3):424–433. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.65.3.424>
21. E.K. Noch, S. F. Sait, S. Farooq, T. M. Trippett, A. M. Miller. *A case series of extraneural metastatic glioblastoma at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Neurooncology Practice.* 2021. 8(3), 325–336. doi:10.1093/nop/npaa083
22. C.-H. He, Y.-M. Chen, J.-F. Shih, Y.-C. Yeh, Y.-H. Hsiao. *Pulmonary Metastasis from Glioblastoma Multiforme — A Rare Case Report. Thoracic Medicine.* 2019; 34: 270–277.

23. B.-H. Hsu, W.-H. Lee, S.-T. Yang, C.-T. Han, Y.-Y. Tseng. *Spinal metastasis of glioblastoma multiforme before gliosarcomatous transformation: a case report.* *BMC Neurology.* (2020). 20:178. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01768-3>
24. J. Rossi, L. Giaccherini, F. Cavallieri, M. Napoli, C. Moratti, E. Froio, S. Serra, A. Fraternali, R. Ghadirpour, S. Cozzi, P. Ciammella, C. Iaccarino, R. Pascarella, F. Valzania, A. Pisanello. *Extracranial metastases in secondary glioblastoma multiforme: a case report.* *BMC Neurology.* (2020). 20:382. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01959-y>
25. A. Colamaria, M. Blagia, M. Sacco, F. Carbone. *Diffuse vertebral metastases from glioblastoma with vertebroepidural diffusion: A case report and review of the literature.* *Surgical Neurology International*, 2021, 12(437). DOI 10.25259/SNI\_538\_2021
26. G.D. Lewis, A. L. Rivera, I. W. Tremont-Lukats, L. Y. Ballester-Fuentes, Y. J. Zhang, B. S. Teh. *GBM skin metastasis: a case report and review of the literature.* *CNS Oncology* 2017;6(3):203–9. doi: 10.2217/cns-2016-0042.
27. Q. Sun, R. Xu, H. Xu, G. Wang, X. Shen, H. Jiang. *Extracranial metastases of high-grade glioma: the clinical characteristics and mechanism.* *World Journal of Surgical Oncology.* . 2017; 15(1):181. DOI: 10.1186/s12957-017-1249-6.
28. J. Rossi, L. Giaccherini, F. Cavallieri, M. Napoli, C. Moratti, E. Froio, S. Serra, A. Fraternali, R. Ghadirpour, S. Cozzi, P. Ciammella, C. Iaccarino, R. Pascarella, F. Valzania, A. Pisanello *Extracranial metastases in secondary glioblastoma multiforme: a case report.* *BMC Neurology [Internet].* 2020. 4; 20(1):1–9. doi: 10.1186/s12883-020-01959-y.
29. M.K. Rasmussen, H. Mestre, M. Nedergaard. *The glymphatic pathway in neurological disorders [Internet].* *The Lancet Neurology.* 2018, 17, 1016–24. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1

Милеева И. В.; Дмитриева Е. В.

## **НАШЕ УЧАСТИЕ В «НЕИНТЕРВЕНЦИОННОМ МНОГОЦЕНТРОВОМ ОДНОМОМЕНТНОМ ИССЛЕДОВАНИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ДЕФИЦИТА ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ СЕРОЗНЫМ ИЛИ ЭНДОМЕТРИОИДНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ, ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ БРЮШИНЫ И РАКОМ МАТОЧНОЙ ТРУБЫ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ»**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

Отделения онкогинекологической хирургии КГБУЗ КККОД им. А. И. Крыжановского в период с 11.10.2021 г. по 05.03.2022 г. приняло участие в неинтервенционном, многоцентровом одномоментном исследовании для определения распространенности дефицита гомологичной рекомбинации у пациенток с впервые выявленным серозным или эндометриоидным раком яичников, первичным раком брюшины и раком маточной трубы высокой степени злокачественности.

Целями данного исследования являются:

- Оценка общей распространенности HRD у пациенток с впервые выявленным серозным или эндометриоидным раком яичников, первичным раком брюшины и/или раком маточных труб (III или IV стадии)
- Определение региональной распространенности HRD в популяциях пациенток из разных географических регионов (стран)

- Определение распространенности мутаций в генах BRCA1/2 в клетках опухоли в популяциях пациенток из разных географических регионов (стран)

- Определение распространенности геномной нестабильности в популяциях пациенток из разных географических регионов (стран)

- Идентификация факторов риска, связанные с HRD-положительным статусом и мутациями в генах BRCA1/2 в клетках опухоли

Для включения пациенток в исследование необходимо соблюсти определенные критерии включения и исключения.

Критерии включения:

1. Пациентки в возрасте  $\geq 18$  лет или пациентки, которые достигли совершеннолетия согласно требованиям местного законодательства;

2. Возможность и желание предоставить письменное информированное согласие на участие в исследовании;

3. Пациентки с впервые выявленным (в течение 120 дней до включения в исследование) и гистологически подтвержденным серозным или эндометриоидным раком яичников высокой степени злокачественности (стадии III или IV по классификации FIGO, Prat J, 2014 г.), включая первичный рак брюшины и/или рак фаллопиевых труб;

4. Пациентки с доступным гистологическим заключением и архивными FFPE-образцами опухолевой ткани, которые были получены в течение 120 дней до включения в исследование.

Критерии исключения:

1. Пациенты с муцинозной светлоклеточной недифференцированной карциномой или злокачественной опухолью Бреннера;

2. Пациенты с любыми диагностированными тяжелыми острыми или хроническими заболеваниями или психическими нарушениями, которые могут повысить риск, связанный с участием в исследовании, или могут повлиять на интерпретацию результатов исследования, а также пациенты, которые, по мнению исследователя, не подходят для участия в данном исследовании.

Также имелись определенные требования к образцам материала, отправляемого на исследование, а именно:

1. Для отправки на молекулярно-генетический анализ необходимы 1 парафиновый блок с опухолевой тканью (содержание

опухолевых клеток в нем должно быть не менее 40%) и стекло-отпечаток (микротрепарат) к нему.

2. Условия подготовки образца, пригодного для молекулярно-генетического тестирования:

- Время «тепловой ишемии» не более 1 часа.
- Фиксация свежим 10% забуференным раствором формалина, не более 24 часов.
- Время фиксации зависит от размеров образцов (кусочки операционного материала, стандартный размер 3–5\*10\*10 мм фиксируются 12–24 часа, минимальное время фиксации для кусочка толщиной 3 мм- 6 часов, биоптаты фиксируются не дольше 6–8 часов)

В исследовании приняли участие 32 пациентки в возрастном диапазоне от 33 лет до 81 года. Из них 31 пациентка с впервые выявленным серозным раком яичников высокой степени злокачественности и 1 пациентка с впервые выявленным серозным раком маточной трубы высокой степени злокачественности.



Рис. Генетический статус участников исследования

Всего в 65,7% случаев (19 пациенток) выявлено положительных различных вариаций геномных нестабильностей GSS (GIS) с BRCA-мутациями, а именно:

- Показатель геномной нестабильности, GSS (GIS), Статус HRD (положительный) — 34,4%
- Показатель геномной нестабильности, GSS (GIS), Статус HRD (положительный), BRCA 1,2–12,5%
- Статус HRD (положительный), BRCA 1,2–9,4%
- Статус HRD (отрицательный), BRCA 1,2–3,1%

У 2 пациенток (6,3%) в ходе тестирования на геномную нестабильность произошла дегенерация ДНК.

В 34,3% случаев (13 пациенток) отрицательный результат тестирования.

В настоящее время 3 пациентки получают поддерживающую терапию PARP-ингибиторами, планируется представление на ВК еще 13 пациенток для решения вопроса о назначении поддерживающей терапии. На данном этапе они получают платиносодержащую химиотерапию.

Результаты, полученные в ходе исследования HALO, предоставляют дополнительные доказательства возможности и необходимости применения поддерживающей терапии PARP-ингибиторами для пациенток с впервые выявленным раком яичников с мутацией в генах BRCA (или наличием геномной нестабильности) в качестве стандарта терапии, а также предполагают возможность долгосрочной ремиссии или даже излечения для некоторых пациентов.

## ***Литература***

1. *Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Клименок М.П., Слепов Е.В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2.-С. 64–67*
2. *Козина Ю.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Козина Е.В. Роль радиопротекторов и иммуностропов в профилактике лучевых реакций и осложнений // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 50–57*
3. *Скопин П.И., Иващин А.А., Скопина Ю.А., Козина Ю.В., Зуков Р.А., Сипров А.В., Слепов Е.В. Применение дезоксирибонуклеата натрия для профилактики лучевого цистита у пациентов с раком тела или шейки матки*

*// Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С. 33–38*

4. Слепов Е.В., Башмакова Е.Е., Панамарев Н.С., Франк Л.А., Зуков Р.А. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований // *Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 58–63*

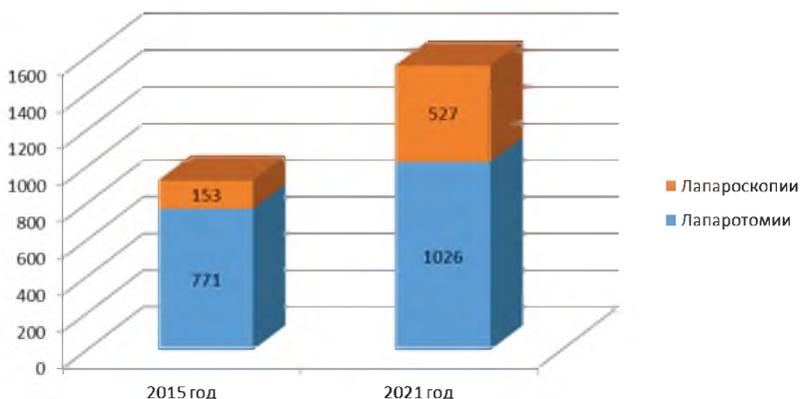
Милеева И. В., Сычев А. В., Букреев А. В.

## НАШ ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

Отделение онкогинекологии развернуто в новом приспособленном здании на 40 коек ул. Смоленская 16 с 24.02.2014. До указанного периода отделение функционировало в старом здании на 60 коек ул. Московская 30. В отделении проходят лечение пациентки г. Красноярска, Красноярского края, регионов РФ. Проводится оказание специализированной хирургической помощи в полном объеме, в т.ч. высокотехнологичной помощи.

В новых условиях с 2014г в отделении непрерывно осваиваются и внедряются в практику современные методы оперативного лечения ЗНО женской репродуктивной системы, в т.ч. видеоэндоскопические операции.



**Рис. Операционная активность отделения**

При анализе статистических данных за период с 2015 по 2021г отмечено увеличение малоинвазивных оперативных вмешательств. В 2015г выполнено 153 лапароскопические операции (16,6%), в 2021–527 операций (34%). За шесть лет прирост лапароскопических операций в отделении составляет 204%.

Порядка 87% пациенток с раком эндометрия, атипической гиперплазией эндометрия в отделении оперируются лапароскопическим доступом. За этот период выполнено 1458 видеоэндоскопический экстирпаций матки с придатками, 110 видеоэндоскопический экстирпаций матки с придатками, резекцией большого сальника. 210 видеоэндоскопических расширенных экстирпаций матки с придатками и тазовой лимфаденэктомией. За указанный период в отделении проведено 125 лапароскопических транспозиций яичников у молодых пациенток с раком шейки матки для сохранения овариальной функции, как I этап в лечении с последующим радикальным курсом химиолучевой терапии.

Таблица

### Показатели работы отделения

	2015г.	2021
Кол-во выбывших больных	948	1553
Среднее пребывание больного на койке, дней	14,7	10,2
Оборот койки	23,7	38,8
Среднее пребывание больного со злокачественным новообразованием на койке, дней	16,1	10,2
Проведено операций	1 243	1 517
Кол-во умерших больных	13	9
Общая летальность, %	1,4	0,58
Послеоперационная летальность, %	1,2	0,53

Удельный вес послеоперационных осложнений, %	1,9	1,0
--	-----	-----

С 2018г в отделении выполняются видеоэндоскопические расширенные экстирпации матки с придатками / транспозицией яичников при раннем раке шейки матки. За указанный период таких операций выполнено 51. В 2020–2021гг в отделении проведено 3 влагалищные трахелэктомии с видеоэндоскопической ассистенцией, как органосохранные операции у пациенток репродуктивного возраста.

**Закключение.** Таким образом, на основании представленных данных можно заключить, что лапароскопические технологии имеют ряд преимуществ перед лапаротомическим доступом. Выполнение лапароскопических операций позволяет с минимальной травматизацией для больной адекватно выполнить стадирование заболевания, при необходимости расширить объем хирургического вмешательства от пангистерэктомии до дополнительной тазовой лимфаденэктомии, оментэктомии, избежать интраоперационных осложнений, используя высокочувствительную видеоэндоскопическую оптическую систему.

Данная технология отличается качественной лимфаденэктомией, о чем свидетельствует число удаляемых тазовых лимфатических узлов с минимальной интраоперационной кровопотерей. Возраст больных, а также ожирение не являются противопоказанием для лапароскопического вмешательства. Ранняя динамическая активность, быстрая нормализация функции кишечника, отсутствие осложнений характеризует период раннего послеоперационного течения и способствует сокращению длительности реабилитации, уменьшают койко день, увеличивают оборот койки. Лапароскопическая технология не только не исключает, но и позволяет более качественно сформулировать показания к адъювантной лучевой терапии, сокращая сроки между этапами комбинированного лечения.

### ***Литература***

1. *Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями*

в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67

2. Козина Ю.В., Зуков Р. А., Слепов Е. В., Козина Е. В. Роль радиопротекторов и иммуностропов в профилактике лучевых реакций и осложнений // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 50–57

3. Модестов А.А., Слепов Е. В., Ямщиков А. С. Механизмы взаимодействия участников обязательного медицинского страхования для совершенствования системы оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями // Менеджер здравоохранения. 2018. № 4. С. 13–23

4. Скопин П.И., Ивашин А. А., Скопина Ю. А., Козина Ю. В., Зуков Р. А., Сипров А. В., Слепов Е. В. Применение дезоксирибонуклеата натрия для профилактики лучевого цистита у пациентов с раком тела или шейки матки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С. 33–38

## **КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КАРФИЛЗОМИБ У ПАЦИЕНТКИ С РЕФРАКТЕРНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ**

*ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко»,  
Республика Бурятия, г. Улан-Удэ*

Множественная миелома — онкологическое заболевание лимфатической и кроветворной ткани, характеризующееся рецидивирующим течением и неблагоприятным прогнозом для жизни, на долю которого приходится примерно 10–15% в структуре злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной ткани [1]. Заболеваемость множественной миеломой в 2019 году составила 4698 и эта цифра стабильно растет каждый год [2].

Несмотря на постоянное улучшение показателей выживаемости у пациентов с множественной миеломой, данное заболевание остается неизлечимым. С течением времени у всех пациентов с множественной миеломой развиваются рецидивы или рефрактерность к проводимой терапии, для чего необходим подбор новой схемы терапии. В настоящее время в РФ зарегистрировано несколько классов препаратов для лечения множественной миеломы: ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы и моноклональные антитела. Персонализированный подход и правильно подобранная последовательность терапии позволяют увеличить общую выживаемость и сохранить качество жизни пациента. В качестве варианта такого персонализированного подхода к терапии множественной миеломы предлагается клинический случай.

Пациентка 60 лет, считает себя больной с мая 2018 года, когда впервые появились жалобы на перебои в сердце, боли в ребрах, грудине. Лечение у невролога без положительного эффекта, в связи с чем был продолжен диагностический поиск. При обследовании по данным МРТ грудного отдела позвоночника от 10.08.2018 года обнаружены КТ признаки объемного образования на уровне Т6

позвонок (МТС?) слева с распространением на ребро. В октябре 2018 года проходила стационарное лечение в НМИЦ им В. Алмазова в отделении нейрохирургии, где было выполнено микрохирургическое удаление опухоли Т6 с применением нейрофизиологического мониторинга. По данным гистологии: фрагменты соединительной ткани с массивной диффузной инфильтрацией клетками плазматического ряда, представленными преимущественно зрелыми формами, среди которых встречаются немногочисленные двух и трехядерные клетки. При ИГХ исследовании в клетках плазматического ряда выявлена тотальная экспрессия CD 38 и в меньшем объеме CD 138. Экспрессия лямбда выявлена практически в 100% плазмацитов, Ig kappa лишь в единичных клетках. По данным ОАК: Hb 93, эр 3,08, лейкоциты 5,6, тромбоциты 207. СОЭ 65 мм/час. По данным б/х анализа крови: креатинин 576.6, мочевины 19,79, общий белок 72,1 г/л. По результатам обследования установлен диагноз: Миеломная болезнь III B ст. С ноября 2018 по апрель 2019 года проведено 6 курсов VCD. На фоне лечения и сопутствующего СД 2 типа отмечаются повышенные цифры азотемии. При консультации с нефрологом установлен диагноз: диабетическая и миеломная нефропатия. В марте 2019 года выполнено формирование АВФ фистулы на левом предплечье для обеспечения сосудистого доступа. В июне 2019 года на фоне рефрактерности к предыдущему лечению начата терапия по схеме Rd с дозировкой ревлимида 5 мг на фоне сохраняющейся азотемии. Учитывая рефрактерное течение после 3 курсов Rd (по данным миелограммы от августа 2019 года — ПК 26%) после консультации в ФГБУ РосНИИТИГТ ФМБА России решено начать лечение по схеме KRd. На фоне 5 курсов KRd с октября 2019 по февраль 2020 года отмечена положительная динамика. По результатам обследований в феврале 2020 года: М-градиент в сыворотке крови не обнаружен. В марте-апреле 2020 года проведено еще 2 курса KRd, переносимость удовлетворительная. В связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой по COVID-19 ПХТ была отложена. На фоне проведенного ранее лечения отмечалась положительная динамика. По данным пунктата костного мозга от августа 2020: Незначительное увеличено количество плазматических клеток до 6%. Прочие ростки кроветворения сохранены, пролиферация не нарушена. В декабре 2020 года проведен еще один курс KRd. С января 2021 года пациентка находится без специфической терапии. В настоящее время отмечается ремиссия заболевания. Результаты

обследования от февраля 2022 года: Миелограмма: ПК не обнаружены. На фоне нормального клеточного пунктата гранулоцитопоз и лимфопоз без особенностей. Эритропоз нормобластический, созревание не нарушено. Мегакариоциты в достаточном количестве содержат пластинки. По данным БАК: общий белок 75 г/л, креатинин 437 мкм/л, М-градиент не обнаружен. ОАК: лейкоциты  $6,32 \times 10^9$ /л, гемоглобин 102 г/л, эритроциты  $3,4 \times 10^{12}$ /л. Пациентке рекомендовано дальнейшее наблюдение у гематолога и нефролога.

Полученные результаты свидетельствуют о важности своевременного назначения современных схем лечения для достижения наиболее эффективных результатов.

### *Литература*

1. Множественная миелома. Клинические рекомендации МЗ РФ 2020 г.
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.

## **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕВОСИМЕНДАНА, В КАЧЕСТВЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ КАРДИОТОНИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ, У ПАЦИЕНТОВ СО СНИЖЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

Благодаря достижениям современной кардиологии, повышается процент пациентов с выраженной кардиологической патологией, требующих хирургического лечения онкопатологии в ККОД.

С 2019 года в условиях нашего отделения анестезиологии и реанимации, в качестве предоперационной подготовки пациентов со сниженной сократительной способностью миокарда (ФВ), как основного показателя сердечной деятельности, нами начато использование кардиотонического препарата «левосимендан» в пери, интра и послеоперационном периоде, с целью снижения риска декомпенсации сердечной патологии у таких пациентов, и возможностью выполнения радикальных операций в полном объеме.

Левосимендан (СИМДАКС) представляет собой сенситизатор кальция, который был разработан для внутривенного использования у госпитализированных пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН). Эффективность и хорошая переносимость препарата СИМДАКС была доказана в крупных, широкомасштабных исследованиях у госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью (СН).

Клинические исследования у пациентов с СН показывают, что СИМДАКС:

- Улучшает гемодинамику без значимого повышения потребления кислорода.
- Уменьшает симптомы острой сердечной недостаточности.
- Улучшает профиль нейрорганонов.

- Оказывает длительный эффект (7–14 дней) за счет активного метаболита.

- Защищает миокард и улучшает перфузию тканей, сводя к минимуму повреждение тканей во время хирургических вмешательств и при реперфузии.

- Не оказывает отрицательного влияния на выживаемость.

Тройной механизм действия препарата СИМДАКС — это:

- Повышение сердечной сократимости благодаря сенситизации тропонина С к кальцию.

- Вазодилатация вследствие открытия калиевых каналов гладкой мускулатуры сосудов.

- Кардиопротекция благодаря открытию калиевых каналов митохондрий.

Левосимендан вызывает дозозависимое повышение сердечного выброса, ударного объема и частоты сердечных сокращений, при этом снижает давление заклинивания легочных капилляров, среднее артериальное давление, среднее давление в легочной артерии, среднее давление в правом предсердии и общее периферическое сопротивление. Данные эффекты реализуются через минуты, если применяется нагрузочная доза. Нет признаков развития привыкания даже при продолжительной инфузии вплоть до 48 часов. Благодаря образованию активного метаболита гемодинамические эффекты сохраняются несколько дней после прекращения инфузии левосимендана.

За период с конца 2019 г. по настоящее время, было прооперировано 12 пациентов с фракцией выброса ниже 40% (при норме 55–70%). Из них: 2 из онкоабдоминального отделения, 4 — онкогинекология, 3 — онкоколопроктология, 3 — онкоурология.

Возраст пациентов от 40 до 76 лет.

Все пациенты были переведены в ОАиР за 12 часов до операции, с началом введения левосимендана через инфузомат со средней скоростью 0,2 мкг\кг\мин., на фоне продолжения инфузии интраоперационно и ближайшие часы после операции с общим временем введения в 24 часа. Им были выполнены радикальные оперативные вмешательства, с продолжительностью от двух до пяти часов.

В послеоперационном периоде всем пациентам было проведено контрольное ЭКГ, ЭХОКГ с оценкой сократительной способностью ЛЖ и других показателей. У 50% пациентов было отмечено

повышение ФВ на 5–10% от исходной. У 50% ФВ осталась без изменений.

Все пациенты в разные сроки были переведены в профильные отделения, а затем выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, применение левосимендана у пациентов с тяжелой кардиальной патологией со сниженной сократительной способностью миокарда, позволяет провести им оперативное лечение в необходимом объеме со значительно меньшим риском декомпенсации сердечной патологии.

### *Литература*

1. Беленков Д.Н., Мареев В. Ю., Скворцов А. А. Левосимендан — новое средство для лечения декомпенсированных больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью // *Сердечная недостаточность*. Т. 5, № 3. — С. 1–5.
2. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // *Эффективная фармакотерапия*. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67
3. Сиренко Ю. Н. Место левосимендана в современном лечении сердечной недостаточности // *Острые и неотложные состояния в практике врача*. — № 1. — С. 2–7.
4. Явелов И. С. Новое кардиотоническое лекарственное средство левосимендан: особенности практического

## **ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КГБУЗ КККОД И ЦАОП В РАМКАХ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

Согласно постановлению Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. N 715 злокачественные заболевания относятся к перечню социально значимых заболеваний. В настоящее время смертность населения от онкологических заболеваний занимает второе место после сердечно — сосудистой патологии [7].

В рамках Национального проекта «Здравоохранение» в 2019 году начата реализация федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Целью проекта является снижение смертности граждан Российской Федерации от новообразований, в том числе от злокачественных, до 185 случаев на 100 тыс. населения к 2024 году.

Разработана и реализуется региональная программа Красноярского края «Борьба с онкологическими заболеваниями», утвержденная Распоряжением Правительства Красноярского края от 27.06.2019 года № 440-р года.

Одной из задач региональной программы является организация сети центров амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП). Приказом министерства здравоохранения Красноярского края № 2 от 10.01.22 (приказ) регламентировано организовать в период с 2019 до 2023 года 16 ЦАОП (12 на базе КГБУЗ КККОД, 2- на базе клинических больниц ФМБА, 2 — на базе частных учреждений здравоохранения).

В соответствии с приказом на начало 2022 года организовано 14 ЦАОП, до конца 2022 года запланировано открытие еще двух. Всего в рамках реализации проекта в крае должно открыться и функционировать 20 ЦАОП.

Существуют региональные особенности в организации онкологической помощи населению, проживающему в Красноярском крае. К ним относятся климатические условия (резко континентальный климат), значительная протяженность территорий, низкая плотность и неоднородность населения в районах края, имеют значение особенности организации медицинской помощи в закрытых административно-территориальных образованиях, обеспеченность кадрами медицинских организаций, и пр.

Учитывая вышеизложенное, особое значение приобретает создание оптимального взаимодействия и преемственности в работе с пациентами онкодиспансера и ЦАОП.

ЦАОП выполняет многовекторные задачи и помимо проведения «онкопоиска», функциями центров амбулаторной онкологической помощи являются: диспансерное наблюдение, проведение химиотерапевтического лечения в стационарных условиях (согласно рекомендациям врачебной комиссии онкологического диспансера), мониторинг проведенного лечения. По сути ЦАОП выполняет значимые функции онкодиспансера и позволяет сократить сроки получения медицинской помощи пациентами и снизить нагрузку на консультативно-диагностические подразделения диспансера[3]. Основное взаимодействие между КККОД и ЦАОП осуществляется через медицинскую информационную систему (МИС) qMS и защищенный канал связи VipNet.

Тем не менее, взаимодействие с использованием данной системой имеет ряд особенностей при работе с ЦАОПами, организованных на базе частных медицинских организаций и клинических больниц ФМБА России. Основная проблема во взаимодействии заключается в различной степени погруженности ЦАОП в МИС qMS.

Создать единую эффективно функционирующую централизованную систему взаимодействия с ЦАОП помогает широкое внедрение телемедицинских технологий, включающих проведение дистанционных консультации и консилиумов. Так, за 2020 год проведено 13212 дистанционных консультаций, 2021 год — 11403, наиболее часто поступают консультации из ЦАОП КГБУЗ «Ачинская межрайонная больница»- 22%, ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина города Красноярск»- 17,4%, клиники «Центр современной кардиологии» — 14%, КБ № 42 ФСНКЦ ФМБА — 13%.

Кроме дистанционных консультаций, с методической, обучающей целью осуществляются выезды врачей специалистов КККОД — кураторов по оказанию медицинской помощи в ЦАОП 20 выездов.

Отдельно, на основании ежемесячных отчетов о пролеченных пациентах, оцениваются сведения о проведенном лекарственном противоопухолевом лечении в стационарных условиях ЦАОП-ов. Так за 2021 год для прохождения лекарственной противоопухолевой терапии в ЦАОП было направлено 2282 уникальных пациента, что на 50% больше чем в 2020 году (1521 уникальный пациент). Помимо химиотерапевтического лечения в ЦАОП проводится динамическое наблюдение за пациентом, оценивается эффективность применяемой методики, при необходимости осуществляется восстановительная и коррегирующая терапия.

Кроме того, анализируется работа ЦАОП по обеспечению диспансерного наблюдения пациентов, для этого, специалисты КККОД проводят мониторинг достижения целевых показателей на ежемесячной основе используя информационное программное обеспечение ТФОМС.

Отдельно, учитывается роль маршрутизации пациентов и выполнение стандарта медицинского обследования в ЦАОП [5]. При этом, проанализированная информация направляется в ЦАОП, что способствует упорядочиванию потока пациентов в лечебные учреждения.

Для получения обратной связи по вопросам оказания медицинской помощи пациентам с онкопатологией проводятся еженедельные видеоселекторные совещания. В ежедневном режиме отрабатываются телефонные вопросы медицинских специалистов ЦАОП по маршрутизации, диагностике, лечению пациентов совместно со специалистами клиентского отдела КККОД; за 2020 год принято – 1105 звонков, 2021 год — 3502 звонков.

Таким образом, можно сказать, что в настоящее время, в целом, сформирована система взаимодействия между различными службами онкодиспансера и ЦАОПами, в которой, реализуются единые подходы решения вопросов на всех этапах оказания онкологической помощи гражданам.

Тем не менее, в системе взаимодействия существуют некоторые проблемы связанные с недостаточным совмещением программных информационных систем, что не позволяет предоставить медицинскому специалисту дополнительных сведений о необходи-

мой или уже проведенной диагностике, маршрутизации пациента, своевременности постановки на диспансерный учет и пр.

Для оптимального взаимодействия, с целью обеспечения учета и маршрутизации пациентов с онкологическими заболеваниями и контроля их состояния здоровья, существует необходимость дальнейшего развития и внедрения региональной медицинской информационной системы и популяционного ракового регистра, что позволит медицинским специалистам онкодиспансера отследить основные «якорные» точки по каждому пациенту и проанализировать соблюдение сроков[6].

### *Литература*

1. *Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.- Т. 17. № 2.-С. 64–67*
2. *Модестов А.А., Слепов Е. В., Ямщиков А. С. Механизмы взаимодействия участников обязательного медицинского страхования для совершенствования системы оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями // Менеджер здравоохранения. 2018. № 4. С. 13–23*
3. *Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. N 16)*
4. *«Паспорт федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» (приложение к протоколу заседания проектного комитета по национальному проекту «Здравоохранение» от 14.12.2018 N 3).*
5. *Письмо Минздрава России от 17.08.2021 № 17–4/3549 «О направлении «Методических рекомендаций по организации центров амбулаторной онкологической помощи в субъектах Российской Федерации».*
6. *Приказ Минздрава России от 19.02.2021 № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях»*

7. *Приказ министерства здравоохранения Красноярского края от 10.01.22 № 2-орг «Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению Красноярского края при онкологических заболеваниях»*
8. *Распоряжение Правительства Красноярского края от 27 июня 2019 года № 440-р «Об утверждении региональной программы Красноярского края «Борьба с онкологическими заболеваниями» (с изменениями на 1 июля 2021 года) (в ред. Распоряжений Правительства Красноярского края от 04.10.2019 N 760-р, от 01.07.2021 N 418-р).*
9. *<https://rosinfostat.ru/smernost/#i-7>*

## **ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕЖИМА ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГЛИОБЛАСТОМ**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

На долю глиом в структуре первичных опухолей головного мозга приходится 15,6% [1]. Глиобластома — самая распространенная первичная злокачественная опухоль головного мозга у взрослых. Наиболее часто встречается в возрасте от 30 до 60 лет, риск развития у мужчин в 1,5 раза выше, чем у женщин [2]. Медиана выживаемости большинства пациентов с глиобластомой с момента постановки диагноза не превышает 15 мес, при этом 2-летняя выживаемость составляет 26–33% [3].

Клинический случай: Пациент К., 47 лет. Считает себя больным с июля 2021, когда впервые почувствовал головную боль, тошноту, случился единичный эпизод рвоты. Самостоятельно выполнил МРТ головного мозга с контрастным усилением, выявлена опухоль головного мозга. Обратился в ККБ № 1, где в условиях НХОН<sup>№</sup> 2 была выполнена 18.08.2021 КПТЧ в правой лобно-височной области, микрохирургическое удаление опухоли медиальных отделов височной доли справа с нейронавигационным и нейрофизиологическим контролем. ИГХ № 5256 от 31.08.2021 — глиобластома, WHO grade 4, Ki67–20%. По данным МРТ от 15.09.21 — состояние после КПТЧ в правой лобно-височной области, микрохирургическое удаление правой височной области (более вероятно остаточная опухолевая ткань). Постоперационные гематомы на уровне оболочек головного мозга в лобно-височной области.

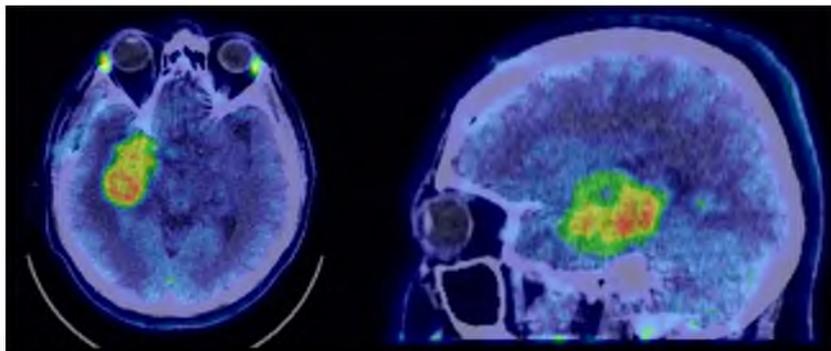


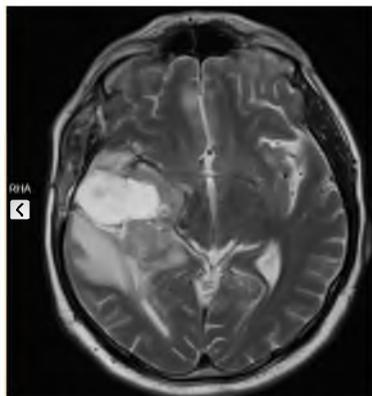
Рис. 1. ПЭТ/КТ от 14.10.2021 г.

Проведено ПЭТ/КТ 14.10.21 — ПЭТ-картина остаточной опухоли в медиальных отделах правой височной доли. В условиях ККБ № 1 НХО № 2 выполнено ретренипация правой лобно-височной области, микрохирургическое удаление опухоли медиальных отделов височной доли справа с нейронавигационным и нейрофизиологическим контролем. ИГХ № 6980 — глиобластома, WHO grade IV, NOS, Ki67–60%. Направлен в КККОД. По решению ВК от 08.11.2021 госпитализирован для проведения послеоперационного курса ХЛТ.

При поступлении в неврологическом статусе: речь не нарушена. Обоняние в норме. Зрачки D=S. Фотореакции живые. Чувствительность на лице не нарушена. Точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненны. Носогубная складка симметрична. Слух, глотание, фонация, вкус, глоточный рефлекс сохранены. Язык по средней линии. Зрение сохранено. Мышечная сила справа — 5 баллов, мышечный тонус сохранен, слева — 5 баллов, мышечный тонус в норме.

Пациенту проведено 16.11.2021 г. МРТ головного мозга с контрастным усилением: В правой лобно-теменно-височной области определяются постоперационные изменения (состояние после костно-пластической трепанации черепа в правой лобно-височной области, микрохирургического удаления опухоли медиальных отделов височной доли справа, с нейронавигационными нейрофизиологическим контролем от 18.08.2021 г., костно-пластической ретренипации черепа в правой лобно-височной области, микрохи-

рургического удаления внутримозговой опухоли головного мозга под нейрофизиологическим контролем от 22.10.2021 г.), с наличием дефектов кортикальных пластинок, фиброзирующих изменений прилежащих оболочек головного мозга, артефактов от частиц металла и фиброзно-рубцовых изменений мягких тканей по ходу оперативного доступа. В правой теменно-височной области справа, на фоне кистозно-атрофических и порэнцефалических изменений (с вовлечением височного рога правого бокового желудочка), определяется неправильной формы объемное образование, распространяющееся на медио-базальные отделы правой височной доли и на область островка, интенсивно диффузно накапливающее контрастный препарат, размерами: 5,2x5,2x4,3 см., также отмечается линейное периферическое контрастирование по периферии кистозно-атрофических изменений. Образование сопровождается перифокальным отеком и масс-эффектом, с дислокацией срединных структур влево на 0,6 см.



**Рис. 2.** МРТ головного мозга с контрастным усилением от 16.11.2021 г.

Тактика лечения пациента была обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме в составе радиотерапевта, химиотерапевта, нейрохирурга. С учетом результатов дообследования, удовлетворительного состояния, отсутствия неврологического дефицита было принято решение о проведении ХЛТ по радикальной программе.



лонг 500 мг 1 таблетке 2 раза в день).

Пациент по решению ВК от 08.12.2021 г. продолжил химиотерапию темозоломидом из расчета площади поверхности тела = 2 м<sup>2</sup>, 150 мг на поверхность тела, с 1-ого по 5-ый день с перерывом 23 дня, 3 курса, на фоне противорвотной терапии.

После трех курсов — положительная динамика: по МРТ головного мозга с контрастным усилением от 11.03.22 — состояние после КПТЧ, микрохирургического удаления опухоли головного мозга от 18.08.2021 г. Ретрепанация от 22.10.2021 г. Микрохирургическое удаление опухоли медиальных отделов височной доли справа с нейронавигационным и нейрофизиологическим контролем. Состояние после ДЛТ (СОД = 45 Гр, 60 изоГр). Темозоламид в ходе терапии № 3. В правой лобно-теменно-височной области определяются постоперационные изменения с наличием дефектов кортикальных пластинок, фиброзирующих изменений оболочек головного мозга, артефактов от частиц металла и фиброзно-рубцовых изменений мягких тканей по ходу оперативного доступа. В теменно-височной области справа, на фоне кистозно-атрофических и порэнцефалических изменений (с вовлечением височного рога правого бокового желудочка) сохраняется неправильной формы объёмное образование, распространяющееся на медиабазальные отделы правой височной доли и на правую островковую долю, размерами 35x35x18 мм, с зоной перифокального отёка. Отмечаются линейные участки контрастирования по периферии кистозно-атрофических изменений. Отмечаются участки линейного контрастирования по ходу стенок задних рогов боковых желудочков. В сравнении с МР- данными от 16.11.2021 — уменьшение размеров.

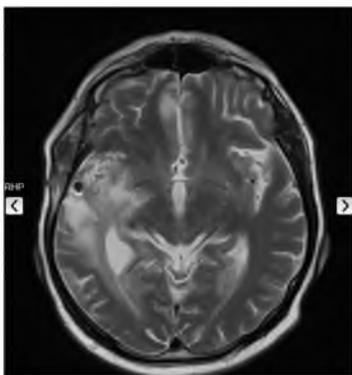


Рис. 5. МРТ головного мозга с контрастным усилением от 11.03.2022 г.

По решению ВК от 11.03.21 пациенту рекомендовано продолжить химиотерапию до 6 курсов с последующим контрольным обследованием.

В заключении хотелось бы отметить, что лучевая терапия является неотъемлемым этапом в лечении злокачественных глиом, улучшающим показатели общей и безрецидивной выживаемости. Гипофракционирование как возможная опция выбора должна обсуждаться у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом и отсутствием сопутствующей патологии в стадии декомпенсации.

### *Литература*

1. Грецких, К. В. Глиомы высокой степени злокачественности: обзор литературы. Часть 1. Эпидемиология, классификация и подходы к комбинированному лечению / К. В. Грецких, А. С. Токарев // *Нейрохирургия*. — 2021. — Т. 23. — № 1. — С. 124–134.

2. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // *Эффективная фармакотерапия*. 2021.-Т. 17. № 2.-С. 64–67 Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011 // *Neuro Oncol*. — 2014. — V.16, № 4. — P. 1–63.

3. Thakkar J.P, Dolecek T. A., Horbinski C. et al. Epidemiologic and molecular ro nostic review of lioblastoma // *Cancer E idemiol Biomare i\_3* —

Теляшкин Д. В., Анжиганова Ю. В., Мартынова Е. С., Ходарева Д. В.,  
Тищенко Е. Н., Белькевич П. В.

## **РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ ТЕСТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК НА НАЛИЧИЕ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA<sup>1/2</sup> С НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ СЕРОЗНЫМ И ЭНДОМЕТРИОИДНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ НА ТЕРРИТОРИИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского». г. Красноярск*

**Введение:** Рак яичников в большинстве случаев представлен злокачественными эпителиальными опухолями, которые с точки зрения гистологической картины подразделяются на следующие типы: серозный рак яичников высокой (High — grade) и низкой (Low — grade) степени злокачественности (70%), эндометриоидная карцинома (10%), светлоклеточная карцинома (10%), муцинозная карцинома (3%) и серозная карцинома низкой степени злокачественности (<5%). Первичный рак маточной трубы и первичный рак брюшины встречаются намного реже рака яичников, однако по своей морфологии схожи с серозным эпителиальным раком яичников высокой степени злокачественности. Серозный эпителиальный рак яичников высокой степени злокачественности представляет собой агрессивное заболевание, которое часто диагностируют на поздней стадии. Гены BRCA 1 и BRCA2 играют жизненно важную роль в репарации двунитевых разрывов ДНК, а поли(АДФ-рибоза)-полимераза (PARP, poly-ADP ribose polymerase) отвечает за репарацию одонитевых разрывов ДНК. Соответственно имеется опционная возможность назначения PARP ингибитора при наличии мутации в генах BRCA 1 и BRCA 2, для правильного ведения и лечения пациенток с серозным и эндометриоидным раком яичников. Приблизительно у 30% пациенток с серозным и эндометриоидным

раком яичников наблюдается мутация в генах BRCA 1 и BRCA 2 при использовании метода NGS опухолевой ткани, до 7% при выполнении ПЦР исследования крови. Показаны четкие популяционные и географические различия в спектре и частоте герминальных мутаций. Во многих популяциях наблюдается так называемый эффект основателя — преобладание нескольких мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, специфичных для конкретной этнической группы. Например, у ашкеназских евреев преобладают 3 мутации: 185delAG и 5382insC в гене BRCA1 и 6174delT в гене BRCA2, у жителей Исландии — мутация 999del5 в гене BRCA2, в Польше и других странах Восточной Европы со славянским населением широко распространены мутации в гене BRCA1—5382insC, 300TG (C61G), 4153delA. Согласно ряду исследований, преобладающей в Российской Федерации, является мутация 5382insC в гене BRCA1, составляя около 60% при раке яичников. Так же в гене BRCA1 часто встречаются мутации 4153delA, 300TG (C61G), 185delAG. В нескольких российских исследованиях также выявлены мутации 2080delA, 3819delGTA AAA, 3875delGTCT в гене BRCA1 и мутация 6174delT в гене BRCA2.

**Материалы и методы:** На базе Красноярского краевого онкологического диспансера (отделение урогинекологии на базе поликлиники) проводится исследование для определения мутации в генах BRCA\1 и BRCA\2 методом секвенирования нового поколения (NGS). Учитывая множественное этническое разнообразие региона, решено провести определения наиболее часто встречающихся мутаций и определение наименее редких типов мутаций в данных генах. В период с августа 2020 года, по январь 2022 года проведено тестирование 90 образцов опухолевой ткани, полученные после оперативного лечения пациенток со злокачественным процессом яичников, маточных труб и первичного рака брюшины методом NGS на базе института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук г. Новосибирск, применялось оборудование и реагенты компании Illumina\Illumina.

**Результаты:** По результату исследования, в 21 образце выявлены признаки мутации в генах BRCA1 и BRCA2, что соответствует — 23.3%. Распределились мутации следующим образом: BRCA1 5382insC (с.5266dupC, р.Gln1756Profs) — 5 случаев; с.3247\_3251delATGCT в гене BRCA1—2 случая; BRCA1 4154delA (с.4035del, р. Glu1346LysfsX20) — 2 случая; с.2648delC в гене BRCA1—1

случай; с.872T>G гене BRCA1 (NM\_007294.3) — 1 случай; с.5095C>T в гене BRCA1—2 случая; BRCA1 2080delA (с.1961del, p.Lys654fs) — 2 случая; с.3607C>T в гене BRCA1—1 случай; с.2T>C в гене BRCA1—1 случай; с.2215\_2216insT в гене BRCA1—1 случай; с.8633—1G>C в гене BRCA2—1 случай; с.6405\_6409delCTTAA в гене BRCA2—1 случай; с.5286T>G в гене BRCA2—1 случай; с.1265delA в гене BRCA2—1 случай.

**Выводы:** Таким образом, мы можем наблюдать наиболее часто встречаемые мутации на территории Красноярского края в гене BRCA1, а именно мутации; 5382insC (с.5266dupC, p.Gln1756Profs), а так же BRCA1 2080delA (с.1961del, p.Lys654fs, что соответствует результатам ранее проведённых исследований на территории Российской Федерации. Наиболее редко встречается мутации в гене BRCA2, а так же выявлены другие мутации в гене BRCA1, которые редко встречаются на территории Российской Федерации. Учитывая частоту встречаемости мутации в генах BRCA1 и BRCA2, имеются большие возможности к проведению поэтапного специализированного лечения пациенток с раком яичников.

### *Литература*

1. *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (Заболеваемость и смертность) — М. МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, 2020*
2. *Зуков Р. А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.-Т. 17. № 2.-С. 64–67*
3. *Особенности рака яичников у больных с мутацией BRCA1 5382insC А. Б. Виллерт, Л. А. Коломиец, Н. С. Родичева, А. А. Иванова, Н. В. Чердынцева, С. Л. Стуканов. СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2014. № 6.*
4. *Опухоли женской репродуктивной системы. Высокая частота мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBN, VLM у больных раком яичников в российской популяции. Е. И. Батенева, М. Г. Филиппова, А. С. Тюляндина, А. А. Мецержков, К. И. Жордания, А. Н. Грицай, В. В. Кадочникова, Д. Д. Абрамов, А. А. Рагимов, Д. Ю. Трофимов, Л. Н. Любченко*
5. *World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020*

Теляшкин Д. В., Анжиганова Ю. В., Мартынова Е. С., Ходарева Д. В.,  
Тищенко Е. Н., Белькевич П. В.

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА ЯИЧНИКОВ В МИРЕ, РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА, КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского». г. Красноярск*

**Введение:** Рак яичников, маточной трубы и первичный рак брюшины — группа злокачественных опухолей, исходящая из эпителия соответствующих органов. Клиническое течение и методы лечения первичного рака брюшины и маточных труб практически аналогичны раку яичников, поэтому нозологии рассматриваются вместе.

Прогноз и выживаемость больных раком яичников, маточной трубы и первичного рака брюшины во многом зависят от объёма оперативного лечения, стадии заболевания, морфологического типа опухоли, генетического статуса (мутация в генах BRCA1/2), позволяющих персонифицировать подход к выбору правильного лечения пациентов.

По оценкам, в 2020 году во всем мире было зарегистрировано 19,3 млн. новых случаев злокачественных новообразований и почти 10,0 млн. случаев смерти. На долю женского населения в 2020 году вновь выявленных злокачественных новообразований приходится 8,75 млн. женщин и более 1,085 млн. случаев приходится на долю рака женских половых органов. Расчетный стандартизированный показатель заболеваемости раком яичников в мире составляет 6.6 тем самым занимает 8 место в структуре всех злокачественных новообразований у женщин и 4 месте в структуре злокачественных новообразований репродуктивной системы, уступая раку молочной железы, раку шейки матки, раку тела матки. (globocan 2020g). Показатель смертности от рака яичников в мире составляет 4.2 и состоит на 8 месте в структуре смертности от всех злокачественных новообразований у женщин.

За 2020 г. в Российской Федерации зарегистрировано 299 967 новых случаев злокачественных новообразований среди женского населения. Наибольший удельный вес в структуре злокачественных новообразований приходится на органы репродуктивной системы (39,9%), лидирующую позицию занимает рак молочной железы (21,7%). На долю опухолей половых органов приходится 18,2% всех злокачественных новообразований у женщин. Среди злокачественных новообразований органов репродуктивной системы рак яичников занимает 3 место (4.4%), уступая раку шейки матки (5.2%), а также, раку тела матки (8.0%). За 2020 г. в Российской Федерации впервые выявлено 13144 новых случая рака яичников, в сравнении с 2010 г. впервые выявлено 13093 случая рака яичников. При динамической оценке, стандартизованный показатель заболеваемости рака яичников на 100 тысяч населения Российской Федерации в 2010 году составляло 10.91, в 2020 г. составило 10.17. Среднегодовой темп прироста в период с 2010 г. по 2020 г. составляет 0.00%. Абсолютный прирост составляет -0.01%. Средний возраст выявления рака яичников составляет 59.4 лет. За 2020 год в Сибирском федеральном округе выявлено 1722 новых случая рака яичников. В Красноярском крае выявлено 260 новых случая рака яичников, что соответствует третьей позиции по региону, первое и второе мест приходится на Новосибирскую область с показателем в 285 новых случая и Иркутскую область с показателем в 269 новых случаев рака яичников. При рассмотрении показателей выявления по стадиям рака яичников в Красноярском крае за 2020 год, то определяется следующие результаты: I стадия – 90 (34.61%) случаев, II стадия – 20 (7.69%) случаев; III стадия – 102 (39.23%) случаев; IV стадия – 48 (18.46%) случаев. В 2019 году выявлено 315 случаев рака яичников со следующим распределением по стадиям: I стадия – 123 (39.04%) случаев, II стадия – 28 (8.88%) случаев; III стадия – 94 (29.84%) случаев; IV стадия – 70 (22.22%) случаев. На 2018 год пришелся 331 случай выявления рака яичников, со следующими показателями: I стадия – 118 (35.64%) случаев, II стадия – 30 (9.06%) случаев; III стадия – 111 (33.53%) случаев; IV стадия – 72 (21.75%) случаев.

Смертность от рака яичников в Российской Федерации на 2020 год составило 7365 случая. На территории Сибирского Федерального округа за 2020 год смертность составила 890 случая. Что составляет стандартизованный показатель 5.12 на 100 тысяч

населения, на долю Красноярского края данный показатель соответствует 5.05 на 100 тысяч населения. Первую позицию занимает Кемеровская область с результатом в 166 (18.65%) случаев. На втором месте Красноярский край, 145 (16.17%) случаев смерти от рака яичников. Третье место приходится на Иркутскую область, с показателем 137 (15.39%) случая.

**Вывод:** По представленным данным отмечается высокий уровень выявления запущенных случаев рака яичников без прослеживания чёткой тенденции к снижению данного показателя. Что в свою очередь говорит о трудности диагностики на ранних этапах заболевания, а также отсутствия специфических методов диагностики с высоким уровнем достоверности на этапе профилактического осмотра. Учитывая данную информацию, можно сделать вывод о необходимости совершенствования дополнительных методов исследования в том числе генетического тестирования, выполнения максимального радикального объёма оперативного лечения, правильного выбора и назначения системной лекарственной терапии, таргетных лекарственных препаратов, а также тщательного динамического наблюдения пациенток с раком яичников.

### *Литература*

1. *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (Заболеваемость и смертность) — М. МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, 2021*
2. *Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.-Т. 17. № 2.-С. 64–67*
3. *World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020*

## **ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВОДА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИИ НА ЖЕЛУДКЕ**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

В клинической практике врачи часто встречаются с рефлюкс — эзофагитами (РЭ), обусловленными в основном гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Степень тяжести воспаления слизистой пищевода, может быть от катаральных изменений до эрозивно-язвенных поражений, сопровождающихся в части случаев кровотечениями, рубцовыми стриктурами пищевода, при которых нередко требуются даже хирургические вмешательства. На фоне длительного, нелеченного РЭ могут возникать предраковые изменения, трансформирующиеся с течением времени в рак пищевода (Ивашкин В. Т., 2003, Минушкин О. Н. и др. 2005, Самсонов А. А. 2012, Бордин Д. С. 2013).

Особый интерес составляют пациенты, страдающие РЭ, развившимся после оперативного вмешательства на желудке — селективные резекции желудка и гастрэктомии. Так, по данным разных авторов, частота эрозивного РЭ у пациентов, перенесших РЖ или ГЭ, составляет до 25–30%. При гастрэктомии РЭ возникает вследствие рефлюкса ферментов тонкой кишки и желчи, оказывающие раздражающее действие на слизистую оболочку пищевода [Чернявский А. А. и соавт., 2008; Xiong L. S. et al., 2008]. При селективной резекции желудка дополняется еще и частичное агрессивное воздействия желудочного сока. Поэтому по характеру рефлюксата агрессивный фактор может быть кислым, щелочным и смешанным. Трудно поддающимся консервативному лечению являются «щелочные» эзофагиты, вызывающие более выраженные патоморфологические изменения стенки пищевода, нежели от изолированной кислотной агрессии. Впервые термин «желчный» эзофагит был предложен Pellegrini С. А. в 1978 г. Ряд ученых привели доказатель-

ства причинной связи щелочного рефлюкса с развитием эзофагита, пищевода Барретта (ПБ) и даже аденокарциномы пищевода. Присутствие желчи в рефлюксате повышает риск развития метаплазии слизистой пищевода (Маев И. В. с соавт., 2011, 2012, В.А. и др. 2011, Губергриц Н. Б. с соавт., 2014).

Среди клинических проявлений РЭ пациенты, как правило, отмечали с различной частотой — изжогу, загрудинную боль, отрыжку воздухом или съеденной пищей, горечь во рту.

На сегодняшний день лечение пострезекционных, а тем более постгастрэктомиических «щелочных» рефлюкс-эзофагитов, остается сложным вопросом.

Хороший эффект может быть достигнут с помощью применения комплекса мероприятий, состоящего от изменения стиля жизни, диеты до назначения лекарственных препаратов. Учитывая то, что у пациентов, имевших в анамнезе гастрэктомию, кислотопродуцирующая зона отсутствует, то показаний к назначению кислотосупрессивных препаратов нет. У данной категории пациентов к улучшающим результаты консервативного лечения относят препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) — Урсофальк, Урсосан, Ливодекса и т. д. Основанием для применения этих препаратов при эзофагите служит их цитопротективный эффект, однако данные о сроках лечения и дозировках их применения разнятся. Данные препараты делают желчь неагрессивной для слизистой пищевода. В 80–85% случаев эти препараты показаны в лечении РЭ «щелочного» характера, который чаще отмечается у пациентов после резекции желудка по Бильрот II (по Гофмейстеру-Финстереру), а иногда и в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Дополнительно могут быть назначены у данной категории пациентов прокинетики (Мотилак, Мотилиум, Ганатон и т.д), и препараты нормализующие отток желчи (одестон, дюспаталин).

Большое количество оперированных пациентов, имеющих клиничко-эндоскопические признаки РЭ, свидетельствует о необходимости поиска новых схем консервативного лечения.

При выявлении РЭ после гастрэктомии нами применяется следующая консервативная терапия:

1. Антациды (фосфалгогель, маалокс, альмагель) по 1 пакетику или 1 мерной ложке 3–4 раза в день за 40–50 минут до еды — 2 недели.

2. Адсорбент (Смекта) 1 пакетик 3–4 раза в день через 40–50 минут после еды — 2 недели.

3. Урсодезоксихолевая кислоты (Урсофальк 250 мг, Урсосан 250 мг) по одной капсуле за 30 минут до сна при массе тела пациента до 70 кг, свыше — две капсулы до 1–1.5 месяцев.

4. Альгинаты (Гевискон) — один пакетик перед сном, не запивая водой — две недели.

В течение последнего года рекомендуем к вышеуказанной схеме добавлять Альфазокс, показавший, на наш взгляд, лучшую эффективность перед Гевисконом, вероятно, за счет «заклеивания» межклеточных пространств в слизистой оболочке пищевода, которые возникают при РЭ. Альфазокс — это эзофагопротектор, содержащий в составе гиалуриновую кислоту, обладающую заживляющим действием, хондроитина сульфат с противовоспалительным действием и биоадгезивный носитель полоксамер 407, который обеспечивает фиксацию состава на слизистой оболочке пищевода. Благодаря действию компонентов Альфазокс обеспечивает механическую защиту от желчного рефлюкса, оказывает заживляющее и противовоспалительное действие непосредственно в пищеводе. Альфазокс назначается по схеме 3 раза в день после основных приемов пищи и на ночь. Также рекомендуем воздержаться от приема пищи в течение 2–3 часов после приема Альфазокса.

В нашем центре с января 2019 года по сентябрь 2020 года пролечено 45 пациентов с РЭ после гастрэктомии. Пациенты получали препараты УДХК при лечении эрозивного РЭ «смешанного» характера. Всем пациентам дополнительно был назначен Альфазокс на 4 недели. В ряде случаев применение Альфазокса продлилось до 3–4 месяцев.

Всем пациентам до и после лечения выполнялась фиброгастродуоденоскопия. Степень тяжести РЭ оценивалась согласно Лос-Анджелесской классификации (1994).

Вышеуказанная тактика позволяла добиться позитивной эндоскопической динамики практически у 80% пациентов.

Полученные результаты показывают целесообразность применения Альфазокса в комбинации с препаратами УДХК в лечении РЭ «щелочного» характера, так и в комбинации с УДХК и ИПП в лечении эрозивного РЭ «смешанного» характера.

## *Литература*

1. Бордин Д. С., Янова О. Б., Валитова Э. Р. Методика проведения и клиническое значение импеданс-рН-мониторинга. Методические рекомендации. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА». — 2013. 27 с.
2. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М. и др. Желчный рефлюкс: современные теория и практика/ Пособие для врачей, Донецкий нац. мед. ун-т им. Горького, Украина.- Москва: Форте прнт, 2014. —36 с.
3. Ивашкин В. Т., Трухманов А. С. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. М., 2000: С. 56–71.
4. Ивашкин В. Т., Трухманов А. С. Программное лечение гастроэзофагеальной болезни в поаседневной практике врача // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 6. — С. 18–26.
5. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Н. Г. Симптом изжоги: первичный дискомфорт или серьезная проблема? // Фарматека. — 2011. — № 10
6. Маев И. В., Дичева Д. Т., Андреев Д. Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012. № 4. С. 18–22.
7. Самсонов А. А. Современная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Медицинский вестник. 2012. — № 9 (586).
8. Чернявский А. А., Лавров Н. А. Хирургия рака желудка и пищеводно-желудочного перехода. — Н. Новгород: Деком., 2008 г. — 360 с.
9. Xiong L. S., Chen M. H., Lin J. K. et al Stratification and symptom characteristics of non-erosive reflux disease based on acid and duodenogastroesophageal reflux.// J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Feb; 23 (2) — P. 290–295

Филькин Г. Н., Карапетян А. М., Медведев Д. А.

## **ОПЫТ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАННЕМ РАКЕ ЖЕЛУДКА В ОТДЕЛЕНИИ ОНКОАБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ ИМ. А.И. РЫКОВАНОВА КРАСНОЯРСКОГО КРАЕВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА ИМ.А.И.КРЫЖАНОВСКОГО**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

**Актуальность.** Лапароскопические радикальные операции при раннем раке желудка весьма успешно стали вытеснять «открытые» операции, ввиду их малоинвазивности, малотравматичности и других неоспоримых преимуществ.

**Цель работы** — проанализировать опыт выполнения радикальных операций при раннем раке желудка.

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование для оценки результатов и исходов лапароскопических гастрэктомий, субтотальных дистальных резекций желудка в «ККОД им.А.И.Крыжановского» с 12.2019 г. по 03.2022 г.

**Результаты.** В исследование включены 30 пациентов в возрастной категории от 49 до 79 лет. Было выполнено 12 гастрэктомий и 18 субтотальных дистальных резекций желудка с D 2-лимфодиссекцией. Среди них у 1 (3%) ого пациента была местнораспространенная стадия. Среднее время операции составила 329 минут для гастрэктомии и 263 для субтотальной дистальной резекции. Наблюдается тенденция к снижению времени выполнения операции, для гастрэктомии у первой половины пациентов среднее время составило 350 минут, для второй половины пациентов составило 305 мин.

Для субтотальной дистальной резекции желудка у первой половины пациентов среднее время составило 290 минут, для второй половины пациентов составило 235 минут.

Снижение времени выполнения операции связана с навыками хирурга и частотой выполнения данных операции.

Послеоперационные осложнения наблюдались у 7 (23%) пациентов, умерло 2 (6,5%) пациент. Интраоперационных осложнений не наблюдалось.

Из значимых осложнений следует отметить пневмонию в послеоперационном периоде, наблюдалась в 2 (6,5%) пациентов. Острая коронарная недостаточность с летальным исходом у 2 (6,5%) пациентов. Микронесостоятельность гастро-энтероанастомоза у 2 (6,5%) пациентов, в послеоперационном периоде у первого пациента закрытие дефекта на 20-е сутки, у второго пациента на 25-е сутки. Абсцесс брюшной полости у 1 (3%) пациента.

**Заключение.** Лапароскопическая гастрэктомия и субтотальная дистальная резекция желудка с D2 — лимфодиссекцией является достаточно безопасным методом лечение раннего рака желудка с приемлемым уровнем послеоперационных осложнений.

Нельзя не отметить и минусы данной методики с нашей точки зрения: это длительность операции, сложная и длительная подготовка хирурга, дороговизна метода.

### **Литература**

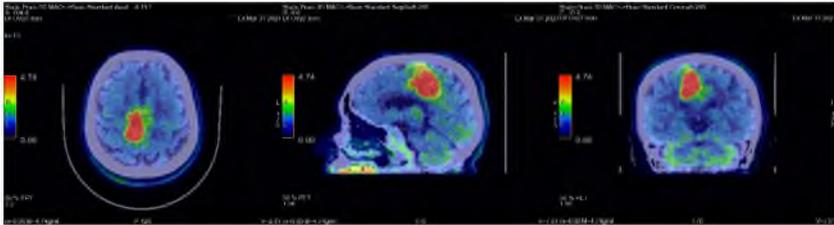
1. Боякова И.В., Зуков Р. А., Слепов Е. В., Петрова Е. О., Винник Ю. С. Математические модели прогноза послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных раком желудка // Хирургическая практика. 2016. № 1. С. 31–35
2. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.-Т. 17. № 2.-С. 64–67
3. Зуков Р.А., Слепов Е. В., Боякова И. В., Куртасова Л. М. Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения у больных раком желудка — Новосибирск, 2019.- 110с.

## **ПРОВЕДЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ МУЛЬТИФОКАЛЬНОЙ ГЛИОБЛАСТОМЫ**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

Глиобластома является наиболее частой первичной злокачественной опухолью головного мозга с преимущественно астроцитарной дифференцировкой и характеризующиеся крайне неблагоприятным прогнозом. Частота встречаемости данной патологии составляет от 3,5 до 5,26 случая на 100 000 населения. Существует два пика заболеваемости глиальными опухолями головного мозга. Первый — между рождением и 4 годами, занимая второе место по распространённости среди злокачественных новообразований детского возраста, уступая только лейкозам и лимфомам. Второй пик заболеваемости приходится на период между 15–35 годами. Глиомы головного мозга составляют третью наиболее частую причину смерти от онкологических заболеваний у мужчин и четвертую — у женщин. Но последние годы появилась тенденция к увеличению заболеваемости злокачественными глиомами в разных возрастных группах, особенно в пожилом возрасте. Частота заболеваний неуклонно растет, увеличиваясь на 1,2% в год и достигает плато после 70 лет.

Пациент Г., 73 года. Считает себя больным с марта 2021 г., когда развился судорожный синдром с кратковременными потерями сознания. Госпитализирован в Красноярскую межрайонную клиническую больницу скорой медицинской помощи имени Н. С. Карповича, выявлена опухоль лобных долей мозга, оперативное лечение, стереотаксическая биопсия не проводились по причине крайне высокого риска летальных осложнений. Проведено ПЭТ/КТ с <sup>11</sup>C-метионин.



**Рис. 1. ПЭТ/КТ с 11С-метионин до оперативного лечения. ПЭТ/КТ от 31.03.2021 г.**

В парасагиттальных кортикальных отделах правой лобной доли определяется участок однородной гиперфиксации РФП размерами 45\*23\*36 мм (ИН=5,5), совпадающий с зоной измененного МР-сигнала на FLAIR (МРТ от 24.03.2021 г.) В симметричных отделах левой лобной доли участок гиперфиксации РФП с меньшей метаболической активностью размерами 43\*13\*17 мм (ИН=1,6). ПЭТ-признаки опухолевого поражения обеих лобных долей — лимфома (дифференцировать с глиальной опухолью разной степени злокачественности).

После дообследования пациент обратился в Краевую клиническую больницу, 15.04.2021 г. проведена, КППЧ микрохирургического удаления опухоли. По результатам ИГХ- глиобластома на фоне анапластической астроцитомы G-IV. После операции, пациент был направлен в Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А. И. Крыжановского для проведения послеоперационного курса химиолучевой терапии.

Тактика лечения пациента была обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме. По данным послеоперационного МРТ, определялось 3 очага с патологическим накоплением. Рекомендовано проведение лучевой терапии на область всех трех очагов в режиме гипофракционирования, при разовой очаговой дозе 3 Гр, 15 фракций, до суммарной очаговой дозы 45 Гр. Лечение на фоне приема темозоломида 75 мг/м<sup>2</sup>.

Госпитализирован в радиотерапевтическое отделение, с 01.06.21 г. по 21.06.2021 г.

Проведен послеоперационный курс конформной дистанционной лучевой терапии на линейном ускорителе электронов «TrueBeam», с использованием индивидуальной термопластиче-



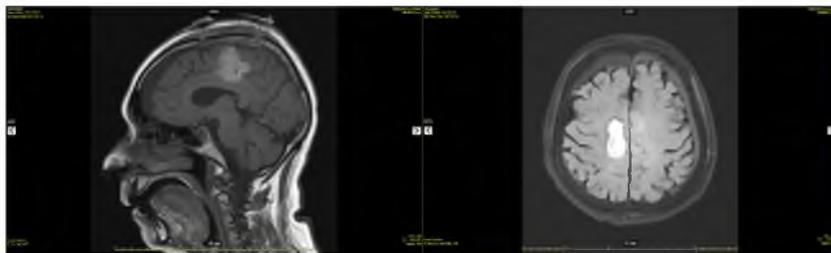


Рис. 4. МРТ ГМ после оперативного лечения и химиолучевой терапии. МРТ ГМ от 03.01.2022 г.

МР-картина постоперационных, постлучевых изменений, с наличием кистозно-атрофических изменений, с наличием гемосидерина, размерами  $2,8 \times 1,2 \times 2,6$  см и постлучевых дегенеративных изменений в конвексительных отделах с обеих сторон. Умеренная выраженная наружная заместительная гидроцефалия.

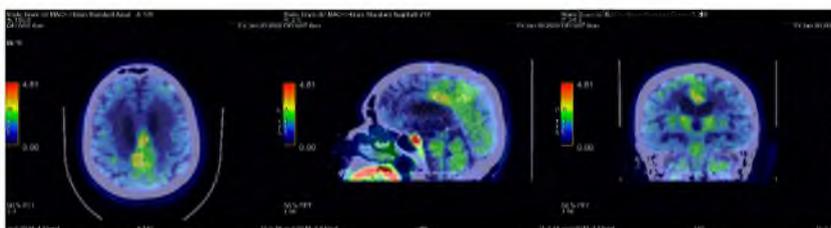


Рис. 5. ПЭТ/КТ после оперативного лечения и химиолучевой терапии. ПЭТ/КТ от 20.01.2022 г.

В симметричных парасагитальных отделах лобно-теменных областей отмечают сливные участки повышенного накопления РФП, приблизительными общими размерами  $4,2 \times 1,4 \times 1,8$  см (ИН=2,0), минимально распространяющиеся на валик мозолистого тела и частично совпадающие с участками кольцевидного контрастного усиления МРТ (от 03.01.2022 г.). Состояние после комбинированного лечения по поводу глиобластомы правой теменной доли. Сливные участки повышенного накопления РФП в парасагитальных

отделах больших полушарий головного мозга, более выраженные справа, с учетом данных МРТ, постлучевые изменения. Рекомендована ПЭТ/КТ, МРТ через 3 месяца.

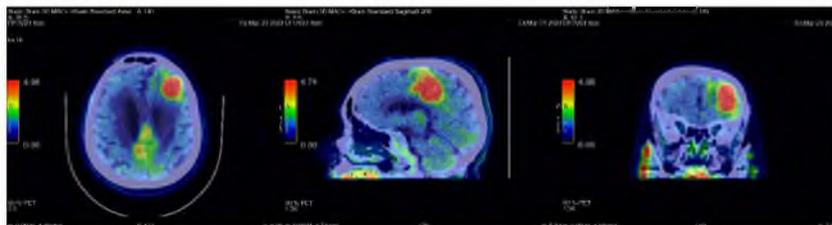


Рис. 6. ПЭТ/КТ в динамике через 3 месяца. ПЭТ/КТ от 23.03.2022 г.

В сравнении с ПЭТ/КТ от 20.01.2022 г. — в парасагитальных отделах лобно-теменных областей, с вовлечением мозолистого тела и поясной извилины, сохраняются сливные участки повышенного накопления РФП, приблизительными общими размерами 4,6\*2,8\*3,2 см, ИН=2,4 (ранее 4,2\*1,4\*1,8 см, ИН=2,0).

Появился участок патологического накопления РФП в передних отделах левой лобной доле размерами 2,6\*2,7\*3,7 см, ИН=4,6, совпадающий с контраст-позитивным образованием при МРТ (от 25.03.2022 г.) Аналогичного характера очаг накопления РФП позади выше описанного образования в базальных отделах левой лобной доли размерами 1,1\*0,9\*1,2 см, ИН=2,6, совпадающий с контраст-позитивным участком при МРТ. ПЭТ-признаки, с учетом данных МРТ, мультифокального продолженного роста опухоли в парасагитальных отделах лобных и теменных долей с вовлечением мозолистого тела и поясной извилины, в левой лобной доле. В сравнении с ПЭТ/КТ от 20.01.2022 г. — динамика отрицательная.

Планируется проведение мультидисциплинарного консилиума для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. Время, до прогрессирования у данного пациента составило 11 месяцев, отмечено развитие дистантного рецидива, т.е. прогрессирование глиобластомы происходило вне 80% изодозной кривой при облучении.

**Заключение.** Лучевая терапия является важной частью комбинированного подхода в лечении глиобластом, значительно повышая показатели общей выживаемости. Общепринятым стандар-

том в настоящее время у сохранных пациентов до 70 лет является проведение лучевой терапии с суммарной очаговой дозы до 60 Гр в стандартном режиме фракционирования с разовой дозой 2 Гр на фоне приема темозоломида 75 мг/м<sup>2</sup>, в свою очередь режим гипофракционирования также имеет большое значение в лучевой терапии в частности у пациентов пожилого возраста (старше 70 лет), с крупными или диффузно растущими опухолями различной гистологической природы.

### *Литература*

1. Герасимов В.А., Болдырева В.В., Даценко П.В. Гипофракционирование при глиобластомах: изменение парадигмы лучевого лечения. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н.Бурденко. 2017;81(6):116-124.
2. Золотова С.В., Хохлова Е.В., Беляшова А.С., Николаева А.А., Старовойтов Д.В., Игошина Е.Н., Баринов А.А., Абсалямова О.В., Банов С.М., Голанов А.В. Исследование метаболических особенностей первичных глиобластом методом ОФЭКТ-КТ с Тс-МИБИ с оценкой их влияния на прогноз заболевания. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н.Бурденко. 2019;83(2):17-26.
3. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Клименок М.П., Слепов Е.В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.-Т. 17. № 2.-С. 64–67
4. Яковленко Ю.Г. Глиобластомы: современное состояние проблемы. Медицинский вестник Юга России. 2019;10(4):28–35.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АДЕНОМЫ ЯИЧКА У ПАЦИЕНТА С ПОЛИОРХИЗМОМ

*Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск*

**Актуальность.** Аномалии развития и расположения яичек встречаются с частотой от 2 до 5 процентов и выявляются в основном в детском возрасте. Так частота крипторхизма у лиц старше 21 года составляет 0,3%, а случаев полиорхизма в литературе описано всего порядка 200. Хотя аденома яичка является самым распространенным доброкачественным новообразованием мужских придатков, описываются единичные случаи сочетания с полиорхизмом. Редкость данного заболевания представляет интерес для научного изучения, а описание подобных случаев играет важную роль в дальнейшем их изучении.

**Цель исследования.** Описать клинический случай пациента с полиорхизмом и аденомой яичка. Изучить распространенность заболевания, возможные тактики лечения, провести обзор литературы.

**Материалы и методы.** Проведён ретроспективный анализ истории болезни пациента, проходившего лечение в онкоурологическом отделении ГБУЗ НСО ГКБ№ 1 в октябре 2019. Изучена литература по заболеваниям за период с 1996 до 2022 года, представлен обзор литературы.

**Результаты и их обсуждение.** Наиболее распространенными аномалиями, связанными с полиорхизмом, являются паховая грыжа (30%), неправильное опущение яичка (15–30%), которые наблюдались в клиническом случае. В статье описывается 53 летний мужчина, поступивший с подозрением на опухоль яичка. По данным УЗИ и МРТ было найдено объемное образование правого яичка 49\*41\*60мм, расположенное в паховом канале справа. Показатели АФП, ХГЧ, ЛДГ были в норме, метастазы не обнаружены. Была выполнена орхофуникулэктомия справа, грыжесечение, пластика местными тканями. Добавочное яичко можно классифицировать как тип А1 по классификации Bergholz R.

**Выводы.** По данным метаанализа Bergholz R. и Wenke K, аденома яичка наблюдалась всего в 1 случае из 191(0,5%). В литературе было найдено 4 случая описания пациентов с аденомой яичка и полиорхизмом, только в одном случае яички были не опущены. В статьях описывают повышенный риск злокачественного новообразования яичка (6,4%) при наличии полиорхизма. Однако, оценка истинного потенциала злокачественности затруднена из-за его низкой встречаемости и частой взаимосвязи с другими факторами риска, такими как крипторхизм. Основными методами лечения являются орхофуникулэктомия, орхипексия и тщательное наблюдение. Проведенная орхофуникулэктомии позволила полностью излечить пациента и предотвратить малигнизацию яичка. Тактика лечения зависит от расположения яичек и должна учитывать риски малигнизации.

## **РАДИКАЛЬНАЯ ТРАХЕЛЭКТОМИЯ С ТРАНСПОЗИЦИЕЙ МАТКИ В КОМБИНИРОВАННОМ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ IB-II СТАДИЙ**

*Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный  
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск  
Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения  
города Москвы*

Вопросы органосохраняющего лечения рака шейки матки в течение многих десятилетий продолжают оставаться в центре внимания ведущих отечественных и зарубежных онкологов в связи с высоким уровнем данной патологии у пациенток репродуктивного возраста, что обуславливает не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы [3].

Традиционное противоопухолевое лечение при начальных стадиях рака шейки матки позволяет сохранить жизнь пациентки, однако приводит к необратимой утрате фертильности, что значительно снижает качество жизни у молодых женщин, особенно в случаях с нереализованной репродуктивной функцией. В настоящее время, в связи с улучшением скрининга рака шейки матки и тенденцией к деторождению в более старшем возрасте, органосохраняющие операции являются методом выбора у больных раком шейки матки репродуктивного возраста. По данным статистики у 43% пациенток с диагнозом рак шейки матки верифицируется в возрасте до 45 лет, а у 28–30% — в возрасте моложе 40 лет [4]. В связи с чем приоритетным направлением в современной онкологии является разработка органосохраняющих методов лечения. В настоящее время радикальная трахелэктомия, фактически, является единственным вошедшим в международные стандарты органосохраняющим

вариантом лечения для пациенток с инвазивным раком шейки матки [NCCN, 2018]. При этом онкологическая эффективность радикальной трахелэктомии не уступает таковой при тотальной гистерэктомии. Впервые технику радикальной трахелэктомии описал профессор Dargent в 1987г — была представлена радикальная вагинальная трахелэктомия, которая явилась модификацией операции Schauta (1901) — радикальной вагинальной гистерэктомии. Данный вид оперативного вмешательства начинался с лапароскопической лимфаденэктомии, а вторым этапом осуществляется вагинальный компонент трахелэктомии. Спустя 10 лет профессором L. Ungar (1997) была описана техника радикальной абдоминальной трахелэктомии (РАТ), объем которой сопоставим с расширенной экстирпацией матки, и включает удаление шейки матки с параметриями и манжетой влагалища, а также тазовую лимфаденэктомию, при этом сохраняются воронко-тазовые и собственные связки яичников, с последующим формированием анастомоза между телом матки и влагалищем. В последующем опубликован целый ряд работ, посвященных разработке и внедрению преимущественно лапароскопического и роботизированного доступов при радикальной трахелэктомии [5].

Стремление расширить рамки органосохраняющего лечения у молодых больных раком шейки матки приводит к появлению хирургических технологий, направленных на сохранение репродуктивной функции при инвазивной форме данного заболевания. Низкие показатели метастазирования и высокие показатели выживаемости создали предпосылки для разработки и широкого применения органосохраняющего лечения в объеме радикальной трахелэктомии [6]. В настоящее время разработан целый ряд новых технологий, которые позволяют улучшить как онкологические, так и репродуктивные результаты органосохраняющего лечения у больных инвазивным раком шейки матки I стадии в репродуктивном возрасте [7]. В связи с чем, закономерным стал вопрос о целесообразности расширения показаний для проведения органосохраняющего лечения в объеме радикальной трахелэктомии в плане комбинированного лечения у больных раком шейки матки I B- II стадий.

Предлагаемая комбинация лечебных мероприятий позволяет обеспечить функциональную сохранность матки и придатков у пациенток с инвазивными формами рака шейки матки нуждаю-

щихся в проведении комбинированного лечения, т.е. выполнении расширенной операции с последующим лучевым или химиолучевым воздействием на область малого таза. Основным техническим приемом является транспозиция матки с придатками, выполняемая в составе радикальной абдоминальной (или лапароскопической) трахелэктомии, позволяющая вывести маточно-овариальный комплекс из зоны лучевой нагрузки. По завершении лучевого лечения матку с придатками «возвращают» в малый таз и формируют маточно-влагалищный анастомоз при помощи имплантат из никелида титана. Самостоятельная беременность, а также использование вспомогательных репродуктивных технологий разрешаются по прошествии наиболее вероятного срока реализации отдаленных метастазов.

Данный подход так же может быть реализован у молодых пациенток со злокачественными опухолями анального канала и вульвы, требующими лучевого лечения.

В настоящее время авторами из Латинской Америки представлены единичные сообщения, касающиеся транспозиции матки у пациенток со злокачественными опухолями шейки матки, влагалища и прямой кишки [8]. В данной публикации представлена техника транспозиции матки для сохранения фертильности у пациентов, которым требуется лучевая терапия таза. Транспозиция матки была разработана на основе адаптации хорошо зарекомендовавших себя хирургических методов с целью удержания матки и придатков вне поля лучевой терапии, чтобы сохранить их функцию. Техника транспозиции матки представлена шаг за шагом, с обсуждением литературы, которая послужила основой для разработки методики. Технические детали, касающиеся возможных осложнений и их последствий, также обсуждаются. Хотя его основы определены, необходимость в улучшении остается. Результаты методики ожидают рассмотрения и требуют дальнейшего изучения.

Основная цель разрабатываемой методики лечения – расширение показаний для проведения органосохраняющего лечения у больных инвазивным раком шейки матки I Б- II стадий. А также сохранение и улучшение условий для осуществления репродуктивной функции за счет разработки новых технологичных подходов. Так, в предлагаемой нами методике хирургического вмешательства проводится назначение агонистов рилизинг-факторов одновременно с началом курсов неoadъювантной химиотерапии (т.е. за

2–3 месяца до оперативного вмешательства) с целью исключения менструального цикла, что позволяет уменьшить травматичность операции за счет простой фиксации матки в параумбиликальную область без наложения стомы на переднюю брюшную стенку. Следующей отличительной особенностью является проведение ИОЛТ в дозе 10 Гр на культю влагалища во время проведения 1-го этапа хирургического вмешательства, что значительно сокращает сроки проведения лучевой терапии и снижает частоту лучевых осложнений.

На этапе реконструктивно-пластической операции нами предлагается формирование запирающего аппарата матки путем использования имплантата из никелида титана с новыми усовершенствованными техническими характеристиками. Во время реконструктивно-пластического этапа операции зону анастомоза от нижнего сегмента матки до верхней 1/3 влагалища с внешней стороны покрывается сетчатым имплантатом с размером ячеек сетки от 3 до 5 мм, шириной 35–40 мм и длиной 80–90 мм, при этом диаметр нити ленты составляет 10–15 мкм, размер ячейки 3–4 мм, сплетенным в виде чулка из сверхэластичных никелид-титановых нитей с последующей фиксацией отдельными швами по периметру.

Разработанная методика комбинированного лечения инвазивного РШМ, которая включает в себя комбинацию лечебных мероприятий, позволяет обеспечить функциональную сохранность матки и придатков у пациенток с инвазивными формами рака шейки матки нуждающихся в проведении комбинированного лечения, т.е. выполнении расширенной операции с последующим лучевым или химиолучевым воздействием на область малого таза. Основным техническим приемом является транспозиция матки с придатками, выполняемая в составе радикальной абдоминальной (или лапароскопической) трахелэктомии, позволяющая вывести маточно-овариальный комплекс из зоны лучевой нагрузки. По завершении лучевого лечения матка с придатками «возвращается» в малый таз, формируется маточно-влагалищный анастомоз. Самостоятельная беременность, а также использование вспомогательных репродуктивных технологий разрешаются по прошествии наиболее вероятного срока реализации отдаленных метастазов.

Данный подход так же может быть реализован у молодых больных со злокачественными опухолями анального канала и вульвы, требующими лучевого лечения.

Разработаны показания и условия для выполнения операции:

1. Плоскоклеточный, аденогенный рак шейки матки;
2. Стадии T1B1–2No-1Mo, T2A-BNo-1Mo;
3. Репродуктивный возраст (до 45 лет);
4. Наличие овариального резерва;
5. Сохранение репродуктивных намерений;
6. Возможность динамического контроля.

В соответствии со стандартами комбинированное (комплексное) лечение инвазивного рака шейки матки у больных репродуктивного возраста предполагает проведение химиотерапии на I этапе, оперативное вмешательство (расширенная экстирпация матки с транспозицией яичников) на II этапе, сочетанное лучевое или химиолучевое лечение на III этапе [9, 10].

В нашем исследовании этапы комбинированного органосохраняющего лечения инвазивного рака шейки матки представлены в следующей последовательности:

I этап — химиотерапевтическое лечение 2–3 курса (гемзар или таксаны + платиновые производные)

II этап — хирургический (онкологический и реконструктивный)

III этап — сочетанное лучевое или химиолучевое лечение

IV этап — хирургический (реконструктивно-восстановительный)

V этап — репродуктивный

I ЭТАП (химиотерапевтический)

В I этапе проводится стандартное химиотерапевтическое лечение с использованием гемзара, таксанов и производных платины в количестве 2–3 курсов с трехнедельным интервалом. Хирургическое лечение может быть выполнено после нормализации гематологических показателей, в среднем через 2–3 недели после окончания курса химиотерапии. Кроме того, в ходе операции необходимо соблюсти возможность реализации менструальной функции, т. к. послеоперационный период и продолжительность лучевой терапии суммарно составят около трех месяцев. Поэтому нами предложена методика назначения препаратов агонистов рилизинг-факторов (Бусерелин, Люкрин-депо) для исключения менструальной функции на весь период лечения.

Продолжительность приема указанных лекарственных средств определяется датой выполнения реконструктивной операции, восстанавливающей анатомические взаимоотношения — низведение

матки и формирование маточно-влагалищного анастомоза. После проведения данного оперативного вмешательства АГнРГ могут быть отменены.

II ЭТАП (хирургический). Варианты доступа: 1. Трансабдоминальный: срединно-, нижнесрединная лапаротомия; 2. Лапароскопический.

Ход операции: в 1 этапе выполняется оперативное вмешательство полностью соответствующее радикальной трахелэктомии, т.е. удаляется шейка матки с околошеечной клетчаткой, влагалищной манжетой, тазовыми лимфатическими узлами. Производится интраоперационная морфологическая оценка состояния лимфатических узлов и линий резекции шейки матки (проксимальной и дистальной). Наличие метастазов в регионарных (тазовых) лимфатических узлах не является противопоказанием к продолжению операции, но может требовать выполнения поясничной (парааортальной) лимфаденэктомии.

Обязательным является пересечение маточных сосудов, обеспечивающее радикальное удаление околошеечной клетчатки. Соответственно, кровоснабжение транспозируемой матки осуществляется за счет сосудов, располагающихся в воронко-тазовых связках. На примере применяющейся в настоящее время радикальной трахелэктомии доказана достаточность данного варианта «питания» матки. 2-й этап: артерии и вены воронко-тазовых связок выделяются с обеих сторон максимально «высоко», предпочтительно до уровня их отхождения от магистральных коллекторов поясничной области (аорта и нижняя полая вена, почечные сосуды). За счет данного технического приема достигается мобильность «маточно-овариального» комплекса позволяющая выполнить его «временную» (на период проведения послеоперационной лучевой терапии) транспозицию в область мезогастрия в целях исключения лучевого повреждения (рис 1).

III этап — сочетанное лучевое или химиолучевое лечение, проводится по принятым стандартам в соответствии с основными онкологическими показателями.

1 группа: больным с T1B1–2No-1Mo, T2A-BNo-1Mo, проводится сочетанная лучевая терапия по стандартной методике: курс ДГТ 44 Гр, вн/полостная лучевая терапия 50 Гр с радиомодификацией цисплатином в суммарной дозе 200 мг.

2 группа:

А. Больным с T1B1–2NoMo, T2A-BNoMo, размером опухолевого очага до 4 см, проводится лучевая терапия с использованием ИОЛТ электронным излучением малогабаритного бетатрона с фиксированной энергией пучка 6 МэВ, установленного в операционной в разовой дозе 10 Гр., что по изоэффекту соответствует 24,8 Гр. стандартного курса облучения на культю влагалища.

Б. Больным с T1B1–2No-1Mo, T2A-BNo-1Mo размером опухолевого очага более 4 см, проводится лучевая терапия с использованием ИОЛТ электронным излучением малогабаритного бетатрона с фиксированной энергией пучка 6 МэВ, установленного в операционной в разовой дозе 10 Гр., что по изоэффекту соответствует 24,8 Гр. стандартного курса облучения на культю влагалища. В послеоперационном периоде будет проведен курс ДГТ на параметральную зону и пути лимфооттока в стандартном режиме фракционирования. Использование методики ИОЛТ позволяет улучшить переносимость курса лучевой терапии и существенно сокращает сроки III этапа лечения.

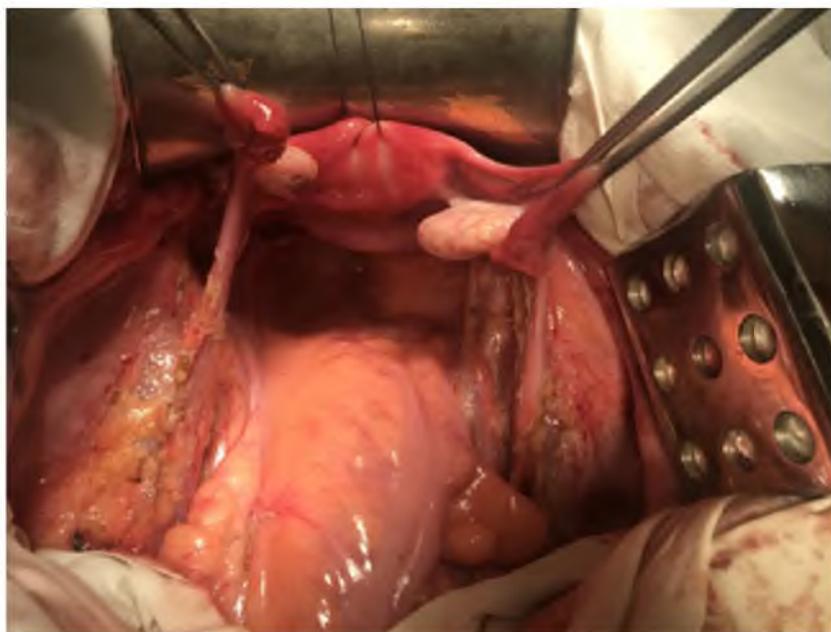
Проведение ИОЛТ при трансабдоминальном доступе проводится по стандартной методике. При лапароскопическом доступе на данном этапе будет проведен мини-лапаротомный разрез по Пфаненштилю с дальнейшей навигацией бетатрона на культю влагалища.

IV этап (хирургический) — реконструктивный, предполагает восстановление анатомических взаимоотношений: сформированная на онкологическом этапе стома разъединяется, матка низводится в малый таз, формируется маточно-влагалищный анастомоз (рис. 2).

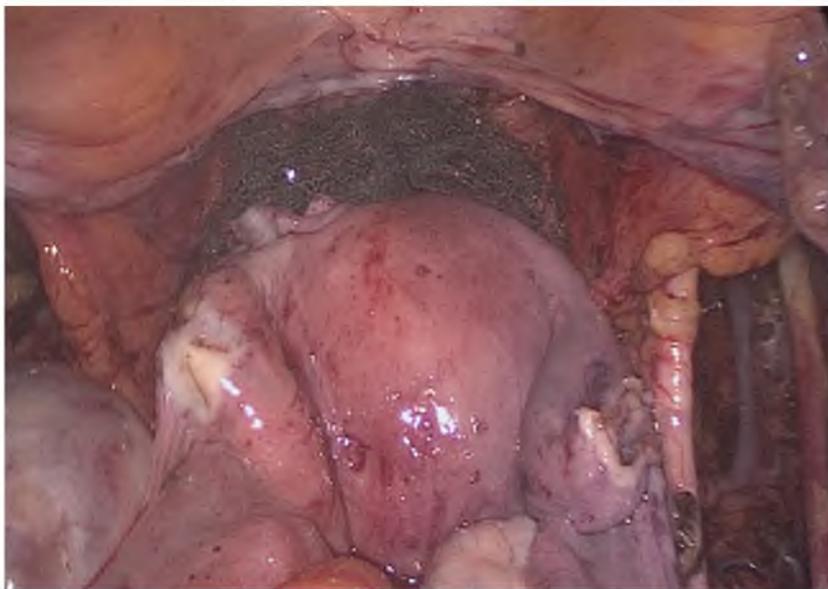
На этапе реконструктивно-пластической операции нами предлагается формирование запирающего аппарата матки путем использования имплантата из никелида титана с новыми усовершенствованными техническими характеристиками. Во время реконструктивно-пластического этапа операции зону анастомоза от нижнего сегмента матки до верхней 1/3 влагалища с внешней стороны покрывается сетчатым имплантатом с размером ячеек сетки от 3 до 5 мм, шириной 35–40 мм и длиной 80–90 мм, при этом диаметр нити ленты составляет 10–15 мкм, размер ячейки 2–4 мм, сплетенным в виде чулка из сверхэластичных никелид-титановых нитей с последующей фиксацией отдельными швами по периметру (рис. 2). Применение имплантата позволит сформировать запира-

тельный аппарат матки и укрепить зону маточно-влагалищного анастомоза [10,11]. Использование имплантата из сверхэластичного никелида титана не создает препятствий для ультразвукового мониторинга в различные периоды динамического наблюдения, кроме того, благодаря слабой рентгеноконтрастности данного материала возможно проведение обзорной рентгенографии с целью оценки состояния анастомоза. Оценка эффективности применения имплантата при УЗИ показало сформированный запирающий аппарат в области нижнего сегмента матки длиной 1,5–3 см.

V этап (репродуктивный) — может быть разрешен через 6 и более месяцев после окончания специального лечения (определяется сроком реализации отдаленных метастазов). После самостоятельных попыток беременности возможно использование вспомогательных репродуктивных технологий.



**Рис. 1. Этапы оперативного вмешательства. Выделение воронко-тазовых связок и фиксация матки в параумбиликальную область**



**Рис. 2. Этапы оперативного вмешательства. Окончательный вид послеоперационной раны**

Динамическое наблюдение за больными осуществляется в соответствии со стандартами, принятыми в онкологии.

В настоящее время нами проведено 5 операций в объеме радикальной трахелэктомии с транспозицией матки и отсроченным реконструктивно-пластическим этапом (3 операции лапаротомным, 2- лапароскопическим доступами). Медиана наблюдения за прооперированными больными составляет 28,2 мес. На данный момент данных за рецидивы и метастазы нет. Оценка менструальной показала, что продолжительность менструального цикла после хирургического лечения в предложенном объеме составила  $27 \pm 3,5$  дней и достоверно не отличалась от показателей перед операцией. Продолжительность менструаций так же достоверно не отличалась до и после хирургического лечения. Гипоменструальный синдром был выявлен у 1 пациентки. Анализ состояния гормонального статуса показал, что содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ) было практически одинаковым до и после операции. Уровень фол-

ликулостимулирующего гормона (ФСГ) был достоверно выше в послеоперационном периоде, при этом индекс ЛГ/ФСГ, содержание пролактина, эстрадиола и сексстероидосвязывающего глобулина достоверных различий не имели. Уровень прогестерона и тестостерона не отличался в пред- и послеоперационном периоде.

Таким образом, предлагаемая комбинация лечебных мероприятий позволяет обеспечить функциональную сохранность матки и придатков у пациенток с инвазивными формами рака шейки матки нуждающихся в проведении комбинированного лечения по радикальной программе, т.е. выполнении расширенной операции с последующим лучевым или химиолучевым воздействием на область малого таза. При этом полученные данные позволяют сделать предварительные выводы о полноценном функциональном сохранении менструальной и гормональной функций.

Данное исследование показывает достаточно большие перспективы совершенствования органосохраняющего лечения в онкогинекологии, при этом актуальность практического применения предложенных медицинских технологий не вызывает сомнений. На основании уже известных опубликованных исследований и результатов нашей работы можно однозначно сделать вывод о необходимости тесной консолидации врачей акушеров-гинекологов, онкологов и репродуктологов для решения вопросов о способах достижения и вынашивания беременности [12].

### *Литература*

1. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. — М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена, 2017. — 236 с.
2. Nezhat C, Roman RA, Rambhatla A, Nezhat F. Reproductive and oncologic outcomes after fertility-sparing surgery for early stage cervical cancer: a systematic review. *Fertil Steril.* 2020 Apr; 113(4):685–703. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.02.003.PMID: 32228873 Review.
3. Антипов, В. А. Особенности функциональной и анатомической реабилитации после радикальной абдоминальной трахелэктомии / В. А. Антипов, Е. Г. Новикова, О. С. Балахонцева // Проблемы репродукции. — 2010. — № 1. — С. 103–107.

4. Чернышова А.Л., Коломиец Л. А., Красильников С. Э. // Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки / Сибирский онкологический журнал. — 2011. — № 2. — С. 72–78.
5. Lanowska M., et al. Radical vaginal trachelectomy after laparoscopic staging and neoadjuvant chemotherapy in women with early-stage cervical cancer over 2 cm: oncologic, fertility, and neonatal outcome in a series of 20 patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24, (3): 586–93.
6. Новикова, Е. Г. Первый опыт применения вспомогательных репродуктивных технологий после радикальной абдоминальной трахелэктомии / Е. Г. Новикова, В. А. Антипов, О. С. Балахонцева // Российский онкологический журнал. — 2012. — № 1. — С. 40.
7. Чернышова А.Л., Коломиец Л. А., Гюнтер В. Э., Марченко Е. С. Новые хирургические аспекты органосохраняющего лечения у больных инвазивным раком шейки матки после радикальной трахелэктомии. *Вопросы онкологии*. 2017. Т. 63. № 5. С. 743–747.
8. Ribeiro R. Et al, Uterine transposition technique: update and review *Minerva Ginecol*. 2019 Feb;71(1):62–71. doi: 10.23736/S0026–4784.18.04360–5. Epub 2018 Nov 27/
9. Robova, H. Review of Neoadjuvant Chemotherapy and Trachelectomy: Which Cervical Cancer Patients Would Be Suitable for Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Fertility-Sparing Surgery? / H. Robova, L. Rob, M. J. Halaska et al. // *Current Oncol. Reports*. — 2015. — Vol. 19, № 132. — P 656–67.
10. Чернышова А.Л., Ляпунов А. Ю., Коломиец Л. А., Чернов В. И., Синилкин И. Г. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки. *Сибирский онкологический журнал*. 2012. № 3. С. 28–33.
11. Willows K, Lennox G, Covens A. Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2016 Oct 21;3:9. doi: 10.1186/s40661–016–0030–9. eCollection 2016. PMID: 27795832 Free PMC article. Review.
12. Chernyshova A, Kolomiets L, Chekalkin T et al. Fertility-Sparing Surgery Using Knitted TiNi Mesh Implants and Sentinel Lymph Nodes: A 10-Year Experience. *JOURNAL OF INVESTIGATIVE SURGERY* <https://doi.org/10.1080/08941939.2020.1745965>

## АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск*

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

**Введение.** Рак молочной железы — наиболее распространенный вид злокачественных новообразований среди женщин, характеризующийся высокой частотой метастазирования. В последнее десятилетие в области диагностики и лечения рака молочной железы достигнуты значительные успехи, в частности, продолжают исследования в области молекулярной биологии рака, в связи с чем появляются новые терапевтические точки приложения лекарственных препаратов. Рак молочной железы — характеризуется ранним метастазированием в лимфатические узлы, костную ткань и висцеральные органы. Поэтому необходим поиск новых дополнительных методов в диагностике, а также в прогнозировании течения рака молочной железы. С этой целью, возможно, использовать антропометрию — один из самых простых и доступных методов. Он активно используется в хирургии молочной железы. Доказано, что рак молочной железы в значительной степени связан с антропометрическими показателями, такими как: вес, индекс массы тела, соотношение талии и бедер, окружность талии [1,2,3,4,5,6].

**Цель исследования.** Изучить антропометрические характеристики молочных желез больных раком молочной железы.

**Материалы и методы.** Обследовано 209 пациенток с диагнозом рак молочной железы с 2019 по 2021 год в отделении онкомаммологической хирургии Красноярского краевого онкологического диспансера им. А. И. Крыжановского. Антропометрическое обследование выполнено по классической методике. Индекс массы тела (ИМТ), рассчитан по формуле:  $ИМТ = МТ / Р^2$ , где МТ — масса тела (кг), Р — длина тела (м), позволило выявить наличие отклонений массы тела от нормы (ВОЗ, 1991). При значении индекса менее

18,5 кг/м<sup>2</sup> статус обследованного расценивался как дефицит массы тела, от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> — как избыточная масса тела и свыше 30 кг/м<sup>2</sup> — как ожирение.



Рис. 1. Распределение пациенток по возрастным группам

Исследуемые больные были распределены на 5 возрастных групп согласно классификации ВОЗ от 2016 г.: 18–44 года (молодой возраст), 45–59 лет (средний возраст), 60–74 года (пожилой возраст), 75–90 лет (старческий возраст), старше 90 лет (долгожители).

**Результаты и выводы.** Пациенты по возрасту, росту, весу и индексу массы тела не подчинялись нормальному распределению, средний возраст женщин составил 61 [48; 67] лет, данная возрастная группа соответствует периоду менопаузы. Индекс массы тела (ИМТ) также играет роль в выживаемости пациентов и является независимым предиктором общей выживаемости пациентов с раком груди. Результаты исследования показали, что женщины в постменопаузе, страдающие ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) на момент постановки диагноза РМЖ, имели более низкую общую выживаемость по сравнению с женщинами, не страдающими ожирением. В исследуемой группе средний рост составил 163 [158; 168] см, среднее значение веса 75 [65; 86] кг и ИМТ 28.96 [21; 25] кг/м<sup>2</sup>. По индексу массы тела пациенты распределились следующим образом у 2х (1,2%) женщины ИМТ от 16–18.5 кг/м<sup>2</sup> с недостаточной (дефицитом) массой тела, 56 (26,8%) женщин с нормальным индексом массы тела, 66 (31,6%) женщин с избыточной массой тела ИМТ 25–30 кг/м<sup>2</sup>, 54 (25,8%) женщин с ожирением первой степени, 23 (11%) пациентов

с ожирением второй степени ИМТ 35–40 кг/м<sup>2</sup>, с ожирением 3й степени 8 (3,8%).

Таблица 1

**Сводная таблица исследуемой группы**

Параметры	Me[P25;P75]
Возраст	61 [48; 67] лет
Рост	163[158; 168] см
Вес	75 [65; 86 ] кг
ИМТ	28,96 [24,1; 32,88 ] кг/м <sup>2</sup>
Возраст первых родов	22 [21; 25 ] лет



Рис. 2. Локализация опухоли молочной железы

По локализации первичного очага опухоли отмечается одинаковая частота, как в левой 103 (49,3%) так и в правой молочной железе 106 (50,7%).



Рис. 3. Локализация первичного очага опухоли МЖ

Пациенты были распределены по стадиям заболевания следующим образом: рак in situ у 9 (4,3%) пациентов, 1ая стадия у 80 (38,3) пациентов, 2ая стадия 96 (45,9%), 3 стадия 21 (10%), 4 стадия – 3 (1,4%).

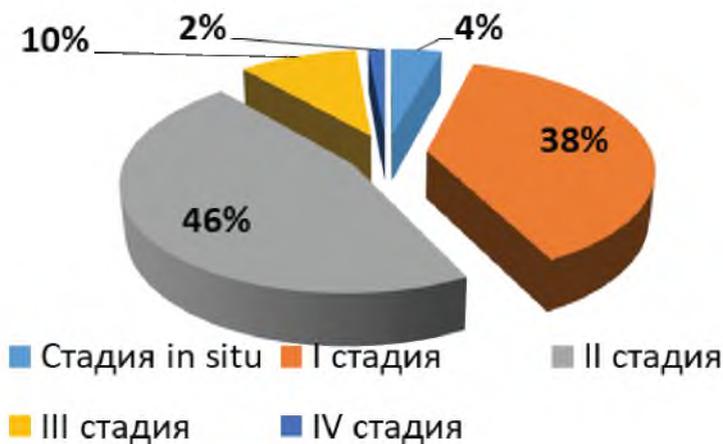


Рис. 4. Распределение исследуемой группы по стадиям заболевания

**Антропометрические показатели больных РМЖ**

<b>Параметры</b>	<b>Me[P25;P75]</b>
Окружность грудной клетки( ОГК) под молочной железой	92 [86; 102]
жс плеча сзади	22 [17; 28]
жс спины	26 [21; 34]
жс голени	15[10; 20]
жс верхнеподвздошная	21 [15,5; 27,5]
обхват плеча напряженная	33 [30; 36,25]
обхват голени	37,5[34,5; 40]
дист обхват плеча	29,5[27; 32]
дист обхват бедра	44[40; 47,5]

**Выводы.** Выявлено значимое различие между локализацией первичной опухоли и стадией заболевания. У пациентов I стадии заболевания значимо чаще встречается расположение опухоли верхнем наружном квадранте, значимо чаще во 2ой и 3ей стадии встречался мультицентричный рост, для 4 стадии не характерен мультицентричный рост ( $p < 0.05$ ). Не выявлено различий в локализации первичного очага в правой и левой молочной железе.

**Литература**

1. Зуков Р.А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.-Т. 17. № 2.-С. 64–67
2. Зюзюкина А.В., Ватрушкина М. О., Зуков Р. А. Циркулирующие опухолевые клетки: мониторинг течения рака молочной железы в реальном времени // Сибирское медицинское обозрение. 2021. № 2 (128). С. 94–96.
3. Зюзюкина А.В., Слепов Е. В., Винник Ю. С., Зуков Р. А. Молекулярно-биологическая характеристика опухолей и результаты лечения рака

молочной железы у мужчин // *Российский онкологический журнал*. 2021. Т. 26. № 1. С. 5–12

4. Слепов Е.В., Башмакова Е. Е., Панамарев Н. С., Франк Л. А., Зуков Р. А. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований // *Эффективная фармакотерапия*. 2021. Т. 17. № 2. С. 58–63

5. Pacholczak R., Klimek-Piotrowska W., Kuzmiersz P., et al Associations of anthropometric measures on breast cancer risk in pre- and postmenopausal women—a case-control study // *Journal of Physiological Anthropology*. 2016. № 1 (35)

6. Johnson K. S., Conant E. F., M. S. Soo et al. Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists, *J. Breast Imaging*, vol. 3, no. 1, pp. 12–24, Jan. 2021, doi: 10.1093/jbi/wbaa110.

7. His, M., Biessy, C., Torres-Mejía, G., et al. Anthropometry, body shape in early-life and risk of premenopausal breast cancer among Latin American women: results from the PRECAMA study // *Scientific Reports*. 2020. № 1 (10). С. 1–12

8. Liu Z. F., Chen C., Yao X. L., et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of different molecular types of breast cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, vol. 96, no. 22, pp. 1733–1737, Jun. 2016, doi: 10.3760/cma.j.isn.0376–2491.2016.22.004

9. Mokkapatil P.R., Gowda M., Deol S., et al. Breast Anthropometry — Results of a Prospective Study Among Indian Breast Cancer Patients // *Indian Journal of Surgical Oncology*. 2020. № 1 (11). С. 28–34.

10. Barberio A.M., Alareeki A., Viner B. et al Central body fatness is a stronger predictor of cancer risk than overall body size // *Nature Communications*. 2019. № 1 (10). С. 1–12

## **ИССЛЕДОВАНИЕ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ЖИЗНЬЮ ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер  
им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

Информация об онкологическом заболевании является разрушительной для личности человека и в связи с этим, в последнее время большое внимание уделяется изучению психоэмоционального состояния больных с онкологическими заболеваниями.

Вследствие этого, данное заболевание сопровождается чрезмерным эмоциональным напряжением, приводящим к различного рода психологическим и нервно-психическим расстройствам. Недооценка важности внутреннего мира, личностных особенностей, отношение к заболеванию и лечению не позволяют осуществить целостный подход к лечению болезни, а это, в свою очередь, не позволяет использовать личностные ресурсы в полном объеме.

Удовлетворенность жизнью отражает общее психологическое состояние человека, степень его психологического комфорта и социально-психологической адаптации. Особенности психологического состояния женщин с раком молочной железы обусловлены тем, что при наличии потенциально смертельного заболевания возникают проблемы косметического характера, что часто приводит к депрессивным реакциям, которые усугубляются осознанием опасности для жизни.

Исследование проводилось на основании клинических наблюдений 60 пациенток со злокачественными новообразованиями молочных желез, получавших комбинированное или комплексное лечение в Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере им. А. И. Крыжановского в 2018–2020 годах. Критерии включения в исследование: гистологически верифицированный диагноз рака молочной железы; I–III стадия заболевания по клас-

сификации TNM; возраст пациенток от 30 до 55 лет; достаточный уровень образования (не ниже среднего по специальности).

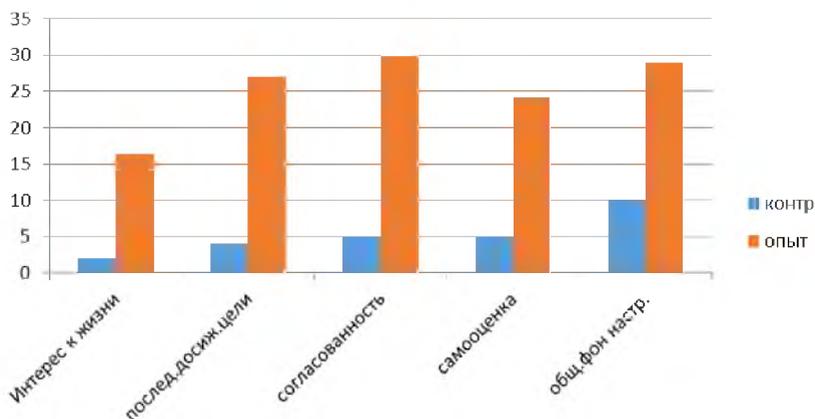
Все пациентки с раком молочной железы были разделены на две группы: контрольную (n=30) и экспериментальную (n=30). Разделение на группы происходило в произвольном порядке, в связи с тем, что до начала эксперимента не наблюдалось существенных различий между группами ни по одному из параметров. Для дифференцированной оценки особенностей образа жизни, потребностей, мотивов, установок и ценностных ориентаций использовалась методика «Индекс удовлетворенности жизнью (IDI), адаптация Н.В.». Панина.

Сравнимые группы были сопоставимы по основным критериям включения. Перед началом программы психокоррекции пациенты обеих групп испытывали снижение жизненной активности, испытывали негативные эмоции, что сопровождалось снижением фона настроения и отсутствием интереса к жизни.

Для психологической коррекции пациентов с раком молочной железы использовалась программа, основанная на принципе комплексного подхода, основной целью которой было укрепление веры в выздоровление, преодоление страха, тревоги, напряжения и актуализация новых смыслов жизни, включающая следующие методы: суггестивный, когнитивный, поведенческий, мышечный релаксация, арт-терапия.

Каждая сессия посвящена определенной теме, где женщины могли бы прояснить свои значимые чувства, раскрыть переживания и страхи, которые бывает трудно выразить словами, найти способы свободно высвободить накопившиеся эмоции. Участники открыто говорили о том, что их волнует, обсуждали насущные проблемы, которые не всегда можно озвучить своим родным и близким, а также узнавали новые способы взаимодействия с окружающим миром и с самими собой. В кругу людей, испытывающих это состояние, в атмосфере доверия и принятия женщины получили поддержку и возможность взглянуть на происходящие события совершенно по-другому. Продолжительность программы составляла 4 месяца.

После прохождения программы психокоррекции между группами наблюдаются значительные различия. В психологическом смысле полученные данные означают, что чем больше пациент склонен брать на себя ответственность, контролировать свою жизнь, свободно принимать решения и реализовывать их, быть го-



**Рис. Показатели программы**

товым действовать самостоятельно, проявлять уверенность и решительность в принятии решений в различных жизненных ситуациях, тем больше он удовлетворен ценой собственной жизни. Снижение индекса жизненной удовлетворенности, не способствующее повышению эффективности лечения, а скорее, отнимают психологические и физические ресурсы. На основании проведенного исследования можно прийти к заключению, что в работе с онкологическими пациентами необходимо учитывать их эмоциональный статус, отношение к жизни и особенности личности. Современный подход к лечению онкологических заболеваний включает в себя не только увеличение продолжительности жизни, но и улучшение качества жизни пациента, т. к. это главная цель психологической помощи в онкологии. По моим наблюдениям, удовлетворенность качеством жизни онкологического больного — это динамическое состояние, которое, изменяется во времени, поэтому и оцениваться оно должно на определенном протяжении, как меняющийся параметр, зависящий от вида и течения заболевания, процесса лечения и системы оказания медицинской помощи.

Программа психокоррекции может быть использована для психологической поддержки процесса лечения. Проведенное исследование позволяет оценить уровень реабилитационных возможностей личности в ситуации онкологического заболевания и опре-

делить основные направления психологического сопровождения для повышения психологической составляющей реабилитационного потенциала

Ключевые слова: индекс удовлетворенности жизнью, психологическая поддержка, злокачественные опухоли молочной железы, жизненный ресурс, качество жизни, онкология, психотерапия.

### *Литература*

1. Дьяченко В. Г., О А. С., Коваленко В. Л. Перспективы изучения качества жизни больных раком молочной железы // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2013 № 3.
2. Ионова Т. И. Значение исследования качества жизни в современном здравоохранении // *Качество и жизнь*. 2019 1(21). стр.3–8
3. Зуков Р. А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // *Эффективная фармакотерапия*. 2021.-Т. 17. № 2.-С. 64–67
4. Зююкина А. В., Слепов Е. В., Винник Ю. С., Зуков Р. А. Молекулярно-биологическая характеристика опухолей и результаты лечения рака молочной железы у мужчин // *Российский онкологический журнал*. 2021. Т. 26. № 1. С. 5–12
5. Карицкий А. П., Чулкова В. А., Пестерева Е. В., Семиглазова Т. Ю. Реабилитация онкологического больного как основа повышения качества его жизни. *Вопросы онкологии*. –2015. — No 2. — С. 180–184.
6. Липецкий, Н. Н. Психологические особенности отношения к жизни онкологических больных // *Молодой ученый*. — 2013. — № 7 (54). — С. 372–374.
7. Саймонтон К., Саймонтон С. *Психотерапия рака* — СПб: Питер, 2001. 288 с.
8. Jenkins P.L., May V.E., Hughes L. E. Psychological morbidity associated with local recurrence of breast cancer // *Int. J. Psychiatry. Med.* — 1991. -Vol. 21(2). P. 149–55.

## **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ПШВ СТАДИИ В КГБУЗ КККОД ИМ.А.И. КРЫЖАНОВСКОГО**

*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск*

Немелкоклеточный рак легкого в структуре онкологических заболеваний занимает одно из ведущих мест и составляет 11,6% в общей структуре онкологических заболеваний, и у мужчин составляет 20,4%. Согласно литературным данным 5-летняя выживаемость пациентов, не смотря на современные достижения в хирургическом лечении, химиолучевой терапии, остается на уровне 15–20% [1,2] Эффективность и прогноз лечения зависит от стадии, на которой было выявлено заболевание. При диагностике I стадии заболевания прогноз 5 — летней выживаемости может составить 70–80%, в случае установке диагноза на IV стадии заболевания — прогноз 5 летней выживаемости может составить 5–6% [2,3].

В лечении НМРЛ в зависимости от стадии, распространенности процесса могут быть использованы радикальный, паллиативный курс лучевой терапии, как самостоятельный (в случае противопоказаний к химиотерапии), так и в комплексе с химиотерапией, в комбинации с таргетной терапией. Критически важная роль отводится лучевой терапии на ранней стадии заболевания (I ст, при наличии противопоказаний к оперативному вмешательству) и при местнораспространенной стадии (IIIa, IIIb). Использованием лучевой терапии на данных стадиях позволяет улучшить прогноз выживаемость у пациентов с НМРЛ.

Пациенты с клинической стадией IIIa / IIIb, согласно клиническим рекомендациям, получают лучевую терапию, химиотерапию, а также иммунотерапию.

В условиях отделения радиотерапевтического отделения № 3 КККОД им. А. И. Крыжановского за период 2021 было пролечено 42 пациента. Всех пролеченных пациентов в отделении за указанный период можно разделить на 2 группы: пациенты, которым проведен радикальный курс одновременной химиолучевой терапии — 22 человека. Пациенты, которым проведен радикальный курс лучевой терапии по последовательному варианту — 20 пациентов.

Среди пациентов, которым проведен радикальный курс одновременной химиолучевой терапии выполнялась конформная лучевая терапия с использованием современных методик RapidArc, IMRT на линейном ускорителе Varian TrueBeam с системой визуального контроля (СВСТ). Схемы химиотерапии.: Паклитаксел 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, Карбоплатин АUC2 внутривенно капельно в 1, 8, 15 дни одновременно с лучевой терапией. Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в 1й день лучевой терапии, Карбоплатин АUC 5 цикл 21 день.

Пациентам с III а стадией, которым проведен радикальный курс ХЛТ, без признаков прогрессирования заболевания проводится поддерживающая иммунотерапия Дурвалумабом с целью улучшения выживаемости.

В качестве примера приводим клиническое наблюдение. Пациентка Б. 59 лет с дз: центральный, плоскоклеточный рак правого легкого с поражением главного бронха, инвазией в вену и артерию правого легкого. IIIа стадия, T4 N0 M0. Опухолевый стеноз промежуточного бронха. Состояние после биопсии от 14 09 2021 г. Гистология: умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак. При поступлении жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке, кашель с трудноотделяемой мокротой с прожилками крови. По данным МСКТ органов грудной клетки при поступлении: в корне правого легкого объемное образование с бугристыми контурами, размерами 48X54 мм, с распространением в средостение, область бифуркации, ампутирующая правый главный бронх и неравномерно суживающая и деформирующая правую легочную вену и артерию. Пациентке проведен радикальный курс одновременной химиолучевой терапии конформно IMRT на линейном ускорителе электронов «TrueBeam 4205», используя систему иммобилизации МаммаBoard на патологический очаг и пораженные лимфоузлы средостения дана суммарная очаговая доза 54 Гр, разовая очаговая доза 2 Гр. В 1,8, 15 дни дистанционной лучевой терапии проведена химиотерапия по схеме Паклитаксел 50 мг/м<sup>2</sup>+ Карбоплатин АUC

2 в/в капельно. На фоне проведенной терапии у пациентки наблюдается положительная динамика в виде регресса жалоб на одышку при минимальной физической нагрузке, купирование кашля, расширение режима физических нагрузок. По данным МСКТ органов грудной клетки в динамике наблюдается уменьшение размеров опухоли в корне правого легкого, размеры образования уменьшили до 34x45 мм (ранее 48x54 мм). По решению врачебной комиссии при выписке пациентке была назначена поддерживающая иммунотерапия препаратом Дурвалумаб.

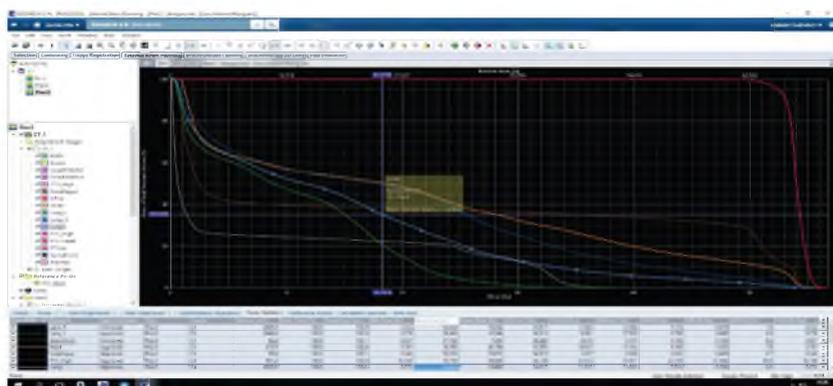


Рис. 1. Гистограмма «доза – объем»

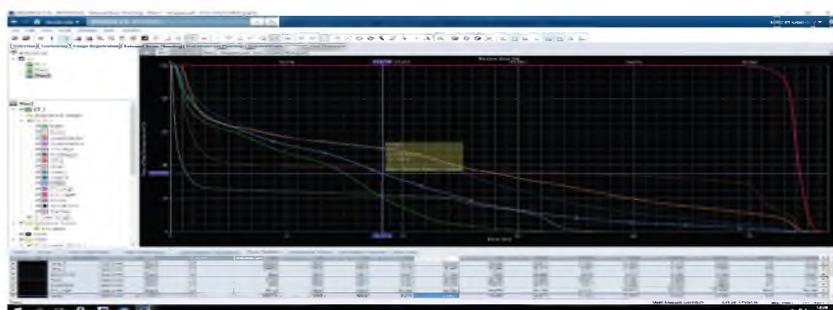


Рис. 2. Распределение дозы на критические органы

Распределение дозовой нагрузки на легкие: MLD –14.406 Гр, V20–25 Гр., V10–33 Гр.

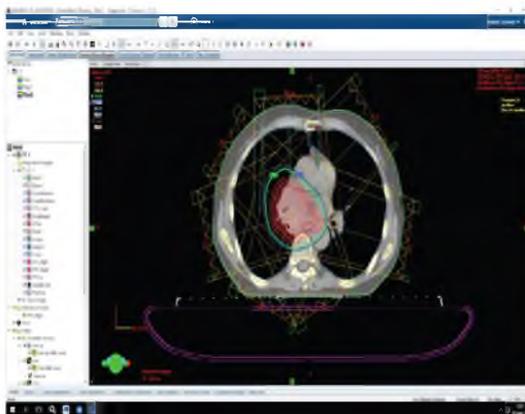


Рис. 3. Контур для планирования лучевой терапии

**Заключение:** Лучевая терапия с одновременной химиотерапией среди пациентов с местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого, не подлежащих оперативному лечению, является методом выбора. Использование поддерживающей иммунотерапии Дурвалумабом улучшает прогноз и общую выживаемость. Не менее важным является ранняя диагностика заболевания, что также способствует улучшению прогноза.

### *Литература*

1. Арсеньев А. И., Канаев С. В., Новиков С. Н., Барчук А. А., Антипов Ф. Е. Современные тенденции использования лучевой терапии в лечении местнораспространенных (IIIА / N2 стадия) и ранних форм (I–II стадия) немелкоклеточного рака легкого, или роль лучевой терапии в лечении немелкоклеточного рака легкого на современном этапе // Злокачественные опухоли. – 2017 – Т. 7 – № 3, спецвыпуск 1 – С. 26–34.
2. Зуков Р. А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Клименок М. П., Слепов Е. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.-Т. 17. № 2.-С. 64–67

3. Зуков Р. А., Модестов А. А., Сафонцев И. П., Слепов Е. В., Наркевич А. Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2017. Т. 25. № 6. С. 332–335
4. Козина Ю. В., Зуков Р. А., Слепов Е. В., Козина Е. В. Роль радиопротекторов и иммунотропов в профилактике лучевых реакций и осложнений // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 50–57
5. Лапешин П. В., Савченко А. А., Дыхно Ю. А., Денисов И. Н., Московских М. Н., Слепов Е. В. Состояние активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови и в клетках здоровой и опухолевой ткани легкого у больных немелкоклеточным раком легкого // Сибирский онкологический журнал. 2005. № 3. С. 48–53
6. Сафонцев И. П., Зуков Р. А., Модестов А. А., Дыхно Ю. А., Наркевич А. Н., Тонконогов А. С. Анализ заболеваемости раком легкого в Красноярском крае // Российский онкологический журнал. 2015. Т. 20. № 6. С. 38–42
7. Сафонцев И. П., Зуков Р. А., Модестов А. А., Слепов Е. В., Сон И. М., Ларичева И. В. Роль скрининга в управлении эпидемиологией рака легкого в Красноярском крае // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. № 3. С. 385–393
8. Юкальчук Д. Ю., Пономаренко Д. М., Дворниченко В. В., Новопашин А. М. Опыт применения дурвалумаба при III нерезектабельной стадии немелкоклеточного рака легкого в Иркутской области // Медицинский алфавит № 28 / 2019, том № 3 Диагностика и онкотерапия.
9. Zhao Jing, Rongjin Zhou and Ni Zhang. Achievement of long-term local control after radiation and anti-PD-1 immunotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. // Ther. Adv. Chronic Dis 2021, Vol. 12: 1–8