

АКАДЕМИЧЕСКИЙ

журнал Западной Сибири

3

Том 17
2021

ISSN 2307-4701



9 772307 470008

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
В.В. Вшивков

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
М.С. Уманский

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
С.И. Грачев (Тюмень)
И.И. Краснов (Тюмень)
Т.Л. Краснова (Тюмень)
А.В. Меринов (Рязань)
В.Н. Ощепков (Севастополь)
Л.Н. Руднева (Тюмень)
Н.В. Солдаткина (Ростов-на-Дону)
В.А. Урываев (Ярославль)
Н.М. Фёдоров (Тюмень)

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор) г. Москва

Св-во: ПИ № ФС 77-55782
от 28 октября 2013 г.

ISSN 2307-4701

Учредитель и издатель:
ООО «М-центр»
г. Тюмень, ул. Шиллера, 34-1-10

Адрес редакции:

625027, г. Тюмень,
ул. Минская, 67, корп. 1, офис 101
Телефон: (3452) 73-27-45

E-mail: note72@yandex.ru

Адрес для переписки:
625041, г. Тюмень, а/я 4600

Журнал включен в:
1) Российский индекс
научного цитирования
(РИНЦ)
2) EBSCO

Интернет-ресурсы:

<https://ajws.ru/>
www.elibrary.ru
<https://readera.ru/ajws>

При перепечатке материалов ссылка
на "Академический журнал
Западной Сибири" обязательна

Редакция не несет ответственности за
содержание рекламных материалов

Редакция не всегда разделяет мнение
авторов опубликованных работ

Макет, верстка, подготовка к печати:
ООО «М-центр»

Дата выхода: 09.12.2021 г.

Заказ № 288 Тираж 1000 экз

Цена свободная

Отпечатан с готового набора
в издательстве «Вектор Бук»

Адрес издательства:
625004, г. Тюмень, ул. Володарского,
д. 45, тел.: (3452) 46-90-03

16+

Департамент здравоохранения Тюменской области
ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город»
Тюменский государственный медицинский университет

МАТЕРИАЛЫ научно-практической конференции «День онколога»

10 декабря 2021 г., г. Тюмень

Содержание

- В.И. Павлова, Т.А. Гайсин, Е.А. Гайсина,
Е.Б. Подгальняя, Е.М. Сусоева, Л.А. Фефилова*
Анализ основных показателей, характеризующих
оказание онкологической помощи населению
Тюменской области (без автономных округов)
в 2020 году 3
- Н.М. Федоров, П.Б. Зотов, В.И. Павлова,
О.Н. Царев, Е.Б. Подгальняя, Ю.С. Зотин,
Д.Д. Нохрин, Д.Х. Шабанов, М.М. Абалканова*
К вопросу о вторичной профилактике
злокачественных опухолей молочной железы
в Тюменской области (2016-2020 гг.) 7
- Н.М. Федоров, Ю.Е. Кысыкова*
Эпидемиология рака легкого у лиц женского
пола в Российской Федерации и Тюменской
области 11
- Н.М. Фёдоров, Д.С. Маркина, Ю.С. Зотин,
А.А. Прищепов, И.А. Маркин*
Заболееваемость колоректальным раком
в Тюменской области в 2017-2020 гг. 13
- А.М. Агатаева, Н.М. Федоров, Е.Б. Подгальняя*
Эпидемиология меланомы кожи на юге
Тюменской области в 2019-2020 гг. 15
- Р.Р. Абайдулина, Н.М. Федоров, А.А. Ковальчук*
Эпидемиология рака яичников в Тюменской
области и в России в период с 2009 по 2019 гг... 18

<i>Н.М. Фёдоров, А.Г. Рыбка, П.Б. Зотов</i> Оценка состава экзогенной микробиоты гепатобилиарной системы в популяциях организмов с хронической экопатологией – трематодозом <i>opisthorchis felinus</i> и её роль в процессе холангио- канцерогенеза 20	<i>Д.С. Маркина, А.А. Налетов, Ю.В. Забоева, И.И. Бутков, М.Ю. Книга, В.С. Перышкина, А.Е. Косарева, Е.М. Чурловская</i> Ингибиторы CDK4/6 в клинической онкологии 47
<i>В.В. Бенберин, Н.А. Шаназаров, А.А.Амиркулова, Г.Б.Айдарбекова</i> Гепатоцеллюлярная карцинома как исход течения неалкогольного стеатогепатита 23	<i>Л.А. Бахова, О.В. Некрасова, В.В. Шкуратова, С.М.Кривошеков, О.А. Федчук, Е.А. Шмальц</i> Опыт применения пембролизумаба в реальной клинической практике у больного распространенным раком легкого 52
<i>М.С. Шведский, Л.А. Бахова</i> Синтетические биомаркеры в современной онкологии 29	<i>А.А. Зенкевич, А.И. Вельчева, Т.В. Косенкова</i> Преимущества пембролизумаба в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи 54
<i>М.А. Слемнева, А.В. Ратобольских</i> Гинекомастия в подростковом возрасте 31	<i>В.В. Гонтарь, Е.А. Шмальц, Т.В. Косенкова, С.А. Ральченко</i> Прогноз выживаемости при меланоме различной стадии 58
<i>С.А. Шевченко, Н.И. Рожкова, Н.М. Федоров</i> Многоликость проявления жирового некроза в молочной железе 34	<i>Н.А.Шаназаров, Р.И. Рахимжанова, Р.Р. Ахметзакиров, Д.Е.Туржанова</i> Место фотодинамической терапии в лечении гнойных ран 60
<i>Б.А. Бердичевский, В.Б. Бердичевский</i> Урология как субспециальность онкологии 40	<i>П.А. Устюжанин, Т.В. Куцева</i> Возможности практического применения метабологафа для оценки и коррекции нутритивного статуса пациентов с онкологическими заболеваниями .. 67
<i>Р.М. Урузбаев, Е.Н. Иванова, А.В. Симонов</i> Телемедицинское консультирование в патологоанатомической службе г. Тюмени 42	<i>А.Д. Русакова, А.В. Ратобольских, Е.А. Шмальц, Е.В. Безносос</i> Вопросы иммунотерапии в лечении рака легкого 71
<i>К.В. Щепкин, А.Г. Табанакова, А.В. Шевченко, А.А. Грачёв</i> Опыт применения тонкоигольной пункции под контролем эндоскопической ультрасонографии в диагностике образований поджелудочной железы 46	Информация для авторов 75



Полный текст «Академического журнала Западной Сибири» можно найти в базах данных компании EBSCO Publishing на платформе EBSCOhost. EBSCO Publishing является ведущим мировым агрегатором научных и популярных изданий, а также электронных и аудио книг. «Academic Journal of West Siberia» has entered into an electronic licensing relationship with EBSCO Publishing, the world's leading aggregator of full text journals, magazines and eBooks. The full text of JOURNAL can be found in the EBSCOhost™ databases. Please find attached logo files for EBSCO Publishing and EBSCOhost™, which you are welcome to use in connection with this announcement.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ.
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

**АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ,
ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ОКАЗАНИЕ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ
НАСЕЛЕНИЮ ТЮМЕНСКОЙ
ОБЛАСТИ (БЕЗ АВТОНОМНЫХ
ОКРУГОВ) В 2020 ГОДУ**

*В.И. Павлова, Т.А. Гайсин,
Е.А. Гайсина, Е.Б. Подгальняя,
Е.М. Сусова, Л.А. Фефилова*

МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень

E-mail: led072@mail.ru

На основе данных областного популяционного ракового регистра проведен анализ основных показателей, характеризующих состояние онкологической помощи по югу Тюменской области (без автономных округов) в 2020 году. В анализируемый период было впервые зарегистрировано 5858 случаев злокачественных новообразований, в том числе 2856 (48,8%) у мужчин и 3002 (у женщин 51,2%). Относительный «грубый» показатель заболеваемости составил 381,03 на 100000 населения; у женщин – 372,39, у мужчин – 390,55. У мужчин преобладали опухоли трахеи, бронхов и легкого – 18,1%, предстательной железы – 15,9% и кожи – 7,3%; у женщин – опухоли молочной железы – 19,8%, кожи – 12,6% и тела матки – 7,3%. Доля злокачественных новообразований, выявленных в I и II стадии, снизилась на 9,7% и составила 53,0%. Показатель запущенности (IV стадия и III стадия ЗО визуальных локализаций) – 26,7%, темп прироста – 12,13. Одногодичная летальность – 16,7%, темп снижения показателя в сравнении с 2019 г. – 3,6%. В заключении авторы делают вывод, что в связи с осложнением эпидемиологической ситуации в целях предупреждения COVID-19 в медицинских организациях были временно приостановлены профилактические скрининговые онкологические исследования, что привело к снижению количества выявленных злокачественных новообразований, в том числе и на ранних стадиях. Полученные данные позволяют определить приоритетные направления развития онкологической службы региона.

Ключевые слова: рак, злокачественные новообразования, заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований, одногодичная летальность, пятилетняя выживаемость

Заболеваемость злокачественными новообразованиями во всем мире ежегодно растет. Этому способствует как старение населения, так и проводимые мероприятия, которые направлены на активное выявление новообразований различных локализаций. Злокачественные опухоли (ЗО) служат одной из основных причин преждевременной смертности населения, как в общемировой популяции, так и среди населения Российской Федерации (РФ) [1, 2] и Тюменской области (ТО) [3, 4].

Основными направлениями деятельности специализированной онкологической службы ТО в 2020 году остаются профилактика и раннее выявление онкологических заболеваний, а также совершенствование методов оказания квалифицированной медицинской помощи пациентам.

Цель исследования: провести анализ медико-демографических показателей, характеризующих качество оказания специализированной онкологической помощи населению Тюменской области (без автономных округов) в 2020 году.

Материалы и методы: количественные и качественные медико-демографические показатели канцер-регистра ГАУЗ ТО «МК МЦ «Медицинский город» (г. Тюмень) и данные федеральной статистики [1, 2].

Результаты:

В 2020 году основным направлением деятельности специализированной службы области оставались улучшение профилактики онкологических заболеваний и совершенствование методов оказания квалифицированной медицинской помощи пациентам.

По данным областного популяционного канцер-регистра ГАУЗ ТО «МК МЦ «Медицинский город» в 2020 году на территории Тюменской области (без автономных округов) зарегистрировано 5858 случаев злокачественных новообразований (ЗНО), в том числе 2856 у мужчин и 3002 у женщин.

Показатель заболеваемости злокачественными опухолями (ЗО) по Тюменской области (без автономных округов) в 2020 г. составил 381,03 на 100000 населения, что на 15% ниже уровня 2019 г. (по РФ в 2019 г. – 451,2 на 100000 населения).

Заболеваемость ЗНО среди женского населения равнялась 372,39 на 100000 соответствующего населения (по РФ 2019 г. – 443,58), что на 26,5% ниже уровня 2019 г. Среди мужского населения данный показатель составил 390,55 (по РФ 2019 г. – 427,98), что ниже показателя 2019 г. на 13,7%.

По Югу области наиболее высокие уровни онкологической заболеваемости в 2020 году отмечались в Сладковском – 551,77 на 100 тыс. населения, Нижнетавдинском – 470,65 на 100 тыс. населения и Омутинском районах – 469,92 на 100 тыс. населения.

Наиболее низкая заболеваемость злокачественными новообразованиями зарегистрирована в Вагайском – 293,6 на 100 тыс. населения, Сорокинском – 308,41 на 100 тыс. населения и Армизонском – 318,05 на 100 тыс. населения районах.

В отчетном году в структуре злокачественных заболеваний (оба пола):

I место занимали ЗНО трахеи, бронхов, легкого (11%), II место – ЗНО кожи (10%) и молочной железы (10%), III место – ЗНО предстательной железы (8%).

В структуре онкологической заболеваемости мужчин преобладали злокачественные опухоли (ЗО) трахеи, бронхов и легкого – 18,1%, предстательной железы – 15,9%, и кожи – 7,3%. Наиболее частыми ЗНО у женщин были опухоли молочной железы – 19,8%, кожи – 12,6% и тела матки – 7,3%.

К концу отчетного года на учете в онкологических учреждениях юга области состояли под наблюдением 40010 человек (1,9% населения Юга области).

Удельный вес морфологически подтвержденных диагнозов злокачественных новообразований в 2020 году составил 92,52%, что ниже аналогично показателя в 2019 году на 0,4 % (РФ в 2019 г. – 94,3%). Высокий процент морфологической вери-

фикации злокачественных опухолей достигнут в Бердюжском (97,3%), Ишимском (97,2%) и Тюменском (95,25%) районах, а наиболее низкий отмечен в Вагайском (83,64%), Сладковском (88,3%) и Армизонском (80,0%) районах.

Одним из основных факторов, определяющих прогноз злокачественных опухолей, является степень распространенности опухолевого процесса. Всего в 2020 году в ТО было выявлено 199 случаев преинвазивного рака (рак *in situ*), в 2019 г. – 236 случаев. Выявляемость ЗО шейки матки в стадии «*in situ*» в Тюменской области в отчетном году составила 82,4 на 100 впервые выявленных случаев данной патологии (в 2019 г. – 89,5, в РФ в 2018 г. – 28,4).

Количество злокачественных новообразований, выявленных в I и II стадии, снизилось на 9,7% и составило 53,0% (РФ в 2019 г. – 57,4%).

Доля злокачественных опухолей, диагностированных в IV стадии в 2020 г., по сравнению с 2019 годом, увеличилось на 11,0% и составила 22,04% (РФ 2019 г. – 19,8%).

Удельный вес больных с ЗНО, выявленных в IV стадии, остается высоким при раке печени (77,66%) и поджелудочной железы (61,39%).

Показатель запущенности (IV стадия и III стадия ЗО визуальных локализаций) по Югу области в 2020 г. составил 26,17%, что на 12,13% выше аналогичного показателя в 2019 году (23,34%).

Низкий показатель запущенности злокачественных новообразований по Югу области в отчетном году отмечен в Викуловском районе (22,0%), г. Тюмени (23,72%), г. Ишиме (23,92%); высокий – в Вагайском (49,09%), Аромашевском (35,71%), Исетском (35,23%) районах.

В 2020 году отмечалось увеличение запущенности злокачественных опухолей следующих локализаций:

- гортани – 31,5% (2019 г. – 29,23%);
- трахеи, бронхов и легкого – 39,89% (2019 г. – 34,76%);
- предстательной железы – 20,32% (в 2019 г. – 16,67%);

- меланомы кожи – 14,3% (2019 г. – 5,76%);
- молочной железы – 26,18% (в 2019 г. – 22,42%);
- шейки матки – 40,61% (2019 г. – 27,26%);
- яичников – 27,5% (2019 г. – 25,81%);
- печени – 68,04% (2019 г. – 48,82%);
- др. новообразования кожи 3,42% (2019 г. – 1,43%).

Снижение доли запущенных случаев зарегистрировано при злокачественных новообразованиях:

- полости рта и глотки – 64,03% (в 2019 г. – 66,21%);
- пищевода – 30,0% (в 2019 г. – 33,3%);
- щитовидной железы – 32,33% (2019 г. – 34,57%).

В связи с осложнением эпидемиологической ситуации в целях предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №198-н от 19.03.2020 г. «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижения рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19», в медицинских организациях были временно приостановлены профилактические скрининговые онкологические исследования, что привело к снижению количества выявленных злокачественных новообразований, в том числе и на ранних стадиях.

В 2020 году доля выявленных активно ЗНО составила 20,6% (Тюменская область в 2019 г. – 33,6%, Российская Федерация в 2019 г. – 27,5%) от общего числа впервые диагностированных онкологических заболеваний.

Высокий показатель ЗО, выявленных активно, при всех видах профилактических осмотров, отмечен в Голышмановском районе – 48,84%, Исетском – 43,9% и Омутинском районе – 37,5%.

В 2020 г. годовая летальность населения ТО от злокачественных опухолей составила 16,7%, темп снижения показателя в сравнении с 2019 г. – 3,6%. В Российской

Федерации в 2019 г. аналогичный показатель равнялся 21,7%.

За отчетный период отношение одногодичной летальности 2020 года к запущенности (IV ст.) предыдущего года по югу Тюменской области составил 0,9 (РФ 2019 г. – 1,1); при некоторых локализациях ЗО данное соотношение превышало 1,0, что может свидетельствовать о частоте клинических ошибок при оценке распространенности опухолевого процесса, а так же недостатках учета.

По югу области самый высокий уровень одногодичной летальности зарегистрирован в Упоровском (23,66%), Ярковетском (22,22%) и Сладковском (22,45%) районах.

Самый низкий показатель одногодичной летальности отмечен в Ялуторовском (11,62%), Уватском (12,5%), Абатском (13,33%) и Ишимском (13,33%) районах.

Показатель распространенности злокачественных новообразований в 2020 году равнялся 2602,42 на 100 тыс. населения (по Российской Федерации в 2019 г. – 2675,4 на 100 тыс. населения).

В 2020 году впервые выявлено 709 первично-множественных опухолей что составляет 12% от всех впервые диагностированных ЗНО (РФ 2019 год – 9,3%). Из числа всех первично-множественных опухолей 23,7% (168 случаев) выявлены у больных, взятых на учет в отчетном году (синхронные опухоли), (РФ 2019 г. – 25,6%).

Доля больных, состоявших на учете 5 лет и более с момента установления диагноза злокачественной опухоли от числа состоявших на учете на конец 2020 года равнялась 53,4% (РФ 2019 г. – 55,3%).

Удельный вес больных, состоящих на учете 5 лет и более с момента установления диагноза злокачественного новообразования, от числа состоявших на учете на конец отчетного года 5 лет назад (за исключением кожи кроме меланомы) составил в 2020 году 66,24% (РФ 2019 г. – 69,9%).

В течение последних лет в структуре общей смертности по югу Тюменской области злокачественные новообразования занимают второе ранговое место, как в целом, так и среди трудоспособного населения,

уступая лишь смертности от болезней системы кровообращения.

По предварительным данным, показатель смертности от злокачественных опухолей по югу Тюменской области в 2020 г. составил 147,5 на 100 тыс. населения, что выше аналогичных данных за 2020 г. на 4,4%. В Российской Федерации смертность от ЗО за 2019 год равнялась 200,59 на 100 тыс. населения.

В 2020 году, в сравнении с 2019 г., отмечается прирост показателя смертности при злокачественных лимфомах – 90% (3,3 и 6,3 на 100 тыс. населения), лейкомиах – 34,2% (4,1 и 5,5 на 100 тыс. населения), раке шейки матки – 32,5% (4,0 и 5,3 на 100 тыс. населения), ЗНО пищевода – 16% (3,1 и 3,6 на 100 тыс. населения) и раке полости рта и глотки – 10,3% (3,9 и 4,3 на 100 тыс. населения).

Снижение уровня смертности в 2020 году зарегистрировано при меланоме кожи (темп снижения показателя – 55%), раке молочной железы (темп снижения показателя – 11,2%), саркомах костей и соединительных мягких тканей (темп снижения показателя – 25%), ЗНО тела матки (темп снижения показателя – 19,6%).

В разрезе муниципальных образований Тюменской области (без АО) в 2020 году остается высокий уровень смертности от злокачественных новообразований в Армизонском – 252,2 на 100 тыс. населения, Сладковском – 250,8 на 100 тыс. населения и Упоровском районах – 241,4 на 100 тыс. населения.

Низкие показатели смертности от злокачественных опухолей в 2020 году отмечены в Ялуторовском районе (99,5), Абатском (102,8) и Уватском (103,4 на 100 тыс. населения) районах.

В структуре смертности населения юга Тюменской области от злокачественных новообразований наибольший удельный вес составляли злокачественные новообразования следующих локализаций: трахеи, бронхов и легких – 16,0%, желудка – 10%, ободочной кишки – 9%, молочной железы – 6%, а также прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса – 6%.

Выводы:

В 2020 году по югу Тюменской области отмечается рост смертности от злокачественных новообразований на фоне снижения заболеваемости. В связи с осложнением эпидемиологической ситуации в целях предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в медицинских организациях были временно приостановлены профилактические скрининговые онкологические исследования, что привело к снижению количества выявленных злокачественных новообразований, в том числе на ранних стадиях, а также злокачественных новообразований, выявленных активно при проведении профилактических осмотров.

В связи со снижением заболеваемости злокачественными новообразованиями, зарегистрирован незначительный прирост контингента больных, состоящих на учете с ЗО, что, в свою очередь, способствовало увеличению доли пациентов, состоящих на учете 5 лет и более до 53,4% (51,7% в 2019 г.).

Литература:

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)» М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. ISBN 978-5-85502-243-8
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. ISBN 978-5-85502-237-7
3. Неверова Е.Н., Павлова В.И., Иванова Н.В., Гайсин Т.А., Гайсина Е.А., Логвиненко А.В., Наумов М.М., Зотов П.Б., Федоров Н.М., Подгальная Е.Б., Зотин Ю.С. О состоянии онкологической помощи в Тюменской области за 2018 год: информационный бюллетень. Тюмень, 2020. 52 с.
4. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований в Тюменской области в 2008-2018 гг.. Коллективная монография / Под редакцией Н.М. Фёдорова, П.Б. Зотова. Тюмень: Вектор Бук, 2021. 163 с.

К ВОПРОСУ О ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ (2016-2020 гг.)

Н.М. Федоров, П.Б. Зотов, В.И. Павлова, О.Н. Царев, Е.Б. Подгальная, Ю.С. Зотин, Д.Д. Нохрин, Д.Х. Шабанов, М.М. Абалканова

Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень
МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень

В статье изучены и представлены результаты работы маммологических центров и ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город» за период с 2016 по 2020 гг. Проанализированы результаты маммографического скрининга рака молочной железы в Тюменской области за последние 5 лет. Показана важность организации оптимальной маршрутизации пациенток с подозрением на онкопатологию молочной железы.

Ключевые слова: злокачественные новообразования молочной железы, вторичная профилактика, маммографический скрининг, маммологические центры

Рак молочной железы (РМЖ) – одна из самых важных проблем современной медицины, серьёзная угроза здоровью женщин. Результаты эпидемиологических исследований, проводимых в разных странах, свидетельствуют о том, что РМЖ является одной из наиболее частых форм рака в общей популяции, а также самым частым злокачественным новообразованием (ЗНО) у женщин. В Российской Федерации (РФ) и в Тюменской области (ТО) в последние годы злокачественные новообразования молочной железы (МЖ) прочно занимают первое место в структуре онкологической патологии среди женского населения [1, 2].

Грубый показатель заболеваемости злокачественными образованиями молочной железы в Тюменской области за период с 2016 по 2020 гг. снизился с 82,42 до 73,68 на 100 тыс. населения. Одновременно с уменьшением заболеваемости смертность от

ЗО МЖ за последние 5 лет в ТО также снизилась на 3,4% и составила 15,1 на 100 тыс. населения [3, 4, 5].

Удельный вес больных злокачественными новообразованиями молочной железы, выявленных при проведении профилактических осмотров, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом данной опухоли, в Тюменской области с 2016-2020 гг. снизился с 46,88 до 42,88% (в РФ – повысился с 38,7 до 40,5%). Доля пациенток с первой и второй стадиями РМЖ в ТО в течение анализируемого периода увеличилось с 70,5 до 73,81% (в РФ – с 69,7 до 71,6%), с третьей и четвертой – снизилась с 29,2 до 26,19% (в РФ – с 29,6 до 27,7% соответственно). Одногодичная летальность при данной патологии в Тюменской области уменьшилась с 3,5 до 2,3%, в РФ – с 6,4 до 5,2%.

Эффективные пути первичной профилактики РМЖ отсутствуют. В связи с этим, в настоящее время всё большее внимание онкологов уделяется вопросам вторичной профилактики ЗО молочной железы [3, 5, 6]. Из числа предраковых заболеваний молочной железы самыми частыми являются мастопатии. Они встречаются у 30-60% женщин репродуктивного возраста. Мастопатия рассматривается как факультативное предраковое состояние. При пролиферативных её формах частота возникновения рака молочной железы в 3-5 раз выше, чем в популяции, а при пролиферативных формах с атипией эпителия этот риск возрастает в 25-30 раз. Различные по степени морфологических изменений варианты мастопатий составляют: без пролиферации эпителия – 70%, с пролиферацией – 21% и дисплазия с атипией – 5%.

По мнению специалистов, пролиферация атипия эпителия молочных желез чаще отмечаются при локальных патологических изменениях в органе. В связи с этим узловые формы мастопатии считаются более опасными в отношении малигнизации, чем диффузные. Так же опасными в отношении малигнизации являются такие доброкачественные опухоли, как фиброаденомы и внутрипротоковые папилломы [7].

В то же время, интенсивное изучение различных методов лечения рака молочной железы показало, что даже оптимальное сочетание методов терапии и их максимальная индивидуализация обеспечивают увеличение 5-летней выживаемости лишь на 15–20%. Отдалённые результаты лечения определяются степенью распространения опухоли к моменту начала лечения. Таким образом, единственно реальным путём снижения смертности от злокачественных новообразований молочной железы является скрининг – проведение мероприятий по ранней диагностике РМЖ, а также выявление и лечение предопухолевых заболеваний. Иными словами, реальными путями снижения смертности от рака молочной железы являются ранняя диагностика и вторичная профилактика опухоли, предрасполагающая выявление и диспансерное наблюдение за пациентами с предопухолевыми процессами [1, 2, 4, 8].

В связи с этим, повышается значимость создания оптимальных путей маршрутизации пациенток с выявленными при скрининге патологическими процессами в молочной железе. Это может быть выполнено только при четком взаимодействии между собой медицинских работников первичного звена (ФАПы, кабинеты раннего выявления заболеваний, центры здоровья, женские консультации), врачей рентгенологов и ультразвуковых диагностов, а также онкологов.

Цель исследования: изучить результаты программы вторичной профилак-

тики рака молочной железы в Тюменской области за период с 2016 по 2020 гг.

Материал и методы:

В Тюменской области для решения задачи вторичной профилактики рака молочной железы в 2008 году разработана программа маммографического скрининга данной патологии. Также, для решения данной проблемы в г. Тюмени открыто 3 маммологических центра (центры женского здоровья) ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город».

Целью работы центров женского здоровья ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» является оказание доступной, квалифицированной помощи женщинам с предопухолевыми заболеваниями молочных желез и диспансеризация этой группы пациентов.

В основу исследования легли данные маммографического скрининга женского населения Тюменской области в возрасте старше 40 лет в период с 2016 по 2020 гг. За указанный период времени маммография проведена 546117 пациенткам. Исследование проводилось на аналоговых и цифровых рентгеновских аппаратах в двух проекциях (косой и краниокаудальной). При выявлении подозрительных на онкопатологию образований, пациентки проходили дообследование в центрах женского здоровья и поликлинике ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинского города». По показаниям им выполнялись повторные маммографии, ультразвуковые исследования и биопсии с целью морфологической верификации диагноза.

Таблица 1

Результаты маммографического скрининга в Тюменской области с 2016 по 2020 гг.

Год	Количество выполненных маммографий	Общее кол-во выявленных ЗО молочной железы	Количество выявленных ЗО молочной железы при маммографическом скрининге		
		n	n	% от ММГ	% от общего числа выявленных ЗО МЖ
2016	146122	632	190	0,13	29,9
2017	102712	678	199	0,19	29,35
2018	111933	668	215	0,19	32,2
2019	118402	746	272	0,22	36,5
2020	66948	594	156	0,23	26,3
Всего:	546117	3318	1032	0,18	31,1

Нами так же проанализированы показатели работы маммологических центров и маммологического отделения медицинского города в течение 2016-2020 гг. За этот период специалистами центров обследовано 189040 пациенток. Наибольшее количество посещений (88%) приходилось на жительниц г. Тюмени.

Результаты исследований основаны на данных канцер-регистра ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город». Реализация скрининговой программы по ранней диагностике РМЖ позволила повысить охват маммографическим скринингом женского населения юга Тюменской области (табл. 1).

Количество пациенток с выявленными предраковыми заболеваниями молочной железы в этот период составляло от 2117 до 2400. Использование данной методики позволило в течение последних лет увеличить количество активно выявленных случаев рака молочной железы. Вместе с тем, в 2020 году данный показатель снизился до 42,88%, что обусловлено осложнением эпидемиологической ситуации в стране и регионе. Поэтому в целях предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в медицинских организациях ТО были временно приостановлены профилактические скрининговые онкологические исследования. Всего за анализируемый период диагностировано при маммографическом скрининге 1032 (31,1%) случаев РМЖ из 3318 выявленных больных злокачественными опухолями молочной железы.

Следует отметить, что доля диагностированных ранних стадий РМЖ (I-II стадий) при маммографическом скрининге за период с 2016-2020 гг., по данным ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», увеличилась с 77 до 80%, аналогичный показатель запущенных форм опухоли (III-IV стадий) – снизился с 23 до 19,7%.

Анализ работы центров женского здоровья ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» с 2016 по 2020 гг. показал, что наиболее частой причиной обращений пациенток (45%), послужили результаты профилактических осмотров женского населения, в том числе и маммографического скрининга. Около 23% посещений составили женщины, обратившиеся самостоятельно на приём в различные ЛПУ общей лечебной сети, и порядка 32% – пациентки диспансерной группы.

В таблице 2 представлена характеристика 2837 больных, направленных из центров женского здоровья в ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» в течение анализируемого периода для уточнения диагноза и решения вопроса о лечении.

Как следует из таблицы 2 – 977 (34,4%) пациентки направлены в поликлиническое отделение ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» с подозрением на рак молочной железы, 1363 (48%) – с диагнозом доброкачественных новообразований, 399 (14,2%) – узловой мастопатии и 98 (3,4%) – внутрипротоковой папилломы.

Таблица 2

Характеристика больных с патологией молочной железы направленных на хирургическое лечение

Диагноз	2016		2017		2018		2019		2020		Всего:	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Рак молочной железы	181	27,5	233	35,7	200	35,7	207	33,4	156	45,0	977	34,4
Доброкачественные образования	340	51,6	309	47,3	270	48,1	300	48,4	144	41,7	1363	48,0
Узловая мастопатия (подозрение на рак)	103	15,6	93	14,2	80	14,2	89	14,4	34	9,8	399	14,2
Внутрипротоковая папиллома	34	5,3	18	2,8	11	2	23	3,8	12	3,5	98	3,4
Итого:	658	100	653	100	561	100	619	100	346	100	2837	100,0

Как следует из таблицы 2 – 977 (34,4%) пациентки направлены в поликлиническое отделение ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» с подозрением на рак молочной железы, 1363 (48%) – с диагнозом доброкачественных новообразований, 399 (14,2%) – узловой мастопатии и 98 (3,4%) – внутрипротоковой папилломы.

Из числа направленных в МКМЦ «Медицинский город» 1979 пациенток диагноз рак молочной железы установлен в 558 (28%) случаях. Оперативные вмешательства в объеме секторальной резекции или эксцизии образований молочной железы выполнены у 1423 (88,4%) из 1421 пациенток с предраковыми заболеваниями органа.

Полагаем, что для качественной реализации поставленных приказом МЗ РФ № 572н задач, необходима организация маммологических кабинетов в составе женских консультаций с адекватным оснащением высокотехнологическим оборудованием для диагностики онкопатологии молочных желез. Также, крайне важна подготовка врачей акушеров-гинекологов по вопросам маммологии путём проведения циклов усовершенствования на базе кафедр онкологии и акушерства-гинекологии ВУЗов.

Заключение:

Принятые в Тюменской области меры по вторичной профилактике рака молочной железы – организация маммографического скрининга и создание центров женского здоровья позволили значительно увеличить количество больных РМЖ в течение анализируемого периода.

Вместе с тем, в 2020 году в связи с эпидемиологической обстановкой, ухудшились показатели выявления больных злокачественными опухолями при профилактических осмотрах, обусловленные снижением количества проведенных диагностических исследований. Также отмечается снижение одногодичной и общей летальности пациенток с данной патологией.

Литература:

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена

филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 236 с.

2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (Заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 250 с.
3. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований в Тюменской области в 2008-2018 гг. / Коллективная монография. Под редакцией Н.М. Федорова, П.Б. Зотова. Тюмень: Вектор Бук, 2021. 163 с.
4. Павлова В.И., Федоров Н.М., Зотов П.Б., Подгальня Е.Б., Зайнетдинова Д.З., Хаматова О.Г., Думанов Р.Б. Динамика показателей заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований населения юга Тюменской области в 2019 году. *Академический журнал Западной Сибири*. 2020; 16 (2): 23-25.
5. Павлова В.И., Федоров Н.М., Зотов П.Б., Подгальня Е.Б., Абалканова М.М. Динамика заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований в Тюменской области (без округов) в 2020 году. *Академический журнал Западной Сибири*. 2021; 17 (2): 34-37.
6. Федоров Н.М. Абалканова М.М., Заболеваемость и смертность от рака молочной железы населения юга Тюменской области в 2016-2020 гг. *Университетская медицина Урала*. 2021; 7 (3): 40-42.
7. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Скрининг рака молочной железы. *Практическая онкология*. 2010; 11 (2): 60-65.
8. Неверова Е.Н., Павлова В.И., Иванова Н.В., Гайсин Т.А., Зотов П.Б., Федоров Н.М. и др. «О состоянии онкологической помощи в Тюменской области за 2020 год»: информационный бюллетень. Тюмень, 2021. 52 с.

SECONDARY PREVENTION OF MALIGNANT BREAST TUMORS IN THE TYUMEN REGION (2016-2020)

N.M. Fedorov, P.B. Zotov, V.I. Pavlova, O.N. Tsarev, E.B. Podvalnaya, Y.S. Zotin, D.D. Nokhrin, D.H. Shabanov, M.M. Abalkanova

Tyumen State Medical University, Tyumen
MC "Medical city", Tyumen

Abstract:

The article studies and presents the results of the work of mammological centers and the Medical City Medical Center for the period from 2016 to 2020. The results of mammographic screening of breast cancer in the Tyumen region over the past 5 years have been analyzed. The importance of organizing optimal routing of patients with suspected breast cancer is shown.

Keywords: malignant neoplasms of the breast, secondary prevention, mammographic screening, mammological centers

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ЛЕГКОГО У ЛИЦ ЖЕНСКОГО ПОЛА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.М. Федоров, Ю.Е. Кысыкова

Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень

В работе представлен анализ заболеваемости и смертности раком легких женского населения Российской Федерации с 2009 по 2019 г.г. в зависимости от возраста. Установлено, что основной процент заболевших раком легких приходится на возрастную группу от 65 до 75 лет. Общий прирост «грубого» показателя заболеваемости женского населения за исследуемый период составил 5,80%, при этом у лиц в возрасте 15-34 г.-5,19%. Смертность женщин за данный период времени выросла на 2,16%, преимущественно за счет возрастной группы 55-74 г.г.

Ключевые слова: рак, легкие, трахея, бронхи, женщины, заболеваемость, смертность

Рак легкого является одной из важнейших проблем современной онкологии, что обусловлено неуклонным ростом заболеваемости, высокими показателями смертности, большими экономическими затратами на лечение [2].

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики, проведение радикального хирургического, химиотерапевтического и лучевого лечения 5-летняя выживаемость составляет около 30% [8].

Рак легкого является одним из наиболее распространенных в мировой популяции злокачественных заболеваний. Ни одно злокачественное новообразование (ЗНО) не имеет столь тесной связи с факторами окружающей среды, условиями производства и вредными привычками [5]. Заболеваемость раком легкого (РЛ) среди лиц мужского пола в Российской Федерации (РФ) в 2019 г. занимала первое место (16,3%), в Тюменской области (ТО) – второе место (17,6%), после рака предстательной железы. В структуре ЗНО женского населения рак легкого в России занимал 10 место (3,8%), в нашем регионе – 9 место (1,58%). По данным статистики уровень заболеваемости

ЗНО легких зависит от возраста. Все более широкое распространение рак легкого получает у женщин молодого возраста [1, 6]. Это связано с широким распространением курения лиц женского пола.

Цель исследования: оценить динамику заболеваемости и смертности от рака легкого среди лиц женского пола в Российской Федерации и Тюменской области за 2009-2019 гг.

Материалы и методы: использованы данные федеральной и региональной статистики за период с 2009 по 2019 годы.

Результаты исследования.

За период с 2009 по 2019 г.г. в РФ выявлено 643870 новых случаев рака легкого, из них у женского населения – 128374. В исследуемый период времени в РФ отмечался рост «грубого» показателя заболеваемости с 13,62 до 16,67 на 100 тыс., общий и среднегодовой прирост составили 5,80% и 0,56% соответственно.

С 2009 по 2019 г.г. в Тюменской области диагностировано 6905 случаев ЗО легких, из них 1327 у лиц женского пола. Заболеваемость женского населения в нашем регионе в 2019 году составила 18,47 на 100 тысяч населения (в РФ – 16,67). В ТО отмечается рост данного показателя с 11,18 до 18,47 на 100 тыс. населения, общий и среднегодовой прирост составили 11,4% и 1,08%.

В России отмечен рост стандартизованного показателя заболеваемости раком легкого с 7,01 в 2009 г. до 7,97 в 2019 г. на 100 тыс. населения, среднегодовой темп прироста составил 0,40%, общий прирост – 4,12%. В Тюменской области данный показатель заболеваемости рака легкого женского населения в анализируемый период времени повысился с 8,04 на 100 тыс. населения в 2009 г., до 10,72 в 2019 г., среднегодовой темп прироста – 8,7%, общий прирост – 5,62%.

При анализе возрастного показателя среди женского населения РФ наибольшая заболеваемость в 2009 г. – 171,03 на 100 тыс. населения, зарегистрирована в возрасте 75 и старше. В возрастной группе 55-74 года данный показатель равнялся 136,97 на 100 тыс. населения, 35-54 года – 28,29 и самый наименьший уровень отмечался у пациенток

моложе 34 лет – 2,1 на 100 тыс. населения. Аналогичный показатель составил в 2019 г. соответственно 163,7, 164,82; 31,99; 2,76 на 100 тыс. населения.

На фоне общего прироста заболеваемости рака легкого женского населения в Российской Федерации за исследуемый период отмечается увеличение заболеваемости во всех возрастных группах, кроме лиц 75 лет и старше. Наиболее высокие темпы прироста заболеваемости 30 легкого женского населения – 5,78% и 0,56% наблюдались в возрасте 55-74 гг. Несколько ниже данные показатели отмечены в возрастной группе 15-34 гг. (5,19%, и 0,50%) и 35-54 г. (4,13% и 0,40%) соответственно. У больных раком легкого старше 75 лет в течении анализируемого периода времени отмечалась отрицательная динамика заболеваемости-темпы прироста составили – 0,32% и – 0,03% соответственно.

Смертность женского населения России в 2019 году составила 12,37% на 100 тысяч населения (в ТО – 7,11) [7]. В структуре смертности женщин в РФ в 2019 г. удельный вес злокачественных новообразований трахеи, бронхов, легкого составил (7,1%). В исследуемый период времени в РФ отмечается рост данного показателя с 11,44 на 100 тыс. населения в 2009 году до 12,37 в 2019 году; общий прирост составил 2,16%, среднегодовой – 2,56%. В ТО за изучаемый период времени смертность женского населения увеличилась с 7,11 на 100 тыс. населения в 2009 году до 7,49 в 2019 году, общий прирост – 2,23%, среднегодовой – 0,22%.

Изучение динамики смертности населения России в период в 2009-2019 гг. показало, что наиболее высокий уровень данного показателя отмечен в возрасте 75 лет и старше – 166,29, и 156,61 на 100 тыс. населения соответственно. В возрастной период 55-74 гг. уровень смертности женского населения от рака легкого в РФ составил 112,55 и 116,05 ‰, в 35-54 гг. – 19,67 и 17,98 ‰ соответственно и самый низкий уровень – 1,03 и 0,91 на 100 тыс. населения зарегистрирован в группе 15-34 лет.

При анализе темпов прироста смертности женского населения Российской Федерации за анализируемый период времени

положительные значения отмечены только в возрастной группе 55-74 гг. – 1,26 и 0,12 на 100 тыс. населения соответственно. В остальных группах данный показатель имеет отрицательную динамику. Общий и среднегодовой показатели смертности в возрасте 15-34 гг. ровнялись - 4,80% и - 0,49%, 75 лет и старше – -1,71% и -0,17% и 35-54 гг. – -1,58% и -0,60%.

Заключение.

За период 2009-2019 гг., что заболеваемость раком легкого женского населения Российской Федерации по возрастным показателям имеет тенденцию к увеличению среди лиц молодого возраста. Установлено, что основной процент заболевших раком легких приходится на возрастную группу от 65 до 75 лет. Общий прирост «грубого» показателя заболеваемости женского населения за исследуемый период составил 5,80%, при этом у лиц в возрасте 15-34 гг. – 5,19%. Смертность женщин за данный период времени выросла на 2,16%, преимущественно за счет возрастной группы 55-74 гг.

Литература:

1. Багиров Р.Р., Полоцкий Б.Е. Рак легкого у больных молодого возраста. *Вестник РОНЦ им Н.Н. Блохина*. 2009; 3: 3-15.
2. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Жураев Э.Э. и соавт. Особенности клинического течения и прогноза периферического рака легкого у женщин. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2011; 22 (3): 3-5.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России 2009-2019 году (заболеваемость и смертность) / Филлиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020.158 с.
4. Мукерия А.Ф., Заридзе Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака легкого. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2010; 21 (3): 5-7.
5. Рыбас А. Н. Прогностическая значимость сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов у больных немелкоклеточным раком легкого в комбинированном лечении с неoadъювантной химиотерапией. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Санкт-Петербург, 2016. С. 5-9.
6. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Рак легкого. *Пульмонология и аллергология*. 2008; 4: 3-4.
7. Зырянов А.В., Федоров Н.М., Зотов П.Б. и соавт. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения Тюменской области в 2016 году. *Тюменский медицинский журнал*. 2017; 19 (2): 55-59.
8. The Global Cancer Observatory, December 2020.

EPIDEMIOLOGY OF LUNG CANCER IN WOMEN IN THE RUSSIAN FEDERATION AND THE TYUMEN REGION

N.M. Fedorov, Yu.E. Kisykova

Tyumen State Medical University, Tyumen

The paper presents the analysis of the incidence and mortality of lung cancer in the female population of the Russian Federation from 2009 to 2019, depending on age. It was found that the main percentage of lung cancer cases falls on the age group from 65 to 75 years. The overall increase in the "rough" morbidity rate of the female population during the study period was 5.80%, while in persons aged 15-34-5.19%. The mortality rate of women during this period of time increased by 2.16%, mainly due to the 55-74 age group.

Keywords: cancer, lungs, trachea, bronchi, women, morbidity, mortality

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ В 2017-2020 ГГ.

*Н.М. Фёдоров, Д.С. Маркина,
Ю.С. Зотин, А.А. Прищепов,
И.А. Маркин*

Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень

В работе представлен анализ эпидемиологических показателей заболеваемости и смертности от колоректального рака населения юга Тюменской области за период с 2017 по 2020 гг. Отражены изменения основных показателей, характеризующих онкологическую службу региона. «Грубый» показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями на 100 тыс. населения России составил 378,9, что на 13,2% ниже уровня 2019 года., аналогичный показатель по Тюменской области (без автономных округов) в 2020 г. был равен 381,03, при этом в сравнении с 2019 г. темп снижения показателя равнялся – 15%.

Ключевые слова: эпидемиология, колоректальный рак, заболеваемость, профилактический осмотр, смертность, Тюменская область

Колоректальный рак (КРР) занимает особое положение и является чрезвычайно актуальной проблемой современной онкологии несмотря на то, что в вопросах изучения

канцерогенеза опухолей толстой кишки достигнуты значительные успехи.

По оценкам Международного агентства по исследованию рака в 2018 г. КРР является одним из частых злокачественных новообразований (ЗНО) – 1849518 случаев, занимая третье место (10,2%) в структуре злокачественных опухолей (ЗО) в общей популяции.

В 2018 г. от рака толстой кишки в мире умерло 880792 человека – второе место (9,2%) в структуре смертности (оба пола), после ЗНО легкого [6].

В России в 2020 г. колоректальный рак занимает пятое место (12,1%) по заболеваемости и второе место (13,58%) в структуре смертности, после рака легкого [1, 2].

В связи с осложнением эпидемиологической ситуации в нашей стране в целях предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в 2020 г. в медицинских организациях юга Тюменской области в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №198-н от 19.03.2020 г. «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижения рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» были временно приостановлены профилактические и скрининговые онкологические исследования. Данные изменения, возможно, должны привести к изменению статистики заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей населения Тюменской области, в том числе и по колоректальному раку.

Цель исследования: анализ основных показателей профилактики, заболеваемости и смертности от колоректального рака в Тюменской области за 2017–2020 гг. Определение изменений основных показателей организации онкологической службы больным колоректальным раком в условиях пандемии COVID-19.

Материалы и методы.

Использованы данные территориального канцер - регистра, включающего информацию из следующих учетно-отчетных документов: отчет о заболеваниях ЗНО (форма №7); отчет о контингентах больных (форма

№35); сведения об учреждениях здравоохранения (форма №30); сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания ЛПУ (форма №12); база данных популяционного ракового регистра в Тюменской области; результаты клинического динамического наблюдения за больными по данным амбулаторных карт (форма 025/у); результаты статистических талонов для регистрации заключительных (уточненных) диагнозов (форма 025-2У).

Для сравнительного анализа использованы годовые формы государственной статистической отчетности №35, «сведения о больных злокачественными новообразованиями» №7, «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями за 2017-2020 гг. (Тюменская область без автономных округов)».

В качестве источников федеральной статистики использованы ежегодные бюллетени. Обработка материала проводилась с использованием программ Microsoft Office, Microsoft Excel.

Результаты исследования.

В Тюменской области за 2020 г. выявлено 671 случаев колоректального рака, из них 352 у мужчин и 319 у женщин (в 2017 г. – 651 случай: 315 у мужчин и 336 у женщин).

«Грубый» показатель заболеваемости КРР в нашем регионе за период с 2017-2020 гг. снизился с 44,05 до 43,64 на 100 тыс. населения. Общий прирост за анализируемый период по Тюменской области составил -0,93%, среднегодовой темп прироста составил 1,06%.

В Тюменской области в 2020 году на фоне повышения заболеваемости в предыдущие годы отмечено снижение данного показателя на 0,41%.

За рассматриваемый период времени удельный вес морфологически подтвержденных диагнозов колоректальный рак по югу Тюменской области увеличился с 91,85 до 95,9%.

В течение 2020 года лечебно-профилактическими учреждениями юга Тюменской области выполнено 1509214 профилактических исследований, что со-

ставляет лишь 53,4% от аналогичного показателя – 2824514 в 2019 году.

С целью раннего выявления ЗНО в 2020 г. в учреждениях здравоохранения юга ТО было выполнено 103998 исследований кала на «скрытую кровь» с помощью специфической иммунохимической реакции обнаружения человеческого интактного гемоглобина и гемоглобин-гаптоглобинового комплекса, что на 97721 (48,4%) меньше, чем в 2019 г. (201719). Положительный результат проб был получен в 4946 обследованиях, что на 3300 (40%) меньше, чем в 2019 г. (8246). При этом несколько возросла частота положительных результатов – до 47,6 на 1000 исследований, в сравнении с 40,9 на 1000 в 2019 г.

При профилактических осмотрах в 2017 году выявлено 168 случаев колоректального рака, из них: с I стадией – 17, со II – 64, с III – 48 и с IV – 27. В 2018 году 141 случай: с I стадией – 38, со II – 67, с III – 28, с IV – 17. В 2019 году из 189 случаев I стадия установлена у 65, II – 50, III – 50 и IV стадия у 24 больных. В 2020 году при профилактических осмотрах диагностировано 55 случаев колоректального рака из них с I стадией – 16, со II – 23, с III – 12 и с IV стадией – у 4 больных.

Таким образом, наиболее высокая доля случаев рака толстой кишки на первой стадии в 2019 году установлено – 34,4%, на второй в 2018 году – 47,5%, на третьей стадии в 2017 году – 28,5%, на четвертой стадии в 2017 году – 16,07%. Активная выявляемость колоректального рака на профилактических осмотрах за период 2017-2020 гг. снизилась, что связана с эпидемиологической ситуацией в ТО.

Степень распространённости опухолевого процесса на момент выявления ЗНО, является одним из важных показателей, который определяет прогноз заболевания. Удельный вес больных колоректальным раком в Тюменской области с I-II стадией уменьшился с 50,56% в 2017 году до 45,57% в 2020 г. (2019 г. – 47,3%), с III – практически не изменился (27,2%) и с IV – увеличился с 36,8% до 41% (38,8% – за 2019 г.) за анализируемый период времени. При имеющейся тенденции к более раннему выявлению

нию колоректального рака в период с 2017 по 2019 гг., в 2020 году отмечается уменьшение доли ранних стадий опухолей в сравнении с предыдущим периодом времени.

Доля больных, состоявших на учете в онкологических учреждениях с колоректальным раком 5 более лет с момента установления диагноза, от числа состоявших на учете на конец года в Тюменской области в 2017 г. составила 97,25% и 99,1% в 2020 г. (2019 г. – 96,81%) эти данные по ТО выросли на 1,85%.

В нашем регионе в течение анализируемого периода времени одногодичная летальность населения от ЗО толстой кишки повысилась с 40,41% до 42,07%.

Отношение показателя одногодичной летальности к запущенности IV стадии колоректального рака по Тюменской области за изучаемый период времени снизился с 1,1 в 2017 г. до 0,75 в 2020 году (2019 г. – 0,85).

«Грубый» показатель смертности от КРР в Тюменской области на 100 тыс. населения увеличился за период с 2017 по 2020 год с 18,3 до 21 (2019 г. – 20,6) на 100 тысяч населения, темп прироста составил 14,75%, среднегодовой темп прироста – 4,02%.

Выводы:

Активная выявляемость колоректального рака на профилактических осмотрах за период 2017-2020 гг. снизилась, что связана с эпидемиологической ситуацией в Тюменской области. В нашем регионе в 2020 году на фоне повышения заболеваемости в предыдущие годы отмечено снижение данного показателя сравнительно с 2019 годом на 9,6%. При имеющейся тенденции к более раннему выявлению колоректального рака в период с 2017 по 2019 гг., в 2020 году отмечается уменьшение доли ранних стадий опухолей в сравнении с предыдущим периодом времени.

«Грубый» показатель смертности колоректального рака за 2020 г. вырос на 2,7% с общим приростом 14,75% и среднегодовым – 4,02%. В тоже время показатели одногодичной смертности и показатели одногодичной летальности в течении анализируемого периода времени имеют положительную тенденцию.

Литература:

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, 2021.
2. Каприн А.Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (Заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, 2020.
3. Неверова Е.Н., Павлова В.И., Иванова Н.В., Гайсин Т.А., Логвиненко А.В., Наумов М.М., Гайсина Е.А., Зотов П.Б., Федоров Н.М., Подгальня Е.Б., Зотин Ю.С. О состоянии онкологической помощи в Тюменской области за 2020 год: информационная бюллетень. Тюмень, 2021. 52 с.
4. Павлова В.И., Федоров Н.М., Зотов П.Б., Подгальня Е.Б., Абалканова М.М. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в Тюменской области (без округов) в 2020 году. *Академический журнал Западной Сибири*. 2021; 17 (2): 34-37.
5. Федоров Н. М., Павлова В. И., Подгальня Е.Б., и др. Динамика заболеваемости смертности от злокачественных новообразований в Тюменской области в 2008-2018 гг. *Университетская медицина Урала*. 2020; 3: 52–55.
6. The Global Cancer Observatory, December 2020.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ НА ЮГЕ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ В 2019-2020 ГГ.

*А.М. Агатаева, Н.М. Федоров,
Е.Б. Подгальня*

Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень
МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень

E-mail: mopassa@mail.ru

В работе проведен сравнительный анализ двух периодов динамики заболеваемости и смертности от меланомы кожи в Тюменской области и Российской Федерации за 2008-2018 и 2019-2020 гг. Показано, что в период 2019-2020 гг. на юге ТО в связи с сложившейся эпидемиологической обстановкой, ухудшились показатели выявления больных меланомой кожи (МК) при профилактических осмотрах на 3,4%, в связи с уменьшением количества проведенных диагностических исследований. Данная ситуация отразилась в виде снижения заболеваемости населения – на 3,63% и доли пациентов с начальными стадиями меланомы кожи – на 7,64%. Смертность населения юга Тюменской области от данной

кожи за период пандемии продемонстрировала тенденцию к снижению на 1,1‰. За счет скоординированной работы поликлинической и онкологической служб нашего региона за анализируемый период времени показатели морфологической верификации меланомы кожи, 5-летней выживаемости и одногодичной летальности практически не изменились.

Ключевые слова: эпидемиология, злокачественное новообразование кожи, меланома кожи, заболеваемость, летальность, смертность

В течение последних десятилетий злокачественные новообразования кожи (ЗНК) становятся серьёзной угрозой здоровью населения. На долю меланомы кожи в мире приходится менее 4,0% от всех случаев ЗНК, но при этом около 80,0% летальных исходов [1].

Меланома кожи является актуальной проблемой современной медицины. Число выявленных случаев МК в Российской Федерации, как и в Тюменской области постоянно растёт, особенно в больших городах. Именно в мегаполисах огромное количество газа, попадая в атмосферу, вызывает разрушение озонового слоя. Поэтому истонченные слои атмосферы перестают отфильтровывать опасный для кожи ультрафиолет.

Медицинская значимость данной опухоли определяется высоким потенциалом злокачественности, ранним метастазированием и многократно рецидивирующим течением. Социальная значимость – высокой долей лиц, болеющих в трудоспособном возрасте [2].

В связи с осложнением эпидемиологической ситуации в целях предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в 2020 году в медицинских организациях юга Тюменской области были временно приостановлены профилактические и скрининговые онкологические исследования. Данные изменения, возможно, должны привести к изменению заболеваемости и смертности злокачественных опухолей населения Тюменской области, в том числе и меланоме кожи [3].

Цель исследования: анализ статистических данных заболеваемости и смертности от меланомы кожи населения Тюменской области за период 2019-2020 гг.

Материалы и методы.

Информационной основой послужили данные формы № 7 из региональных канцер-регистров ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» за 2008-2020 гг. В качестве сравнительных показателей использованы данные федеральной и региональной статистики за анализируемый период времени. Сведения о больных были систематизированы в базе Microsoft Excel 2016.

Сравнительная характеристика заболеваемости и смертности по Российской Федерации за 2020 год проведена частично, в связи с доступной нам информацией только по первому сборнику «Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году» [4]. В связи с этим, по ряду российских эпидемиологических показателей за 2020 год, мы использовали данные 2019 года [5].

Результаты и обсуждение:

В 2020 году на территории юга Тюменской области было выявлено 86 случаев меланомы кожи, что на 54 случая меньше аналогичного показателя в 2019 году (140 случаев) [6, 7].

«Грубый» показатель заболеваемости МК в нашем регионе за период 2019-2020 гг. снизился с 9,22 до 5,59 на 100 тыс. населения. Темп снижения составил 39,4%. В то же время аналогичный параметр на юге ТО за период 2008-2018 гг. увеличился с 4,24 (5,46 по РФ) до 6,87 (7,76 по РФ) на 100 тысяч населения [8].

Доля активно выявленных больных меланомой кожи в нашем регионе за 2020 год составила 17,81%, что на 3,4% меньше результата 2019 года (21,21%), в РФ – соответственно 29,0%, 32,5% и 3,5% [4, 5, 9]. Количество больных, активно выявленных при проведении профилактических осмотров в Тюменской области за период с 2008 по 2018 год, увеличилось с 17,86% до 46,08% (РФ с 11,4% до 31,8%).

Доля морфологически подтверждённых диагнозов МК по югу ТО за период с 2019-2020 гг. практически не изменилась – 97,12% и 97,65%, в РФ 98,8% и 98,5% соответственно.

Удельный вес больных с I-II стадией меланомы кожи в нашем регионе за 2019-2020 гг. уменьшился с 93,52% (РФ – 80,8%)

до 85,88% (РФ – 79,1%). Доля пациентов с III стадией распространенности МК в Тюменской области за анализируемый период времени выросла с 2,16% до 5,88%, в РФ – с 10,2% до 10,8%. Процент больных с IV стадией меланомы кожи в ТО за исследуемый период времени увеличился с 3,60% до 8,24% (РФ – 7,5% и 8,8% соответственно). В Тюменской области удельный вес больных с I-II стадиями МК в 2008 году составил 73,21% (в РФ – 67,4%), в 2018 году – 88,35% (в РФ – 79,2%), III стадии – 14,29% (в РФ – 19,2%), в 2018 году – 4,7% (РФ – 10,5%) и IV стадии – 5,36% (РФ – 10%), в 2018 году – 3,7% (РФ – 8,6%).

В течение 2019-2020 гг. доля больных, состоящих на учете в онкологических учреждениях ТО 5 лет и более с момента установления меланомы кожи, от числа состоящих на учете на конец года выросла с 54,25 до 55,01% (в РФ с 59,9 до 60,7%).

Одногодичная летальность населения юга Тюменской области от МК за исследуемый период времени снизилась с 3,81% до 3,05%, в Российской Федерации, соответственно, с 9,5% до 8,2%.

Отношение показателя одногодичной летальности к запущенности (IV стадии) предыдущего года характеризует более точное установление распространенности меланомы кожи и считается положительным при значении менее единицы. По югу ТО данный показатель в 2019 году составил 0,6%, в 2020 году – 0,8% (РФ 2019 – 1,1%, 2020 – 1,09% соответственно).

«Грубый» показатель смертности от МК в Тюменской области на 100 тыс. населения снизился с 2,0 до 0,9 за период с 2019 по 2020 год. Темп снижения показателя составил 55 %. По югу ТО «грубый» показатель уменьшился с 1,89‰ в 2008 году до 1,6‰ в 2018 году, в РФ – увеличился с 2,23‰ до 2,53‰ соответственно.

Выводы:

При анализе данных по заболеваемости меланомой кожи населения юга Тюменской области в период пандемии коронавирусной инфекции отмечается снижение данного показателя, что связано с уменьшением количества проведенных профилактических осмотров. В 2008-2018 гг. наблюдалась пря-

мо противоположная тенденция данного показателя как в нашем регионе, так и целом по Российской Федерации.

Доля активно выявленных больных при профилактических осмотрах за анализируемый десятилетний период как в ТО, так и в РФ, непрерывно росла, по сравнению с 2019-2020 гг., во время которых аналогичный показатель снизился в два раза.

В течение 2019-2020 гг. как в Российской Федерации, так и в Тюменской области отмечалось снижение доли I-II и увеличение III-IV стадий меланомы кожи. За анализируемый десятилетний период отмечалась прямо противоположная тенденция в виде увеличения процента больных с ранними стадиями опухоли, а с III-IV снижение.

В период коронавирусной инфекции летальность больных в течение года с момента установления диагноза МК снизилась как на территории юга ТО, так и в РФ.

Показатель смертности населения от меланомы кожи на юге Тюменской области при сложившейся эпидемиологической обстановке показал тенденцию к снижению, что прямо противоположно аналогичному показателю 2008-2018 гг.

Таким образом, пандемия коронавируса отрицательно сказалась на таких показателях как снижение доли активно выявленных больных МК и росте запущенности данной патологии.

Литература:

1. Miller A.J., Mihm M.C. Jr. Melanoma. *N Engl J Med.* 2006; 355 (1): 51-65.
2. Жуковец А.Г. и др. Меланома кожи в Республике Беларусь: эпидемиология, диагностика и результаты лечения. *Онкологический журнал.* 2017; 11 (1): 35-46.
3. Павлова В.И. и др. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в Тюменской области (без округов) в 2020 году. *Академический журнал Западной Сибири.* 2021; 17 (2): 34-37.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / Под ред. А.Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2021. 239 с.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А. Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020. 239 с.
6. Неверова Е.Н., Павлова В.И., Зотов П.Б. и др. О состоянии онкологической помощи в Тюменской области за 2019 год. Информационный бюллетень. Тюмень, 2020. 46 с.
7. Неверова Е.Н., Павлова В.И., Иванова Н.В. и др. О состоянии онкологической помощи в Тюменской об-

- ласти за 2020 год: информационная бюллетень. Тюмень, 2021. 52 с.
8. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований в Тюменской области в 2008-2018 гг.. Коллективная монография / Под ред. Н.М. Федорова, П.Б. Зотова. Тюмень: Вектор Бук, 2021. 163 с.
 9. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020. 252 с.

EPIDEMIOLOGY OF SKIN MELANOMA IN THE SOUTH OF THE TYUMEN REGION IN 2019-2020

A.M. Agataeva, N.M. Fedorov, E.B. Podgalnaya

Tyumen State Medical University, Tyumen
Medical center, Tyumen

The paper presents a comparative analysis of two periods of the dynamics of morbidity and mortality from skin melanoma in the Tyumen region (TO) and the Russian Federation (RF) for 2008-2018 and 2019-2020. It is shown that in the period 2019-2020 in the south, due to the prevailing epidemiological situation, the detection rates of patients with skin melanoma during preventive examinations worsened by 3.4%, due to a decrease in the number of diagnostic studies conducted. This situation was reflected in the form of a decrease in the incidence of the population – by 3.63‰ and the proportion of patients with the initial stages of skin melanoma - by 7.64%. The mortality of the population of the south of the Tyumen region from this skin during the pandemic showed a tendency to decrease by 1.1‰. Due to the coordinated work of polyclinic and oncological services of our region, the indicators of morphological verification of skin melanoma, 5-year survival rate and one-year lethality have practically not changed over the analyzed period of time.

Keywords: epidemiology, malignant neoplasm of the skin, melanoma of the skin, morbidity, mortality, mortality

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ И В РОССИИ В ПЕРИОД С 2009 ПО 2019 ГГ.

*Р.Р. Абайдулина, Н.М. Федоров,
А.А. Ковальчук*

Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень

E-mail: karymova.rina@mail.ru

В статье проведен сравнительный анализ основных статистических показателей, отражающих динамику заболеваемости и смертности при зло-

качественных новообразованиях яичников населения юга Тюменской области и Российской Федерации в 2009-2019 гг. Показано, что в анализируемый период времени в Тюменской области (ТО) улучшились показатели выявления больных раком яичников (РЯ) при профилактических осмотрах на 5,59%, в Российской Федерации (РФ) – на 10,4%. В связи с этим за анализируемый период времени снизилась заболеваемость РЯ населения юга ТО на 0,45‰ и доли пациентов с начальными стадиями рака яичников на 9,33%. В то же время «грубые» показатели заболеваемости данной опухолью населения РФ повысились на 1,22‰ и с ранними стадиями – на 5,9%. Смертность населения в нашем регионе и России от данной патологии за исследуемый период снизилась на 0,92‰ и 0,61‰ соответственно.

Ключевые слова: рак яичников, эпидемиология, смертность, заболеваемость, летальность

Рак яичника – одна из наиболее часто встречающихся и агрессивных злокачественных опухолей в гинекологической практике. Данная локализация рака является частой причиной смерти среди женского населения. В России эта патология в структуре злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин занимает десятое место [1, 2].

Цель исследования: оценить заболеваемость и смертность женского населения в Российской Федерации и Тюменской области от рака яичников, в период 2009-2019 гг.

Материалы и методы:

В работе использованы данные федеральной и региональной (данные канцер-регистра ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город») статистики за период с 2009 по 2019 годы.

Результаты исследования.

В Тюменской области (ТО) за период с 2009 по 2019 гг. выявлено 1343 новых случаев рака яичников (РЯ). Отмечено снижение «грубого» показателя заболеваемости с 16,20 до 15,75 на 100 тыс. населения, общий и среднегодовой прирост составили -1,8% и -0,18% соответственно.

В Российской Федерации (РФ) за анализируемый период времени диагностировано 149884 новых случаев рака данной локализации. За 11 лет «грубый» показатель забо-

леваемости РЯ возрос с 16,84 до 18,06 на 100 тыс. населения, общий и среднегодовой прирост составили 2,04% и 0,2% соответственно [3-6].

В Тюменской области стандартизованный показатель заболеваемости рака яичников снизился с 13,6 на 100 тыс. населения в 2009 году, до 9,87 на 100 тыс. населения в 2019 году, среднегодовой темп прироста равен – 0,72%, общий прирост – - 7,01%. В России отмечен рост данного параметра с 16,7 до 18,06 соответственно, среднегодовой темп прироста составил 0,24%, общий прирост – 2,47%.

В 2009 г. удельный вес морфологически подтвержденных диагнозов рака яичников в ТО составил 92,79%, а в 2019 г. – 92,74%, в РФ данный показатель увеличился с 88,4% до 94,6%.

Возрастной анализ заболеваемости населения ЗНО яичников показал, что в Тюменской области средний возраст женщин за анализируемый период времени уменьшился с 65,5 лет до 58,6 лет, в РФ – с 69,5 лет до 56,6 лет.

Основная роль в ранней диагностике ЗО уделяется проведению профилактических медицинских осмотров, при которых удается обнаружить заболевание на ранних стадиях. Количество активно выявленных больных РЯ с 2009 г. по 2019 г. увеличилось в ТО с 15,32% до 20,91%, в РФ – с 9,2% до 19,6%.

В связи с тем, что в Тюменской области за период 2009-2010 гг. не были приведены показатели распространенности РЯ согласно стадиям, отдельно от автономных округов, нами были взяты данные за период 2011-2019 гг.

Удельный вес больных с I стадией образований яичников в нашем регионе снизился с 30,3% в 2011 г. до 20,97% в 2019 г, в РФ – вырос с 22,9% до 28,8%; со II стадией – увеличился с 8,4% до 10,48%, в РФ – уменьшился с 13,3% до 12,8%. Процент больных с III стадией РЯ за анализируемый период в ТО увеличился с 38,43% до 42,74%, в РФ – уменьшился с 40,3% до 38,63%, с IV стадией – возрос с 23,02% до 25,81%, в РФ – снизился с 21,9% до 19,87%.

Доля больных, состоящих на учете в онкологических учреждениях 5 лет и более с момента установления диагноза РЯ, от числа состоящих на учете на конец года в ТО увеличилась за анализируемый период времени с 61,23% до 69,12%, в РФ – с 55,5% до 63,4%.

Удельный вес больных в Тюменской области со злокачественными новообразованиями яичников, умерших в течение первого года после установления диагноза из числа взятых на учет в предыдущем году, составил в 2019 г. – 17,27 % (в 2009 г. – 21,7%), по РФ данный показатель в 2019 г. – 19,4% (в 2009 г. – 26,3%). Наблюдается снижение пятилетней выживаемости больных раком яичника, как в Тюменской области, так и в России.

Важным показателем для оценки состояния онкологической помощи населению является отношение одногодичной летальности к запущенности (IV стадия) предыдущего года, который свидетельствует о частоте ошибок в части оценки распространенности опухолевого процесса у больного и недостатках учета. В нашем регионе данный показатель увеличился с 0,99 в 2009 г. до 1,36 в 2019 г., в РФ – уменьшился с 1,21 до 1,09 соответственно.

В исследуемый период времени по Тюменской области отмечалось снижение грубого показателя смертности с 7,82 до 6,9 на 100 тыс. населения соответственно, общий прирост составил – 3,15%, среднегодовой – - 0,13%.

В РФ зафиксировано снижение «грубого» показателя с 10,17 до 9,56 на 100 тыс. населения; общий прирост составил – 1,48%, среднегодовой – -0,14%.

Выводы:

1. В Тюменской области в период 2009-2019 гг. отмечалось снижение «грубого» и «стандартизованного» показателей заболеваемости злокачественными опухолями яичников с общим темпом прироста 1,8 и 7,01 соответственно. В Российской Федерации отмечался рост данных показателей – 2,04 и 2,47 на 100 тыс. населения.

2. Повышение уровня выявляемости рака яичников при проведении профилактических осмотров отмечено в Российской Фе-

дерации и Тюменской области. В 2019 году данный показатель практически сравнялся и составил 19,6 и 20,91%. Это обусловлено более активным обследованием населения и ростом онконастороженности медицинского персонала общей лечебной сети.

3. Смертность от рака яичников населения Тюменской области и Российской Федерации за исследуемый период времени уменьшилась соответственно на 0,92% и 0,61%.

Литература:

1. Горобцова В.В. Статистика, эпидемиология, подходы к терапии рака яичников. *Онкология. Гинекология*. 2018; 3: 39-41.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность) в 2018 гг. // Статистические сборники. Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена. 2019. С. 110-111, 211-212.
3. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований в Тюменской области в 2008-2018 гг.. Коллективная монография / Под редакцией Н.М. Федорова, П.Б. Зотова. Тюмень: Вектор Бук, 2021. 163 с.
4. Звезда С.А., Федоров Н.М. Заболеваемость и смертность от рака щитовидной железы в Тюменской области за период 2008-2017 гг. *Университетская медицина Урала*. 2019; 2 (17): 24-26.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России 2010-2020 году (заболеваемость и смертность) / Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020. 158 с.
6. Павлова В.И., Федоров Н.М., Зотов П.Б., Ощепков В.Н., Подгальня Е.Б., Зайнетдинова Д.З. Динамика показателей заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований населения юга Тюменской области в 2019 году. *Академический журнал Западной Сибири*. 2020; 16 (2): 43-45.

EPIDEMIOLOGY OF OVARIAN CANCER IN TYUMEN REGION IN RUSSIA IN THE PERIOD FROM 2009-2019

R.R. Abaydullina, N.M. Fedorov,
A.A. Kovalchuk

Tyumen State Medical University, Tyumen

The article presents a comparative analysis of the main statistical indicators reflecting the dynamics of morbidity and mortality in ovarian malignancies of the population of the south of the Tyumen region and the Russian Federation in 2009-2019. It is shown that in the analyzed period of time in the Tyumen Region, the detection rates of ovarian cancer patients during preventive examinations improved by 5.59%, in the Rus-

sian Federation – by 10.4%. This situation was reflected in the form of a decrease in the morbidity of the population of the south by 0.45‰ and the proportion of patients with the initial stages of ovarian cancer by 9.33%, and an increase in the morbidity of the population of the Russian Federation by 1.22‰ and patients with the initial stages by 5.9%. The mortality of the population in our region and Russia from this pathology during the study period was demonstrated by a tendency to decrease by 0.92‰ and 0.61‰, respectively.

Keywords: ovarian cancer, epidemiology, mortality, morbidity, lethality

КАНЦЕРОГЕНЕЗ

ОЦЕНКА СОСТАВА ЭКЗОГЕННОЙ МИКРОБИОТЫ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ В ПОПУЛЯЦИЯХ ОРГАНИЗМОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЭКОПАТОЛОГИЕЙ – ТРЕМАТОДОЗОМ *OPISTHORCHIS FELINEUS* И ЕЁ РОЛЬ В ПРОЦЕССЕ ХОЛАНГИО-КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Н.М. Фёдоров, А.Г. Рыбка, П.Б. Зотов

Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень
Тюменский государственный университет, г. Тюмень

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что в зонах широкого распространения инвазии трематоды *Opisthorchis felineus* заболеваемость первичным раком печени в 10-12 раз выше, чем на территории, свободной от гельминтоза. Бластомы, возникающие при хроническом описторхозе, имеют, преимущественно, холангиоцеллюлярное строение. Несмотря на различные предположения ряда авторов, удовлетворительное объяснение механизма развития холангиоцеллюлярного рака на фоне хронической описторхозной инвазии отсутствовало. Исследование состава экзогенной микрофлоры гепатобилиарной системы было выполнено на 166 образцах желчи 2 и 3 порции: больные хроническим описторхозом (ХО) до лечения – 40, больные ХО после лечения – 62, хроническим холециститом (ХХ) – 33, больные раком печени (РП) – 6. Возраст 20-60 лет. Желчь исследованных групп пациентов различается по составу бактерий и по частоте выяв-

ляемости в % случаев. При обнаружении в указанном секрете гепатобилиарной системы экзогенных бактерий общий уровень желчных кислот в инфицированной желчи, в среднем, на 30,0 % выше, чем при отсутствии микрофлоры. Наличие билиарных штаммов бактерий из кишечного тракта: *Proteus vulgaris**, *Proteus mirabilis**, *Citrobacter freundii**, *Bacteroides alcaligues faecalis**, *Clostridium**, *Streptococcus faecalis**, *Escherichia coli** и др., ассоциировалось с обнаружением в образцах желчи с неконъюгированной первичной желчной кислоты (ПЖК) – холевой (Х) и вторичных желчных кислот (ВЖК) – литохолевой и дезоксихолевой (ЛХ, ДХ соответственно), а также их сочетания в различных вариантах. Исследования, выполненные *in vitro* по изучению участия кишечной микрофлоры в метаболизме ЖК подтвердили клинические исследования. Из полученных данных следует, что инфицирование гепатобилиарной системы штаммами кишечной микрофлоры опосредует метаболизм ПЖК непосредственно в протоковой желчи во вторичные, обладающие мутагенным (канцерогенным) эффектом, которые являются эндогенным фактором риска индукции процесса трансформации холангиоцитов.

Ключевые слова: инвазия, хронический описторхоз, желчные кислоты, холангиокарциногенез, микрофлора, гепатобилиарная система

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что в зонах широкого распространения инвазии трематоды *Opisthorchis felineus* заболеваемость первичным раком печени в 10-12 раз выше, чем на территории, свободной от гельминтоза. Блясты, возникающие при хроническом описторхозе, имеют, преимущественно, холангиоцеллюлярное строение [1].

Достаточно обширный круг учёных высказывает мнение о роли хронического описторхоза в холангиокарциногенезе [2-8].

Однако, несмотря на различные предположения ряда авторов, удовлетворительное объяснение механизма развития холангиоцеллюлярного рака на фоне хронической описторхозной инвазии отсутствовало.

В связи с этим в 1983 г. профессором А.А. Шайном выдвинута концепция, согласно которой решающая роль в возникновении холангиокарцином принадлежит вторичным желчным кислотам, которые образуются непосредственно во внутривнутрипеченоч-

ных желчных протоках под воздействием экзогенной микрофлоры, колонизирующей гепатобилиарную систему организма в результате нарушения функции протокового сфинктера [1]. У здоровых людей вторичные желчные кислоты образуются из первичных в кишечнике под влиянием фермента холаноин-7-дегидроксилазы, продуцируемого анаэробными кишечными бактериями.

Канцерогенное, мутагенное и инициирующее канцерогенез действие вторичных желчных кислот бесспорно доказано по отношению к раку толстой кишки [9] и раку желудка [10].

Однако изучению биохимического состава желчи при ХО и раке печени в отношении качественного состава желчных кислот и их количества не было уделено должного внимания, тогда как это представляло практический интерес для выяснения роли желчи в трансформации холангиоцитов.

Цель исследования: определить состав экзогенной микрофлоры в желчи больных хроническим описторхозом, изучить её роль в трансформации холангиоцитов.

В задачи исследования входил также анализ влияния экзогенной микрофлоры кишечного происхождения на качественный состав и количественный уровень желчных кислот и их биологическое воздействие на соматические клетки.

Материалы и методы.

Исследование состава экзогенной микрофлоры гепатобилиарной системы было выполнено в микробиологической лаборатории Роспотребнадзора по Тюменской области на 166 образцах желчи 2 и 3 порции, возраст 20-60 лет.

Из них образцы желчи: больных хроническим описторхозом (ХО) до лечения – 40, больных ХО после лечения – 62, хроническим холециститом (ХХ) – 33, больных раком печени (РП) – 6.

В экспериментах *in vitro* использованы штаммы бактерий, выделенных из образцов желчи исследуемых групп больных с применением стандартных (химически чистых) желчных кислот.

Результаты и обсуждение.

Микрофлора в желчи была выявлена в 77,0% случаев у больных ХО, в 95,2% слу-

чаев у больных ХО после лечения, в 75,7% у больных ХХ и 83,3% у больных РП.

По разнообразию видов бактерий обращают на себя внимание больные ХО после дегельминтизации. В желчи этой группы выявлено 27 видов бактерий. У больных РП выявлено 6 видов бактерий, у больных ХО до лечения – 20 видов бактерий, у больных ХХ – 22 вида.

Желчь исследованных групп различается по составу бактерий. У больных ХО до лечения в большем % случаев обнаруживаются следующие виды бактерий: *St. saprophyticus* (14,5%), *St. epidermidis* (11,2%), *E. coli* (9,6%), *Str. mitis* (9,6%), *Str. salivarius* (8,0%). Два вида бактерий *Neisseria sicca* и *Salmonella enteritidis* характерны только для группы больных ХО до лечения.

В желчи больных ХО после лечения чаще встречаются такие виды бактерий как: *St. epidermidis* (21,2%), *St. aureus* (11,0%), *Str. salivarius* (10,0%), *Str. mitis* (9,2%), *Str. sanguis* (8,2%), *Str. agalactiae* (7,3%). Два вида бактерий *Str. anginosus* и *Str. stemoris* встречаются только у больных ХО после лечения. Такие бактерии как *Ent. cloacae*, *Str. acidominimus*, а также *Peptococcus* – выявлены только в группах больных ХО как до-, так и после лечения.

В желчи больных ХХ наибольшая частота выявления отмечается для следующих видов бактерий: *St. epidermidis* (27%), *St. saprophyticus* (10,4%), *Str. faecalis* (6,3%), *Str. salivarius* (6,3%). Вид бактерий *Proteus mirabilis* (2,0%) обнаружен лишь у больных ХХ.

В желчи больных РП наиболее часто встречаются: *Proteus vulgaris* (16,6%), *E. coli* (16,6%), *Citrobacter freundii* (16,6%), *Str. salivarius* (16,6%). Необходимо отметить, что *Citrobacter freundii* не выявлена в других группах больных.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что желчь каждой исследуемой группы характеризуется определённым спектром бактерий, в том числе по частоте встречаемости в проценте случаев.

Наличие обсеменённости желчи при различных заболеваниях гепатобилиарной системы показано многими авторами [11-13].

Результаты исследования образцов желчи вышеуказанных групп больных по изучению количества ЖК и их качественного состава в зависимости от видов микрофлоры показали, что при обнаружении в указанном секрете гепатобилиарной системы экзогенных бактерий общий уровень желчных кислот в инфицированной желчи, в среднем, на 30,0% выше, чем при отсутствии микрофлоры. Наличие билиарных штаммов бактерий из кишечного тракта: *Proteus vulgaris**, *Proteus mirabilis**, *Citrobacter freundii**, *Bacteroides alcaligues faecalis**, *Clostridium**, *Streptococcus faecalis**, *Escherichia coli** и др., ассоциировалось с обнаружением в образцах желчи с неконъюгированной первичной желчной кислоты (ПЖК) – холевой (Х) и вторичных желчных кислот (ВЖК) – литохолевой и дезоксихолевой (ЛХ, ДХ соответственно), а также их сочетания (Х+ДХ; ЛХ+ДХ; Х+ДХ+ЛХ). Из перечня деконъюгированных желчных кислот ВЖК составляли 50,0%.

Исследования, выполненные *in vitro* по изучению участия кишечной микрофлоры в метаболизме ЖК, свидетельствуют о том, что культуры гепатобилиарных штаммов метаболизируют стандартные ЖК в образцах желчи. Выявлено, что при посеве: *Bacteroides alcali-gues faecalis** – обнаруживается деконъюгация таурохолевой (ТХ) и гликохенодезоксихолевой (ГХДХ) желчных кислот, образование дезоксихолевой (ДХ); *Proteus vulgaris** – отмечается деконъюгация гликодезоксихолевой (ГДХ), образование ДХ; *Citrobacter freundii** – установлена деконъюгация гликохолевой (ГХ) и гликодезоксихолевой (ГДХ); *Streptococcus faecalis** – зафиксирована деконъюгация гликохолевой (ГХ) и гликодезоксихолевой (ГДХ). Кроме того, выявлено существенное повышение концентрации общей суммы ЖК (на 67,2%; $p < 0,001$) в образцах желчи, обсеменённых кишечными штаммами бактерий.

Биологическое воздействие энтерофлоры на метаболизм ЖК *in vitro* было описано другими исследователями [14].

Приведённые данные свидетельствуют о том, что экзогенная микробиота гепатобилиарной системы кишечного происхождения детерминирует деконъюгацию первичных и

образование ВЖК в желчи внутрипеченочных протоков, тогда как в норме этот процесс осуществляется в кишечнике.

Нами на основании результатов исследования установлено, что протоковая желчь больных хроническим описторхозом, содержащая дезоксихолевую и литохолевую желчные кислоты, синтез которых опосредован экзогенной микробиотой кишечного происхождения, оказывает неблагоприятное биологическое действие на соматические клетки: стимулирует процессы перекисного окисления липидов клеточных мембран и повышает их проницаемость, подавляет репаративный синтез ДНК, обладает высокой мутагенной активностью, что опосредует трансформацию холангиоцитов [15].

Выводы:

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что инфицирование гепатобилиарной системы штаммами кишечной микрофлоры опосредует метаболизм ПЖК непосредственно в протоковой желчи во вторичные, обладающие мутагенным (канцерогенным) эффектом, которые являются эндогенным фактором риска индукции процесса трансформации холангиоцитов.

Литература:

1. Федоров Н.М., Зотов П.Б., Налегов А.А. Кафедра онкологии Тюменского ГМУ. Пятьдесят лет педагогической и научно-исследовательской работы. *Академический журнал Западной Сибири*. 2020; 16 (5): 3-6.
2. Thamavit W., Ngamyang M., Boonpucknavig V., Boonpucknavig S., Moore M.A. Enhancement of DEN-induced hepatocellular nodule development by *Opisthorchis viverrini* infection in Syrian golden hamsters. *Carcinogenesis*. 1987; 8 (9): 1351-1353. DOI: 10.1093/carcin/8.9.1351
3. Иванских В.И., Близинок В.В. Влияние описторхисов на проявление вирусов герпеса второго типа в эксперименте их возможное участие в механизме возникновения первичного рака печени. *Медицинская паразитология*. 1996; (2): 23-26.
4. Smout M.J., Sripa B., Laha T., et al. Infection with the carcinogenic human liver fluke, *Opisthorchis viverrini*. *Mol. Biosyst.* 2011; 7 (5): 1367-1375. DOI: 10.1039/c0mb00295j
5. Sripa B.V., Brindley P.J., Mulvenna J., et al. The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* – multiple pathways to cancer. *Trends in Parasitology*. 2012; 28 (10): 395-407. DOI: 10.1016/j.pt.2012.07.006
6. Бычков В.Г., Хадиева Е.Д., Зуевский В.П., Лазарев С.Д., Барышников А.П., Симонов А.В., Лукманов И.Р., Урузбаев Р.М., Золотухина Е.В., Шидин В.А. Закономерности канцерогенеза на фоне

суперинвазивного описторхоза. *Тюменский медицинский журнал*. 2015; 17 (3): 11-13.

7. Богданов А. О., Прокудина Д. В., Байков А. Н., Салтыкова И. В. Молекулярные механизмы, опосредующие развитие холангиокарциномы в ходе хронической инвазии печёночными сосальщиками. *Сибирский онкологический журнал*. 2015; (6): 83-90.
8. Федорова О.С., Ковширина Ю.В., Ковширина А.Е., Федотова М.М., Деев И.А., Петровский Ф.И., Филимонов А.В., Дмитриева А.И., Кудяков Л.А., Салтыкова И.В., Михалев Е.В., Одерматт П., Огородова Л.М. Анализ заболеваемости инвазией *Opisthorchis felinus* и злокачественными новообразованиями гепатобилиарной системы в Российской Федерации. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (5): 147-158.
9. Hill M.J. (editor) Role of gut bacteria in human toxicology and pharmacology. Basingstoke: Burgess Science Press; 1995.
10. Щелоченков С.В. Роль желчных кислот в канцерогенезе желудка. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16 (30): 50-55.
11. Витебский Я.Д., Веселов А.Я., Чернов В.Ф. Изучение механизмов инфицирования желчи. *Физиология и хирургия печени*. 1982; 4: 48-49.
12. Кашаева М.Д. Микрофлора желчи при остром гнойном холангите на фоне механической желтухи неопухолевой этиологии. *Успехи современного естествознания*. 2011; 1: 135-137.
13. Хохлачева Н.А., Глазырина Н.Н., Лукашевич А.П., Вахрушев Я.М., Косарева Т.С. Роль микрофлоры кишечника в развитии желчнокаменной болезни (обзор литературы). *Архив внутренней медицины*. 2020; 1 (1): 31-37. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-31-37
14. Hill M.J. The effect of some factors on the faecal concentration of acid steroids, neutral steroids and urobilins. *Journal of Pathology*. 1971; 104: 239-245.
15. Федоров Н.М., Рыбка А.Г., Зотов П.Б. Влияние экзогенной микрофлоры гепатобилиарной системы на биохимический состав желчи и процессы перекисного окисления липидов мембран соматических клеток при хроническом описторхозе. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (5): 68-74. DOI: 10.18699/SSMJ202105

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА КАК ИСХОД ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

*В.В. Бенберин, Н.А. Шаназаров,
А.А. Амиркулова, Г.Б. Айдарбекова*

РГП «Больница Медицинского Центра УДП РК»,
г. Нур-Султан, Казахстан

В статье обсуждаются факторы, влияющие на прогрессирование неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) до цирроза печени (ЦП) и гепатоцел-

люлярной карциномы (ГЦК). Представлена сущность гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) при НАСГ, уделяя особое внимание ее молекулярным механизмам.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, гепатоцеллюлярная карцинома, гены предикторы PNPLA3 и TM6SF2.

Hepatocellular carcinoma the outcome of the course of non-alcoholic steatohepatitis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, hepatocellular carcinoma predictor genes PNPLA3 and TM6SF2

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенной причиной хронических заболеваний печени в западных странах, которая, по прогнозам, также станет наиболее частым показанием для трансплантации печени к 2030 году. За последнее десятилетие было показано, что клиническое бремя НАЖБП не ограничивается только заболеваемостью и смертностью, связанными с печенью, но в настоящее время появляется все больше доказательств того, что НАЖБП является мультисистемным заболеванием, затрагивающим внепеченочные органы и регуляторные пути. Например, НАЖБП увеличивает риск развития сахарного диабета 2 типа (СД2), сердечно-сосудистых (ССЗ) и сердечных заболеваний, а также хронической болезни почек (ХБП) [1].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает группу состояний, характеризующихся накоплением липидов в печени, которые в итоге могут привести к неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ), фиброзу, циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК), пятому наиболее распространенному типу рака с низкой выживаемостью [2].

Последние несколько десятилетий стали свидетелями появления невирусных причин ГЦК, наиболее важной из которых является НАЖБП. Около 3-15% пациентов с ожирением с НАСГ прогрессируют до цирроза печени, и около 4-27% пациентов с НАСГ с циррозом печени трансформируются в ГЦК [3]. Также известно, что ГЦК может развиваться *de novo* у пациентов с НАСГ без наличия цирроза печени [4].

Известно, что НАЖБП является многофакторным заболеванием, однако результаты исследований, проведенных в последнее десятилетие, свидетельствуют о значительном вкладе генетического звена в развитие и прогрессирование заболевания [5].

В 2008 году в ходе исследования GWAS (Genome-wide association studies) S. Romeo и соавт. обнаружили, что полиморфизм I148M (rs738409 C>G) гена PNPLA3 (Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3) ассоциирован с развитием НАЖБП [5]. Влияние полиморфизма гена PNPLA3 на развитие и прогрессирование НАЖБП исследовали в ряде стран мира и в различных популяциях. Указанный ген экспрессируется в основном в гепатоцитах и звездчатых клетках печени, а также присутствует в сетчатке, коже, жировой ткани, почках, мозге и селезенке [6]. Мутация в гене приводит к замене изолейцина на метионин в 148 позиции аминокислотной последовательности, в результате чего возникает активное депонирование липидов в гепатоцитах, формируется макровезикулярный стеатоз. Кроме того, происходит активация печеночных звездчатых клеток с превращением их в секретирующие коллаген миофибробластоподобные, что способствует фиброгенезу в печени [7].

Бремя ГЦК, ассоциированного НАЖБП

ГЦК представляет собой пятый по распространенности рак во всем мире. На сегодняшний день это вторая по частоте причина смерти, связанной с раком, во всем мире, с прогрессирующей тенденцией к росту [8]

Более чем в 80% случаев ГЦК развивается при циррозе печени различной этиологии, в основном при вирусном гепатите (ВГВ, ВГС) и жировой дистрофии печени (алкогольной и неалкогольной). В то время как эпидемиологические данные, касающиеся ГЦК при вирусном и алкогольном гепатите, консолидированы, отсутствуют надежные эпидемиологические данные, касающиеся заболеваемости и распространенности ГЦК при НАЖБП.

В последние годы мы наблюдали различную картину заболеваемости ГЦК среди заболеваний печени различной этиологии. Несколько международных исследова-

ний [6], проведенных в последнее десятилетие, подтвердили эти данные. Голдберг и его коллеги собрали данные о 1853 пациентах с циррозом печени и ГЦК, показывающие снижение процента ГЦК, связанных с ВГС и алкоголем, и увеличение ГЦК, связанных с НАЖБП [9]. В 2016 г. Liu и соавт. было зафиксировано глобальное увеличение числа случаев рака печени на 114,0%, с 471000 в 1990 году до 1007800 в 2016 году. Интересными моментами являются географические изменения в эпидемиологии: в некоторых регионах наблюдалось снижение заболеваемости в связи с контролем инфекций HBV и HCV, но увеличение наблюдалось в странах с высоким социально-демографическим индексом, включая Нидерланды, Великобританию и США, причем эта проблема, вероятно, связана с НАЖБП [10].

Эти эпидемиологические и этиологические изменения также отражают обратную тенденцию у пациентов, находящихся в списке ожидания трансплантации печени (ТП). Younossi и соавт. было оценено 158347 кандидатов на ТП, и 26121 (16,5%) из них имели ГЦК. Доля ГЦК увеличилась с 6,4% (2002 г.) до 23,0% (2016 г.) ($p < 0,0001$). Исследование показало не только рост заболеваемости ГЦК во время последующего наблюдения, но и изменение тенденции этиологии. В течение периода исследования ВГС оставался наиболее распространенной этиологией ГЦК (65%). Пропорции ВГВ и ГЦК, связанных с алкоголем, оставались стабильными (обе тенденции $p > 0,10$), ГЦК, связанный с ВГС, снизился в 3,1 раза ($p < 0,0001$), в то время как ГЦК, связанный с НАСГ, увеличился в 7,7 раза (с 2,1% до 16,2%; $p < 0,0001$) [2]. Аналогичные результаты наблюдались в Европейском регистре трансплантации печени (ELTR) во время эры противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) у 60527 кандидатов на ЛТП (28,3% с ГЦК) в период с января 2007 по июнь 2017 года [11].

Данные США показали увеличение стандартизированной по возрасту смертности, связанной с НАЖБП, по сравнению с другими этиологиями за последние 10 лет (с 2007 по 2016 год) [12]. Эти доказательства,

вероятно, можно найти не только для устойчивого роста заболеваемости НАЖБП, но и для роста заболеваемости ГЦК из-за НАЖБП. Таким образом, Estes и соавт. разработали подход к моделированию для прогнозирования текущего и будущего бремени заболеваний, вызванных НАЖБП, в Соединенных Штатах. По оценкам, распространенность ГЦК, связанной с НАЖБП, увеличивается с 47% в Японии до 130% в США; аналогичным образом, по оценкам, ее заболеваемость также увеличивается с 44% в Японии до 122% в США [13].

В целом эти данные свидетельствуют о том, что НАЖБП будет наиболее актуальной причиной ГЦК в ближайшие годы. Объяснение эпидемиологических изменений, обсужденных выше, может быть связано с разработкой противовирусных методов лечения (т.е. ПППД для инфекции ВГС), которые, как было показано, эффективны в снижении риска возникновения ГЦК и декомпенсации печени, а также с быстрым ростом распространенности и частоты метаболических нарушений во всем мире, таких как диабет и ожирение [14]. В будущем потребуются эпидемиологические данные, способные надежно количественно оценить тревожный рост ГЦК, связанной с НАЖБП, особенно у пациентов без цирроза печени, а также надлежащим образом разработанные исследования для оценки влияния терапии, как образа жизни, так и фармакологических подходов, на риск развития ГЦК.

Влияние метаболических и генетических факторов риска

Сильная связь между НАЖБП и метаболическими и генетическими факторами риска широко известна, и они сами по себе являются факторами риска развития рака (не только ГЦК) (рис. 1).

Ожирение

Большие когортные исследования показали сильную связь между ожирением и заболеваемостью раком (как в целом, так и для конкретных участков) [15].

Хотя патогенные молекулярные механизмы не совсем ясны, хроническое воспаление низкого уровня, связанное с ожирением, играет ключевую роль в повреждении ДНК и снижении репарации [16].

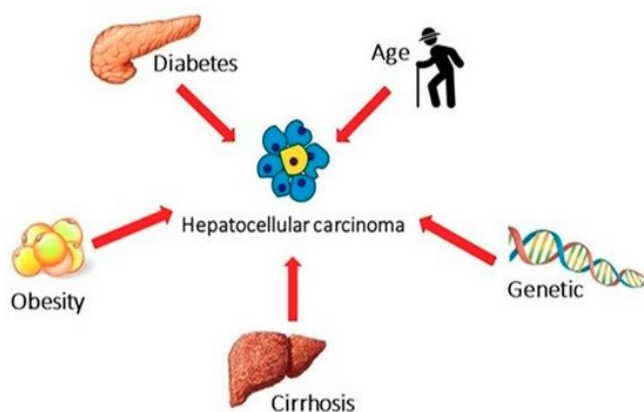


Рис. 1 Метаболические и генетические факторы риска развития НАЖБП-ассоциированной ГЦК.

В частности, в крупном проспективном когортном исследовании, в котором оценивалась взаимосвязь между ИМТ и риском смерти от рака у 900053 пациентов, наблюдавшихся в течение 16 лет [17], авторы показали значительную положительную линейную тенденцию в уровне смертности с увеличением ИМТ для различных участков рака, включая ГЦК [18].

Интересно, что наблюдалась разная величина риска в зависимости от пола, и различия были более выражены при более высоких значениях ИМТ: относительный риск смерти от ГЦК у пациентов с тяжелым ожирением ($ИМТ \geq 35 \text{ кг/м}^2$) составлял 4,52 у мужчин и 1,68 у женщин по сравнению с субъектами с нормальным весом. Гендерные различия во взаимосвязи между ИМТ и ГЦК были дополнительно оценены в ходе мета-анализа 17 исследований, в том числе 18225 пациентов [17]. Положительная связь между избыточным весом и ожирением с ГЦК был подтвержден (RR 1,16 (1,08–1,25) и 1,83 (1,60–2,09) соответственно), используя нормальный вес, как сравнение и анализ подгрупп пациентов с ожирением показали RR для рака печени в 2,04 (1,70–2,44) у мужчин и 1,56 (1,37–1,78) у женщин, при значительном p -значении для взаимодействия ($P=0,02$). И наоборот, анализ взаимодействия не показал существенных различий (p для взаимодействия = 0,47) между мужчинами и женщинами с избыточным весом (RRs 1,18 (1,01–1,30) и 1,11 (1,00–1,24) соответственно) [6].

Анализ чувствительности, проведенный в 8 исследованиях, показал нелинейную зависимость "доза-реакция" между ИМТ и риском развития ГЦК, которая увеличилась на 4% при каждом увеличении ИМТ на 1 кг/м^2 . Объяснение этой гендерной разницы может быть связано с возможными эффектами эстрогенов в защите женщин от развития ГЦК, поскольку введение эстрогенов до инициирующего события приводило к защите от ГЦК в экспериментальных моделях канцерогенеза печени [19].

Сахарный диабет

Диабет представляет собой еще один формирующийся фактор риска как для НАЖБП/НАСГ, так и для ГЦК.

Крупное проспективное когортное исследование, проведенное у 173643 пациентов с диабетом и 650620 без диабета, выявило, что уровень заболеваемости ГЦК был значительно выше среди пациентов с диабетом (2,39 против 0,87 на 10000 человеко-лет ($p < 0,0001$)) [10].

Многомерный анализ показал, что диабет был связан с более чем двукратным увеличением риска развития ГЦК после корректировки на антропометрические и демографические факторы, а также сопутствующие заболевания. Анализ чувствительности после исключения пациентов с ВГС, ВГВ, потреблением алкоголя и жировой печени подтвердил независимую связь между диабетом и ГЦК. Хотя следует учитывать, что эти данные были получены у пациентов, выявленных в больницах по делам ветеранов, аналогичные результаты были получены в популяционном исследовании в США с использованием регистров эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов [14]. В частности, после корректировки на хорошо известные факторы риска ГЦК диабет был связан с трехкратным увеличением риска ГЦК.

Хотя неоднородность среди исследований была высокой и значительной, после стратификации по географическому району, инфекции ВГВ или ВГС, употреблению алкоголя, циррозу и продолжительности наблюдения связь между диабетом и увеличением заболеваемости ГЦК оставалась значительной. Примечательно, что авторы также оценили смертность от ГЦК, которая

увеличилась у пациентов с сахарным диабетом по сравнению с пациентами без диабета, с общим RR 1,56 (95% ДИ 1,30–1,87). В итальянском многоцентровом проспективном исследовании сравнивались клинические особенности между пациентами с ГЦК с НАЖБП ($n=145$) и заболеваниями печени, связанными с ВГС ($n=611$) [20].

Неудивительно, что особенности метаболического синдрома (включая диабет) были значительно более распространены среди пациентов с ГЦК с НАЖБП, а также других факторов риска развития ГЦК, таких как возраст, мужской пол и употребление алкоголя. Интересно, что только около 50% пациентов с ГЦК с НАЖБП имели цирроз печени, и отсутствие наблюдения за ГЦК у этих пациентов могло объяснить большие размеры ГЦК и более частую инфильтративную картину, наблюдаемую у пациентов с НАЖБП, по сравнению с пациентами с ВГС. Хотя нескорректированный анализ показал значительно более низкую выживаемость у пациентов с ГЦК с НАЖБП, чем у пациентов с ВГС, после сопоставления показателей склонности не наблюдалось существенных различий в выживаемости между двумя группами. Совсем недавно связь между диабетом и ГЦК была оценена у 354 пациентов клиники Майо с циррозом печени по НАСГ [19].

Многомерный анализ показал, что диабет (ОР 4,2, 95% ДИ 1,2–14,2, $p=0,02$), возраст и низкий уровень альбумина значительно предсказывали развитие ГЦК, в отличие от других метаболических факторов риска, таких как ИМТ. В целом, представленные данные являются убедительным доказательством того, что ожирение и диабет повышают риск развития ГЦК независимо от наличия заболеваний печени, и они могут влиять на смертность этих пациентов, ограничивая доступ к лечебным методам лечения ГЦК, но влияние этих факторов риска среди пациентов с НАЖБП следует дополнительно оценить в хорошо разработанных проспективных исследованиях, а патогенетические механизмы должны быть поняты более четко, с целью повышения экономической эффективности программ эпиднад-

зора и разработки новых целевых методов лечения.

Генетические факторы НАЖБП

На генетическую природу НАЖБП указывают различия распространенности заболевания в разных этнических группах. Так, по результатам исследования, проведенного Caldwell и соавт. сообщалось, что среди 206 пациентов с криптогенным циррозом печени только два пациента (1%) были афроамериканского происхождения, в то время как 195 пациентов (95%) были европейско-американского происхождения [21]. Хотя распространенность сахарного диабета была аналогичной, распространенность криптогенного цирроза печени среди латиноамериканских и афроамериканских пациентов была в 3,1 раза выше и в 3,9 раза ниже, соответственно, чем среди европейских американских пациентов [22]. Таким образом, прогрессирование НАЖБП до цирроза печени и ГЦК может отличаться у разных этнических групп [23].

Patatin-Like Phospholipase-3 (PNPLA3)

Первым идентифицированным генетическим вариантом, ассоциированным с НАЖБП, был вариант rs738409 в гене PNPLA3, кодирующем белок адипонутрин, приводящий к аминокислотной замене I148M. Была определена ассоциация этого варианта с депонированием липидов в гепатоцитах [5].

Вариант rs738409 C > G в гене PNPLA3, кодирующий мутацию I148M, является независимым генетическим фактором риска НАЖБП, связанным с широким спектром тяжести НАЖБП [18]. В первоначальных исследованиях вариант PNPLA3 I148M был связан с содержанием внутripеченочного жира и впоследствии был обнаружен связанным с НАСГ, фиброзом печени и ГЦК [13]. Совсем недавно проведено проспективное исследование на 471 пациенте с гистологически диагностированной НАЖБП, где была продемонстрирована независимая связь между вариантом PNPLA3 C>G и ГЦК путем многомерного анализа (ОР 2,10, 95% ДИ 1,03-4,29; $>p=0,04$) [10]. Вариант PNPLA3 I148M также связан с повышенным риском прогрессирования фиброза и ГЦК при алкогольной болезни печени и циррозе, связанном с гепатитом С, и не зависит от

стеатоза [6], предполагая потенциальный прямой вклад этого варианта в фиброгенез и канцерогенез, которые не связаны с накоплением внутривнутрипеченочных триглицеридов [9]. Эти результаты позволяют предположить, что генотип PNPLA3 может быть использован в качестве инструмента для стратификации риска развития ГЦК в сочетании с другими хорошо известными факторами риска, например, функциональными тестами печени, портальной гипертензией и ее суррогатами. Однако для того, чтобы генотип PNPLA3 мог быть использован в клинической практике, необходима внешняя проверка этих результатов.

TM6SF2

Подобно варианту PNPLA3 I148M, было показано, что вариант rs58542926 C>T в гене TM6SF2, кодирующий мутацию E167K, связан со стеатозом печени, а также с повышенным риском прогрессирующего заболевания печени и фиброза, но его прямая роль в предрасположенности к ГЦК оспаривается.

В более поздних работах было показано, что с печеночным стеатозом и риском прогрессирования фиброза при НАЖБП был ассоциирован вариант rs58542926 C>T в гене TM6SF2, кодирующем трансмембранный белок 6 суперсемейства-2, и вариант rs780094 в гене глюкокиназы GSKR. Ген TM6SF2 кодирует 351-аминокислотный белок, содержащий 7 трансмембранных доменов, экспрессируемых клетками печени и кишечника человека. Подобно варианту гена I148M гена PNPLA3, вариант E1267K гена TM6SF2 увеличивает не только риск стеатоза, но и прогрессирования заболевания печени с формированием фиброза [24].

Все эти данные свидетельствуют о том, что генетические варианты, предрасполагающие к накоплению жира в печени, способствуют канцерогенезу в печени. Действительно, накопление гепатоцеллюлярного жира представляет собой ключевую особенность канцерогенеза печени.

Заключение

В последние десятилетия НАЖБП стала наиболее распространенным заболеванием печени в мире, и продвинутая его стадия как неалкогольный стеатогепатит,

может прогрессировать до осложнений, таких как ГЦК, быстро возросла.

Ожирение и диабет считаются не только основными триггерами развития заболевания, но и двумя независимыми факторами риска развития ГЦК. Однонуклеотидные полиморфизмы (PNPLA3, TM6SF2) связаны с восприимчивостью к развитию ГЦК и его прогрессированию. Поэтому для ранней диагностики и лечения ГЦК необходимо изучить дальнейший анализ механизмов, приводящих к ГЦК, для поиска новых терапевтических мишеней, а также биомаркеров для раннего выявления ГЦК у пациентов с НАЖБП/НАСГ.

Литература:

1. Seko Y., Yamaguchi K., Itoh Y. The genetic backgrounds in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. J. Gastroenterol. Springer Japan*, 2018; 11 (2): 97–102.
2. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver*, 2019; 70 (3) 531–544.
3. Kruk B. et al. PNPLA3 p.I148M and TM6SF2 p.E167K variants do not predispose to liver injury in cholestatic liver diseases: A prospective analysis of 178 patients with PSC. *PLoS One*. 2018; 13 (8): 1–11.
4. Medetalibeyoglu A. et al. The effect of liver test abnormalities on the prognosis of COVID-19. *Ann. Hepatol. AEDV*, 2020; 19 (6): 614–621.
5. Dongiovanni P. et al. PNPLA3 I148M polymorphism and progressive liver disease. *World J. Gastroenterol*. 2013; 19 (41): 6969–6978.
6. Vespasiani-gentilucci U. et al. Combining Genetic Variants to Improve Risk Prediction for NAFLD and Its Progression to Cirrhosis: A Proof of Concept Study. 2018; 2018.
7. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Ахмедов В.А. Н.Д.Г. Исследование Полиморфизма Гена Pnpl3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и различной стадией фиброза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 11 (159): 24–32.
8. Jothimani D. et al. COVID-19 and the liver. *J. Hepatol. Elsevier*. 2020; 73 (5): 1231–1240.
9. Anstee Q.M. et al. *Journal Pre-proof*. 2020.
10. Dai G. et al. Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) susceptibility and severity: A meta-analysis. *Med. (United States)*. 2019; 98 (7).
11. Ilchenko L.Y., Nikitin I.G., Fedorov I.G. COVID-19 and Liver Damage. *Russ. Arch. Intern. Med.* 2020; 10 (3): 188–197.
12. Afdhal N.H. et al. A Pathophysiologic Approach Combining Genetics and Insulin Resistance. *Predict Disease*. 2018; 2 (12): 1467–1478.
13. Barbara M., Scott A., Alkhoury N. New insights into genetic predisposition and novel therapeutic targets for nonalcoholic fatty liver disease. *HepatoBiliary Surg. Nutr.* 2018; 7 (5): 372–381.
14. Estes C. et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic

- fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018; 67 (1): 123–133.
15. Tai C.-M., et al. PNPLA3 genotype increases susceptibility of nonalcoholic steatohepatitis among obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Surg. Obes. Relat. Dis. Elsevier*. 2015; 11 (4): 888–894.
 16. Yoo J.J. et al. Recent research trends and updates on nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Mol. Hepatol*. 2019; 25 (1): 1–11.
 17. Danford C.J., Yao Z., Jiang Z.G. Non-alcoholic fatty liver disease: A narrative review of genetics. *J. Biomed. Res*. 2018; 32 (6): 389–400.
 18. Bogomolov P.O. et al. Genetic aspects of non-alcoholic fatty liver disease. *Vlaams Diergeneesk. Tijdschr*. 2018; 17 (6): 442–448.
 19. Yki-Järvinen H. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetologia*. 2016; 59 (6): 1104–1111.
 20. Vespa E. et al. Liver tests abnormalities in COVID-19: trick or treat? *J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver*. 2020; 73 (5): 1275–1276.
 21. Byrne C.D., Targher G. Review NAFLD : A multisystem disease. *J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver*. 2015; 62 (1): S47–S64.
 22. Kutlu O., Kaleli H.N., Ozer E. Molecular Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis- (NASH-) Related Hepatocellular Carcinoma. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 2018.
 23. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism. Elsevier Inc*. 2016; 65 (8): 1038–1048.
 24. Mazo D.F. et al. Validation of PNPLA3 polymorphisms as risk factor for NAFLD and liver fibrosis in an admixed population. *Ann. Hepatol*. 2019.

ДИАГНОСТИКА

СИНТЕТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ В СОВРЕМЕННОЙ ОНКОЛОГИИ

М.С. Шведский, Л.А. Бахова

Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень
МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень

E-mail: Shvedsky99@gmail.com

Поиск синтетических биомаркеров в персонализированном лечении онкологического пациента является приоритетной задачей. Прогностический биомаркер отражает биологию опухоли и предоставляет информацию о вероятном исходе и прогнозе независимо от специфического лечения.

Ключевые слова: синтетические биомаркеры, скрининг, ранняя диагностика, онкология

Опухоли являются третьей ведущей причиной смертности в мире после сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний. Все известные причины опухолей так или иначе приводят к изменению ДНК. Поэтому опухоль является фундаментально генетическим заболеванием.

В Российской Федерации активно проводятся скрининговые программы с целью раннего выявления онкологических заболеваний [1]. Скрининг должен привести к снижению смертности от той формы рака, для предклинического выявления которой он проводится. Промежуточные признаки эффективности метода – снижение частоты выявления распространенных форм, увеличение частоты ранних форм рака и улучшение выживаемости.

В эпоху персонализированной медицины необходим поиск новых предиктивных биомаркеров.

Цель исследования: провести анализ современной литературы на тему новейших способов диагностики на основе синтетических биомаркеров и выявить возможные пути развития и проблемы, которые необходимо решить для дальнейшей возможности их использования.

Результаты и обсуждение.

Возможности использования биомаркеров для точного выявления онкологических заболеваний является большой проблемой. Так, например синтез и секреция опухолевыми клетками биомаркеров вариабельно, опухоли сами по себе гетерогенные и отличаются в пределах своей локализации, так же не следует забывать о сопутствующих заболеваниях, и фоновой секреции здоровыми клетками, низкая специфичность [2], в пример которой можно привести РЭА, повышающийся при многих эпителиальных опухолях, или ПСА, уровень которого повышается не только при РПЖ, но и гиперплазии предстательной железы или простатите [3].

На данный момент разрабатываются несколько типов синтетических биомаркеров. Один из этих подходов основан на дисрегуляции экспрессии протеаз, который может использоваться для прогностической классификации рака предстательной железы, дифференциальной диагностики хрониче-

ской обструктивной болезни легких (ХОБЛ) от аденокарциномы легких [4]. Активируемые протеазой синтетические биомаркеры содержат пептидные субстраты, конъюгированные с поверхностью инертного носителя, которые при ферментативном расщеплении опухолевыми протеазами высвобождают репортеры в кровь или мочу [3]. Обнаружение происходит, когда пептиды отщепляются от поверхности носителя опухолевыми протеазами, высвобождая синтетические биомаркеры в кровоток, которые затем быстро очищаются в моче для обнаружения на основе их уменьшенных гидродинамических диаметров [5].

Для исключения недостатков биомаркеров – короткое время циркуляции в крови: протеазы сильнейшие амплификаторы (усилители), выбор носителя с гидродинамическим радиусом, превышающим размерное ограничение 5 нм фильтрационного барьера клубочков, чтобы предотвратить попадание поверхностно-конъюгированных пептидов в мочу [6], использование носителей с меньшими гидродинамическими диаметрами, такие как полимеры полиэтиленгликоля (ПЭГ) [2], которые характеризуются более высокими скоростями пассивной диффузии, чем более крупные наночастицы оксида железа, могут увеличить доставку к опухолям [5].

Создание синтетических биомаркеров путем нацеливания на лектины поверхности раковых клеток с использованием двухэтапной стратегии [4]. На 1 этапе происходит маркировка клеток колоректальной карциномы человека белковым конъюгатом, (фермент β -галактозидаза + авидин (положительно заряженный белок, содержащий концевые остатки N-ацетилглюкозамина и маннозы, которые связываются с лектинами, сверхэкспрессируемыми опухолевыми клетками)). На 2 этапе вводится субстрат для β -галактозидазы, называемый "реагирующий на β -галактозидазуацетинофен", который преобразуется в ацетинофен экзогенной β -галактозидазой на поверхности опухолевых клеток. При этом обнаруживается, что уровни ацетинофена в плазме, полученные в ходе этого двухэтапного процесса, были повышены в течение 60 минут у мышей, несущих опухоль [3].

Генно-инженерные методы сосредоточены на стратегиях, которые побуждают клетки в микроокружении опухоли производить или секретировать биоортогональные репортеры. Основным преимуществом этих подходов является способность транскрипционно связывать продукцию синтетических биомаркеров с клетками определенного фенотипа, тем самым потенциально снижая количество ложноположительных результатов, вызванных фоновой продукцией в здоровых тканях [7].

Транскрипционное таргетирование с помощью генных векторов является мощным методом экспрессии трансгена в тканях-мишенях и широко изучается для визуализации и терапии рака. Селективные к раку промоторы повышают точность нацеливания на транскрипцию, поскольку они управляются в первую очередь раковыми клетками, но обладают ограниченной активностью в нормальных клетках. При этом секретируемый репортер, который действует как синтетический биомаркер может быть обнаружен в крови или моче. Так же данный метод позволяет проводить раннее и долгосрочное измерение роста опухоли и реакции на медикаментозное лечение. Одним из примеров является промотор обычно молчащей обратной транскриптазы теломеразы человека, которая кодирует теломеразу, которая часто активируется в клетках рака для достижения пролиферативного бессмертия, одного из признаков рака [2].

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) являются взрослыми мультипотентными стволовыми клетками, которые обладают регенеративными и иммуномодулирующими свойствами, и системно вводимые МСК селективно являются «домом» для первичных и метастатических опухолей [6].

Обнаружение опухолей с помощью бактерий, выделяющих фтор-маркеры. Идентификация опухоли будет происходить в три этапа. 1 этап: после внутривенной инъекции обнаруженные бактерии будут рассеиваться по всей системе кровообращения. 2 этап: бактерии предпочтительно накапливаются в опухолях по сравнению со здоровыми тканями, размножаются и увеличивают плотность и экспрессируют флу-

оромаркер, который диффундирует через интерстиций опухоли. 3 этап: флюорометрический маркер будет накапливаться в плазме для иммунологического обнаружения [8].

Заключение.

Таким образом, хотя и рассмотрено много возможных способов для будущих скрининговых программ, остается не меньше вопросов о возможности их использования. Неизвестна переносимость биоинженерных датчиков? Как часто пациенты могут проходить обследование? Какие существуют осложнения при наличии сопутствующих заболеваниях? Какая будет цена при долгосрочном наблюдении за группами риска? Как можно преодолеть гетерогенность пациента и опухоли? На все эти вопросы предстоит ответить в будущих исследованиях.

Литература:

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. 2020. *CA Cancer J. Clin.* 2020; 70: 7–30.
2. Kwong G.A., Ghosh S., Gamboa L., et al. Synthetic biomarkers: a twenty-first century path to early cancer detection. *NatRevCancer.* 2021; 21: 655–668.
3. Kwong G.A., et al. Mathematical framework for activity-based cancer biomarkers. *Proc. NatlAcad. Sci. USA.* 2015; 112: 12627–12632.
4. Hori S.S., Gambhir S.S. Mathematical model identifies blood biomarker-based early cancer detection strategies and limitations. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3: 109–116.
5. Lange J., et al. Volatile organic compound based probe for induced volatolomics of cancers. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019; 58: 17563–17566.
6. Rajkomar A., Dean J., Kohane I. Machine learning in medicine. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 1347–1358.
7. Bhang H.E., Gabrielson K.L., Latterra J., Fisher P.B., Pomper M.G. Tumor-specific imaging through progression elevated gene-3 promoter-driven gene expression. *Nat. Med.* 2011; 17: 123–129.
8. Kwong G.A., et al. Mass-encoded synthetic biomarkers for multiplexed urinary monitoring of disease. *Nat. Biotechnol.* 2013; 31: 63–70.

SYNTHETIC BIOMARKERS IN MODERN ONCOLOGY

M.S. Shvedsky, L.A. Bakhova

Tyumen State Medical University, Tyumen
MC "Medical city", Tyumen

Searching for synthetic biomarkers In the personalized treatment of an oncological patient is a priority. A predictive biomarker reflects tumor biology and provides information about the likely outcome and prognosis regardless of specific treatment.

Keywords: synthetic biomarkers, screening, early diagnosis, oncology

ГИНЕКОМАСТИЯ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

М.А. Слемнева, А.В. Ратобольских

Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень

До периода полового созревания грудные железы у мальчиков и девочек идентичны. Однако в период пубертата часто у лиц мужского пола фиксируется увеличение грудных желез. Данное состояние является не только медицинской, но и социальной проблемой, что требует более глубокого изучения. В представленном обзоре литературы проанализированы современные данные об этиопатогенезе, клинике и диагностике увеличения грудных желез у подростков.

Ключевые слова: подростки, гинекомастия, гормоны, маммография, УЗИ

Гинекомастия (с латинского *genes* – женщина, *mastos* – грудь, молочная железа – женская грудь) – видимое или определяемое при пальпации увеличение молочных желез у лиц мужского пола – может являться физиологическим проявлением пубертатного периода или свидетельствовать о патологических нарушениях, связанных с нарушением синтеза, метаболизма и инактивации эстрогенов [1, 2, 3]. Размер молочной железы при гинекомастии может составлять от 1 до 10 см, в среднем, около 4 см. Выделяют несколько пиков заболеваемости гинекомастией. Первый, неонатальный, связанный с действием эстрогенов матери; второй, пубертатный, в который развитие молочных желез ассоциируют с физиологическим снижением уровня свободного тестостерона, повышением уровня эстрадиола и ГСПГ (глобулин, связывающий половые гормоны). Третий пик приходится на возраст 50–80 лет. Различают ложную (преобладание жировой ткани) и истинную гинекомастию (преобладает железистая ткань); симметричную (увеличение обеих желез) и асимметричную гинекомастию (увеличение одной железы).

Гинекомастия встречается у 32–65% мужчин [1], а ее доля среди других доброкачественных новообразований в мужской популяции составляет 57,5–87,3% [4]. Более чем в 50% случаев выявляется идиопатиче-

ская форма. Среди индуцированных опухолей большинство связаны с возрастными расстройствами эндокринной системы, действием лекарственных препаратов, гипогонадизмом и другими сопутствующими болезнями [2, 5, 6].

Переходная гинекомастия наблюдается у 60–90% новорожденных в результате стимуляции материнскими эстрогенами. Случаи гинекомастии в препубертатном возрасте редки, часто они являются следствием опухоли желез внутренней секреции [4].

Наиболее распространена гинекомастия в пубертатном возрасте и в андропauзе [5]. Частота пубертатной гинекомастии колеблется от 4 до 69% в зависимости от изучаемой популяции и критериев диагностики [1, 2]. В большинстве случаев она спонтанно регрессирует к 18 годам (через 2-3 года после возникновения «опухоли») [7].

Билатеральная гинекомастия наблюдается в 31–48% случаев [2, 8], при этом она более часто развивается вследствие гипогонадизма и сопутствующих опухолей, в то время как идиопатическая гинекомастия преимущественно унилатеральная [2].

Этиопатогенез гинекомастии

В основе патогенеза гинекомастии лежит снижение андрогенэстрогенного соотношения (АЭС) или изменение чувствительности стероидных рецепторов к половым гормонам [3]. Все андрогены являются С19-стероидами и имеют различную биологическую активность. Клетки Лейдига в тестикулах секретируют тестостерон – андроген, обладающий высокой биологической активностью. Наряду с ним в крови циркулируют андрогены с незначительной биологической активностью: Δ^5 -андростендион, Δ^4 -андростендион, андростерон и дегидроэпиандростерон (ДГЭА). Эти стероиды являются предшественниками или продуктами периферического метаболизма тестостерона. При взаимодействии с клеткой-мишенью тестостерон подвергается воздействию тканевого фермента 5α -редуктазы, превращаясь в 5α -дигидротестостерон (5α -ДГТ), обладающий максимальной андрогеновой активностью. Мутация гена 5α -редуктазы может быть причиной ложного мужского герма-

фродитизма. Свободные андрогены проникают в клетку-мишень и соединяются с андрогеновыми рецепторами. Последние находятся как в цитозоле, так и в ядре клетки. Ген андрогеновых рецепторов локализован на коротком плече X-хромосомы [8]. В настоящее время описано более 200 мутаций этого гена, приводящих к развитию различных форм синдрома нечувствительности к андрогенам. Эстрогены (С18-стероиды) в организме человека мужского пола образуются путем преобразования андрогенов тестикул и надпочечников в периферических тканях, в основном – в жировой. Этот процесс обеспечивается ферментом ароматазой. Активирующие мутации гена ароматазы (P450 arom) у лиц мужского пола приводят к гинекомастии, а инактивирующие – к высокорослости и снижению репродуктивной деятельности [3]. Деграция половых стероидов и их метаболитов происходит в печени за счёт процессов конъюгирования с глюкуроновой кислотой и сульфирования. Из организма они выводятся преимущественно с мочой. От андрогеновых или эстрогеновых стимуляций зависит развитие молочных желез. При избытке эстрогенов и низкой активности андрогенов происходит формирование железистой ткани молочной железы [4]. Аналогичный процесс может наблюдаться при нормальном уровне эстрогенов, но при снижении содержания андрогенов. Дисбаланс АЭС наблюдается при поражении печени и почек. Итак, патогенетические механизмы развития гинекомастии чрезвычайно разнообразны и недостаточно изучены.

Морфологически различают истинную гинекомастию и ложную. При истинной гинекомастии грудные железы увеличиваются в результате гиперплазии долевых млечных протоков и гипертрофии соединительной ткани железы, то есть макроскопически представляет собой увеличение железистой и стромальной ткани [3]. При этом, как правило, наблюдается типичное изменение ареол – частичное формирование соска по женскому типу; пальпаторно определяется железистая ткань. Ложная гинекомастия (липомастия) обусловлена избыточным развитием подкожной жировой клетчатки и не

имеет отношения к дисгормональной гиперплазии желез, характерной для истинной гинекомастии.

Клинические проявления

Клинический диагноз гинекомастии часто является субъективным, так как четко определить на основании физикального исследования соотношение железистой и жировой ткани трудно. Одним из важных этапов клинического обследования является определение общей степени вирилизации и выявление симптомов, указывающих на гипоандрогению или эстрогенизацию (ослабление либидо, снижение потенции, изменение характера оволосения и т.д.). Пациентов нужно специально расспрашивать о применении ими фармацевтических и запрещенных (наркотических) средств, а также о потреблении алкоголя. Необходимой частью физикального исследования при гинекомастии является пальпация яичек. Необходимо обращать внимание на признаки системных заболеваний (печени, почек и др.). Подростковая гинекомастия считается вариантом нормы, не требующим специального лечения [4, 7]. У части мальчиков - подростков пролиферация железистой ткани может быть выражена в значительной степени и создавать косметические и психологические проблемы. Подростковая гинекомастия развивается после начала полового созревания. При гинекомастии у ребенка или у подростка без других признаков пубертата следует исключить эндокринное заболевание, главным образом гормонопродуцирующую опухоль [3, 9].

В большинстве случаев подростковая гинекомастия регрессирует спонтанно, но в какой-то степени может и сохраняться. Тогда ее называют персистирующей подростковой гинекомастией. На самом деле это одно из наиболее частых состояний у взрослых мужчин, обращающихся к врачу по поводу гинекомастии. Такой диагноз можно с уверенностью поставить в том случае, если гинекомастия возникла в подростковом возрасте, с тех пор не прогрессировала, и у пациента отсутствуют эндокринные или какие-либо общие заболевания. Опухоли грудной железы у мужчин встречаются редко [10], но во избежание тяжелых клинических по-

следствий поздней диагностики о них нужно постоянно помнить при дифференциальной диагностике гинекомастии. Одностороннее увеличение грудной железы может быть этапом развития двусторонней гинекомастии, а может оказаться и злокачественной опухолью. Онкологическую настороженность должна вызывать всякая асимметричная безболезненная и плотная припухлость в области ореолы.

Лабораторные и инструментальные исследования

Необходимо учитывать возможное наличие эндокринного или системного заболевания. Обычно достаточно определить базальные уровни тестостерона, эстрадиола, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). При простой подростковой гинекомастии постоянные гормональные сдвиги отсутствуют. Важно оценить степень общей андрогенизации пациента. Лабораторные исследования (эндокринологические, клиничко-биохимические) должны соответствовать конкретному клиническому состоянию каждого пациента. Если гинекомастия выражена слабо и не прогрессирует или если весьма вероятен диагноз подростковой гинекомастии, необходимость в тщательных эндокринологических исследованиях отпадает. В менее ясных случаях основные лабораторные исследования должны включать определение уровней тестостерона, эстрадиола, СССГ, ЛГ, ФСГ, пролактина, тиреотропного гормона, хорионического гонадотропина, α -фетопротейна, а также тесты, оценивающие функцию почек и печени [3].

Иногда полезны и другие исследования, например, определение гормонов в динамике, кариотипирование или анализ ДНК. При выполнении маммографии и ультразвукового исследования (УЗИ) возможно более четкое количественное определение соотношения железистой и жировой ткани. Оба метода могут помочь заподозрить опухоль: при маммографии может быть выявлено звездчатое уплотнение с нечеткими контурами, при УЗИ выявляется гипозоногенное образование с неправильными контурами, возможно с гиперэхогенными включениями, гиперваскуляризацией

при цветовом доплеровском картировании кровотока.

При любом сомнении в доброкачественном характере образования необходимо выполнить пункционную биопсию, а при ее сомнительных или неинформативных результатах – эксцизионную биопсию [3, 8].

При клиническом или лабораторном подозрении на изменение АЭС необходимо выполнить УЗИ мошонки. Врач должен постоянно помнить о возможности существования гормонально-активной опухоли яичек.

Заключение

Гинекомастия – доброкачественное поражение грудной железы, чаще наблюдаемая у лиц мужского пола в пубертатном, постпубертатном периодах и в андропаузе. Более глубокое знание специалистов об этиопатогенетических механизмах гинекомастии, особенностях клинических проявлений и основах дифференциальной диагностики с опухолевыми заболеваниями позволят врачу правильно определять основное патологическое состояние, тактику лечения и динамического наблюдения этих пациентов.

Литература:

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремникова В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. М.: М, 2002. 7-12 с.
2. Дедов И.И. Биоритмы гормонов. М., 1992. 253 с.
3. Иванов В.А., Озерская И.А., Акимов Д.В. Диагностика и лечение гинекомастии / Методические рекомендации. М., 2013. 64 с.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 872 с.
5. Островская И.М., Островцев Л.Д., Ефимова О.Ю. Рак молочной железы у мужчин. М., 1988. С. 55–67.
6. Frantz F.G., Wilson J.D. Endocrine disorders of the breast. *Williams textbook of endocrinology*. 1998. 900 p.
7. Nordt C.A., DiVasta A.D. Gynecomastia in adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2008; 20: 375–382.
8. Дедов И.И. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум Паблишинг, 2006. 600 с.
9. Колодкина А.А., Калинин Н.Ю., Нижник А.Н. и др. Клиническая, гормональная и молекулярно-генетическая характеристика двух случаев нарушения формирования пола 46XY, обусловленного дефицитом 17β-гидроксистероиддегидрогеназы 3-го типа. *Проблемы эндокринологии*. 2011; 3: 26–30.
10. Русакова А.Д., Налётов А.А., Фадеева А.И., Ратобольских А.В. Рак молочной (грудной) железы у

мужчин в Тюменской области в 2015-2019 гг. *Научный форум. Сибирь*. 2020; 6 (1): 36-38.

GYNECOMASTIA IN ADOLESCENCE

M.A. Slemneva, A.V. Ratobolskikh

Tyumen Stat Medical University, Tyumen

It is known that before puberty, the mammary glands in boys and girls are identical. However, during puberty, an increase in the mammary glands is often recorded in males. This condition is not only a medical, but also a social problem. In an effort to hide enlarged breasts, they slouch for many years, which leads to a curvature of the spine. Therefore, in the presented literature review, modern data on the etiopathogenesis, clinical picture and diagnosis of breast enlargement have been analyzed for timely assistance to such adolescents.

Keywords: adolescents, gynecomastia, hormones, mammography

МНОГОЛИКОСТЬ ПРОЯВЛЕНИЯ ЖИРОВОГО НЕКРОЗА В МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

*С.А. Шевченко¹, Н.И. Рожкова²,
Н.М. Федоров³*

¹Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург

²МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» МЗ РФ, г. Москва

³Тюменский ГМУ» МЗ РФ, г. Тюмень

В статье рассматривается патогенез, клинические проявления жирового некроза молочной железы, сложности диагностики. Представлены возможности различных модальностей лучевой диагностики, их роль в постановке диагноза и дифференциальной диагностике некроза жировой ткани. По данным литературы жировой некроз молочных желез может развиваться в любом возрасте как у мужчин, так и у женщин после травмы, случайных повреждений, после операции, как осложнения после липофилинга и пр. В 35-59% случаев жировой некроз может сопровождать сахарный диабет и коллагенозы. В патогенезе различают 4 фазы развития процесса, которые имеют разные медицинские отображения при лучевых методах исследования. Так, при контрастной МРТ молочных желез накопление контрастного вещества обусловлено ангиогенезом. Визуализация липидных кист обусловлена местным разрушением адипоцитов и выбросом липаз в интерстиций. Острое воспаление из-за повреждения эндотелия может привести к

образованию фиброзной капсулы вокруг жировых кист, а гранулематозная реакция вызывает формирование фиброза и кальцинации. Приводятся рентгенологическая и ультразвуковая семиотика, характерная для жирового некроза, а также при МРТ молочных желез с динамическим контрастным усилением. Многообразие и сходство ряда симптомов как с доброкачественными, так и злокачественными изменениями затрудняет диагностику, в которой последнее слово принадлежит инвазивной трепан-биопсии. В статье приводятся клинические примеры.

Ключевые слова: жировой некроз, молочная железа, рак молочной железы, маммография, УЗИ, МРТ

Жировой некроз молочных желез – заболевание, представляющее значительные сложности при дифференциальной диагностике, обусловленные схожестью его проявлений со злокачественным процессом. Может развиваться в любом возрасте как у мужчин, так и у женщин после травмы (случайное повреждение, ятрогенное и т.д.) [1, 17]. Но в 35-59% случаев могут отсутствовать данные о травмах или операциях. Жировой некроз может сопровождать сахарный диабет и коллагенозы. Одной из причин липонекроза могут стать осложнения после липофилинга [1, 14].

Патогенез жирового некроза начинается с разрушения адипоцитов и каскада, инициируемого высвобождением липаз, который может продолжаться как тлеющий воспалительный процесс или прогрессировать до фиброза. Этот процесс состоит из четырех фаз. Эти фазы коррелирует с широким спектром визуальных изображений [1, 2].

В первой острой фазе повреждение сосудов, приводящее к начальной воспалительной реакции, характеризуется преходящим сужением артериол. В результате происходит трансудация жидкости в интерстициальные ткани, что ведет к отеку, иногда проявляющемуся на изображениях [9]. В частности, при лучевой терапии, некоторые авторы предполагают, что само излучение вызывает облитерирующий эндартериит, приводящий к окклюзии сосудов и, как следствие, ишемическому повреждению с утечкой клеточного содержимого в окружающие ткани [1, 4].

Вторая острая воспалительная фаза инициируется повреждением эндотелия, активирующим каскад коагуляции, который создает фибриновую сеть. В результате может происходить формирование грануляционной ткани и «запускаться» ангиогенез. Гистиоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация также присутствуют в различной степени, при этом гистиоциты вносят свой вклад в образование рубцовой ткани [3].

Ангиогенез в данном случае проявляется появлением новых сосудов с относительно меньшими мышечными компонентами и заметными промежутками между эндотелиальными клетками, что объясняет переход гадолиния в интерстициальную ткань при МРТ с контрастированием.

Третья фаза характеризуется образованием липидной кисты, механизм формирования которой связан с местным разрушением адипоцитов и выбросом липаз в интерстиций [3]. Эта форма химического раздражения наряду с острым воспалением, связанным с повреждением эндотелия, может привести к образованию фиброзной капсулы вокруг жировых кист [1].

Четвертая фаза состоит из хронической гранулематозной реакции, приводящей к фиброзу или кальцификации. Эта фаза происходит в том случае, если жирные кислоты не инкапсулированы и, таким образом, подвергаются атаке иммунной системы. Множество проявлений жирового некроза на изображениях зависит от степени гистиоцитарного инфильтрата, кровоизлияния, фиброза и кальцификации [3, 9].

Диагностика жирового некроза

Клинически жировой некроз может проявляться болезненными уплотнениями в молочных железах и в зависимости от фазы формирования узлов жировой ткани может имитировать мало смещаемые участки уплотненной структуры, создающие эффект бугристости и втяжения кожи, подозрительные на рак молочной железы [19]. В связи с тем, что проявления жирового некроза могут быть очень многообразными, применяется широкий спектр лучевых методов исследования, дающих объективную информацию [23].

При маммографии выявляются объемные рентгенопрозрачные образования; участки ассиметрии; уплотнения в виде полосы или спикүлоподобных структур; жировой кисты [15]. Кальцификации жирового некроза широко варьируются от типичных линейных распределений, по типу «яичной скорлупы», связанных с масляными кистами, до разветвленных, грубых и гетерогенных кальцинатов, сходных со злокачественными проявлениями [1, 7].

При УЗИ нередко зоны жирового некроза выглядят гиперэхогенными. Вместе с тем, описано множество ультразвуковых проявлений некроза жировой ткани, включая простые кисты, сложные кистозные и солидные образования с внутренним эхом или уплотнениями в стенке (часто обычных для кисты артефактов не отмечается) [20, 21].

Очаговые образования могут проявляться неправильной формой с спикүлообразными очертаниями и вариабельной эхогенностью. Характерные изменения эхоструктуры очага поражения с учетом клинических и маммографических данных помогают установить соответствующий диагноз для гиперэхогенных образований [22].

Дифференциальную диагностику проводят при гетерогенной структуре с гематомой, абсцессом и со злокачественными опухолями (инвазивной протоковой и инвазивной лобулярной карциномой, лимфомой и саркомой) [11].

Жировой некроз также может быть и без отчетливых характерных признаков [9]. Тщательная корреляция с историей пациента и результатами маммографии имеет решающее значение для предположения диагноза некроза жировой ткани. При отсутствии однозначных доброкачественных признаков визуализации некроза жировой ткани необходима биопсия, чтобы исключить злокачественное новообразование.

Некроз жировой ткани при МРТ может быть неотличим от злокачественной опухоли и может имитировать рецидив опухоли после консервативной терапии [10, 11]. Крупноглыбчатые кальцинаты иногда могут быть видны на МРТ. Мелкие кальцинаты на МРТ обычно не выявляются. Фиброз может давать искажение структурной архитектуры

за счет неровных или размытых контуров участка уплотнения. Фиброз может проявляться как высокий, средний или низкий сигнал на T1-взвешенной МРТ. Жировой некроз обычно дает низкую интенсивность сигнала на T1-взвешенной МРТ, что может быть связано с геморрагическим содержанием и воспалительным процессом [7].

На МРТ высокий сигнал жира мешает оценке динамики процесса [25]. Некротический жир может демонстрировать интенсивность сигнала насыщенного жира на T1-взвешенной последовательности, или иметь более низкую интенсивности сигнала. Поэтому важным является использование последовательностей с жироподавлением для дифференциальной диагностики с раком молочной железы [20].

Жировой некроз может демонстрировать усиление после внутривенного болюсного введения парамагнитного контрастного вещества. Величина усиления зависит от интенсивности воспалительного процесса [7]. Усиление может быть очаговым или диффузным, однородным или гетерогенным [20]. Кривые накопления контрастного вещества могут варьировать от быстрого накопления до вымывания. Наличие и степень усиления зависят от интенсивности воспалительного процесса [7, 12].

Таким образом, жировой некроз может имитировать злокачественное новообразование на МРТ на основе кинетики контрастирования [25].

Сложность дифференциальной диагностики связана с выраженностью воспалительной реакции, количеством некротизированного жира и степенью фиброза. В ряде случаев проявления как рака молочной железы, так и жирового некроза могут усилиться после динамического контрастного усиления.

Для морфологической верификации необходимо использовать трепан-биопсию. Тонкоигольная биопсия недостаточна для получения информативного материала, так как клеточный материал набирается с трудом и в небольшом количестве.

Лечение назначается в зависимости от данных биопсии. При отрицательных данных рекомендовано наблюдение [1, 2].

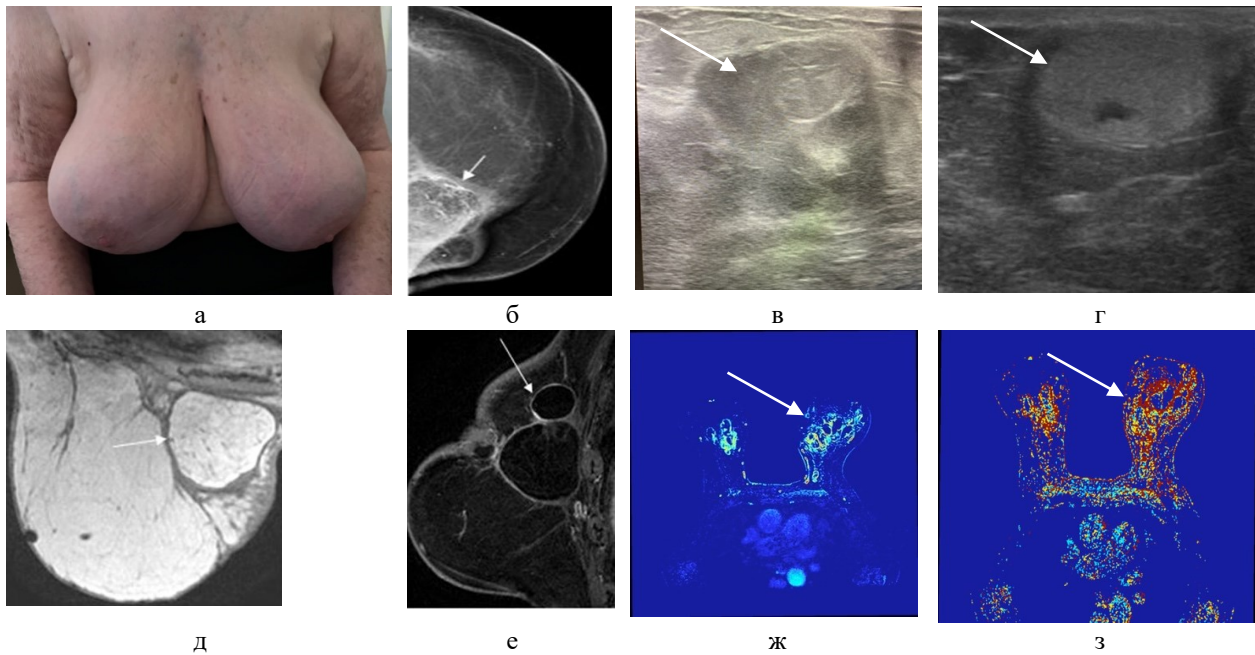


Рис. 1. Клиническое наблюдение 1.

Клиническое наблюдение 1.

Пациентка, 78 лет (рис. 1), обратилась к специалисту с жалобами на болезненные уплотнения в молочных железах с обеих сторон. Из анамнеза известно, что женщина несколько раз за последнее время теряла сознание с развитием ретроградной амнезии. При осмотре (а) пальпаторно с обеих сторон определяются множественные уплотнения различной формы и размеров. На маммограмме (б) в прямой проекции слева опреде-

ляется неправильной формы образование жировой плотности с неровными контурами, при УЗИ (в, г) с обеих сторон определяются однотипные структуры жировой плотности неправильной формы, разных размеров. При МРТ на T1 W изображениях без жироподавления (д) и STIR (е), при ДКУ на перфузионных картах (ж, з) определяются жировые кисты без признаков накопления парамагнетика. *Заключение:* жировой некроз в стадии формирования жировых кист.

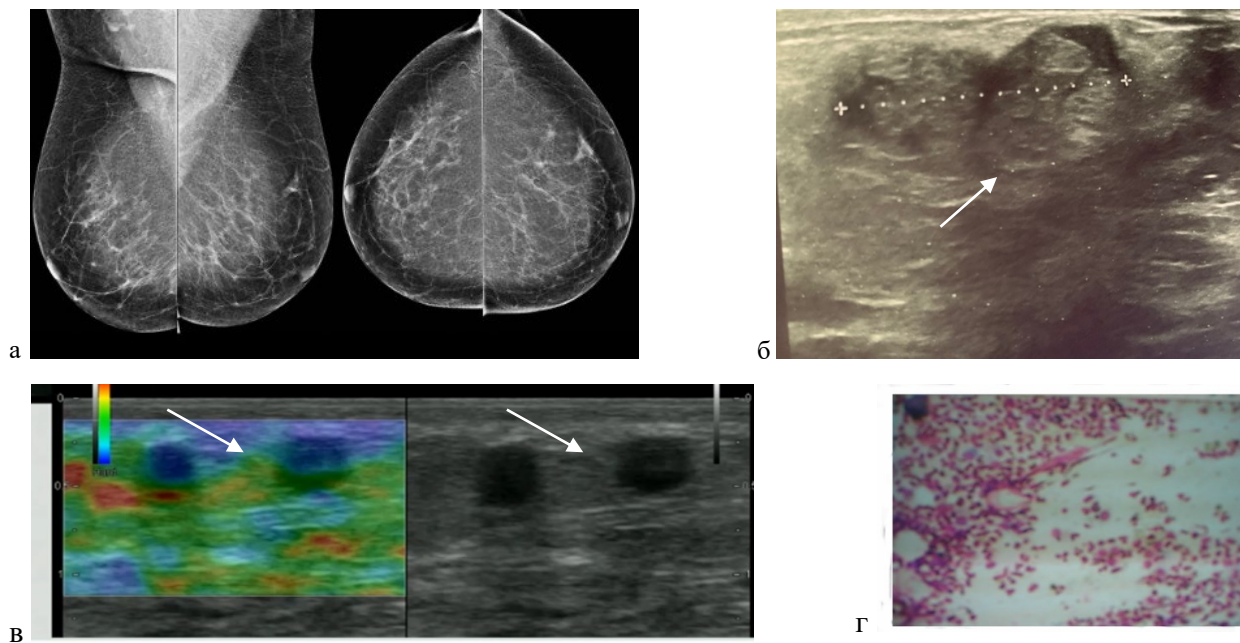


Рис. 2. Клиническое наблюдение 2.

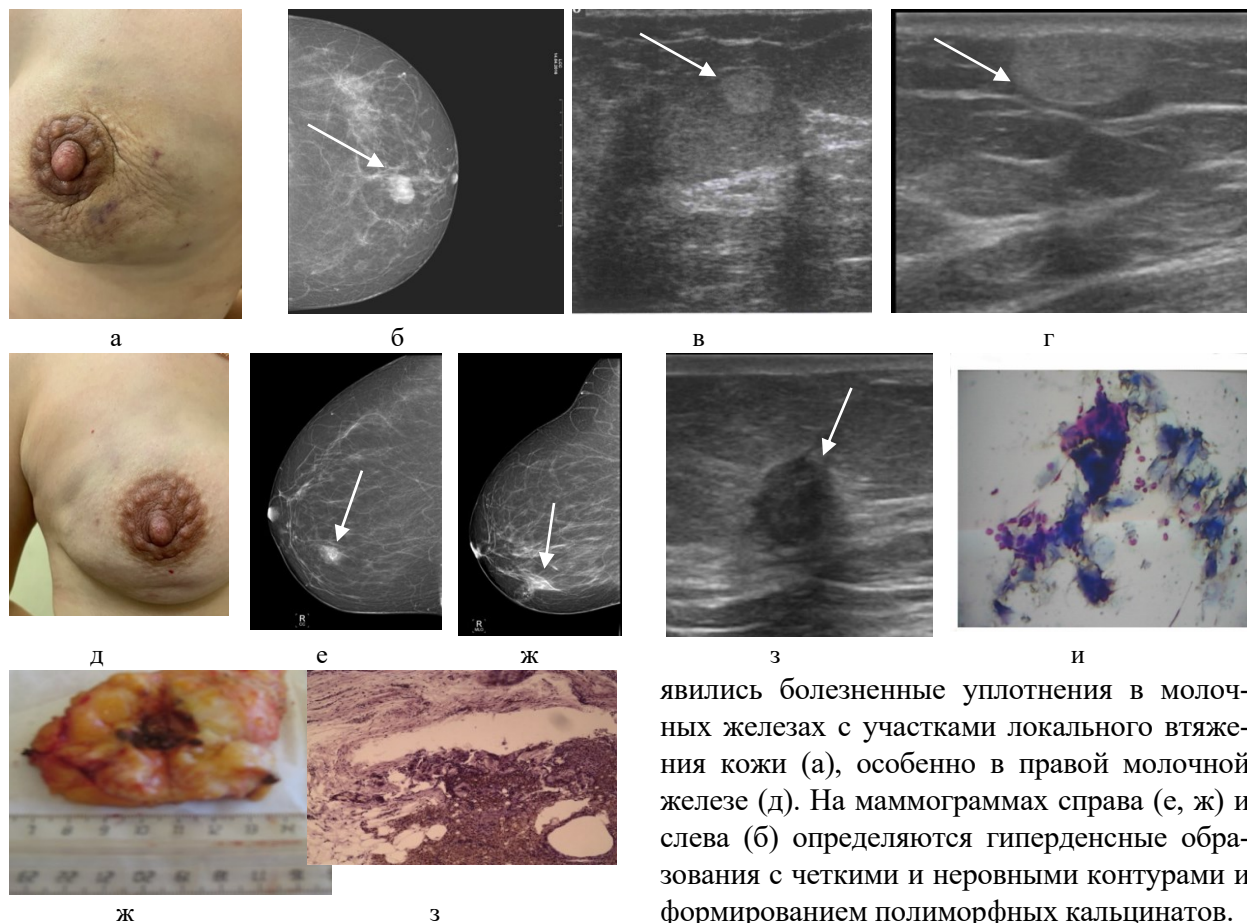


Рис. 3. Клиническое наблюдение 3.

Клиническое наблюдение 2.

Пациентка, 45 лет (рис. 2). В клинике пластической хирургии 9 месяцев назад был проведен липофилинг. Через 9 месяцев в молочных железах появились уплотнения с обеих сторон. На маммограммах (а) очаговой патологии не выявлено, при УЗИ (б, в) определяются изо-гипоэхогенные образования, расположенные во всех квадрантах молочных желез, преимущественно в преаммарной клетчатке, при СЭГ – 2 эластотип, «мягкие» тона окрашивания. А также гетерогенные конгломерации жировой ткани с зоной отека вокруг.

Произведена трепан-биопсия – гистологический препарат – липогранулема. окр. гематоксилин-эозин, ув. 60 (г). *Заключение:* жировой некроз с формированием липогранулем после липофилинга.

Клиническое наблюдение 3.

Пациентка 48 лет (рис. 3). С целью аугментации молочных желез произведен липофилинг 2 года назад. В течение года по-

явились болезненные уплотнения в молочных железах с участками локального втяжения кожи (а), особенно в правой молочной железе (д). На маммограммах справа (е, ж) и слева (б) определяются гиперденсные образования с четкими и неровными контурами и формированием полиморфных кальцинатов.

При УЗИ (в, г) – слева типичные гиперэхогенные структуры жирового некроза, справа (з) – гипоэхогенная структура с нечеткими и неровными контурами, прерывистой зоной десмопластической реакции.

Справа проводился дифференциальный диагноз жирового некроза и рака молочной железы. Была произведена трепан-биопсия – цитологический препарат (и) – на фоне оксифильной субстанции и безъядерных чешуек эпидермиса разрозненно, группами и плотными скоплениями определяются округлые гиперхромные клетки, подозрительные на атипичные – окр. по Романовскому – Гимза, ув. 90. Для исключения рака молочной железы произведена секторальная резекция - (ж) макропрепарат удаленного центрального сектора – ткань в виде мелко-сетчатой губки, (з) гистологический препарат – некрозы жировой ткани, участки кровоизлияний, воспалительный инфильтрат – липогранулема. Окр. гематоксилин – эозин ув. 80. *Заключение:* жировой некроз с двух сторон. Справа определяется формирование грануляционной ткани и кальцинатов.

Таблица 1

Основные признаки проявления жирового некроза и дифференциальная диагностика

Модальность	Доброкачественные	Подозрительные
Маммография	Жировые кисты разной плотности из-за разного удельного веса жировой ткани Кальцинаты кольцевидные Кальцинаты дистрофические	Участок уплотнения структуры с неровными, нечеткими контурами Участки тяжистой перестройки структуры Грубые, гетерогенные Плеоморфные кальцинаты
УЗИ	Гиперэхогенная структура с жировыми кистами Гипоэхогенные образования с четкими, ровными контурами	Неправильной формы участки уплотнения Гиперэхогенный участок уплотнения с дорзальной акустической тенью Кластер кист или солидных образований
МРТ	Округлые или овальные участки тканей гиперинтенсивные на T1 «Черные дыры» на STIR последовательности	Неправильной формы участки уплотненной структуры с усилением Участки уплотненной структуры неправильной формы ободком усиления
ПЭТ-КТ	-	Участки гиперметаболизма

Литература:

1. Национальное руководство. Маммология. Краткое издание / Под реда. Каприна А.Д., Рожковой Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 379 с.
2. Клинические рекомендации РООМ по профилактике РМЖ, дифференциальной диагностике, лечению, предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез / Под ред. И.В. Высоцкой, В.П. Лютягина и др. М., 2015. 10 с.
3. Kerridge W.D., Kryvenko O.N., Thompson A., Shah B.A. Fat Necrosis of the breast: A pictorial review of the mammographic, ultrasound, CT, and MRI findings with histopathologic correlation. *Radiol Res Pract.* 2015; 2015: 1–8.
4. Trombetta M., Valakh V., Julian T.B., Werts E.D., Parda D. Mammary fat necrosis following radiotherapy in the conservative management of localized breast cancer: does it matter? *Radiation Oncol.* 2010; 97: 92–94.
5. Manahan M.A., Buretta K.J., Chang D., Mithani S.K., Mallalieu J., Shermak M.A. An outcomes analysis of 2142 breast reduction procedures. *Ann Plast Surg.* 2015; 74 (3): 289–292.
6. Neal C.H., Yilmaz Z.N., Noroozian M., et al. Imaging of breast cancer-related changes after surgical therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2014; 202: 262–272.
7. Mineda K., Kuno S., Kato H., et al. Chronic inflammation and progressive calcification as a result of fat necrosis: the worst outcome in fat grafting. *Plast Reconstr Surg.* 2014; 133: 1064–1072.
8. Aqel N.M., Howard A., Collier D.S. Fat necrosis of the breast: a cytological and clinical study. *Breast.* 2001; 10: 342–345.
9. Ganau S., Tortajada L., Escibano F., et al. The great mimicker: fat necrosis of the breast—magnetic resonance mammography approach. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2009; 38: 189–197.
10. Chala L.F., de Barros N., de Camargo Moraes P., et al. Fat necrosis of the breast: mammographic, sonographic, computed tomography, and magnetic resonance imaging findings. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2004; 33: 106–126.
11. Adrada B., Wu Y., Yang W. Hyperechoic lesions of the breast: radiologic-histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 200: 518–530.
12. Zuley M.L., Bandos A.I., Ganott M.A., et al. Digital breast tomosynthesis versus supplemental diagnostic mammographic views for evaluation of noncalcified breast lesions. *Radiology.* 2013; 266: 89–95.
13. Freer P.E., Wang J.L., Rafferty E.A. Digital breast tomosynthesis in the analysis of fat-containing lesions. *Radiographics.* 2014; 34: 343–358.
14. Adejolu M., Huo L., Rohren E., Santiago L., Yang W.T. False-positive lesions mimicking breast cancer on FDG PET and PET/CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2012; 198: 304–314.
15. Taboada J.L., Stephens T.W., Krishnamurthy S., Brandt K.R., Whitman G.J. The many faces of fat necrosis in the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 192: 815–825.
16. Hogge J.P., Robinson R.E., Magnant C.M., Zuurbier R.A. The mammographic spectrum of fat necrosis of the breast. *Radiographics.* 1995; 15: 1347–1356.
17. Brenin D.R. Management of the palpable breast mass. In: Harris J.R., Lippman M.E., Morrow M., Osborne C.K., eds. *Diseases of the breast*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 33–46.
18. Aqel N.M., Howard A., Collier D.S. Fat necrosis of the breast: a cytological and clinical study. *Breast* 2001; 10: 342–345.
19. Gatta G., Pinto A., Romano S., Ancona A., et al. Clinical, mammographic, and ultrasonographic features of blunt breast trauma. *Eur J Radiol.* 2006; 59: 327–330.
20. Chala L.F., de Barros N., de Camargo Moraes P., et al. Fat necrosis of the breast: mammographic, sonographic, computed tomography, and magnetic resonance imaging findings. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2004; 33: 106–126.
21. Soo M.S., Kornguth P.J., Hertzberg B.S. Fat necrosis in the breast: sonographic features. *Radiology.* 1998; 206: 261–269.
22. Crystal P., Bukhanov K. Sonographic findings of palpable isoechoic breast fat necrosis: look for skin integrity. *J Ultrasound Med.* 2005; 24: 105–107.
23. Bilgen I.G., Ustun E.E., Memis A. Fat necrosis of the breast: clinical, mammographic, and sonographic features. *Eur J Radiol.* 2001; 39: 92–99.
24. Solomon B., Orel S., Reynolds C., Schnall M. Delayed development of enhancement in fat necrosis after breast conservation therapy: a potential pitfall of MR imaging of the breast. *AJR.* 1998; 170: 966–968.
25. Kinoshita T., Yashiro N., Yoshigi J., et al. Fat necrosis of breast: a potential pitfall in breast MRI. *Clin Imaging.* 2002; 26: 250–253.

THE MANY-SIDED MANIFESTATIONS OF FATTY NECROSIS IN THE MAMMARY GLAND

S.A. Shevchenko¹, N.I. Rozhkova², N.M. Fedorov³¹Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Yekaterinburg²Moscow Research Oncological Institute named after P.A. Herzen, Moscow³Tyumen SMU, Tyumen

The article discusses the pathogenesis, clinical manifestations of fatty necrosis of the mammary gland. The description of the possibility of using various modalities of radiological diagnostics, their role in the diagnosis and differential diagnosis of adipose tissue necrosis. According to the literature, fatty necrosis of the mam-

mary glands can develop. in any. age in both men and women after trauma (accidental injury, iatrogenic, etc.)] But in 35-59% of cases, there may be no data on injuries or operations. Fat necrosis can also accompany diabetes mellitus and collagenosis. One of the causes of liponecrosis can be complications after lipofilling. In pathogenesis, there are 4 phases of the development of the process. Ray manifestations are explained by one or another phase or a combination of different phases. So the accumulation of contrast agent during dynamic contrast enhancement during MRI of the mammary glands is due to angiogenesis. Visualization of lipid cysts is due to local destruction of adipocytes and the release of lipases into the interstitium. In turn, acute inflammation, already arising from damage to the endothelium, can lead to the formation of a fibrous capsule around the fatty cysts. A granulomatous reaction causes the formation of fibrosis and calcification. Semiotics characteristic of fatty necrosis on mammograms, ultrasound and MRI of mammary glands with dynamic contrast enhancement are presented. The variety and similarity of a number of symptoms with both benign changes and breast cancer allows an accurate diagnosis to be made only after trepan biopsy. The article contains a number of personal observations of the authors.

Keywords: fat necrosis, mammary gland, breast cancer, mammography, ultrasound, MRI

УРОЛОГИЯ КАК СУБСПЕЦИАЛЬНОСТЬ ОНКОЛОГИИ

Б.А. Бердичевский, В.Б. Бердичевский

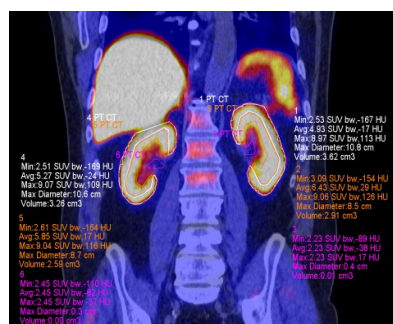
Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень

Результаты проводимых научных исследований, образовательные циклы в рамках Межрегиональной Западно-Сибирской школы урологии и андрологии позволяют признать сочетание двух профессиональных направлений в составе одной кафедры онкологии с курсом урологии Тюменского медицинского университета плодотворным и перспективным.

Ключевые слова: урология, онкология, подготовка специалистов

Согласно, официальных отчетов за 2020 год в Европейской ассоциации урологов было десять, а в Американской ассоциации урологов, более двадцати субспециальностей, из которых наиболее значимой является общество урологической онкологии (SUO) состоящее из нескольких комитетов, таких как по изучению рака простаты, рака мочевого пузыря, рака почки, рака полового члена, рака яичек. Членами комиссии являются урологи, входящие в общество. По мере необходимости в комитет включаются онкологи и онкологи-радиологи [1].

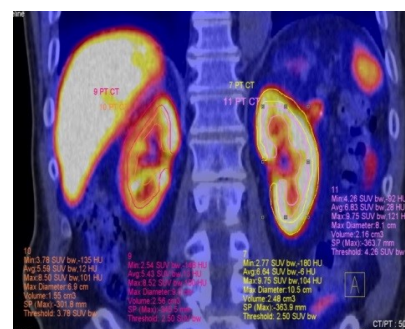
В конце 1990-х годов активизировались дискуссии о том, какие дополнительные действия следует провести SUO. Было решено, что общество должно иметь стипендиатов и разработать ежегодный экзамен, используемый в качестве обязательной оценки дидактических знаний среди стипендиатов и добровольной для членов SUO. Предполагалось, что этот тест, возможно, послужит элементом для получения сертификата Американского совета урологии (ABU), как это было сделано для детской урологии, а затем и для женской урологии. Дополнительные цели SUO включали создание собственного журнала, создание группы клинических испытаний, разработку мероприятий по поощрению участия молодых начинающих онкологов-урологов и установление контактов с онкологами-урологами по всему миру.



Норма



Оглушение



Сморщивание

В течение следующих 15 лет все эти цели были достигнуты, за исключением сертификации АВU. Наладилась тесная работа с обществами инженеров и урологов (E&U), фундаментальных урологических исследований (SBUR), включающих ПЭТ/КТ нано-визуализацию, академических урологов (САУ).

Основное внимание общество уделяет международным проблемам урологической онкологии; эпидемиологии рака, экономике, организации систем здравоохранения и региональные культурные различия, влияющие на клиническую практику. Тем самым укрепляются глобальные мосты между региональными обществами. SUO принял участие в ряде других международных проектов, включая глобальную программу профилактики и лечения рака мочевого пузыря, задача которой состоит в том, чтобы сосредоточить внимание на отказе от курения и реабилитации нижних мочевых путей после комбинированного лечения [2].

Более 10 лет в Тюменском медицинском университете работает кафедра онкологии с курсом урологии. При этом, основное направление курса урологии включает в себя раннюю диагностику воспалительных заболеваний как предиктора онкогенеза органов мочеполовой системы и реабилитацию урологического здоровья пациентов после лучевого лечения опухолей аногенитальной зоны и БЦЖ-профилактики опухолей мочевого пузыря путем ранней диагностики и внедрения патогенетически обоснованного общего и местного лечения.

Визуальные и математические показатели ПЭТ/КТ гиперметаболизма ^{18}F ФДГ глюкозы в стенке мочевого пузыря через 6 мес. от начала БЦЖ профилактики рецидива опухолеобразования (собственные наблюдения) [3, 4].

По материалам Тюменского Радиологического центра стартовала пилотная программа ретроспективной диспансеризации лиц прошедших ПЭТ/КТ всего тела по поводу различных заболеваний не связанных с урологией, на предмет выявления хронической болезни почек на молекулярно-клеточном уровне (более 10 тысяч ПЭТ/КТ

всего тела выполнены в регионе за последние 5 лет).

Процесс пилотной ПЭТ/КТ диспансеризации жителей Тюменского региона на предмет выявления субклинических проявлений хронической болезни почек (собственные наблюдения) [5-7].

Два десятка статей опубликовано за последнее время сотрудниками кафедры на эту тему в ведущих Российских и авторитетных Европейских и Американских журналах. Накопленный опыт, результаты проводимых исследований, образовательные циклы в рамках функционирующей второй год Межрегиональной Западно-Сибирской школы урологии и андрологии, собирающие в онлайн аудитории более 100 слушателей со всей России, позволяют признать сочетание онкологии и урологии в составе одной кафедры плодотворным и перспективным.

Литература:

1. Fundamentals in Urology (2021) June 11, 2021 to June 13, 2021
2. Subspecialties / The American Board of Urology. (2021)
3. Berdichevsky V.B., Berdichevsky B.A., Barashin D.A., Comparative functional visualization of manifestations of bacterial and radiation damage to the bladder. *Urological statements*. 2021; 11 (1): 55-62. DOI: 10.17816/uroved56984
4. Berdichevsky B.A., Berdichevsky V.B. PET/CT imaging of the cystoid structure of the urinary tract. *Int J Radiol Radiat Ther*. 2020; 7 (4): 94-95 DOI: 10.15406/ijrrt.2020.07.00272
5. Berdichevsky V.B., et al. Integrative Approach to Assessing the Results of PET/CT of the Human Body. *Medical Research and Clinical Case Reports*. 2019; 2.5: 298-300. ISSN: 2578-3416
6. Berdichevsky V.B., Berdichevsky B.A. Combined positron emission and computed tomography in study of the metabolism of chronic nephropathy diseases. *International Journal of Radiology and Radiation Therapy*. 2018; 5 (5): 293-294. DOI: 10.15406 / ijrrt.2018.05.00181
7. Berdichevsky B.A., Berdichevsky V.B. Non-Invasive Positron Emission Biopsy of the Renal Parenchyma. USA. *SciTech Central Neurology*. 2021. Published: April 29, 2021.

UROLOGY AS A SUB-SPECIALTY OF ONCOLOGY

B.A. Berdichevsky, V.B. Berdichevsky

Tyumen State Medical University, Tyumen

The results of ongoing scientific research, educational cycles within the framework of the Interregional West

Siberian School of Urology and Andrology, allow us to recognize the combination of two professional areas in one department of oncology with the urology course of Tyumen Medical University as fruitful and promising.

Keywords: urology, oncology, training of specialists

ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ В ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ СЛУЖБЕ г. ТЮМЕНИ

*Р.М. Урузбаев, Е.Н. Иванова,
А.В. Симонов*

МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень
Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень

E-mail: uruzbaevrm@mail.ru

Специалисты Тюменской области, одного из наиболее крупных субъектов Российской Федерации, заинтересованы в развитии информационных систем в целом и телекоммуникационных направлений. Однако факт недостаточной правовой базы со стороны патологической анатомии как одной из основных диагностических дисциплин современности, безусловно, ограничивает патоморфологов в использовании всего спектра диагностических возможностей. Патологоанатомическое бюро ГАУЗ ТО «МК МЦ «Медицинский город» проводит не только удалённые консультации высокого уровня, но и создаёт единую базу данных цифровых изображений с последующим их использованием в диагностических и научных целях.

Ключевые слова: патологическая анатомия, информационные технологии, телемедицинское консультирование

Стратегически важная задача в условиях реформирования здравоохранения – организация принципиально нового взаимодействия лечебно-профилактических учреждений со специализированными медицинскими базами путем дистанционного оказания высококвалифицированной помощи населению с использованием современных информационных технологий и интеллектуального потенциала ведущих специалистов

[1]. Активное участие патологоанатомов в работе больниц способствует улучшению лечебно-диагностического процесса. Возрастает экспертная роль патологоанатомических исследований, определяющих юридическую и финансовую ответственность медицинских работников.

Патологоанатомическая служба осуществляет научно-практический контроль над качеством диагностики и лечения путём сличения клинического и патологоанатомического диагнозов, изучения, анализа и разбора клинических и патологоанатомических данных, выполняет исключительно важную работу по прижизненной (биопсийной) диагностике патологических процессов, особенно в области онкологии.

В условиях повышения моральной, правовой и финансовой ответственности врача-патологоанатома при резком увеличении интеллектуальных, эмоциональных и материальных затрат, имеет место несоответствие задач и потребностей патологоанатомической службы её кадровому состоянию. Материально-техническое оснащение в лечебных учреждениях в подавляющем большинстве случаев не соответствует современным требованиям [2-5].

По роду своей деятельности врачи-патологоанатомы во многом изолированы друг от друга. Профессиональные контакты имеют место, главным образом, при просмотре гистологических препаратов и, как правило, в пределах лечебного учреждения, города, региона [1]. Осуществление такого рода межбольничных и межрегиональных контактов требует времени и средств. И даже в случае их проведения далеко не всегда возможен профессиональный диалог и обмен мнениями. Особое значение имеет удаленность лечебно-профилактических учреждений, особенно в сельской местности, от обладающих наибольшим опытом и диагностическими возможностями квалифицированных врачей-патологоанатомов в централизованных патологоанатомических отделениях, бюро и кафедрах.

Специалисты Тюменской области, одного из наиболее крупных субъектов Российской Федерации, заинтересованы в раз-

витии информационных систем в целом и телекоммуникационных направлений. Особого внимания заслуживает Юг области, ввиду кадрового дефицита со стороны врачей-патологоанатомов.

Патологоанатомическое бюро (ПАБ) г. Тюмени является уникальным по своей специфике медицинским учреждением, входящим в состав ГАУЗ ТО "Многопрофильный клинический медицинский центр "Медицинский город" (ГАУЗ ТО "МКМЦ "Медицинский город"). В результате слияния нескольких патологоанатомических отделений города образовалась служба, позволяющая диагностировать патологию различных органов и тканей, в том числе и онкологические заболевания, на ранних этапах их развития с использованием высокотехнологичных методов исследования. Сотрудники бюро развивают новую методику исследования для обмена медицинской информацией. Ранее для получения экспертного заключения пациенту приходилось самостоятельно транспортировать свои гистологические микропрепараты в ведущие центры. В настоящее время есть возможность передачи оцифрованного варианта в электронном виде с целью сокращения сроков диагностики. Система способствует проведению конференций по сложным случаям и оперативному коллегиальному рассмотрению отдельно взятых пациентов с ведущими врачами России и зарубежья в режиме реального времени.

Цель: обосновать необходимость развития телепатологии как перспективного диагностического направления. Определить потребность в телемедицинских консультациях по результатам анализа данных за 2016 - 2021 гг., на базе Патологоанатомического бюро ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» (г. Тюмень).

Материалы и методы:

На основании имеющейся в патологоанатомическом бюро ГАУЗ ТО "МКМЦ "Медицинский город" документации и материально-технической базы проанализированы результаты востребованности удалённых телемедицинских консультаций в 2016-2021 гг. Сведения в оцифрованном варианте

направлялись в ведущие медицинские центры г. Москвы и Санкт-Петербурга. Подобные телепатологические консультации квалифицировались как «экспертные». Изучены нормативно-правовые акты в области телемедицины и патологической анатомии.

Результаты:

Областное патологоанатомическое бюро оснащено современным высокотехнологичным медицинским оборудованием и укомплектовано квалифицированным медицинским персоналом. Начиная с 2016 года, на базе ПАБ применяются удалённые консультации со специалистами ведущих центров Москвы и Санкт-Петербурга. Для проведения данного вида консультативных мероприятий в бюро имеется сканер гистологических препаратов «Pannoramic 250 Flahs III». Отличительной особенностью данной техники является способность сканирования всего гистологического препарата (а не отдельных его частей), с сохранением всех структур и окраски, что является важным критерием для диагностики, а также объём разовой загрузки стеклопрепаратов – до 250 штук, время оцифровки одной загрузки – до 1 часа. В настоящее время проводятся консультации стеклопрепаратов в ПАО ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева г. Москва, клинике им. Эйхвальда г. Москва, Военно-медицинской академии г. Санкт-Петербурга, НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина г. Москва, ПАО Морозовской ДГКБ г. Москва, Российской детской клинической больницы г. Москва, Московской Городской Онкологической Больнице № 62.

Все данные о проведении удалённых медицинских консультаций регистрируются в «Книге учёта отсканированных случаев и проведенных телепатологических консультаций». По итогам консультации составляется «Заключение телемедицинской консультации». Учитывая отсутствие на данный момент нормативно-правовых актов, регулирующих порядок ведения медицинской документации в рамках телемедицинских технологий, заключение консультанта может быть произвольным, поэтому необходима стандартизация формы заключения.

На основании данных 2016-2021 годов, сформировалась статистическая закономерность, характеризующаяся ежегодным ростом телемедицинских консультаций, что говорит о высокой востребованности данного метода диагностики, применяемого в ПАБ. Так в 2016 году их число составляло 15, а к концу 2021 года – 120. Данный факт свидетельствует не только о росте и востребованности методики телепатологической диагностики, но и о необходимости формирования единой базы оцифрованных гистологических микропрепаратов. Формирование общего реестра позволит не только длительное время хранить данные о пациенте, но и предоставит возможность, в случае необходимости, проследить динамику проводимой терапии, исключив бумажные варианты предоставления информации о терапии и клиническом состоянии пациента.

Однако, решив техническую сторону вопроса, сформировав реестры и наладив дистанционную связь, по-прежнему, актуальным остается вопрос юридического регулирования телемедицинских консультаций в области телепатологии. Обратившись к нормативно-правовым актам, нами было установлено, что к настоящему моменту использование телемедицинских технологии в здравоохранении Российской Федерации базируется на следующих Федеральных законах:

- «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (N 323-ФЗ от 21.11.2011);
- «О персональных данных» (N 152-ФЗ от 27.07.2006);
- «Об информации, информационных технологиях и о защите информации» (N 149-ФЗ от 27.07.2006);
- «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» (N 326-ФЗ от 29.11.2010);
- «Об электронной подписи» (N 63-ФЗ от 06.04.2011);
- «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий» (№ 965н от 30.11.2017).

В свою очередь, юридически деятельность патологоанатомической службы регулируется:

- Федеральный закон №8 «О погребении и похоронном деле» от 12.01.1996 г.;
- Приказ Минздрава РФ №-354 н от 06.06.2013 г. «О порядке поведения патолого-анатомических вскрытий»;
- Приказ МЗ РФ №179н от 24.03.2016г. "О правилах проведения патолого - анатомических исследований";
- Федеральный закон № 52 от 12.03.1999г "О санитарно-гигиеническом благополучии населения";
- Приказ МЗ РФ от 14.12.96 № 398 «О кодировании (шифровки) причин смерти в медицинской документации»;
- Приказ МЗ РФ от 07.08.98 № 241 «О совершенствовании медицинской документации, удостоверяющей случаи рождения и смерти в связи с переходом на МКБ-Х»;
- Методическая рекомендация «Формулировка и сопоставление заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов» / О.В. Зайратьянц и др. М., 2003.
- Указ №1001 от 29.06.96г «О гарантиях граждан на предоставления услуг по погребению умерших».

Ключевыми же проблемами правового регулирования телемедицинских технологий являются:

- 1) роль и место телемедицины в системе здравоохранения;
- 2) ответственность;
- 3) лицензирование и статус консультанта;
- 4) сертификация оборудования;
- 5) протоколирование;
- 6) защита информации.

Однако 2018 год стал, своего рода, переломным моментом в истории телемедицины. С 1 января 2018 года вступил в силу Федеральный закон от 29.07.2017 N 242-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья". Таким образом, 2018 год не в полной, но в большей степени внес юридические гарантии всем участникам телемедицинских вза-

имоотношений, решив тем самым основные проблемы телемедицины реальной.

В свою очередь, телепатология в настоящий момент, получив беспрепятственные возможности использования телемедицинских технологий, в патологоанатомической практике, по-прежнему остаётся без своего нормативно-правового акта ввиду того, что Приказ Минздрава РФ от 21.11.2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Патологическая анатомия» не утвержден и является актом, не вступившим в законную силу; он устанавливает правила оказания медицинской помощи по профилю «Патологическая анатомия» в медицинских организациях, имеющих лицензию на осуществление медицинской деятельности, включая работы (услуги) по патологической анатомии и гистологии.

Помимо этого, по-прежнему остается открытым вопрос о временных затратах сотрудников и финансировании данной услуги. В настоящее время в базовую программу ОМС телепатологические консультации включены только в Федеральных референс-центрах, что затрудняет проведение телеконсультаций из районов Тюменской области на базе Патологоанатомического бюро г. Тюмени.

На основании проведённого анализа данных, состояние телепатологии как диагностического направления экспертного класса, используемого в рамках ПАБ г. Тюмени, безусловно, является востребованным и перспективным. Однако проблемы нормативно-правового регулирования, а также финансирования тормозят данный процесс, не позволяя ему в полной степени реализоваться на уровне региона. Остаётся надеяться, что наряду с активным внедрением телемедицинских технологий в амбулаторно-поликлиническое звено, перемены, касающиеся диагностической службы, будут развиваться столь же интенсивными темпами.

Выводы:

1. На основании анализа данных литературы, правового регулирования патологической анатомии и телемедицины, выявлена востребованность последней в условиях со-

временной жизни. Недостаточная правовая база в патологоанатомической практике как одной из основных диагностических дисциплин современности, безусловно, ограничивает патоморфологов в использовании всего спектра диагностических возможностей.

2. Диагностическое оснащение, а также технологические возможности Патологоанатомического бюро ГАУЗ ТО «МК МЦ «Медицинский город» на современном этапе позволяют в более полной степени проводить не только удалённые консультации высокого уровня, в т.ч. материалов из районов Тюменской области, но и создавать единую базу данных цифровых изображений с последующим их использованием в диагностических и научных целях.

3. Телеконсультации в крупных патологоанатомических центрах, располагающих высококвалифицированными специалистами и необходимыми техническими условиями, позволяют существенно повысить точность морфологической диагностики операционного и биопсийного материалов, а рост количества телеконсультаций, проводимых в исследуемый период, свидетельствует о востребованности данного практического подхода. В дальнейшем для совершенствования телепатологии необходимо расширение географии консультации.

Литература:

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ, Российской академии медицинских наук от 27.08.2001 № 344/76 «Об утверждении концепции развития телемедицинских технологий в Российской Федерации и плана ее реализации».
2. Атлас истории телемедицины / Думанский Ю.В., Владимировский А.В., Лобас В.М., Ливенс Ф.С. Донецк: Ноулидж, 2013. 72 с.
3. Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В., Автандилов Г.Г. Формулировка и сопоставление заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов. М., 2003. 45 с.
4. Коваленко В.Л., Кокшаров В.Н. Патологоанатомическая служба системы здравоохранения России – концептуальные направления создания. *Архив патологии*. 2009; 2: 52-55.
5. Полубенцева Е.И., Улумбекова Г.Э., Сайткулов К.И. Клинические рекомендации и индикаторы качества в системе управления качеством медицинской помощи: метод. рекомендации. М., 2005.

TELEMEDICINE CONSULTING IN THE PATHOANATOMICAL SERVICE OF TYUMEN

R.M. Uruzbaev, E.N. Ivanova, A.V. Simonov

Medical Center «Medical city», Tyumen
Tyumen State Medical University, Tyumen

Specialists of the Tyumen region, one of the largest constituent entities of the Russian Federation, are interested in the development of information systems in general and telecommunication areas. However, the fact of an insufficient legal basis on the part of pathological anatomy as one of the main diagnostic disciplines of our time, of course, limits pathomorphologists in using the entire spectrum of diagnostic capabilities. The pathological bureau MC "Medical City" conducts not only high-level remote consultations, but also creates a unified database of digital images with their subsequent use for diagnostic and scientific purposes.

Keywords: pathological anatomy, telemedicine consulting

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОНКОИГОЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ПОД КОНТРОЛЕМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*К.В. Щепкин, А.Г. Табанакова,
А.В. Шевченко, А.А. Грачёв*

МК МЦ «Медицинский город», г. Тюмень

Тонкоигольная пункция под контролем эндоскопии – высокотехнологичный способ морфологической верификации диагноза. Однако при микроскопическом исследовании полученных образцов ткани заключения не всегда могут быть информативными. Данная статья посвящена анализу результатов использования данного метода на базе отделения эндоскопии и эндоскопической хирургии МКМЦ «Медицинский город» (Тюмень).

Ключевые слова: эндоскопическая ультрасонография; тонкоигольная пункция, ЭУС, поджелудочная железа

Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) – исследование с помощью эндоскопических ультразвуковых аппаратов или чресканальных датчиков. Данная методика применяется для исследования стенок внут-

ренних органов, периорганальных лимфатических узлов, органов, прилежащих к стенкам ЖКТ [1]. Определение рациональной тактики лечения больных с опухолевыми поражениями внутренних локализации напрямую зависит от факта морфологической идентификации опухоли, однако некоторые локализации труднодоступны для рутинных методов исследования. Эту задачу помогает решить тонкоигольная пункция под контролем эндоскопии (ЭУС-ТИП) [2]. ЭУС-ТИП является универсальным инструментом, позволяющим идентифицировать неопластические очаги, что необходимо при проведении дифференциального диагноза между неопухолевыми поражениями, доброкачественными и злокачественными образованиями и для проведения стадирования злокачественных опухолей по их распространенности.

На современном этапе развития малоинвазивных эндоскопических технологий в рамках диагностической процедуры возможно получение образцов ткани из патологических образований для цитологического и гистологического исследования [3]. ЭУС показывает высокую чувствительность в визуализации образований поджелудочной железы и дает возможность использования ТИП, обладающей высокой диагностической чувствительностью (до 94%) [4].

Цель: провести анализ и поделиться опытом работы отделения эндоскопии и эндоскопической хирургии МКМЦ «Медицинский город» в использовании ЭУС-ТИП за 2020-2021 гг. Изучить истинную диагностическую эффективность ЭУС-ТИП для дифференциальной диагностики образований поджелудочной железы. Выявить закономерности информативных пункций с локализацией образования, диаметром используемой иглы.

Результаты:

Отделение оснащено ультразвуковым процессором Olympus EU-ME2, линейным эхоэндоскопом Olympus GF-UCT180, одноразовыми пункционными иглами диаметром 25, 22 и 19 G.

Освоение методики ЭУС-ТИП начато в 2020 году. За 2020-2021 годы в отделении

проведена тонкоигольная пункция при помощи эндоскопической ультрасонографии 41 пациенту. В 24 случаях данный способ помог морфологически идентифицировать опухолевое образование, тем самым установить диагноз и адекватно подобрать необходимую схему лечения. В 7 случаях выявлен доброкачественный процесс, что было подтверждено другими методами исследования.

У 21 пациента, подвергшегося пункции, образование находилось в головке поджелудочной железы (ПЖ), у 5 в теле ПЖ, у 5 в хвосте ПЖ, у 6 человек образование занимало два отдела органа и у 4 пациентов выполнялась пункция лимфатического узла. Нами ретроспективно проведен анализ зависимости между локализацией опухоли (отдел поджелудочной железы), типом образования (солидное или кистозное) и информативностью полученного материала по данным заключений цитологических и гистологических заключений.

Для ЭУС-ТИП чувствительность метода составила 71%, специфичность 100%, точность 76%.

При локализации образования в головке поджелудочной железы чаще, по сравнению с другими локализациями, получался положительный результат исследования. Злокачественные новообразования чаще носили солидный тип строения.

Большей информативности позволили достигнуть иглы диаметром 22 G.

Выводы:

Собственный клинический опыт позволяет продемонстрировать возможности применения тонкоигольной пункции под контролем эндоскопической ультрасонографии в дифференциальной диагностике объемных образований поджелудочной железы.

Литература:

1. Koike E., Yamashita H., et al. Endoscopic ultrasonography in patients with thyroid cancer. *Endoscopy*. 2002; 34 (6): 457-460.
2. Бурдюков М.С., Юричев И.Н., Нечипай А.М., Тонкоигольная пункция под контролем эндоскопической ультрасонографии и альтернативные

способы биопсии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 10: 3-6.

3. Aadam A.A., Wani S., Amick A., et al. A randomized controlled cross-over trial and cost analysis comparing endoscopic ultrasound fine needle aspiration and fine needle biopsy. *Endosc. Int. Open*. 2016; 4: 497-505.
4. Rösch T., Dittler H.J., Strobel K. et al. Endoscopic ultrasound criteria of vascular invasion in the staging of pancreatic cancer: a blinded reevaluation videotapes. *Gastrointest. Endosc.* 2000; 52: 469-477.

THE USE OF ENDOSCOPIC ULTRASOUND-GUIDED FINE NEEDLE ASPIRATION IN THE DIAGNOSIS OF PANCREATIC LESIONS

K.V. Shchepkin, A.G. Tabanakova, A.V. Shevchenko, A.A. Grachev

MC "Medical city", Tyumen

Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) is an advanced technique of morphological verification of the diagnosis. However, upon microscopic examination of the obtained tissue samples, the conclusions may not always be informative. This article is devoted to the analysis of the results of using this method on the basis of the Department of Endoscopy and Endoscopic Surgery of the MC "Medical City".

Keywords: endoscopic ultrasound, fine needle aspiration, endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA), pancreas

ЛЕЧЕНИЕ

ИНГИБИТОРЫ CDK4/6 В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Д.С. Маркина, А.А. Налетов, Ю. В. Забоева, И.И. Бутков, М.Ю. Книга, В.С. Перышкина, А.Е. Косарева, Е.М. Чурловская

Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень
МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень

Селективные фармакологические ингибиторы циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) имеют огромные перспективы в качестве лечения рака. Ингибиторы CDK4/6 – палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб – играют выдающуюся роль в лечении распространенного рака молочной железы. Ингибиторы CDK4/6 схожи по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим

свойствам, но есть и различия, которые можно использовать для оптимизации выбора лечения для отдельных пациентов. Необходимы дальнейшие исследования для изучения оптимальной последовательности назначения ингибиторов CDK4/6 в различных условиях рака молочной железы и различных подтипов, а также для отбора пациентов, прогнозирования ответа и оптимизации графика лечения.

Ключевые слова: клеточный цикл, ингибиторы CDK4/6, таргетная терапия, иммунотерапия

В 2001 году Нобелевская премия в области медицины была присуждена Лиланду Хартуэллу за открытие механизма подавления роста опухоли – ингибиторов циклинзависимых киназ (CDK), которые влияют на поломку клеточного цикла и дают возможность клеткам делиться, образуя опухоль. Это стало отправной точкой для создания нового класса препаратов для лечения рака молочной железы – ингибиторов CDK 4/6.

Фармакологические ингибиторы циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) вошли в терапевтический арсенал клинических онкологов и показывают многообещающую активность при злокачественных новообразованиях молочной железы и других видах рака.

Существует пять селективных ингибиторов CDK4/6: палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб, трилациклиб и лероциклиб. Три из них в настоящее время одобрены для клинического использования при метастатическом раке молочной железы (mPMЖ), либо в качестве терапии первой линии в сочетании с ингибитором ароматазы, либо в качестве терапии второй линии в сочетании с фулвестрантом: палбоциклиб, рибоциклиб, абемоциклиб.

Препараты изучены в 1-й линии терапии гормонорецептороположительного метастатического рака молочной железы (ГР+мPMЖ) в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях III фазы схожего дизайна: палбоциклиб – исследование PALOMA-2, рибоциклиб – исследование MONALEESA-2 и абемациклиб – исследование MONARCH-3. Во все исследования

включались пациентки в менопаузе, которые впервые получали гормональную терапию (ГТ) по поводу метастатического рака. Сравнивали комбинацию ингибитора CDK4/6 и нестероидных ингибиторов ароматазы (НИА) против одной ГТ НИА (+ плацебо). Исследования оказались успешными, по их результатам все препараты получили одобрение FDA.

Продолжаются исследования новых ингибиторов CDK4/6 лероциклиба и трилациклиба в сочетании с другими таргетными методами лечения или химиотерапией при раке легких и молочной железы. Доклиническая работа показала другой фармакокинетический и фармакодинамический профиль лероциклиба по сравнению с другими ингибиторами CDK4/6, поскольку лероциклиб накапливался в опухолях ксенотрансплантата, но не в плазме [7].

Ингибиторы CDK4 / 6 действуют в контрольной точке клеточного цикла G1-S, приводя к остановке клеточного цикла. Однако при более длительном лечении наблюдается ряд других эффектов. Несколько исследований сообщили, что длительное (несколько дней и более) воздействие на раковые клетки ингибиторов CDK4 / 6 может воспроизводить многие морфологические признаки старения, включая увеличение клеток, повышенную активность бета-галактозидазы и развитие связанных со старением гетерохроматиновых фокусов (SAHF) как *in vitro*, так и *in vivo* [5, 10]. Тем не менее, неясно, является ли старение, индуцированное ингибитором CDK4 / 6, точной фенокопией классического старения, вызванного повреждением ДНК. Ведь это старение является обратимым, о чем свидетельствует возобновление пролиферации опухолевых клеток после отмены длительного лечения препаратами [11].

Ингибиторы CDK4/6 могут оказывать прямое действие на определенные популяции лимфоцитов, что может усиливать противоопухолевый иммунитет [8]. Это происходит потому, что ингибирование CDK6, в частности, усиливает ядерную транслокацию и активность членов семейства ядерных факторов, активированных T-клеток (NFAT)

[9]. Также ингибиторы CDK4/6 подавляют пролиферацию иммуносупрессивных регуляторных Т-клеток, потенциально сдвигая иммунный баланс в пользу противоопухолевого иммунного ответа. Частым результатом лечения ингибиторами является индукция старения. Старение является мощным механизмом подавления опухолей и влияет на исход химио- и лучевой терапии. Клетки, подвергающиеся старению, осуществляют стабильную остановку клеточного цикла [8].

Одной из важных проблем при использовании данных препаратов является устойчивость к ингибиторам CDK4/6 – например, при раке груди почти все опухоли приобретают устойчивость к этим агентам после продолжительной терапии, и механизмы, лежащие в основе этого, также плохо изучены [9].

Эффективность ингибиторов CDK4/6 можно повысить, комбинируя их с лекарствами, предотвращающими эстроген-зависимую стимуляцию раковой клетки. Ингибирование пути эстрогена – эндокринной терапией, приводит к подавлению регуляции циклина D1 и снижению комплексообразования CDK4 и CDK6 [10]. Таким образом, селективные ингибиторы CDK4/6 палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб назначаются в сочетании с эндокринной терапией (ингибиторы ароматазы или фулвестрант) при лечении рака груди HR+, HER2– [10, 11, 12, 13].

Фармакокинетические профили трех ингибиторов поразительно схожи. Доклинические исследования показали, что постоянное введение абемациклиба снижает рост опухоли более эффективно по сравнению с периодическим режимом [14, 15, 16]. Эффективность палбоциклиба и рибоциклиба в режимах непрерывного приема по сравнению с эффективностью текущего прерывистого режима неизвестна, но гематологическая токсичность побудила к разработке прерывистого режима.

С биофармацевтической точки зрения отличительной особенностью абемациклиба по сравнению с другими ингибиторами CDK4/6 является его теоретическая способ-

ность проникать через ткань груди и гематоэнцефалический барьер более эффективно из-за его более высокой липофильности.

Несмотря на схожий спектр токсичности, ингибиторы циклин-зависимых киназ отличаются по выраженности и некоторым видам нежелательных явлений. Пероральный прием этих препаратов в ежедневном режиме хорошо переносится большинством пациентов. Практически все побочные эффекты, связанные с ингибиторами CDK 4/6, предсказуемы и быстро обратимы после приостановки терапии или редукции дозы препаратов [7].

Нейтропения – самый частый побочный эффект препаратов этой группы. Такая избирательность гематологической токсичности связана с особенностями гранулоцитарного гемопоэза. Нейтропения, возникающая на фоне ингибиторов CDK6, отличается от нейтропении, индуцированной химиотерапией. В большинстве случаев количество нейтрофилов восстанавливается в течение 5–7 дней после приостановки терапии [17].

Кроме гематологических осложнений в исследованиях встречались такие побочные эффекты, как тошнота, рвота, астения и диарея. В случае терапии рибоциклибом и палбоциклибом эти явления наблюдались реже и в более легкой степени по сравнению с абемациклибом [14]. К редким осложнениям относятся также удлинение интервала QT и бессимптомное повышение сывороточных уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АсТ) [19]. Удлинение интервала QT больше ассоциируется с рибоциклибом. По данным клинического исследования MONALEESA-2, в группе комбинированной терапии (рибоциклиб + летрозол) удлинение интервала QT отмечалось крайне редко – лишь в 3,3% случаев [2, 18, 19]. Большинство побочных эффектов в исследованиях с ингибиторами циклин-зависимых киназ наблюдалось в течение первых 3 месяцев терапии, и в дальнейшем их частота значительно снижалась. Однако, некоторые нежелательные явления наблюдались и в более поздние сроки,

например, лекарственное поражение печени. Бессимптомное повышение сывороточных уровней АлТ и АсТ в большинстве случаев наблюдалось в первые 6 мес. Повышение этих биохимических показателей часто было единственным маркером гепатотоксичности.

Для всех трех ингибиторов CDK4/6 метаболизм происходит в печени и, как показали исследования *in vitro* и *in vivo*, в первую очередь опосредуется CYP3A4. Одновременный прием ингибиторов CDK4 / 6 и сильных ингибиторов CYP3A4 (например, итраконазола, кетоконазола и ритонавира) может привести к увеличению экспозиции ингибиторов CDK4 / 6 в крови и увеличению вероятности токсичности.

Эффекты ингибиторов CDK4/6 палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба в комбинации с нестероидными ингибиторами ароматазы изучались на поздних стадиях рака груди ER+, HER2- в постменопаузе в условиях первой линии в трех крупных рандомизированных исследованиях III фазы, PALOMA-2 (palbociclib), MONALEESA-2 (ribociclib) и MONARCH-3 (abemaciclib)[8, 9, 10]. Все три ингибитора CDK4/6 значительно продлевали выживаемость без прогрессирования заболевания. Данные об общей выживаемости для этих исследований пока недоступны. Тем не менее, в исследовании MONALEESA-7 было обнаружено преимущество общей выживаемости, в котором изучали добавление рибоциклиба к агонисту гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гозерелину с тамоксифеном или нестероидным ингибитором ароматазы у женщин в пре- или перименопаузе [20].

Ингибиторы CDK4/6 зарегистрированы для лечения первой и второй линии у пациентов с распространенным раком молочной железы HR+, HER2-. Их наиболее оптимальное положение во время лечения (т.е. первая или вторая линия) является предметом дискуссий и исследуется в текущем рандомизированном исследовании SONIA фазы III [21].

Ингибиторы CDK4/6 и химиотерапия нацелены на разные фазы клеточного цикла. Ингибиторы CDK4/6 вызывают остано-

ку клеточного цикла в фазе G0–G1, предотвращая переход клеток в последующие фазы клеточного цикла. Это противодействует эффекту классических химиотерапевтических средств, основной механизм действия которых имеет место в этих последующих фазах. В нескольких доклинических исследованиях рака груди изучалось влияние лечения ингибиторами CDK4/6 с последующей химиотерапией. Монотерапия превосходила комбинацию этих методов лечения [23, 24, 25]. Интересно, что доклиническое исследование рака поджелудочной железы показало, что изменение порядка лечения путем введения ингибиторов CDK4/6 после химиотерапии может усилить эффект химиотерапии за счет репрессивного воздействия на гомологичные рекомбинационные белки [26].

Заключение

В 2015 году FDA одобрило Палбоциклиб в комбинации с летрозолом для лечения ER⁺/HER2⁻ метастатического рака молочной железы. С тех пор возможность расширить использование ингибиторов CDK4/6 на другие типы опухолей поспособствовала росту интереса к этому семейству лекарств. Хотя потенциал огромен, проблема заключается в том, чтобы понять, какие пациенты будут реагировать на ингибиторы CDK4/6 и какие комбинации лекарств могут лучше подходить для достижения максимальной пользы.

Литература:

1. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.-A., Gelmon K., et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375 (20): 1925–1936.
2. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.-S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S., et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375 (18): 1738–1748.
3. Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sohn J., Paluch-Shimon S., Huober J., et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35 (32): 3638–3646.
4. Turner N.C., Ro J., André F., Loi S., Verma S., Iwata H., et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373 (3): 209–219.
5. Sledge G.W., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X., et al. MONARCH2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast

- cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2017; 35 (25): 2875–2884.
6. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.-A., et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (24): 2465–2472.
 7. Bisi J.E., Sorrentino J.A., Jordan J.L., Darr D.D., Roberts P.J., Tavares F.X., et al. Preclinical development of G1T38: A novel, potent and selective inhibitor of cyclin dependent kinases 4/6 for use as an oral antineoplastic in patients with CDK4/6 sensitive tumors. *Oncotarget*. 2017; 8 (26): 42343–42358.
 8. Schoninger S.F., Blain S.W. The ongoing search for biomarkers of CDK4/6 inhibitor responsiveness in breast cancer. *Mol Cancer Ther*. 2020; 19: 3–12.
 9. Schaer D.A., Beckmann R.P., Dempsey J.A., Huber L., Forest A., Amaladas N., Li Y., Wang Y.C., Rasmussen E.R., Chin D. et al. The CDK4/6 Inhibitor Abemaciclib Induces a T Cell Inflamed Tumor Microenvironment and Enhances the Efficacy of PD-L1 Checkpoint Blockade. *Cell Reports*. 2018 March 13; 22 (11): 2978-2994.
 10. Scott S.C., Lee S.S., Abraham J. Mechanisms of therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer. *Semin Oncol*. 2017; 44 (6): 385–394.
 11. Klein M.E., Kovatcheva M., Davis L.E., Tap W.D., Koff A. CDK4/6 inhibitors: the mechanism of action may not be as simple as once thought. *Cancer Cell*. 2018; 34 (1): 9–20.
 12. Summary of Product Characteristics palbociclib. Food and Drug Administration. Accessed 15 Nov 2020.
 13. Summary of Product Characteristics ribociclib. Food and Drug Administration. Accessed 15 Nov 2020.
 14. Gelbert L.M., Cai S., Lin X., Sanchez-Martinez C., Del Prado M., Lallena M.J., et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Investig New Drugs*. 2014; 32 (5): 825–837.
 15. Tate S.C., Cai S., Ajamie R.T., Burke T., Beckmann R.P., Chan E.M., et al. Semi-mechanistic pharmacokinetic / pharmacodynamic modeling of the antitumor activity of LY2835219, a new cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in mice bearing human tumor xenografts. *Clin Cancer Res*. 2014; 20 (14): 3763–3774.
 16. O'Brien N., Conklin D., Beckmann R., Luo T., Chau K., Thomas J., et al. Preclinical activity of abemaciclib alone or in combination with antimetabolic and targeted therapies in breast cancer. *Mol Cancer Ther*. 2018; 17 (5): 897–907.
 17. Hu W., Sung T., Jessen B., et al. Mechanistic investigation of bone marrow suppression associated with palbociclib and its differentiation from cytotoxic chemotherapies. *Clin Cancer Res*. 2015; 22: 2000-2008.
 18. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*. 2017. Abstr. 1038.
 19. Janni W., Burris H., Blackwell K.L., et al. First-line ribociclib + letrozole in HR-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC): MONALEESA-2 safety results. *American Society of Clinical Oncology*. 2017. Abstr. 1038
 20. Im S.-A., Lu Y.-S., Bardia A., Harbeck N., Colleoni M., Franke F., et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381 (4): 307–316.
 21. van Ommen-Nijhof A., Konings I.R., van Zeijl C.J.J., Uyl-de Groot C.A., van der Noort V., Jager A., et al. Выбор оптимального положения ингибиторов CDK4 / 6 при распространенном раке молочной железы с положительным рецептором гормонов - исследование SONIA: протокол рандомизированного контролируемого исследования. *BMC Pak*. 2018; 18 (1): 1146.
 22. Tolaney S.M., Wardley A.M., Zambelli S., Hilton J.F., Troso-Sandoval T.A., Ricci F., et al. Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarchER): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21 (6): 763–775.
 23. Jin D., Tran N., Thomas N., Tran D.D. Combining CDK4/6 inhibitors ribociclib and palbociclib with cytotoxic agents does not enhance cytotoxicity. *PLoS ONE*. 2019.
 24. McClendon A.K., Dean J.L., Rivadeneira D.B., Yu J.E., Reed C.A., Gao E., et al. CDK4/6 inhibition antagonizes the cytotoxic response to anthracycline therapy. *Cell Cycle Georget Tex*. 2012; 11 (14): 2747–2755.
 25. Salvador-Barbero B., Álvarez-Fernández M., Zapatero-Solana E., El Bakkali A., Menéndez M.D.C., López-Casas P.P., et al. CDK4/6 inhibitors impair recovery from cytotoxic chemotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Cell*. 2020; 37 (3): 340–353.e6
 26. Mirza M.R., Bjørge L., Marmé F., Christensen R.D., Gil-Martin M., Auranen A., et al. LBA28 A randomised double-blind placebo-controlled phase II trial of palbociclib combined with letrozole (L) in patients (pts) with oestrogen receptor-positive (ER+) advanced/recurrent endometrial cancer (EC): NSGO-PALEO / ENGOT-EN3 trial. *Ann Oncol*. 2020; 1 (31): S1160.

CDK 4/6 INHIBITORS IN CLINICAL ONCOLOGY

D.S. Markina, A.A. Naletov, Yu.V. Zaboeva, I.I. Butkov, M. Yu. Book, V.S. Peryshkina, A.E. Kosareva, E.M. Churlouvskaia

Tyumen State Medical University, Tyumen
Multidisciplinary clinical medical center "Medical City", Tyumen

Selective pharmacological inhibitors of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) have great prospects in the cancer treatment. CDK4/6 inhibitors - palbociclib, ribociclib, and abemaciclib - have a large role in the treatment of advanced breast cancer. CDK4/6 inhibitors are similar in their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, but there are differences that can be used to optimize

treatment choices for individual patients. Further research is needed to investigate the optimal sequencing of CDK4/6 inhibitors in different breast cancer settings and subtypes, as well as patient selection, predicting response, and optimizing treatment schedules.

Keywords: cell cycle, CDK4 / 6 inhibitors, targeted therapy, immunotherapy

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕМБРОЛИЗУМАБА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У БОЛЬНОГО РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

*Л.А. Бахова, О.В. Некрасова,
В.В. Шкуратова, С.М. Кривошеков,
О.А. Федчук, Е.А. Шмальц*

Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень
МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень

Иммунотерапия представляет новый перспективный подход к лечению диссеминированного рака легкого. Одним из зарегистрированных в России антиPD-1-препаратов является пембролизумаба, который применяется как во второй, так и при условии высокого уровня экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$) – первой линии терапии. В данной работе представлено клиническое наблюдение высокоэффективного лечения пембролизумабом пациента с метастатической аденокарциномой.

Ключевые слова: рак легкого, иммуноонкология, ингибиторы контрольных точек, пембролизумаб

Рак легкого представляет собой одну из актуальных проблем, в мире занимает лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости у взрослых [1]. В 2021 г. в России было зарегистрировано 47021 новых случаев рака легкого, из них более 559 случаев приходится на Тюменскую область (ТО). Заболеваемость в нашем регионе в 2020 г. составила 47,09 на 100 тысяч населения (в РФ – 42,34) [2, 3]. Приблизительно 50% пациентов умирают в первый год после установления диагноза, у 70% больных заболевание диагностируется на поздних ста-

диях [4]. Соответственно пятилетняя общая выживаемость очень низкая по сравнению с другими злокачественными новообразованиями (рак кишечника, молочной железы, простаты) – всего 4% [2, 3].

Алгоритм лечения рака легкого включает в себя методы локального контроля (хирургическое лечение, лучевая терапия) и применение лекарственных средств (химиотерапия, таргетная терапия и иммунотерапия).

Химиотерапия занимает устойчивую позицию в лечении пациентов с метастатическими формами НМРЛ. При этом эффективность химиотерапии НМРЛ в первой линии лечения составляет примерно 30%, а медиана общей выживаемости не превышает 10–12 мес. Кроме того, развитие побочных эффектов в ряде случаев приводит к досрочному завершению терапии и ухудшает прогноз заболевания [5, 6, 7].

При наличии активирующих мутаций – ген EGFR (18–21 экзоны), транслокации ALK, транслокации ROS1 и мутации BRAF V600E показана таргетная терапия.

Ингибиторы тирозинкиназ (ИТК), которые представлены 3 поколениями – гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб могут использоваться при наличии мутации в 18–21-м экзонах гена EGFR в качестве первой линии терапии.

У больных с ALK-транслокацией применяется – кризотиниб, церитиниб, алектиниб), на фоне которых достигается частота ОБ порядка 70%, медиана ВВП – 11–16,6 месяца.

У пациентов с редкими мутациями ROS1 и BRAF V600E в качестве лекарственной опции применяется дабрафениб, траметиниб, медианы ВВП на данной терапии достигают 10–19 месяцев.

Иммунотерапия представляет собой принципиально новый подход к лечению рака легкого, способный коренным образом изменить прогноз заболевания и значительно увеличить показатели выживаемости при диссеминированном НМРЛ [4].

В основе механизма действия данных препаратов лежит блокирование взаимодействия рецептора программируемой клеточ-

ной гибели PD-1, локализованного на активированных Т-лимфоцитах, и лигандов программируемой клеточной гибели PD-L1/PD-L2, расположенных на опухолевых клетках.

Высокая экспрессия PD-L1 диагностируется почти у трети больных НМРЛ и является одним из ключевых механизмов избегания злокачественными клетками надзора иммунной системы [4]. В исследовании KEYNOTE 024 больные НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 50\%$ в качестве первой линии получали иммунотерапию или химиотерапию. Показано преимущество иммунотерапии перед стандартной химиотерапией в снижении риска прогрессирования рака легкого и смерти [8].

Таким образом, иммунотерапия пембролизумабом показала достоверное улучшение результатов терапии у больных НМРЛ.

Цель работы: анализ собственного клинического опыта применения препарата пембролизумаба у пациента с метастатическим немелкоклеточным раком легкого.

Клинический случай. Пациент Б., 1962 г.р. При прохождении плановой флюорографии в 2013 г по месту жительства обнаружено образование правого легкого. По данным магнитно-резонансной томографии выявлен метастаз в левой височной доли головного мозга. В ноябре 2013 года выполнена парieto-тальная краниотомия слева, удаление объемного образования, гистологически верифицирован метастаз рака низкой степени дифференцировки.

Выставлен диагноз: Рак нижней доли правого легкого, метастаз в левой височной доли, T1a, N0, M1a, IV стадия, клиническая группа II. Сопутствующий диагноз: Аденомы надпочечников. Артериальная гипертония 2 ст., риск 3. ХСН 0. Бронхиальная астма персистирующая, контролируемая ремиссия. ДЭП 1-2 смешанного генеза, компенсация.

В декабре 2013 годы выполнена нижняя лобэктомия справа, систематическая медиастинальная лимфаденэктомия. Морфологическое заключение: плоскоклеточный низкодифференцированный неороговевающий рак легкого.

В соответствии с клиническими рекомендациями, в качестве первой линии те-

рапии был выбран дуплет химиопрепаратов гемцитабин и карбоплатин, было проведено 6 курсов.

С марта 2014 г. проведен курс лучевой терапии на головной мозг, РОД 3 Гр, СОД 30 Гр на аппарате "Электа" в формате 3D конформного облучения.

В связи со стойкой стабилизацией заболевания – динамическое наблюдение.

При контрольном обследовании, в марте 2015 г. отмечается прогрессирование заболевания в виде метастазирования в печень и головной мозг. Принято решение о проведении 8 курсов полихимиотерапии по схеме: Пеметрексед + Карбоплатин. Контроль за опухолью был достигнут, отмечалась частичная регрессия.

При молекулярно-генетическом исследовании, мутаций в генах EGFR, ALK, ROS-1, B-RAF, C-MET, KIT – выявлено не было, отмечена PD-L1- высоко позитивная (более 50%).

С марта 2018 года пациент получает иммунотерапию – пембролизумаб 200 мг в/в капельно, 1 раз в 3 недели по настоящее время. Отмечен выраженный клинический эффект, рентгенологически в рамках RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) зафиксирован частичный эффект.

Заключение.

Достижения последних лет в развитии иммуноонкологии дают новую надежду на улучшение результатов лечения больных НМРЛ. Дальнейшими направлениями в области исследования препаратов, блокирующих точки иммунного контроля, являются: поиск предикторных биомаркеров, комбинация с другими методами лечения, оценка эффективности в первой линии терапии.

Литература:

1. Cancer. Fact sheets. WHO, 2018 / <https://www.who.int/news-room/fact-sheets>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
3. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

4. Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Окружнова М.А., Перегудова М.В. Место иммуноонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли*. 2016; 3: 17-24.
5. Bonomi P. Implications of key trials in advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2010; 116: 1155-1164.
6. Sandler A., Gray R., Perry M.C., Brahmer J., Schiller J.H., Dowlati A., et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2524-2550.
7. Scagliotti G., Parikh P., von Pawel J., et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naïve patients with advanced-stage nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3543-3551.
8. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Csőszi T., Fülöp A., et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375 (19): 1823-1833.

CLINICAL EXPERIENCE WITH PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

L.A. Bakhova, O.V. Nekrasova,
V.V. Shkuratova, S.M. Krivoshchekov,
O.A. Fedchuk

Tyumen State Medical University, Tyumen
MC "Medical City, Tyumen

Immunotherapy represents a promising new approach to the treatment of disseminated lung cancer. One of the antiPD-1 drugs registered in Russia is pembrolizumab, which is used both in the second and in the case of a high level of PD-L1 expression ($\geq 50\%$) - the first line of therapy. This paper presents a clinical case of highly effective treatment with pembrolizumab in a patient with metastatic adenocarcinoma.

Keywords: lung cancer, immuno-oncology, checkpoint inhibitors, pembrolizumab

ПРЕИМУЩЕСТВА ПЕМБРОЛИЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

A.A. Zenkevich, A.I. Velycheva,
T.V. Kosenkova

Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень
МК МЦ «Медицинский город», г. Тюмень

Существует несколько эффективных вариантов лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и

шеи (ПРГШ). Ингибиторы иммунных контрольных точек на стадии клинических испытаний показали более низкий уровень токсичности на фоне адекватного противоопухолевого ответа по сравнению с препаратами стандартной схемы лечения. Комплекс пембролизумаба с химиотерапией может быть рекомендован для лечения злокачественных новообразований головы и шеи с более низкой экспрессией PD-L1, а монотерапия пембролизумабом предложена для лечения PD-L1-положительного ПРГШ.

Ключевые слова: Плоскоклеточный рак головы и шеи, рак головы и шеи, иммунотерапия, ингибитор иммунных контрольных точек, пембролизумаб

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) является шестым наиболее распространенным типом рака во всем мире, на его долю приходится приблизительно 350000 смертей в год [1, 2]. Факторами риска развития ПРГШ являются употребление табака, алкоголя и инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ).

В условиях рецидива цитотоксическая химиотерапия на основе платины остается стандартом терапии в условиях первой линии. Несмотря на высокие показатели токсичности (70-80% побочных явлений), частота ответов находится в диапазоне 20-36%, а медиана выживаемости составляет от 6 до 10 месяцев [3]. Следовательно, существует неудовлетворенная потребность в новых методах лечения для улучшения результатов с разумными профилями токсичности. В этом обзоре будет рассмотрено обоснование иммуномодулирующей терапии при ПРГШ с акцентом на пембролизумаб, клинические данные и будущие направления.

Цель исследования: систематический обзор результатов проспективных исследований, оценивающих фармакокинетику, механизм действия и значимую противоопухолевую активность пембролизумаба при лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. А также обоснование оценки PD-L1 опухоли при выборе дальнейшей лечебной тактики у данной группы пациентов.

Методы: текстовые базы данных медицинских публикаций PubMed, MEDLINE, Google Scholar были использованы для

определения предположительно подходящих исследований, в которых были представлены данные о безопасности и эффективности применения пембролизумаба по сравнению с режимом EXTREME (цис - или карбоплатин, 5-фторурацил (5-ФУ) и цетуксимаб).

Результаты:

Опухоли продуцируют белки, которые обычно не проявляются в здоровых клетках, это может произойти в результате измененных механизмов репарации ДНК [4], при соматических мутациях [5], под действием вирусов [6]; эти белки известны как опухоль-ассоциированные антигены. Они распознаются иммунной системой как антигены и могут активировать иммунную систему. Врожденная иммунная система активируется первой и направляет НК-клетки и макрофаги к опухолевым клеткам, за которыми следует адаптивная иммунная система, опосредующая более специфичный для опухоли ответ.

Адаптивный иммунный ответ зависит от лимфоцитов, которые включают цитотоксические Т-лимфоциты (CD8), Т-клетки-помощники (CD4), регуляторные Т-клетки (Tregs) и В-клетки. Реакция Т-клеток приводит к прямой гибели клеток за счет использования цитокинов, перфорина и гранзима, в то время как В-клетки секретируют антитела и используют антителозависимую клеточную цитотоксичность для гибели опухолевых клеток [7].

Иммунный надзор, который был впервые описан много лет назад, показал, что предраковые клетки могут быть распознаны и удалены иммунной системой с помощью механизмов, описанных ранее [8]. Взаимосвязь между неповрежденной иммунной системой и онкогенезом очевидна по увеличению частоты злокачественных новообразований у пациентов с ослабленным иммунитетом [9, 10]. По статистике, ПРГШ чаще встречается у тех, кому была проведена трансплантация почек или костного мозга, а также у пациентов с ВИЧ [9, 10]. В дополнение к иммунным механизмам побега, ПРГШ является иммуносупрессивным заболеванием. У таких пациентов наблюдается

более низкий уровень лимфоцитов [11], нарушение продукции НК-клеток [12], также они способны продуцировать ИЛ-10, что дополнительно способствует нарушению иммунных реакций [13, 14].

Рецепторы контрольных точек являются встречаемым механизмом иммунной системы, который препятствует чрезмерной активации иммунной системы, этот процесс известен как адаптивная устойчивость. PD-1 и CTLA-4 являются двумя хорошо изученными рецепторами ингибирующих контрольных точек, и их сверхэкспрессия при злокачественных новообразованиях является ключевым путем обхода иммунного надзора. PD-1 обычно повышается в активированных лимфоцитах, и связывается с лигандами PD-L1 и PD-L2 [15]. Многие клетки широко экспрессируют PD-L1, включая гемопоэтические клетки, островковые клетки поджелудочной железы, эндотелиальные клетки и эпителиальные клетки, и эта экспрессия обеспечивает защиту от иммуноопосредованного повреждения [16, 17].

Степень экспрессии PD-L1, коррелирует со степенью опухоли, и может быть выражена как в первичных, так и в метастатических участках [18, 19]. Примерно 2/3 пациентов с ПРГШ имеют некоторую степень экспрессии PD-L1 [20, 21]. Экспрессия PD-L1 в этом случае индуцируется НК-клетками через секрецию ФНО- γ [22], но также может быть увеличена как при химиотерапии, так и при лучевой терапии с опухолевыми клетками, демонстрирующими регуляцию PD-1 в течение первого года после лечения [21, 23, 24]. Поскольку спектр ПРГШ составляют многие опухоли, прогностическое значение PD-L1 в анатомических подразделениях, а также его значение в контексте статуса ВПЧ остается неясным.

Пациенты с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ имеют плохие исходы при среднем сроке выживаемости 6-10 месяцев. Текущим передовым стандартом лечения остается комбинация химиотерапии с платиносодержащими препаратами и цетуксимабом. Но продолжительность контроля заболевания невелика, так как на фоне приема платины у пациентов с тяжелыми сома-

тическими заболеваниями наблюдается прогрессирование заболевания с высоким уровнем токсичности.

Пембролизумаб является недавно одобренным ингибитором иммунных контрольных точек, который продемонстрировал длительную клиническую эффективность при отсутствии значительной токсичности. Подробности испытаний обсуждаются ниже.

Представлены результаты рандомизированного трехпланового исследования фазы III KEYNOTE-048, где в качестве первой линии у пациентов с Р/М-ПРГШ использовались различные варианты лечения [25, 26]. Были обследованы 882 пациента, которые получали монотерапию пембролизумабом, либо новую комбинацию пембролизумаба с химиотерапией, либо лечение в режиме EXTREME в качестве контрольной группы [25]. Химиотерапия в сочетании с терапией против PD1 – это рациональная комбинированная стратегия. Химиотерапия нарушает архитектуру в микроокружении опухоли, что может помочь преодолеть иммунную изоляцию и вызвать высвобождение антигена [27]. Учитывая наблюдение, что ответ на монотерапию пембролизумабом ниже при объемных опухолях, вызванное химиотерапией уменьшение объема опухоли может улучшить чувствительность к пембролизумабу [28, 29]. Химиотерапия проводилась в течение 6 циклов, пембролизумаб использовался в течение 24 месяцев, цетуксимаб был рекомендован на неопределенный срок, пока лечение не было прекращено в связи с прогрессирующим заболеванием или токсичностью. Примерно у 25% пациентов был ВПЧ-ассоциированный рак (p16+). В этом исследовании в качестве биомаркера использовался комбинированный показатель пропорциональности (CPS). CPS определяется как сумма окрашенных PD-L1 опухолевых клеток и окружающих лимфоцитов и макрофагов, деленная на общее количество жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100 [30].

Во втором промежуточном анализе пембролизумаб улучшил общую выживаемость по сравнению с режимом EXTREME

у пациентов с CPS ≥ 20 (медиана выживаемости 14,9 месяцев против 10,7 месяцев, отношение рисков (ОР) 0,61 [ДИ 0,45-0,83], $p=0,0007$), с CPS ≥ 1 (12,3 против 10,3, ОР 0,78 [ДИ 0,64-0,96], $P=0,0086$) и не уступал в общей численности населения (11,6 против 10,7, ОР 0,85 [ДИ 0,71-1,03]). Пембролизумаб с химиотерапией увеличил общую выживаемость по сравнению с режимом EXTREME в общей численности населения (13,0 месяцев против 10,7 мес, ОР 0,77 [ДИ 0,63-0,93], $p=0,0034$), у пациентов с CPS ≥ 20 (14,7 против 11,0, ОР 0,60 [ДИ 0,45-0,82], $P=0,0004$), с CPS ≥ 1 (13,6 против 10,4, ОР 0,65 [ДИ 0,53-0,80]). Реакция была стойкой, профиль безопасности был благоприятным в обеих группах пембролизумаба [31].

Таким образом, три рандомизированных исследования III фазы в настоящее время доказали, что воздействие ингибитора PD-1 продлевает выживаемость при резистентном / метастатическом плоскоклеточном раке головы и шеи. Следовательно, такие агенты могут быть предложены при ведении пациентов, у которых нет противопоказаний к их применению. В 85% случаях, опухоли которых являются PD-L1-положительными (CPS ≥ 1) [25], эти результаты также ставят новые вопросы о том, какой вариант лечения следует выбирать в качестве терапии первой линии.

Важными факторами, на которые следует обратить внимание при выборе терапии у пациентов с ПРГШ, являются предварительное воздействие системной терапии, местоположение опухоли, симптомы, экспрессия PD-L1 и токсичность. Комбинацию пембролизумаба с химиотерапией следует рассматривать у пациентов, имеющих тяжелые сопутствующие заболевания с риском осложнений дыхательных путей или кровотечений.

Так же эта схема лечения может быть рекомендована пациентам с более низкой экспрессией PD-L1, учитывая меньшую долю ответа на монотерапию пембролизумабом в этой подгруппе. Однако у пациентов с менее выраженными симптомами заболевания и высокой экспрессией PD-L1, моноте-

рапия пембролизумабом будет предпочтительным вариантом.

Заключение.

Иммунотерапия быстро меняет терапевтический ландшафт при плоскоклеточном раке головы и шеи, улучшая выживаемость и снижая токсичность по сравнению с традиционными методами лечения. В представленных исследованиях пембролизумаб показал приемлемый профиль безопасности, долговременную противоопухолевую активность, а также более длительную выживаемость по сравнению с режимом EX-TREME у пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи в качестве первой линии, у которых опухоли сверхэкспрессировали PD-L1 (комбинированный положительный результат $\geq 20\%$). Тем не менее, в настоящее время проводятся дальнейшие исследования по изучению безопасности ингибиторов PD-L1, отдельно или в комбинации, чтобы определить, могут ли они принести пользу большему числу пациентов.

Литература:

1. Моисеева А.Ю., Федоров Н.М., Шубина Ю.А., Шмальц Е.А. Динамика заболеваемости и смертности населения юга Тюменской области со злокачественными новообразованиями полости рта и глотки за период 2008-2018 гг. *Научный форум. Сибирь*. 2020; 6 (1): 26-29.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 394-424.
3. Lawrence M.S., Stojanov P., Polak P., et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 2013; 499: 214-218.
4. Romick-Rosendale L.E., Lui V.W., Grandis J.R., Wells S.I. The Fanconi anemia pathway: repairing the link between DNA damage and squamous cell carcinoma. *Mutat Res*. 2013; 743-744: 78-88.
5. Chikamatsu K., Albers A., Stanson J., et al. P53(110-124)-specific human CD4+ T-helper cells enhance in vitro generation and antitumor function of tumor-reactive CD8+ T cells. *Cancer Res*. 2003; 63 (13): 3675-3681.
6. Gillison M.L., D'Souza G., Westra W., et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100 (6): 407-420.
7. Sckisel G.D., Bouchlaka M.N., Monjazeb A.M., et al. Out-of-sequence signal 3 paralyzes primary CD4(+) T-cell-dependent immunity. *Immunity*. 2015; 43 (2): 240-250.
8. Burnet F.M. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res*. 1970; 13: 1-27.
9. Bhatia S., Louie A.D., Bhatia R., et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 2001; 19 (2): 464-471.
10. Haigentz M. Jr. Aerodigestive cancers in HIV infection. *Curr Opin Oncol*. 2005; 17 (5): 474-478.
11. Kuss I., Hathaway B., Ferris R.L., Gooding W., Whiteside T.L. Decreased absolute counts of T lymphocyte subsets and their relation to disease in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res*. 2004; 10 (11): 3755-3762.
12. Dasgupta S., Bhattacharya-Chatterjee M., O'Malley B.W., Jr, Chatterjee S.K. Inhibition of NK cell activity through TGF-beta 1 by down-regulation of NKG2D in a murine model of head and neck cancer. *J Immunol*. 2005; 175 (8): 5541-5550.
13. Muenst S., Laubli H., Soysal S.D., Zippelius A., Tzankov A., Hoeller S. The immune system and cancer evasion strategies: therapeutic concepts. *J Intern Med*. 2016; 279 (6): 541-562.
14. Fuereder T. Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Memo*. 2016; 9: 66-69.
15. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008; 26: 677-704.
16. Keir M.E., Liang S.C., Guleria I., et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance. *J Exp Med*. 2006; 203 (4): 883-895.
17. Eppihimer M.J., Gunn J., Freeman G.J., et al. Expression and regulation of the PD-L1 immunoinhibitory molecule on microvascular endothelial cells. *Microcirculation*. 2002; 9 (2): 133-145.
18. Ghebeh H., Mohammed S., Al-Omair A., et al. The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors. *Neoplasia*. 2006; 8 (3): 190-198.
19. Thompson R.H., Gillett M.D., Cheville J.C., et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101 (49): 17174-17179.
20. Tsushima F., Tanaka K., Otsuki N., et al. Predominant expression of B7-H1 and its immunoregulatory roles in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2006; 42 (3): 268-274. [PubMed] [Google Scholar]
21. Ferris R.L., Blumenschein G., Jr., Fayette J., et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2016; 375 (19): 1856-1867.
22. Concha-Benavente F., Srivastava R.M., Trivedi S., et al. Identification of the cell-intrinsic and -extrinsic pathways downstream of EGFR and IFN-gamma that induce PD-L1 expression in head and neck cancer. *Cancer Res*. 2016; 76 (5): 1031-1043.
23. Parikh F., Duluc D., Imai N., et al. Chemoradiotherapy-induced upregulation of PD-1 antagonizes immunity to HPV-related oropharyngeal cancer. *Cancer Res*. 2014; 74 (24): 7205-7216.
24. Seiwert T.Y., Burtneß B., Mehra R., et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recur-

- rent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (7): 956–965.
25. Rischin D., Harrington K.J., Greil R., et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol.* 2019; 37: 6000–6000.
 26. Burtneß B., Harrington K., Greil R., et al. KEYNOTE-048: Phase III study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). Germany: European Society of Medical Oncology. Munich; 2018.
 27. Economopoulou P., Agelaki S., Perisanidis C., et al. The promise of immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2016; 27: 1675-1685.
 28. Chow L.Q., Burtneß B., Weiss J., et al. LBA31A phase IB study of pembrolizumab (Pembro; MK-3475) in patients (PTS) with human papilloma virus (HPV)-positive and negative head and neck cancer (HNC). *Ann Oncol.* 2014; 25.
 29. Roach C., Zhang N., Corigliano E., et al. Development of a Companion Diagnostic PD-L1 Immunohistochemistry assay for pembrolizumab therapy in non-small-cell lung cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2016; 24: 392-397.
 30. Burtneß B., Harrington K.J., Greil R. et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase III study. *Lancet.* 2019; 394 (10212), 1915-1928.

ADVANTAGES OF PEMBROLIZUMAB IN THE TREATMENT OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK

A.A. Zenkevich, A.I. Velcheva,
T.V. Kosenkova

Tyumen State Medical University, Tyumen
MC "Medical city", Tyumen

Abstract:

There are several effective treatment options for patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (PRGS). Inhibitors of immune control points at the stage of clinical trials showed a lower level of toxicity against the background of an adequate anti-tumor response compared with drugs of the standard treatment regimen. The pembrolizumab complex with chemotherapy may be recommended for the treatment of malignant neoplasms of the head and neck with lower PD-L1 expression, and monotherapy with pembrolizumab is proposed for the treatment of PD-L1-positive PRGS.

Keywords: Squamous cell carcinoma of the head and neck, head and neck cancer, immunotherapy, immune checkpoint inhibitor, pembrolizumab

ПРОГНОЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ МЕЛАНОМЕ РАЗЛИЧНОЙ СТАДИИ

В.В. Гонтарь, Е.А. Шмальц,
Т.В. Косенкова, С.А. Ральченко

Тюменский государственный медицинский университет
МК МЦ «Медицинский город», г. Тюмень

Меланома обладает быстрым ростом и высоким потенциалом метастазирования. На ранних стадиях она поддается лечению с помощью относительно простой операции, но поздние стадии могут быть смертельно опасными. Выявление меланомы на начальной стадии по прогнозу наиболее перспективно для полного излечения. В этом случае первичный опухолевый субстрат может быть радикально удален, с дальнейшим скринингом кожи в послеоперационном периоде. Прогноз при меланоме более поздних стадий наименее благоприятен.

Ключевые слова: меланома, стадия заболевания, выживаемость, прогноз для жизни, рак кожи, стадирование, родинки

Меланома поражает клетки кожи, которые вырабатывают меланин – пигмент, придающий коже цвет. Большинство случаев развития данного заболевания начинается в коже и называется кожной меланомой. Риск сильно связан с воздействием солнца, в частности, ультрафиолетовых лучей (которые также используются в солярии и излучают солнечные лампы). Однако около 5% случаев меланомы возникают в других типах тканей [5]. В зависимости от стадии заболевания можно предположить прогноз выживаемости пациентов, успешность проводимого лечения, а так как в последние годы меланома становится более распространенным заболеванием, то своевременная диагностика, лечение повышают вероятность выживаемости пациентов в долгосрочной перспективе.

Меланома – злокачественное образование кожи, происходящее из пигментных клеток – меланоцитов. Наиболее распространенный вид – пораженные меланомой кожные покровы. При других типах меланомы, называемых акральная лентицинозная и узловое меланомой, опухоли разви-

ваются в частях тела, обычно защищенных от солнца, например, на выстилке носовых пазух, ануса или влагалища, в глазу, на ладонях или подошвах ног [1].

Особенностью развития меланомы является слабая ответная реакция организма или её отсутствие из-за чего меланома зачастую стремительно прогрессирует. Имеет значение генетическая предрасположенность. Повышается риск меланомы и в пожилом возрасте. Однако она может поражать и более молодых пациентов. Другие факторы риска включают наличие большого количества родинок, наследственное заболевание кожи под названием синдром диспластического невуса и наличие родинок при рождении. Люди с белой кожей, особенно те, у кого рыжие или светлые волосы, зеленые или голубые глаза или бледная кожа, которая легко обгорает или покрывается веснушками, находятся в группе повышенного риска. Однако у людей любой расовой или этнической группы может развиваться меланома, и им следует проходить обследование на предмет изменений кожи [2].

Меланома классифицируется на пять основных стадий, от нулевой и более ранних стадий I или II до более поздней стадии III или IV. Основные стадии далее подразделяются на различные уровни (например, стадия IIIa или стадия IIIb) [3].

При раннем обнаружении и лечении меланомы шансы на долгосрочное выживание без рецидивов болезни высоки. При лечении (хирургическом удалении) у пациентов с меланомой 0 стадии пяти- и десятилетняя общая выживаемость составляет 99%-100% [4].

Стадия I

При правильном хирургическом вмешательстве пациенты с меланомой I стадии считаются пациентами с низким риском местного рецидива или развитием регионарных и отдаленных метастазов. Несмотря на низкий риск, самоосмотр кожи и физикальные обследования для раннего выявления новой или рецидивирующей меланомы важны для пациентов, болевших I стадией.

Крупномасштабные исследования показали следующие вероятности выживания без меланомы (табл. 1) [6].

Таблица 1

Показатели выживаемости при меланоме I стадии

Выживаемость при меланоме I стадии	
5-летняя	10-летняя
IA стадия – 99%	IIA стадия – 98%
IA стадия – 97%	IIA стадия – 94%

Стадия II

После лечения меланома II стадии относится к категории промежуточного или высокого риска местного рецидива или отдаленного метастазирования. Самоосмотр кожи и физикальные обследования для раннего выявления новой или рецидивирующей меланомы имеют решающее значение для лиц, переживших II стадию.

Крупномасштабные исследования показали следующие вероятности выживания без меланомы (табл. 2) [6].

Таблица 2

Показатели выживаемости при меланоме II стадии

Выживаемость при меланоме II стадии	
5-летняя	10-летняя
IIA стадия – 94%	IIA стадия – 88%
IIb стадия – 87%	IIb стадия – 82%
IIc стадия – 82%	IIc стадия – 75%

Стадия III

После лечения меланома III стадии относится к категории промежуточного или высокого риска местного рецидива или отдаленного метастазирования.

Таблица 3

Показатели выживаемости при меланоме III стадии

Выживаемость при меланоме III стадии	
5-летняя	10-летняя
IIIA стадия – 93%	IIIA стадия – 88%
IIb стадия – 83%	IIb стадия – 77%
IIc стадия – 69%	IIc стадия – 60%

Самоосмотр кожи и физические обследования для раннего выявления новой или

рецидивирующей меланомы имеют решающее значение.

Вероятность выживания при меланоме III стадии представлено в таблице 3 [6].

IV стадия

Пятилетняя выживаемость при меланоме IV стадии составляла одно десятилетие назад примерно 15-20%. Десятилетняя выживаемость составляла от 10 до 15% [6]. Новые данные о выживаемости при IV стадии свидетельствуют об улучшении показателей выживаемости: первые данные клинических испытаний таргетной терапии и комбинированной иммунной терапии продемонстрировали пятилетнюю выживаемость в пределах 34-52% для этой избранной группы пациентов. Хотя общепопуляционных данных о выживаемости в эпоху применения новых препаратов нет, эти данные очень обнадеживают всех пациентов с меланомой [6].

Заключение

В отличие от других видов рака, меланому легко обнаружить на ранней стадии благодаря визуальной диагностике. Пациенты, которые замечают видимые изменения кожи, могут своевременно обратиться к врачу первичной медицинской помощи или дерматологу. К тому же, для профилактики меланомы можно уменьшить модифицируемые факторы риска, такие как воздействие солнца. Таким образом, успех лечения, а соответственно, выживаемость пациентов при меланоме – есть совместное усилие врача и пациента. С каждым годом совершенствуются методы лечения, но многое зависит и от самих пациентов.

Литература:

1. Анисимов В.В., Вагнер Р.И., Барчук А.С. Меланома кожи. СПб.: Сфера, 2019. 150 с.
2. Гольберт З.В. Гистогенез, гистология, классификация пигментных (меланоцитарных) опухолей кожи. М.: Наука, 2017. 632 с.
3. Кунгуров Н.В. Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи): атлас. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2016. 168 с.
4. Balch С.М., et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol.* 2011; 16: 3635-3648.
5. Larkin J., et al. Five-Year Survival in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 17: 1535-1546.

6. Robert C., et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 14: 626-636.

МЕСТО ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН

*Н.А. Шаназаров, Р.И. Рахимжанова,
Р.Р. Ахметзакиров, Д.Е. Туржанова*

РГП «Больница Медицинского Центра УДП РК»,
НАО «Медицинский университет Астана,
г. Нур-Султан, Казахстан

E-mail: nasrulla@inbox.ru

В наши дни активно развивается и внедряется в клиническую практику относительно новая медицинская технология – фотодинамическая терапия. Метод основан на способности многих биологических объектов (опухолевые, микробные клетки) кумулировать химические вещества – фотосенсибилизаторы, после чего они становятся чувствительными к солнечному свету, а также лазерному излучению определённой длины волны. В клетках, которые абсорбировали фотосенсибилизатор запускается фотохимический процесс с генерацией синглетных форм кислорода, который обладает деструктивным влиянием на биологические системы. В обзоре представлены сведения по вопросам применения фотодинамической терапии, основанном на комплексном применении света и химических соединений – фотосенсибилизаторов, являющимся одним из направлений лазерной медицины.

Актуальность обзора существующих возможностей ФДТ обусловлена большим интересом специалистов-хирургов к применению данного метода при лечении гнойных ран. В статье приведена краткая историческая справка о разработке данного способа лечения, освещены принципы и механизмы его действия. Освещены аспекты и анализируются возможности применения фотодинамической терапии в хирургической практике. Обосновывается перспективность дальнейшей разработки метода для лечения гнойно-некротических ран.

Ключевые слова: лазерная медицина, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, фотодинамическая терапия, гнойная рана

Лечение гнойных ран различной этиологии является актуальной проблемой хирургии до настоящего времени и имеет тенденцию к росту, имеет многовековую историю [1]. Одним из принципов лечения гнойных ран различного генеза является применение антибактериальных препаратов различных групп, которые не могут гарантировать надёжной профилактики инфекционных осложнений, ввиду стремительного приспособления раневой микрофлоры, вследствие последнего происходит формирование антибиотико-резистентных форм микроорганизмов. Необходимо учитывать и снижение иммунологического ответа организма после применения препаратов данной группы, нарушение кишечной флоры [1-3]. Несмотря на успехи хирургии на протяжении последних десятилетий следует отметить, что частота гнойных осложнений остаётся практически неизменной. В течение длительного времени человечество ведёт поиски методов лечения раневой инфекции, были и многообещающие достижения – во многом это связано с открытием и началом применения антибактериальных средств в первой половине XX века, а в последствии с применением протеолитических ферментов. Однако данные методы не обладали универсальным воздействием на раневую процесс, нуждаясь в последующих разработках [1, 2]. До настоящего времени принцип лечения гнойной раны предполагает широкое раскрытие гнойного очага с последующим ведением раны открытым способом [1-3]. Недостатки, присущие данному методу – невозможность проведения частой смены марлевых повязок в течение суток, повреждение формирующейся грануляционной ткани при смене повязки [3]. Тем самым создаются предпосылки для увеличения длительности лечения, создавая экономические потери для пациента так и для государства в связи с большим временем нетрудоспособности. Важнейшим условием местного лечения ран в послеоперационном периоде является дренирование, задачей которой состоит в удалении раневого отделяемого и продуктов раневого экссудата, немаловажным является и применение современных раневых покрытий, таких как сорбционные, защитные, со-

держающие лекарственные препараты, атравматичные [3]. Лечение гнойных ран должно быть комплексным, учитывая особенности клинического проявления болезни отдельно взятого пациента, наличие фоновой патологии, показания и противопоказания к назначению хирургического и медикаментозного лечения [3].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляется перспективным методом в лечении гнойных ран в составе комплексного лечения, при котором применяется сочетание низкочастотного лазерного излучения с длиной волны 630 – 1300 нм в сочетании с фотосенсибилизаторами, приводящий к развитию фотохимической реакции в присутствии внутритканевого кислорода, оказывающий деструктивное воздействие на внутриклеточные структуры. ФДТ относительно новое направление в лечении гнойных ран, к настоящему времени накоплен достаточный клинический опыт применения данной технологии, который отображён во многих работах [4, 5]. Запуск фотодинамической реакции возможен в присутствии специального химического вещества – фотосенсибилизатора и света. Главным действующим субстратом выступает фотосенсибилизатор, происходит поглощение последнего клеткой-мишенью, в неактивном состоянии фотосенсибилизатор является инертным и никакого действия не оказывает [6]. Поглощённый квант света определённой длины волны способен привести к активации молекулы вещества [5, 11]. Источник света должен обладать необходимой мощностью, которая позволит доставить энергию излучения к клетке-мишени и присутствующем в ней молекулярному кислороду, последний находится в стабильном состоянии и характеризуется наименьшим уровнем молекулярной энергии [5, 22]. Под действием фотосенсибилизатора в присутствии света молекула кислорода переходит в синглетную форму, обладающую большой химической активностью, с последующим повреждением структур клетки. Повреждение биологических структур, некротические и апоптотические изменения являются следствием запуска свободнорадикальных реакций. Окисление биологически важных молекул под

влиянием видимого света в присутствии молекулярного кислорода и фотосенсибилизатора получило название фотодинамического эффекта [5].

В настоящее время ФДТ активно применяется во многих странах и имеет такие преимущества как малая инвазивность, избирательность воздействия на патологический очаг, возможность многократно повторять курсы ФТД, низкую системную токсичность [7-10]. Метод имеет преимущества перед антимикробным лечением, так как эффективность ФДТ не связана со спектром чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, она является успешной даже при лечении антибиотико-резистентных штаммов золотистого стафилококка, кишечной палочки и других микроорганизмов, у которых не развивается резистентность к ФДТ, в отличие от воздействия на них антибиотиков. Повреждение тканей при ФДТ носит локальный характер, бактерицидное воздействие ограничено областью лазерного облучения фотосенсибилизированной ткани, позволяя избежать при локальной ФДТ побочного эффекта, который имеет место при использовании антибактериальных препаратов для лечения хирургической инфекции. Метод нашёл широкое клиническое применение в онкологии, вследствие избирательного накопления фотосенсибилизатора в опухолевой ткани, активизирующего при локальном световом воздействии длиной волны, соответствующем максимуму его поглощения генерировать синглетный кислород, который приводит к повреждению внутриклеточных структур опухолевой клетки [12].

В наши дни ФДТ нашла обширное применение во многих отраслях медицины, метод применяется для лечения опухолей кожи, молочной железы, лёгких, мочевого пузыря, инфекционных заболеваний, некоторых заболеваний кожи и глаз, ЛОР-органов, полости рта. Эффективность такого лечения высокая при минимальной нагрузке на организм [11, 13, 22, 23].

На сегодняшний день известно более 400 веществ, которые обладают фотосенсибилизирующим действием. В производстве медицинских препаратов наиболее распро-

странены производные гематопорфирина, хлорина, 5-аминолевуленовой кислоты, фталоцианина [26].

Применение энергии фотохимических реакций для лечения известно на протяжении 6000 лет, когда были использованы светочувствительные вещества некоторых растений для лечения кожных заболеваний, в частности для лечения витилиго применяли порошок из высушенных листьев петрушки, зверобоя, пастернака, который наносили на депигментированные участки кожи и проводили инсоляцию солнечным светом до появления пигментации по типу загара [5, 21]. Для лечения этой же патологии позже использовали порошок растения *Amimajus* (амми большая или китайский тмин), фототерапевтический эффект был обусловлен содержанием фотокумаринов, обладающих выраженным фототерапевтическим действием, а в XX веке из *Amimajus* был синтезирован медицинский препарат Аммифурин, применяющийся для лечения витилиго, псориаза, красного плоского лишая, нейродермита [11, 21].

Впервые фотохимическую кислородзависимую реакцию открыл в 1897 году O. Raab, который будучи студентом фармакологического института Мюнхенского университета изучал воздействие красителей на микроорганизмы парамеции (*Paramecium*) [21, 28, 32-33]. Им было замечено, что данные микроорганизмы, находящиеся в растворе акридинового оранжевого погибают при попадании в последний света, но при нахождении их в темноте имеют возможность свободно передвигаться. [21, 26, 28]. Дальнейшие исследования, проведенные под руководством профессора Н. Tarreiner позволили предположить, что флюоресцирующие субстраты наподобие акридинового красителя трансформируют энергию света в активную химическую реакцию, которая приводит к гибели микроорганизмов [21, 29]. Базируясь на результатах исследования Н. Tarreiner и X. Jesionek в 1903 году проводят первый сеанс ФДТ пациенту с раком кожи, используя в качестве фотосенсибилизатора эозин [34]. В 1905 году ими были описаны результаты лечения 6 больных базальноклеточным раком кожи

лица местным применением 1% раствора озона и длительным облучением солнечным светом или искусственным излучением дуговой лампы [21, 30]. Им удалось добиться полной резорбции очагов у 4 больных с длительностью без рецидивного периода в течение 1 года. Тогда же Н. Tarreiner и А. Jodlbauer ввели термин "фотодинамическое действие" [35]. W.H. Hausmann в 1908 г. делает сообщение о фототоксичности гематопорфирина и делает вывод, что гематопорфирин – это активный сенсibilизатор для парameций и эритроцитов [36].

Впервые экспериментально продемонстрировал действие гематопорфирина на человеческий организм F. Meyer-Betz в 1912 году на самом себе [37]. После внутривенного введения 0,2 г гематопорфирина зафиксирована солнечная фоточувствительность, проявленная в виде отека и гиперпигментации, длительностью до 2 месяцев [21, 37].

Дальнейшему развитию фотодинамической терапии способствовало открытие нового фотосенсibilизатора – гематопорфирина, который показал более высокую эффективность по сравнению с предшествующими аналогами. Через некоторое время было синтезировано производное гематопорфирина (ПГП, Hematoporpherinderivate – HpD), которое оказалось в 2 раза эффективнее исходного соединения, но и токсичность его отказалась более высокой [5, 40]. Данный препарат получен S. Schwartz путём воздействия на гематопорфирин концентрированными растворами серной и уксусной кислот, применён HpD в США в 1960 г. для диагностики опухолевых заболеваний [44].

Применение лазеров в медицинской практике способствовали дальнейшему развитию метода (первая половина 1960 годов), так как лазер обладал монохроматичностью, используя наиболее оптимальную для определённого фотосенсibilизатора длину волны, приводя к более высокой интенсивности фотохимической реакции [26], а также появилась возможность переноса светового потока посредством волоконно-оптических систем с прицельным воздействием на органы и ткани организма, содержащие фотосенсibilизатор, что безусловно привело к

интенсивному применению метода в различных сферах клинической практики [5, 26].

При ФДТ с фотосенсibilизаторами первого поколения получены положительные результаты лечения пациентов с гнойными ранами, отмечено ускорение очищения ран от гнойно-некротического детрита, стимуляции процессов регенерации тканей. При этом применение фотохимических препаратов первого поколения отмечено и существенными недостатками, такие как длительный период полувыведения из организма, достаточно часто возникающие аллергические реакции и значительное повышение фоточувствительности всего организма на длительный промежуток времени [23].

Препарат фотофрин II применяется наиболее часто на сегодняшний день, его называют рабочей "рабочей лошадкой" ФДТ [21], кумулируется во всех тканях и органах ретикулоэндотелиальной системы [16]. Более продолжительная задержка фотофрина II отмечена в опухолевой ткани, тем не менее, пролонгированная задержка в клетках кожи (даже при минимальной концентрации) фотосенсibilизатора диктует необходимость ограничения светового режима пациентами на протяжении 4-6 недель, для предотвращения ожога кожи наподобие солнечного ожога [5, 10, 21].

В России аналогом Фотофрина II является препарат Фотогем, синтезированный под руководством профессора А.Ф. Мирнова в 1990 г. Фотогем способен флюоресцировать в красной области спектра, что также позволяет использовать его для верификации опухолевого процесса определения его границ [5, 7, 21].

В середине 90-х годов в России начаты клинические испытания фотосенсibilизатора второго поколения – Фотосенса. Препарат обладает интенсивной полосой поглощения в красной области спектра 665-675 нм. Высокая фотохимическая активность в красной области спектра, более высокая прозрачность ткани для излучения лазера, позволяющая воздействовать на глубже расположенные ткани являются преимуществами фотосенсibilизаторов второго поколения перед первыми, поскольку ос-

новное ограничение метода ФДТ является глубина проникновения излучения лазера в ткань [5, 21]. С точки зрения методологии перспективной представляется разработка алгоритмов индивидуального подбора параметров светового воздействия при ФДТ. Например, большой интерес вызывает возможность подбора плотности и мощности дозы лазерного облучения на основании данных флюоресцентной диагностики [52].

Параметры, которым должен соответствовать оптимальный фотосенсибилизатор, включающие биологические, фотофизические и химико-технологические критерии были определены в результате многолетних исследований. Ими являются низкая токсичность, высокая элиминация, высокая абсорбция в спектральном диапазоне, высокая избирательность поглощения препарата опухолевыми клетками [5, 7]. Создание и внедрение фотосенсибилизаторов, обладающих способностью с высокой скоростью накапливаться в опухолевой ткани и быстро распадаться имеет особый интерес [4, 5, 7, 11]. Одним из наиболее значимых факторов, ограничивающим возможности метода является глубина проникновения лазерного потока [5, 7].

Противопоказаниями к проведению лазерной ФДТ является наличие злокачественных новообразований, декомпенсация сердечно-сосудистой деятельности, острое нарушение мозгового кровообращения, печеночно-почечная недостаточность [53].

В исследовании проф. А.В. Гейниц, П.И. Толстых, В.А. Дербенёв с соавт. демонстрируют положительный клинический эффект применения ФДТ у 80 пациентов с гнойными ранами мягких тканей, большинство больных были оперированы по поводу флегмон и абсцессов различной локализации. Проводилась аппликация геля «Фотодитазин» 0.1% на рану, экспозиция препарата на ране была не менее 2 часов. При воздействии ФДТ исследователи регистрировали ускорение темпов очищения раны от некротических масс (в течение 2-3 суток), аллергические реакции на фотосенсибилизатор не зарегистрировано. Оценка результатов лечения пациентов с длительно незаживающими ранами показывает более

быстрое очищение раны от некротических масс, раннее появлений грануляции и краевой эпителизации у пациентов основной группы, которой была проведена фотодинамическая терапия, зафиксировано снижение микробной обсеменённости ран, это связано с высоким уровнем накопления микробными клетками экзогенного фотосенсибилизатора, а собственные клетки, расположенные в зоне раневого дефекта накапливают ФС в значительно меньшем объёме по сравнению с бактериями. При изучении локальной микроциркуляции отмечено уменьшение отёка в области длительно незаживающей раны, улучшение кровотока в капиллярном русле, образование новой микроциркуляторной сети, снижение сосудистого сопротивления. Показан выраженный бактерицидный эффект ФДТ на основе данных цитологического исследования, быстрое очищение раны (на 3-5 сутки по первого или второго сеанса фотохимиотерапии). Активация макрофагальной реакции ведёт к стимуляции раневого процесса. Через 1-2 недели количество макрофагов в ткани значительно увеличивается, преобладают зрелые макрофаги с активной фагоцитарной функцией. В основной группе отмечено более быстрый переход раневого процесса с воспалительной в репаративную фазу, созревание к концу второй недели полноценной грануляционной ткани, превращение последней к концу третьей недели в фиброзно-рубцовую, одновременно идёт регенерация эпидермиса, размеры ран уменьшаются за счёт эпителизации и контракции рубцовой ткани. ФДТ при лечении длительно незаживающих ран способствует ускорению торпидного раневого процесса последовательно приводя к сокращению времени всех фаз заживления раны или язвы. Метод, разработанный авторами, показал высокую эффективность по сравнению с традиционным лечением, позволяет сократить сроки эпителизации раны в 1,7 раза при этом обеспечивая хороший функциональный и косметический эффект [25].

К преимуществам антибактериальной ФДТ можно отнести одинаковую эффективность при острой и хронической инфекции, также метод эффективен в отношении в от-

ношении бактерий, простейших, грибов и вирусов, ФС не обладают токсическим и мутагенным действием; ФДТ не зависит от спектра чувствительности микроорганизмов к антибиотикам; бактерицидное действие ФДТ носит локальный характер, ограничено зоной лазерного облучения sensibilizированных тканей, что позволяет избежать характерного для антибиотиков поражения микрофлоры в зонах не подлежащей облучению, возможность проведения повторных курсов лечения и сочетание в одной процедуре диагностики и лечения [26]. Дополнительное преимущество ФДТ заключается в ее относительной безболезненности и возможности повторения в амбулаторных условиях.

Что касается эффективности ФДТ у пациентов с гнойно-некротическими ранами, то В.С. Пантелеев в своём исследовании [51] продемонстрировал эффективность приживления кожных трансплантатов путём фотодинамического воздействия «Фотодитазином» в сочетании с лазероантибиотикотерапией. Авторы приводят сведения, что в результате проведённого лечения, а именно: пациентам с гнойно-некротическими ранами в первой основной группе удаление некротических масс были удалены с помощью низкочастотного ультразвукового кавитатора «SONOCA – 180» (Германия). Во второй основной группе некрэктомию выполняли при помощи углекислотного хирургического лазера «Ланцет» (Россия), третья группа же группа была контрольная. После этапа некрэктомии всем пациентам обеих основных групп было проведено фотодинамическое воздействие с ФС второго поколения «Фотодитазин» в виде 0,5% геля - пенетратора из расчёта 1 мл геля на 45 см² облучаемой поверхности. Спустя 2 часа от момента нанесения ФС проводили лазерное облучение раны, используя лазерный аппарат «Аткус-2» (Россия) в непрерывном режиме плотностью мощности 1 Вт/см², длиной волны 661 нм. В обеих основных группах была проведена активация антибиотиков путём внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК). В результате проведённой методики авторам удалось сократить время подготовки раневой поверхности к аутодер-

мопластике в среднем на 3 суток, сократить антибиотикотерапию в 1,3 раз, добиться повышения эффективности приживления кожных трансплантатов на 24%.

Проф. Толстых П.И., Дербенёв В.А. с соавт. [54] демонстрируют результаты лечения 129 пациентов с гнойными ранами различной локализации на фоне применения фотосенсибилизатора хлоринового ряда (фотодитазин) у пациентов основной группы, показано сокращение сроков очищения ран и более раннего начала эпителизации у больных основной группы на фоне более быстрого уменьшения бактериальной обсеменённости раны. При морфологическом исследовании доказано более быстрое купирование воспаления, уменьшение микроциркуляторных расстройств, усиление фагоцитарной активности нейтрофилов, ускорении созревания грануляционной ткани на фоне проведения фотодинамической терапии, у пациентов основной группы в результате заживления раны формировался эластичный рубец в более короткие сроки.

В результате проводимых исследований постоянно расширяется перечень заболеваний, в том числе и хирургического профиля, для лечения которых может применяться фотодинамическая терапия. Возможности использования данного метода постоянно расширяются, и фотодинамическая терапия является альтернативой уже существующим методам и подходам в лечении гнойных хирургических заболеваний.

Литература:

1. Tret'yakov A.A., Petrov S.V., Neverov A.N., Shchetin A.F. Treatment of Purulent Wounds. *Novosti Khirurgii*. 2015; 23 (6): 680-687.
2. Нурмаков Д.А. Лечение гнойных ран (обзор литературы). *Вестник КазНМУ*. 2016; 3 (1).
3. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Тюрюмин В.С. Современные методы лечения гнойных ран. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013; 1: 18-24.
4. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития и современное состояние фотодинамической терапии в России. *Лазерная медицина*. 2012; 16 (2): 4-14.
5. Странадко Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии. *Лазерная медицина*. 2002; 6 (1): 4-8.
6. Гейниц А.В., Цыганова Г.И. Лазерные технологии в медицине: настоящее и будущее. Материалы научно-практической конференции, 4-5 декабря 2014 г. М.: *Лазерная медицина*. 2014; 18 (4): 11-12.

7. Санарова Е.В., Ланцова А.В., Дмитриева М.В., Смирнова З.С., Оборотова Н.А. Фотодинамическая терапия – способ повышения селективности и эффективности лечения опухолей. *Российский биотерапевтический журнал*. 2014; 13 (3): 109-118.
8. Шишкина О.Е., Бутакова Л.Ю., Иванченко Ю.О., Антонов С.С. Микробиологическое обоснование эффективности фотосенсибилизаторов при фотодинамической терапии. *Лазерная медицина*. 2013; 17 (1): 35-37.
9. Каплан М.А., Капинус В.Н., Ярославцева-Исаева Е.В., Спиченкова И.С., Шубина А.М., Боргуль О.В., Горанская Е.В. Фотодинамическая терапия.: развитие метода и применение в клинической практике ФГБУ МРНЦ МЗ РФ. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2014; 1: 8-14.
10. Каплан М.А., Капинус В.Н., Романко Ю.С. и др. Фотодитазин – эффективный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии. *РБЖ*. 2004; 3 (2): 51.
11. Лапченко А.С. Фотодинамическая терапия. Области применения и перспективы развития в отоларингологии. *Вестник отоларингологии*. 2015; 6: 4-9.
12. Мачинская Е.А., Иванова-Радкевич В.И. Обзор механизмов селективного накопления фотосенсибилизаторов различной химической структуры в опухолевой ткани. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2013; 2 (4): 28-32.
13. Кувшинов А.В., Наумович С.А. Основные механизмы фотодинамической терапии. *Современная стоматология*. 2012; 1: 17-21.
14. Malik Z., Hanania J., Nitzan Y. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*. 1990; 5: 281-293.
15. Русин В.И. Возможности применения фотодинамической терапии в хирургии. *Новости хирургии*. 2010; 2: 109-114.
16. Bugelski P.J., Porter C.W., Dougherty T.J. Autoradiographic distribution of hematoporphyrin derivative in normal and tumor tissue of the mouse. *Cancer Res*. 1981; 41: 4606-4612.
17. Moan J., Peng Q. An outline of the history of PTD / Photodynamic Therapy. *Comprehensive series in Photochem. Photobiol. Sci. Ed. T. Patrice. The Royal Society of Chemistry, London*. 2003. P. 3-17.
18. Jori G. and Reddy E. The role of lipoproteins in the delivery of tumor-targeting photosensitizers. *Int. J. Biotech.* 1993; 25: 69-75.
19. Alison R.R., Sibata C.H., Downie G.H., Cuenca R.E. A clinical review of PTD for cutaneous malignancies (review). *Photodiag. Photodynam. Ther.* 2006; 3: 214-226.
20. Соболев А.С., Розенкранц А.А., Гилязова Д.Г. Подходы к направленной внутриклеточной доставке фотосенсибилизаторов для увеличения их эффективности и придания клеточной специфичности. *Биофизика*. 2004; 49 (2): 351-379.
21. Гейниц А.В., Сорокатый А.Е., Ягудаев А.М., Тухманов Р.С., Фотодинамическая терапия. История создания метода и механизмы. *Лазерная медицина*. 2007; 11 (3): 42-46.
22. Красновский А.А. Фотодинамическое действие и синглетный кислород. М.: *Биофизика*. 2004; 49 (2): 305-321.
23. Толстых П.И., Карабоев У.М., Шехтер А.Б. и др. Экспериментальное обоснование применения фотодинамической терапии на заживление гнойных ран. *Лазерная медицина*. 2001; 5 (2): 8-13.
24. Сухин Д.Г. Разработка методики пролонгированной фотодинамической терапии злокачественных опухолей с препаратом Фотосенс: Дис. ...канд. мед. наук. М., 2004.
25. Гейнц А.В., Толстых П.И., Дербенёв В.А. и др. Фотодинамическая терапия гнойных и длительно незаживающих ран. Пособие для врачей. МЗ РФ Государственный научный центр лазерной медицины. Москва, 2004.
26. Наумович С.А., Плавский В.Ю. Петров П.Т., Кувшинов А.В. Новое в лечении заболеваний периода донта: фотодинамическая терапия. *Современная стоматология*. 2020; 2: 27-29.
27. Карабоев У.М. Фотодинамическая терапия гнойных ран и трофических язв: Дис... д-ра мед. наук. М., 2001. 178 с.
28. Raab O. / *Z. Biol*. 1900; 39: 524-546.
29. Tappeiner H., Jesionek X. / *Munch. med. Wschr.* 1903; 50: 2042-2044.
30. Jesionek H., Tappeiner H. Zur Behandlung der Hautcarcinome mit fluoreszierenden Stoffen. *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 1905; 82: 223-226. 41. Shwartz S., Absolon K., Vermund H. // *Bull. Minn. Univ. School Med.* 1955; 27: 7-13.
31. Wainwright M. // *J. Antimicrob. Chemoter.* 1998; 42: 13-28.
32. Abels C., Goetz A.E. A clinical protocol for photodynamic therapy // H. Honigsmann, G. Jori, A.R. Young (eds): *The Fundamental Bases of Phototherapy / OEMF spa - Milano*, 1996. P. 265-284.
33. Rasmussen D.S., Ward G.E., Figge F.H.J. Fluorescence of human lymphatic and cancer tissues following high doses of intravenous hematoporphyrin. *Cancer*. 1955; 1: 78-81.
34. Tappeiner H., Jesionek H. Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen. *Munch. Med. Wschr.* 1903; 50: 2042-2044.
35. Tappeiner H., Jodlbauer A. Uber die Wirkung der photodynamischen (fluoreszierenden) Stoffen auf Protozoen und Enzyme. *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 1904; 80: 427-437.
36. Hausmann W.H. Die sensibilisierende Wirkung des Hamatoporphyrins. *Biochem Z.* 1910; 30: 276-316.
37. Hausmann W.H. Die sensibilisierende Wirkung tierischer Farbstoffe und ihre physiologische Bedeutung. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1908; 21: 1527-1529.
38. Policard A. Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examinees a la lumiere de Wood. *CR Soc. Biol.* 1924; 91: 1423-1424.
39. Figge F.H.J., Weiland G.S., Manganiello O.J. Cancer detection and therapy. Affinity of neoplastic, embryonic, and traumatized tissues for porphyrins and metalloporphyrins. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1948; 68: 640-641.
40. Терещенко С.Г., Лапаева Л.Г., Рогаткин Д.А., Титаева А.А. Флюоресцентная диагностика доброкачественных заболеваний желудка. *Лазерная медицина*. 2014; 18 (4): 44.
41. Altman A. Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol.* 2001; 28 (5): 2.
42. Coutier S., Bezdtnaya L.N., Foster T.H., Parache R.M., Guillemin F. Effect of irradiation fluence rate on the efficacy of photodynamic therapy and tumor oxygenation in metatetra (hidroxyphenyl. chlorine (mTHPC.-sensitized HT29 xenografts in nude mice. *Radiat Res.* 2002; 158 (3): 339-345.

43. Muller S., Walt H., Dobler-Girdziunaite D., et al. Enhanced photo- dynamic effects using fractionated laser light. *J. Photochem Photobiol B.* 1998; 42 (1): 67-70.
44. Lipson R.L., Baldes E.J., Olsen A.M. The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection. *J. Nat. Cancer Inst.* 1961; 26: 1-8.
45. Wainwright M. // *J. Antimicrob. Chemother.* 1998; 42: 13-28.
46. Mohr H., Lambrecht B., Selz A. // *Immunological investigation.* 1995; 24: 73-83.
47. Bachmann B., Knuver-Hopf J., Lambrecht B. // *J. Med. Virology.* 1995; 47: 172-178.
48. Jackson Z., Meghji S., McRobert A.M. // *J. Med. Virology.* 1999; 14 (2): 150-157.
49. Волкова А., Лощенов В., Ершова Е. и др. Лазерные и информационные технологии в медицине XXI века / Материалы международной конференции. СПб., 2001. С. 414.
50. Страндоко Е., Толстых П., Корабоев У. / Материалы 3-го Всеросс. симпозиума "Фотодинамическая терапия". М., 1999. С. 83-91.
51. Пантелеев В.С., Заварухин В.А., Мушарапов Д.Р., Чингизова Г.Н. Антимикробная фотодинамическая терапия и лазерная активация антибиотиков при лечении больных с гнойно-некротическими ранами. *Креативная хирургия и онкология.* 2011; 2: 11-14.
52. Гамаюнов С.В., Шахова Н.М., Денисенко А.Н. и соавт. Фотодинамическая терапия – преимущества новой методики и особенности организации службы. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2014; 2 (56): 101-104.
53. Азимшоев А.М. Лазерная фотодинамическая терапия гнойных ран с фотосенсибилизатором хлоринового ряда. Дис... к-та мед. наук. М., 2009. 103 с.
54. Толстых П.И., Дербенёв В.А., Кулешов И.Ю., Азимшоев А.М. с соавт. Лазерная фотодинамическая терапия гнойных ран с фотосенсибилизатором хлоринового ряда. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2010; 12: 17.

PLACE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF PUS WOUNDS

N. Shanazarov, R. Rakhimzhanova, R. Akhmetzakirov, D. Turzhanova

Medical Center Hospital of President's affairs administration of the Republic of Kazakhstan JSC Astana Medical University, Kazakhstan

Nowadays, a relatively new medical technology, photodynamic therapy, is being actively developed and introduced into clinical practice. The method is based on the ability of many biological objects (tumor, microbial cells) to accumulate chemicals - photosensitizers, after which they become sensitive to sunlight, as well as to laser radiation of a certain wavelength. In cells that have absorbed a photosensitizer, a photochemical process is launched with the generation of singlet forms of oxygen, which has a destructive effect on biological systems. The review presents information on the use of photodynamic therapy, based on the integrated use of light and chemical compounds - photosensitizers, which is one of the areas of laser

medicine. The relevance of the review of the existing capabilities of PDT is due to the great interest of surgeons in the use of this method in the treatment of purulent wounds. The article provides a brief historical background on the development of this method of treatment, covers the principles and mechanisms of its action. The aspects are highlighted and the possibilities of using photodynamic therapy in surgical practice are analyzed. The prospects of further development of the method for the treatment of purulent-necrotic wounds are substantiated.

Keywords: laser medicine, photodynamic therapy, photosensitizer, purulent wound

ВОЗМОЖНОСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛОГРАФА ДЛЯ ОЦЕНКИ И КОРРЕКЦИИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

П.А. Устюжанин, Т.В. Куцева

МК МЦ «Медицинский город», г. Тюмень

E-mail: pavel.ustyuzhanin@gmail.com

В статье рассмотрены возможности практического применения метода непрямой калориметрии в практике отделения анестезиологии и реанимации в стационаре онкологического профиля. Дана характеристика основным показателям, определяемым в ходе проведения исследования метаболизма. Также произведена оценка роли нарушений метаболизма у онкологических пациентов и их влияние на результаты комплексного лечения, как хирургического, так и химиотерапевтического и радиологического.

Ключевые слова: нутритивная недостаточность, непрямая калориметрия, скорость метаболизма в покое, дыхательный коэффициент

Европейское общество клинического питания и метаболизма (ESPEN) опубликовало руководство по питанию онкологических больных и написало призыв к действию, подчеркнув его важность и необходимость его полного воплощения на практике. Ключевыми моментами заявления являются следующие: проводить скрининг всех онкологических больных с самого начала течения заболевания и регулярно проводить повторный скрининг, расширять меры, включенные в оценку питания, и осуществ-

лять вмешательство в области питания в форме персонализированных планов [1].

Однако около 50% пациентов с недостаточным питанием, по-прежнему, не получают адекватной питательной поддержки [2], и это может быть связано, по крайней мере частично, с тем фактом, что отношение онкологов к проблеме пищевой поддержки онкологических больных значительно различается. Недостаточная осведомленность и отсутствие структурированной командной работы между онкологами и клиническими диетологами являются одними из ключевых критических факторов, которые необходимо устранить для улучшения лечения рака [3].

Недоедание, связанное с онкологическим заболеванием, вызывает каскад последствий: повышенный уровень инфицирования, повышенный риск послеоперационных осложнений при длительной госпитализации, а также снижение толерантности или реакции на КТ или лучевую терапию приводят к увеличению затрат, социальному бремени и снижению работоспособности, что в конечном итоге снижает качество жизни [4]. Следует отметить, что психосоциальный дистресс может быть не только следствием, но и причиной снижения потребления пищи и недоедания и может оказывать влияние также на лиц, осуществляющих уход [5]. Пища имеет как биологическое, так и небиологическое значение; прием пищи является общепризнанной социальной деятельностью с сильными психологическими последствиями [6], а диета является одним из очень немногих факторов, если не единственным, который, по мнению пациентов, они могут каким-то образом контролировать на протяжении всей траектории заболевания [7]. Когда раку мешает прием пищи, это может привести к эмоциональному расстройству, которое так же важно, как и физическое, и которое включает в себя чувство беспомощности и неудачи, потерю независимости, конфликтные отношения с опекунами и всеми членами семьи из-за еды и изоляцию. С другой стороны, потеря веса также может быть воспринята как выгодная, особенно для пациентов с избыточным весом и ожирением и в начале течения заболе-

вания, и это восприятие может сыграть отрицательную роль в питательном лечении.

Учитывая все вышесказанное, среди результатов, которые могут быть достигнуты благодаря комплексному подходу к лечению онкологического недоедания, есть снижение послеоперационных осложнений, меньшее количество госпитализаций, повышенная вероятность того, что пациент сможет пройти лечение, даже самое агрессивное и потенциально эффективное, и улучшение качества жизни.

Основными показателями, определяемыми в ходе исследования, являются скорость метаболизма в состоянии покоя (RMR, Ккал/день), потребление кислорода (VO_2 , мл/мин), выделение углекислого газа (VCO_2 , ml/min), дыхательный коэффициент (RQ), а также преимущественный субстрат, за счет которого поддерживается базальный метаболизм – углеводы (CHO/RMR, %), жиры (FAT/RMR, %) или белки (PRO/RMR, %).

Скорость метаболизма в состоянии покоя (Resting Metabolic Rate) оценивается с помощью непрямой калориметрии [8]. Исследование проводится ранним утром, вскоре после пробуждения, после нахождения в течение ночи в реанимационном отделении, в спокойной, термонейтральной обстановке. Стандартное измерение длится 15 минут. Перед тестированием анализатор должен быть откалиброван с использованием 3,0-литрового проточного шприца и газов известных концентраций. Анализатор собирает данные о газообмене на основе вдоха за выдохом, усредненные за 30-секундные интервалы, чтобы уменьшить вариабельность. Преимуществом системы “CCM Express” является возможность определения RMR разными способами – при помощи запатентованной лицевой маски, полуоткрытым контуром и прямым соединением с дыхательным контуром пациента при проведении ИВЛ. Наличие различных вариантов соединения контура пациента с аппаратом позволяет проводить оценку метаболизма у всех групп реанимационных пациентов, включая пациентов, получающих зондовое питание, респираторную поддержку (в том числе высокопоточную назальную оксигенацию), искусственную вентиляцию легких.

Скорость метаболизма в состоянии покоя изменяется в течение всей жизни и связана с изменениями в состоянии здоровья. RMR отражает энергию, затрачиваемую человеческим организмом в состоянии длительного покоя при отсутствии переваривания пищи, физической или познавательной деятельности [9]. Таким образом, RMR можно понимать как “стоимость жизни”, т.е. энергетические затраты на поддержание всех физиологических процессов, которые сохраняют гомеостатическое равновесие и когнитивную активность и подготавливают почву для всех видов жизнедеятельности. На RMR влияют изменения в размерах тела, причем большая RMR связана с большим размером тела, особенно с большой мышечной массой тела [10]. RMR определяется наиболее метаболически активными тканями, такими как мышцы, сердце, мозг и печень, и, поскольку функция и метаболическая активность этих органов и тканей снижаются с возрастом, RMR также снижается с возрастом.

В исследовании [11] было продемонстрировано, что среди 15 заболеваний, наиболее часто приводящих к инвалидизации населения, именно онкологические заболевания характеризуются наиболее сильными изменениями скорости метаболизма в состоянии покоя. Наблюдаемая связь между раком и более высоким базальным метаболизмом не удивительна, поскольку среди изменений, происходящих в раковой клетке, наблюдается увеличение потребностей в энергии для поддержки ускоренного роста и выживания [12]. Раковые ткани конкурируют за питательные вещества с соседними тканями, и это считается основной причиной прогрессирующей и часто вредной кахексии, которая обычно возникает у пациентов со злокачественными опухолями. Кроме того, существует очень тесная связь между развитием и прогрессированием рака и воспалением, что может представлять собой еще один механизм повышенного энергетического метаболизма [13].

Таким образом, исследование метаболизма в покое играет незаменимую роль в оценке и коррекции нутритивного статуса пациента с онкологическим заболеванием на

всех этапах лечения — диагностики, предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации, химиотерапевтических и радиологических курсов, а также для оценки эффективности лечения и прогноза прогрессирования рака.

Дыхательный коэффициент (RQ) – отношение объема выделенного из организма (органа, ткани) углекислого газа (VCO_2) к объему, поглощенного за это же время кислорода (VO_2). У человека и животных RQ обычно колеблется в пределах от 0,7 до 1. При окислении углеводов на 1 моль потребляемого кислорода в организме образуется 1 моль углекислого газа, т.к. весь потребляемый из вдыхаемого воздуха кислород в конечном счете идет только на окисление углерода углеводов, а окисление находящегося в составе углеводов водорода до воды обеспечивается заключенным в молекуле углевода кислородом. Грамм-молекулы различных газов (в данном случае кислорода и углекислого газа) занимают при одинаковых давлении и температуре равные объемы, поэтому при окислении углеводов RQ равняется 1. При окислении жиров, в молекуле которых содержится много атомов водорода и мало атомов кислорода, потребление кислорода количественно связано также с образованием воды из содержащегося в жирах водорода. В результате объем образующегося в организме (и выделяющегося) углекислого газа при диссимилиации жиров меньше объема потребляемого кислорода. При окислении жиров RQ равен 0,70-0,72. Окислению белков, в результате которого образуются, кроме воды и углекислого газа, азотсодержащие соединения, выделяющиеся главным образом с мочой, соответствует величина RQ, равная 0,80-0,82. Количество окисляющегося в организме белка определяется по выводимым с мочой азотистым продуктам его распада. Учитывая эту величину (в приближенных расчетах ею можно пренебречь), по RQ определяют долю участия в диссимилиации жиров и углеводов.

Используя показатели RQ, а также определяемую лабораторно суточную потерю белка с мочой, врачами отделения АиР проводится оценка самого грозного осложнения нарушений метаболизма у онкологиче-

ческих пациентов – саркопении. Потеря веса у онкологических больных часто характеризуется потерей мышечной массы и жировой ткани, что отличается от потери веса, вызванной голоданием [14]. Если его не лечить, он часто прогрессирует до серьезного истощения, связанного с синдромом анорексии-кахексии рака (CACS). CACS является основным паранеопластическим синдромом, характеризующимся метаболическими нарушениями и потерей скелетной мышцы с потерей жировой ткани или без нее. Анорексия, клинически определяемая как потеря аппетита или желаний есть, присутствует у 15-20% онкологических больных при постановке диагноза и является распространенным побочным эффектом у лиц с метастатическим заболеванием [15]. Анорексия является основным компонентом кахексии.

Раковая кахексия клинически классифицируется по тяжелой потере скелетных мышц и общей массы тела из-за метаболических изменений и прогрессирующего недоедания. Кахексия определяется как потеря веса более чем на 5% массы тела в течение менее 12 месяцев при наличии хронических заболеваний; кахексия также определена как индекс массы тела (ИМТ) менее 20 кг/м² в сопровождении трех из следующих критериев: снижение мышечной силы, повышенной утомляемости, анорексии, пониженным индексом массы тела, повышенным уровнем С-реактивного белка и ИЛ-6 и низким уровнем альбумина в сыворотке крови [16]. Европейское общество клинического питания и метаболизма (ESPEN) определяет предкахемию у онкологических больных как непреднамеренную потерю веса на 5% в течение шести месяцев [15].

Кроме коррекции нарушений обмена веществ, оценка газообмена позволяет оптимизировать тактику ИВЛ у реанимационных пациентов. В множестве исследований было показано, что пациенты, испытывающие проблемы с отучением от ИВЛ и переводом на самостоятельное дыхание, обладающие ограниченным респираторным резервом, подчиняются тем же законам, что и пациенты, проходящие нагрузочные тесты.

Оптимизация нутритивного статуса пациентов достоверно снижает длительность

пребывания на ИВЛ и значительно сокращает срок пребывания в отделении интенсивной терапии [17]. Таким образом, значительно улучшается терапия пациента, а также резко сокращаются расходы на лечение пациента и общие затраты стационара.

Отделение анестезиологии и реанимации ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» оснащено современным мобильным метаболографом «ССМ Express», который позволяет непосредственно у постели пациента проводить оценку обмена веществ методом непрямой калориметрии и оценки газообмена.

Опыт клинической работы показал, что измерение основных показателей обмена веществ при помощи метаболографа «ССМ Express», позволяет оптимизировать тактику энтерального, парентерального или смешанного питания у онкологических пациентов на всех этапах лечения – перед оперативным или химиотерапевтическим лечением, в процессе послеоперационной реабилитации, при профилактике и лечении осложнений заболевания.

Выводы:

Разработанный на основании исследования метаболизма, персонализированный подход к назначению нутритивной поддержки способен влиять на прогноз заболевания у онкологического пациента, избегать возможных осложнений искусственного питания, а также оптимизировать использование ресурсов медицинского учреждения.

Литература:

1. Arends J., Baracos V., Bertz H., et al. ESPEN Expert Group Recommendations for Action Against Cancer-Related Malnutrition. *Clin. Nutr.* 2017; 36: 1187–1196. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.06.017
2. Tobert C.M., Mott S.L., Nepple K. Malnutrition Diagnosis during Adult Inpatient Hospitalizations: Analysis of a Multi-Institutional Collaborative Database of Academic Medical Centers. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2018; 118: 125–131. DOI: 10.1016/j.jand.2016.12.019
3. Caccialanza R., De Lorenzo F., Pedrazzoli P. The Integrating Nutritional Therapy in Oncology (INTO) Project: Rationale, Structure and Preliminary Results. *ESMO Open.* 2017; 2: e000221.
4. Marín Caro M.M., Laviano A., Pichard C. Nutritional Intervention and Quality of Life in Adult Oncology Patients. *Clin. Nutr.* 2007; 26: 289–301.
5. Hopkinson J.B. Psychosocial Impact of Cancer Cachexia. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014; 5: 89–94. DOI: 10.1007/s13539-014-0142-1

6. Bayer L.M., Bauers C.M., Kapp S.R. Psychosocial Aspects of Nutritional Support. *Nurs. Clin. N. Am.* 1983; 18: 119–128.
7. Ravasco P. Nutrition in Cancer Patients. *J. Clin. Med.* 2019; 8: 1211. DOI: 10.3390/jcm8081211
8. Rumpler W.V., Seale J.L., Conway J.M., Moe P.W. Repeatability of 24-h energy expenditure measurements in humans by indirect calorimetry. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 51: 147–152. DOI: 10.1093/ajcn/51.2.147
9. Ravussin E., Burnand B., Schutz Y., Jéquier E. Twenty-four-hour energy expenditure and resting metabolic rate in obese, moderately obese, and control subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 1982; 35: 566–573.
10. McMurray R.G., Soares J., Caspersen C.J., McCurdy T. Examining variations of resting metabolic rate of adults. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2014; 46: 1352–1358. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000232
11. Marta Zampino, Majd AlGhatrif, Pei-Lun Kuo, Eleanor Marie Simonsick, and Luigi Ferrucci* Longitudinal Changes in Resting Metabolic Rates with Aging Are Accelerated by Diseases Nutrients. 2020; 12 (10): 3061.
12. Cairns R.A., Harris I.S., Mak T.W. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat. Rev. Cancer.* 2011; 11: 85–95. DOI: 10.1038/nrc2981
13. Coussens L. Session 2: Inflammation and cancer. *Toxicol. Pathol.* 2004; 32: 732.
14. Anju Gangadharan, Sung Eun Choi, Ahmed Hassan, Nehad M. Ayoub, Gina Durante, Sakshi Balwani, Young Hee Kim, Andrew Pecora, Andre Goy, K. Stephen Suh Protein calorie malnutrition, nutritional intervention and personalized cancer care. *Oncotarget.* 2017 Apr 4; 8 (14): 24009–24030.
15. Muscaritoli M., Anker S.D., Argiles J., Aversa Z., Bauer J.M., Biolo G, Boirie Y., Bosaeus I., Cederholm T., Costelli P., Fearon K.C., Laviano A., Maggio M., et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics” *Clin Nutr.* 2010; 29: 154–159.
16. Drescher C., Konishi M., Ebner N., Springer J. Loss of muscle mass: current developments in cachexia and sarcopenia focused on biomarkers and treatment. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015; 6: 303–311.
17. Benotti P.N., Bistran B. Metabolic and nutritional aspects of weaning from mechanical ventilation. *Critical Care Medicine.* 1989; 17 (2): 181–185.

POSSIBILITIES OF PRACTICAL APPLICATION OF THE METABOLOGRAPH FOR ASSESSMENT AND CORRECTION OF THE NUTRITIONAL STATUS OF PATIENTS WITH ONCOLOGICAL DISEASES

P.A. Ustyuzhanin, T.V. Kutseva

MC "Medical city", Tyumen

The article considers the possibilities of practical application of the indirect calorimetry method in the practice of the Department of anesthesiology and intensive care in the oncological hospital. The characteristic of the main indicators determined during the study of metabolism is given. The role of metabolic disorders in cancer patients and their

impact on the results of complex treatment, both surgical and chemotherapeutic and radiological, was also evaluated.

Keywords: nutritional insufficiency, indirect calorimetry, resting metabolic rate, respiratory coefficient

**ВОПРОСЫ ИММУНОТЕРАПИИ
В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО**

*А.Д. Русакова, А.В. Ратобольских,
Е.А. Шмальц, Е.В. Безносков*

Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень

Иммунотерапия самостоятельно или в сочетании с традиционными методами лечения, может значительно улучшить прогноз в лечении пациентов, борющихся с раком легких. В настоящей работе обсуждаются методы иммунотерапии, повышающие эффективность лечения этого заболевания.

Ключевые слова: иммунотерапия, онкология, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, моноклональные антитела

Рак легких является ведущей причиной смерти от онкологии в мире. Показатели выживаемости при метастатическом раке легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, являются низкими – 5-летняя выживаемость составляет менее 5%. Также неутешительные результаты лечения больных немелкоклеточным раком легкого диктуют необходимость активного поиска новых подходов и направлений терапевтического воздействия [5].

Для начала отметим два основных гистологических типа рака легких, которые имеют важное практическое значение:

– мелкоклеточный рак легких составляет примерно 10-15% всех известных случаев рака легких;

– немелкоклеточный рак легких составляет примерно 85-90% всех известных случаев рака легких.

Среди немелкоклеточных опухолей выделяют:

– аденокарцинома возникает из клеток легкого, которые выделяют слизь (40% случаев рака легких);

– плоскоклеточный (эпидермоидный) рак возникает из плоских плоскоклеточных клеток, которые выстилают внутреннюю часть дыхательных путей легкого (25-30% случаев рака легких);

– крупноклеточная (недифференцированная) карцинома обычно возникает из эпителиальных клеток, которые выстилают наружные области легкого (10-15% случаев рака легких);

– мезотелиома возникает из тонкого слоя ткани, который покрывает многие органы и чаще всего встречается вокруг легких.

Методы лечения.

До недавнего времени традиционные методы лечения рака легких включали хирургическое вмешательство, химиотерапию и лучевую терапию. Поскольку у большинства больных раком легких диагностируется прогрессирующее заболевание (стадия 3b/4), и эти методы лечения редко приводят к полному излечению, хотя они могут значительно улучшить выживаемость и обеспечить облегчение симптомов [2].

Иммунотерапия может быть определена как широкий класс методов лечения, предназначенных для вызывания иммунного опосредованного разрушения опухолевых клеток. Были предприняты различные подходы для стимуляции иммунного ответа против рака, такие как терапевтические вакцины, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, моноклональные антитела [8].

Исторически иммунотерапия имела минимальный успех при раке легких, что привело к распространенному мнению о том, что рак легких является неиммуногенным. Однако существует множество способов, с помощью которых раковые клетки легких могут уклоняться от иммунной системы, включая секрецию иммуносупрессивных цитокинов, потерю экспрессии основных антигенов комплекса гистосовместимости и экспрессию молекул, ингибирующих активацию Т-клеток [9]. Однако медицина не стоит на месте, и недавно были получены многообещающие результаты с ингибиторами контрольных точек, нацеленными на цитотоксический Т-лимфоцитарно - ассоциированный антиген 4 (CTLA-4) и на PD-1 с

достижением длительных клинических ремиссий с управляемой токсичностью у ранее тяжелых больных раком легких [4].

Также иммунотерапия является одним из видов лечения немелкоклеточного рака легких. Он помогает иммунной системе организма распознавать и уничтожать раковые клетки. При раке легких иммунотерапия одобрена для большинства типов немелкоклеточного рака легких и, вероятно, вскоре будет одобрена для мелкоклеточного рака легких.

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения больных НМРЛ в I-II стадиях заболевания. Радикальные операции могут быть выполнены только у 10-20% всех больных. При стадии ПВ-N3 НМРЛ, когда в опухолевый процесс вовлекаются как ипси-, так и контралатеральные лимфоузлы средостения, хирургическое лечение не является радикальным и не оказывает адекватного лечебного эффекта, вследствие чего данной группе пациентов рекомендуется проводить химиотерапию, лучевую терапию или комбинацию данных методов лечения [10]. И все равно 3-летняя выживаемость составляет 26%.

По мере того, как понимание рака легких росло, концепция лечения также менялась. Традиционные методы лечения рака легких имеют некоторые непреодолимые барьеры. Поскольку традиционные методы доказали свою неэффективность в отношении некоторых видов рака, акцент сместился на иммунные клетки, и иммунотерапия рака легких привлекает все большее внимание ученых и медиков.

В 2015 году FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) одобрило первую иммунотерапию для лечения больных раком легких. Иммунотерапия как метод лечения, помогает собственной иммунной системе человека ликвидировать или взять «под контроль» рак. Проведенные клинические исследования лечения пациентов иммунотерапией, как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами лечения, продемонстрировали значительное улучшение состояния пациентов, что привело к одобрению FDA других вариантов им-

муноотерапии для большего числа пациентов с раком легких, включая лечение пациентов иммунотерапией в качестве терапии первой линии вместо обычных методов лечения [3].

В настоящее время разрабатываются различные стратегии для активации иммунного ответа против опухолевых клеток. Иммунотерапия рака легких подразделяется на активную и пассивную иммунотерапию. Первая усиливает противоопухолевый иммунитет организма за счет активации собственного иммунного ответа пациента и в основном включает вакцины и моноклональные антитела. Последняя обеспечивает пациентов такими препаратами, как анти-PD-1 и анти-PD-L1 – ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Рассмотрим основные виды иммунотерапии рака легкого [1]:

1. Моноклональные антитела.

Бевацизумаб (Авастин): моноклональное антитело, которое нацелено на белки VEGF/VEGFR (факторы роста эндотелия сосудов) и ингибирует рост опухолевых кровеносных сосудов; применяется для пациентов с прогрессирующим немелкоклеточным раком легкого, в том числе в качестве терапии первой линии.

Нецитумумаб: моноклональное антитело, нацеленное на белок EGFR (рецептор эпидермального фактора роста); одобрено для подгрупп пациентов с прогрессирующим немелкоклеточным раком легкого, в том числе в качестве терапии первой линии.

Рамуцирумаб (Цирамза): моноклональное антитело, нацеленное на белки VEGF/VEGFR2 и ингибирующее рост опухолевых кровеносных сосудов; одобрено для подгрупп пациентов с немелкоклеточным раком легкого, в том числе в качестве терапии первой линии.

2. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Иммунная система имеет защитные механизмы, предотвращающие ее атаку на здоровые клетки. Эти меры безопасности называются контрольно - пропускными пунктами. Они замедляют или останавливают атаку иммунной системы, когда здоровая ткань находится под угрозой. Некоторые раки научились активировать эти контрольные точки, чтобы избе-

жать нападения. Новые препараты, называемые ингибиторами контрольных точек, предназначены для отключения этих контрольных точек и помогают организму бороться с раком [11].

Атезолизумаб (Тецентрик): ингибитор контрольной точки, нацеленный на PD-1/PD-L1; одобрен для пациентов с прогрессирующим немелкоклеточным раком легкого и мелкоклеточным раком легкого, в том числе в качестве терапии первой линии в сочетании с химиотерапией.

Цемиплимаб (Либтайо): ингибитор контрольной точки, нацеленный на PD-1/PD-L1; одобрен для подгруппы пациентов с прогрессирующим немелкоклеточным раком легкого.

Дурвалумаб (Имфинзи): ингибитор контрольной точки, нацеленный на PD-1/PD-L1; одобрен для пациентов с немелкоклеточным раком легкого III стадии, завершивших химиолучевую терапию, а также для пациентов с прогрессирующим мелкоклеточным раком легкого в комбинации с химиотерапией.

Ипилимумаб (Ервой): ингибитор контрольной точки, нацеленный на CTLA-4; одобрен в комбинации с Ниволумабом в качестве терапии первой линии, как с химиотерапией, так и без нее, для пациентов с прогрессирующим немелкоклеточным раком легкого и мезотелиомой легкого.

Ниволумаб (Опдиво): ингибитор контрольной точки, нацеленный на PD-1/PD-L1; используется для пациентов с прогрессирующим немелкоклеточным раком легкого и мезотелиомой в комбинации с ипилимумабом, с химиотерапией или без нее.

Пембролизумаб (Китруда): ингибитор контрольной точки, нацеленный на PD-1/PD-L1; применяется для пациентов с прогрессирующим немелкоклеточным раком легкого, в том числе в качестве терапии первой линии самостоятельно или в комбинации с химиотерапией.

3. Онковакцины:

Вакцины против рака предназначены для того, чтобы «научить» Т-клетки реагировать на специфические опухолевые антигены. Некоторые из них тестируются в клинических испытаниях рака легких. Нынешние испытания показывают, могут ли вак-

пины задержать или предотвратить возвращение рака. Это может помочь пациентам, у которых рак легких подвержен высокому риску возвращения или распространения. Существуют также исследования по лечению людей с запущенными заболеваниями. Как и в случае с другими видами иммунотерапии, вакцины по-прежнему являются новым подходом в лечении рака легкого.

4. Адоптивная клеточная терапия:

При адоптивной Т-клеточной терапии Т-клетки берут у больного онкологией человека, доставляют в лабораторию и модифицируют. Затем вводят этому человеку модифицированные Т-клетки, которые могут обнаружить и уничтожить рак. В настоящее время этот метод продолжает тестироваться на нескольких типах рака, включая рак легких. Один из видов адоптивной Т-клеточной терапии, CAR-T-клеточная терапия, одобрен для лечения некоторых видов лейкомии и лимфомы [12].

5. Цитокины:

Цитокины используются в онкологии уже много лет. Они не нацелены на раковые клетки, как некоторые новые методы лечения. Скорее, они работают, ускоряя рост Т-клеток и активируя другие иммунные клетки, повышая активность иммунной системы в целом. Они не имеют целенаправленного действия, а действуют опосредованно [7]. Интерлейкины и интерферон являются примерами цитокинов, которые показали некоторый успех в лечении.

Заключение.

Иммунные контрольные точки являются важными ингибирующими маркерами для контроля продолжительности и силы иммунного ответа. Опухоли могут использовать эти точки, чтобы противостоять адекватному иммунному ответу. Ингибиторы контрольных точек обладают способностью влиять на резистентность опухоли и усиливать иммунный ответ организма на ее клетки, включая антитела первого поколения против цитотоксического антигена Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), антитела второго поколения против PD-1 и антитела против PD-L1. Этот метод лечения остается наиболее перспективным направлением в лечении немелкоклеточного рака легких.

Литература:

1. Водолажский Д.И., Кит О.И., Могушкова Х.А., Пушкин А.А., Тимошкина Н.Н. Раковые тестикулярные антигены в иммунотерапии злокачественных опухолей. *Сибирский онкологический журнал*. 2017; 16 (2): 71.
2. Волков Н.М., Моисеенко В.М. История иммунотерапии рака. *Практическая онкология*. 2016; 17 (2): 53.
3. Гершанович, М.Л. Осложнения противоопухолевой терапии / под общ. ред. М.Л. Гершановича, М.А. Бланка. СПб.: Роза ветров, 2017. 376 с.
4. Земсков А.М., Земсков В.М., Черешнев В.А. Руководство по клинической иммунологии для практических врачей. М.: Триада-Х, 2018. 285 с.
5. Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Окружнова М.А., Перегудова М.В. Место иммуноонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли*, 2016; 14 (3): 17.
6. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М.: Медицинская литература, 2019. 448 с.
7. Хайтов Р.М., Атауллаханов Р.И., Иммунотерапия. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 665 с.
8. Шамова Т.В., Ситковская А.О., Ващенко Л.Н., Кечеджиева Э.Э. Адоптивная клеточная терапия: достижения последних лет. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2020; 1 (1): 43.
9. Baecher-Allan C., Hafler D.A. Suppressor T cells in human diseases. *J Exp Med*. 2015; 200: 273.
10. Camidge D.R., Doebele R.C., Kerr K.M. Comparing and contrasting predictive biomarkers for immunotherapy and targeted therapy of NSCLC. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019; 16: 341-355
11. Harada Y., Yonemitsu Y. New technologies for immunotherapy against cancer: development of cell expansion technology and viruses as immune boosters. *Yakugaku Zasshi*. 2016; 130 (11): 1519.
12. Osmani L., Askin F., Gabrielson E., Li Q.K. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Moving from targeted therapy to immunotherapy. *Semin Cancer Biol*. 2018; 52: 103.

QUESTIONS OF IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF LUNG CANCER

A.D. Ruskova, A.V. Ratobolskikh,
E.A. Shmalts, E.V. Beznosov

Tyumen State Medical University, Tyumen

Immunotherapy alone or in combination with traditional methods of treatment can significantly improve the prognosis in the treatment of patients struggling with lung cancer. In this paper, methods of immunotherapy that increase the effectiveness of treatment of this disease are discussed.

Keywords: immunotherapy, oncology, lung cancer, non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, monoclonal antibodies

Уважаемые авторы!

Редакция журнала «*Академический журнал Западной Сибири*» принимает к публикации материалы по различным научным направлениям, в том числе оригинальные статьи, лекции, обзорные статьи и др.

Правила при направлении работ в редакцию:

1. Статья предоставляется в электронной версии и в распечатанном виде (1 экз.). Печатный вариант должен быть подписан всеми авторами.

2. Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ). Поэтому электронная версия обязательно размещается на сайте elibrary.ru В связи с этим передача автором статьи для публикации в журнале подразумевает его согласие на размещение статьи и контактной информации на данном и других сайтах.

3. На титульной странице указываются: название статьи, полные ФИО, звание, учёная степень, место работы (полное официальное название учреждения и его адрес) и должность авторов, номер контактного телефона, адрес электронной почты.

4. Перед названием статьи указывается УДК.

5. Текст статьи должен быть набран шрифтом Times New Roman 14, через полуторный интервал, ширина полей – 2 см. Каждый абзац должен начинаться с красной строки, которая устанавливается в меню «Абзац». Не использовать для красной строки функции «Пробел» и Tab. Десятичные дроби следует писать через запятую. Объём статьи – до 18 страниц машинописного текста (для обзоров – до 30 страниц).

6. Оформление оригинальных статей должно включать: название, ФИО авторов, организация, резюме и ключевые слова (на русском и английском языках), введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы по пунктам или заключение, список цитированной литературы, вклад каждого автора (при коллективной работе) при подготовке и написании статьи, обзор; *финансовые условия*. Возможно автор-

ское оформление статьи (согласуется с редакцией).

7. К статье прилагается развёрнутое резюме объёмом до 400 слов, ключевые слова. В реферате даётся описание работы с выделением разделов: введение, цель, материалы и методы, результаты, выводы. Он должен содержать только существенные факты работы, в том числе основные цифровые показатели.

Каждая статья должна иметь профессиональный перевод на английском языке: Название статьи, ФИО авторов и их полной контактной информации, название учреждения, город, резюме и ключевые слова, название и подписи в рисунках и графах таблиц. Приветствуется полный профессиональный перевод статьи на английском языке.

Для каждого автора необходимо указать:

а) SPIN-код в e-library (формат: XXXX-XXXX),

б) Researcher ID (формат: X-XXXX-20XX),

в) ORCID iD (XXXX-XXXX-XXXX-XXXX).

8. Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, величин и терминов допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы при их первом упоминании в тексте статьи (не используется в резюме). Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются.

9. *Статистика*. Данные исследований должны быть статистически обработаны на базе компьютерной программы SPSS-Statistics и описаны в тексте.

10. Таблицы должны быть выполнены в программе Word, компактными, иметь порядковый номер, название и чётко обозначенные графы. Расположение в тексте – по мере их упоминания.

11. Диаграммы оформляются в программе Excel. Должны иметь порядковый номер, название и чётко обозначенные категории. Расположение в тексте – по мере их упоминания.

12. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрами в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы, оформленным в соответствии с ГОСТом и расположенным в конце статьи. Все библиографические ссылки в тексте должны быть пронумерованы по мере их упоминания. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

В списке литературы указываются:

а) для журнальных статей: Фамилия и Инициалы автора (-ов; не более трех). Название статьи. *Журнал*. Год; том (номер): страницы «от» и «до»;

б) для книг: Фамилия и Инициалы автора. Полное название. Город (где издана): Название издательства, год издания. Количество страниц;

в) для диссертации – Фамилия и Инициалы автора. Полное название работы: Дисс.... канд. (или докт.) каких наук. Место издания, год. Количество страниц.

13. Если в статье описывается лекарственный препарат или средства в тексте рекомендуется использовать международные названия, которые пишутся с маленькой буквы. Торговые названия препаратов пишутся с большой буквы.

14. *Рецензирование*. Издание осуществляет рецензирование всех поступающих в редакцию материалов, соответствующих тематике журнала, с целью их экспертной оценки. *Все статьи подвергаются слепому рецензированию независимыми экспертами* (срок: до двух месяцев). После получения заключения Редакция направляет авторам копии рецензий или мотивированный отказ. Текст рукописи не возвращается. Замечания рецензентов обязательны для исполнения при последующей доработке статьи.

Редакция оставляет за собой право научного редактирования, сокращения и литературной правки текста, а также отклонения работы из-за несоответствия её профилю или требованиям журнала.

15. Редакция не принимает на себя ответственности за нарушение авторских и финансовых прав, произошедшие по вине авторов присланных материалов.

Статьи в редакцию направляются по электронной почте на адрес редакции: note72@yandex.ru

