

ISSN 2078-1466

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

www.oncovestnik.ru

Том 13, №1. 2022

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК ONCOLOGY BULLETIN OF THE VOLGA REGION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

DOI: 10.32000/2078-1466-2022-1

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций,
свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-78212 от 27 марта 2020 г.

Journal is registered by the Federal Service
for Supervision in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass
Communications, registration certificate
PI №FS77-78212, March 27, 2020

Решением Президиума ВАК журнал
«Поволжский онкологический вестник»
с 13.10.2021 включен в новую редакцию Перечня российских
рецензируемых научных журналов, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.
Порядковый номер журнала в Перечне – 1784

By the decision of the Presidium of the Higher Attestation
Commission, the journal «Oncology bulletin of the Volga Region»
from 10.13.2021 is included in the new edition of the List of Russian
peer-reviewed scientific journals in which the main scientific results
of dissertations for the degree of doctor and candidate
of sciences should be published.
The serial number of the journal in the List is 1784

УЧРЕДИТЕЛИ

ГАУЗ «Республиканский клинический
онкологический диспансер Министерства здравоохранения
Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала»
e-mail: rkod.mzrt@tatar.ru, www.oncort.ru
«Ассоциация онкологических учреждений
Приволжского федерального округа»
e-mail: oncopfo@mail.ru

FOUNDERS

Republican Clinical Oncology Dispensary
of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic
named after professor M.Z. Sigal
e-mail: rkod.mzrt@tatar.ru, www.oncort.ru
«Association of cancer institutions
of the Volga Federal district»
e-mail: oncopfo@mail.ru

АДРЕС УЧРЕДИТЕЛЕЙ

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29

FOUNDER OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029, Russian Federation

АДРЕС РЕДАКЦИИ

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29
Республиканский клинический онкологический диспансер
Тел. (843) 525-73-97
e-mail: oncovestnik@mail.ru

EDITORIAL OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029
Republican Clinical Oncology Dispensary
of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic
named after professor M.Z. Sigal
Tel. (843) 525-73-97
e-mail: oncovestnik@mail.ru

ИЗДАТЕЛЬ:

Медицинский издательский дом ООО «Практика»
e-mail: dir@mfvt.ru, www.mfvt.ru

PUBLISHER:

Medical publishing house LLC Praktika
e-mail: dir@mfvt.ru, www.mfvt.ru

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ

420012, РТ, г. Казань, ул. Шапова, 26,
оф. 219 «Д», а/я 142
тел. (843) 267-60-96 (многоканальный)
e-mail: dir@mfvt.ru

PUBLISHER OFFICE

26 Shchapova St., of. 219 D, PO Box 142,
Kazan, 420012
Tel. (843) 267-60-96
e-mail: dir@mfvt.ru

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается только с разрешения редакции. При использовании материалов ссылка на журнал обязательна. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации. Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей на специализированных выставках, тематических мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических учреждениях путем адресной доставки и подписки.

Reprinting material published in the journal fishing is allowed only with permission of the publisher. Reference to the journal required to use materials. Opinions of the authors may not coincide with the editorial opinion. Editors are not responsibility for the accuracy of advertising information. Journal is distributed among doctors on specialized exhibitions, events, specialized health care facilities by direct delivery and subscription.

ISSN 2078-1466

ISSN 2078-1466

Подписной индекс в объединенном каталоге
«Пресса России» — 29476

Subscription index in combined catalog
«Pressa Rossii» — 29476

Отпечатано в типографии: «Orange Key»,
420015, РФ, г. Казань, ул. Галактионова, д.14
Подписано в печать: 23.03.2022
Дата выхода: 31.03.2022
Свободная цена
Тираж: 2 000 экз.



Printed in Orange Key typography
14 Galaktionov Str., 420015 Kazan, Russian Federation
Passed for printing: 23 March 2022
Date of issue: 31 March 2022
Free price
Number of copies: 2000

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Хасанов Рустем Шамильевич — главный редактор, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, главный внештатный специалист-онколог МЗ РФ в ПФО, Rustem.Hasanov@tatar.ru, ORCID ID: 0000-0003-4107-8608 (Казань, Россия)

Каганов Олег Игоревич — заместитель главного редактора, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заместитель главного врача по научной работе ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», okaganov@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-4569-1031 (Самара, Россия)

Ларюков Андрей Викторович — заместитель главного редактора, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры лучевой диагностики КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-4021-7648 (Казань, Россия)

Карпенко Луиза Гайнутдиновна — ответственный секретарь, кандидат медицинских наук, заместитель директора по региональному здравоохранению, доцент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-3972-9101 (Казань, Россия)

Пушков Алексей Владимирович — заведующий редакцией, заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», pushkov.aleksei@inbox.ru (Казань, Россия)

Алиев Джамиль Азиз оглы — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева МЗ Азербайджанской Республики (Баку, Республика Азербайджан)

Афанасьева Зинаида Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-6187-2983 (Казань, Россия)

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-4516-1997 (Казань, Россия)

Беляев Алексей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-5580-4821 (Санкт-Петербург, Россия)

Бойчук Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей патологии, декан медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, профессор кафедры радиотерапии и радиологии им. академика А.С. Павлова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, член-корреспондент Академии Наук РТ; ORCID ID: 0000-0003-2415-1084 (Казань, Россия)

Бурмистров Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, burma71@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5334-6481 (Казань, Россия)

Георгий Чернев — профессор, заведующий кафедрой дерматологии, венерологии и дерматологической хирургии в Медицинском институте Министерства внутренних дел Болгарии (Болгария)

Вертянкин Сергей Викторович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской хирургии и онкологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1089-7777 (Саратов, Россия)

Ганцев Шамиль Ханафиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-2047-963x (Уфа, Россия)

Гатауллин Ильгиз Габдуллович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-5115-6388 (Казань, Россия)

Давыдов Михаил Иванович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-1164-9652 (Москва, Россия)

Иванов Алексей Игоревич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», доцент кафедры эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-7674-8996 (Казань, Россия)

Имянитов Евгений Наумович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-4529-7891 (Санкт-Петербург, Россия)

Исмагилов Артур Халилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, Россия)

Джузеппе Морджиа — профессор Университета Катании, директор урологического отделения Университета Катании (Катания, Италия)

Франческо Маротта — директор по науке в ReGenera R&D International for Aging Intervention (Милан, Италия)

Канаев Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики, научный руководитель отделения радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1753-7926 (Санкт-Петербург, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-8784-8415 (Москва, Россия)

Кит Олег Иванович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-3061-6108 (Ростов-на-Дону, Россия)

Козлов Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-0741-0446 (Самара, Россия)

Лазарев Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, председатель Алтайского противоракового общества (Барнаул, Россия)

Манихас Георгий Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Морошек Антон Александрович — доктор медицинских наук, старший преподаватель кафедры хирургических болезней постдипломного образования КФУ, ORCID ID: 0000-0001-8338-2371 (Казань, Россия)

Петров Семен Венедиктович — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей патологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заведующий лабораторией иммуногистохимической диагностики ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», ORCID ID: 0000-0003-2480-9675 (Казань, Россия)

Потанин Владимир Петрович — доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)

Рагинов Иван Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-5279-2623 (Казань, Россия)

Сигал Евгений Иосифович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, директор хирургической клиники №1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» (Казань, Россия)

Солодкий Владимир Алексеевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1641-6452 (Москва, Россия)

Суконко Олег Григорьевич — кандидат медицинских наук, профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (г. Лесной, Республика Беларусь)

Терентьев Игорь Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ (Нижний Новгород, Россия)

Трушин Максим Викторович — кандидат биологических наук, доцент кафедры генетики ИФМиБ, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», ORCID ID: 0000-0001-9004-3618 (Казань, Россия)

Хамидуллин Ринат Габбасович — кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением №5 (опухоль головы и шеи) ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» (Казань, Россия)

Чанг-Фон Фанг — профессор, Институт экстренной медицины, Национальный университет в Янь Мине (Тайвань)

Чернышев Владимир Алексеевич — кандидат медицинских наук, хирург-онколог онкологического отделения №5 (опухоль головы и шеи) ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», vladcher@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-0539-3731 (Казань, Россия)

Чернявский Александр Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевой терапии, лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ (Нижний Новгород, Россия)

Чичеватов Дмитрий Андреевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университета»

Чойнзонов Евгений Лхамациренович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Томского НИМЦ РАН»; директор, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ онкологии ФГБНУ «Томского НИМЦ РАН», заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-3651-0665 (Томск, Россия)

Шарафутдинов Марат Гакифович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)

Шехтман Александр Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Оренбург, Россия)

КООРДИНАЦИОННЫЙ СОВЕТ (ГЛАВНЫЕ ВРАЧИ ОНКОДИСПАНСЕРОВ ПФО)

Хидиятов Ильгиз Ринатович (Казань) — Председатель

Смирнов Владимир Викторович (Ульяновск)

Вертянкин Сергей Викторович (Саратов)

Гамаюнов Сергей Викторович (Нижний Новгород)

Измайлов Адель Альбертович (Уфа)

Кудряков Лев Александрович (Оренбург)

Бакин Сергей Анатольевич (Киров)

Мезенцев Максим Юрьевич (Пермь)

Морозов Михаил Юрьевич (Саранск)

Карамаликов Сергей Александрович (Чебоксары)

Орлов Андрей Евгеньевич (Самара)

Фролов Александр Сергеевич (Тольятти)

Гудошников Вячеслав Юрьевич (Пенза)

Ронзин Степан Андреевич (Ижевск)

Принцев Александр Николаевич (Йошкар-Ола)

EDITORIAL BOARD MEMBERS

Rustem Sh. Khasanov — Editor-in-Chief, corresponding member of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director, Head of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Chief Freelance Oncologist of the Russian Ministry of Healthcare in Volga Federal district, Rustem.Hasanov@tatar.ru, ORCID ID: 0000-0003-4107-8608 (Kazan, Russia)

Oleg I. Kaganov — Deputy Editor-in-Chief, D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Oncology of Samara State Medical University, deputy Chief Physician for Scientific Work of Samara Regional Clinical Oncological Dispensary, okaganov@yandex.ru; ORCID ID 0000-0002-4569-1031 (Samara, Russia)

Andrey V. Laryukov — Deputy Editor-in-Chief, D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Radiation Diagnostics of Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID 0000-0002-4021-7648 (Kazan, Russia)

Luiza G. Karpenko — executive secretary, PhD (Medicine), Deputy Director for Regional Healthcare, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-3972-9101 (Kazan, Russia)

Aleksey V. Pushkov — Head of the Editorial Office, head of the Department of x-ray surgical methods of diagnosis and treatment of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, pushkov.aleksei@inbox.ru (Kazan, Russia)

Dzhamil A. Aliev — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Oncology Department of Azerbaijani State Institute for Doctors' Advanced Qualification named after A. Aliev of the Azerbaijani Ministry of Healthcare (Baku, Azerbaijani Republic)

Zinaida A. Afanasyeva — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-6187-2983 (Kazan, Russia)

Foat Sh. Akhmetzyanov — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Kazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-4516-1997 (Kazan, Russia)

Aleksey M. Belyaev — D. Sc. (Medicine), Professor, Director of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Head of the Oncology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, ORCID ID: 0000-0001-5580-4821 (Saint Petersburg, Russia)

Sergey V. Boychuk — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of General Pathology, Dean of the Faculty of Medicine and Biology of Kazan State Medical University, Professor of the Department of Radiotherapy and Radiology named after acad. A.S. Pavlov of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, corresponding member of Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan; ORCID ID: 0000-0003-2415-1084 (Kazan, Russia)

Mikhail V. Burmistrov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, burma71@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5334-6481 (Kazan, Russia)

Georgiy Chernev — Professor, Head of the Department of Dermatology, Venerology and Dermatological Surgery of the Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs of Bulgaria (Bulgaria)

Sergey V. Vertyankin — D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Surgery and Oncology of Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, ORCID ID: 0000-0002-1089-7777 (Саратов, Russia)

Shamil Kh. Gantsev — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncology with courses of Oncology and Pathological Anatomy of the Bashkir State Medical University, ORCID ID: 0000-0003-2047-963x (Ufa, Russia)

Ilgiz G. Gataullin — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0001-5115-6388 (Kazan, Russia)

Mikhail I. Davydov — Academician of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0002-1164-9652 (Moscow, Russia)

Aleksey I. Ivanov — PhD (Medicine), Head of the Endoscopy Department of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, Associate Professor of the Department of endoscopy, General and endoscopic surgery of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0001-7674-8996 (Kazan, Russia)

Evgeniy N. Imyanitov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Oncology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, ORCID ID: 0000-0003-4529-7891 (Saint Petersburg, Russia)

Artur Kh. Ismagilov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia (Kazan, Russia)

Giuseppe Morgia — Professor of Catania University, Director of Urology Department of Catania University (Catania, Italy)

Francesco Marotta — Director on Science of ReGenera R&D International for Aging Intervention (Milan, Italy)

Sergey V. Kanayev — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Department of radiation Oncology and radiology, scientific head of the Department of radionuclide diagnostics of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, ORCID ID: 0000-0002-1753-7926 (Saint Petersburg, Russia)

Andrey D. Kaprin — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, General Director of National Medical Research Radiological Center, ORCID ID: 0000-0001-8784-8415 (Moscow, Russia)

Oleg I. Kit — corresponding member of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, General Director of Rostov Research Institute of Oncology, ORCID ID: 0000-0003-3061-6108 (Rostov-on-Don, Russia)

Sergey V. Kozlov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Oncology Department of Samara State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-0741-0446 (Samara, Russia)

Aleksandr F. Lazarev — D. Sc. (Medicine), Professor, Chairman of the Altai anti-cancer society (Barnaul, Russia)

Georgiy M. Manikhas — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Oncology Department FPE of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Anton A. Moroshek — Doct. of Sci. (Med.), Senior lecturer of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education of Kazan (Volga Region) Federal University, ORCID ID: 0000-0001-8338-2371 (Kazan, Russia)

Semen V. Petrov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of General pathology of Kazan State Medical University, head of laboratory of immunohistochemical diagnostics of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, ORCID ID: 0000-0003-2480-9675 (Kazan, Russia)

Vladimir P. Potanin — Doct. of Sci. (Med.), Professor (Kazan, Russia)

Ivan S. Ruginov — D. Sc. (Medicine), Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and embryology of Kazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-5279-2623 (Kazan, Russia)

Evgeniy I. Sigal — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Director of Surgical Clinic №1 of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal (Kazan, Russia)

Vladimir A. Solodkiy — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director of the Russian Scientific Center for Roentgen Radiology, ORCID ID: 0000-0002-1641-6452 (Moscow, Russia)

Oleg G. Sukonko — PhD (Medicine), Professor, Director of the Republic Scientific-Practical Center for Oncology and Medical Radiology named after N.N. Aleksandrov (Lesnoy, Belarus)

Igor G. Terentyev — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Department of Oncology, radiation therapy and radiology of the Volga Region Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Maksim V. Trushin — PhD (biology), Associate Professor of the Genetics Department of the Institute for Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga region) Federal University, ORCID ID: 0000-0001-9004-3618 (Kazan, Russia)

Rinat G. Khamidullin — PhD (Medicine), Head of the Oncology Department №5 (head and neck tumors) of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal (Kazan, Russia)

Chang-Fon Fang — Institute for Emergency Medicine, National University in Yang Min, Professor (Taiwan)

Vladimir A. Chernyshev — PhD (Medicine), surgeon-oncologist of Oncology Department №5 (head and neck tumors) of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, vladcher@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-0539-3731 (Kazan, Russia)

Aleksandr A. Chernyavskiy — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, radiation therapy and radiology of the Volga Region Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Dmitriy A. Chichevatov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Surgery Department of the Medical Institute of Penza State University

Evgeniy L. Choyzonov — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Director, head of the Department of head and neck tumors of the Cancer Research Institute Tomsk NRCM of RAS, head of Oncology Department of Siberian State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-3651-0665 (Tomsk, Russia)

Marat G. Sharafutdinov — PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics of the Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov of the Institute for Medicine, Ecology and Physical Culture of Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Aleksandr G. Shekhtman — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology of Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

COORDINATION COUNCIL (CHIEF PHYSICIANS OF ONCOLOGY CENTRES OF VOLGA FEDERAL DISTRICT)

Ilgiz R. Hidiyatov (Kazan) — the Chairman

Vladimir V. Smirnov (Ulyanovsk)

Sergey V. Vertyankin (Saratov)

Sergey V. Gamayunov (Nizhny Novgorod)

Adel A. Izmailov (Ufa)

Lev A. Kudyakov (Orenburg)

Sergey A. Bakin (Kirov)

Maksim Yu. Mezentsev (Perm)

Mikhail Yu. Morozov (Saransk)

Sergey A. Karamalikhov (Cheboksary)

Andrey E. Orlov (Samara)

Alexander S. Frolov (Tolyatti)

Vyacheslav Yu. Gudoshnikov (Penza)

Stepan A. Ronzin (Izhevsk)

Alexander N. Printsev (Yoshkar-Ola)

Содержание

Клинические исследования и опыт в онкологии

И.С. Панченко, В.В. Родионов, О.В. Бурменская, В.В. Кометова, В.К. Боженко, М.Г. Шарафутдинов, С.В. Панченко, Л.В. Матвеева
Клинико-морфологические особенности молекулярно-генетических кластеров трижды негативного рака молочной железы.....8

С.В. Зинченко, Н.Ф. Муратов, Н.А. Шаназаров, А.В. Авдеев
Методология литературного поиска на примере пациентов с опухолями околоушных слюнных желез с повреждением лицевого нерва после радикальных операций 18

Обзор литературы

Л.Х. Мухаматгалеева, Д.В. Пасынков, А.Ю. Зувев, О.А. Павликова, И.В. Ключикин, А.Л. Федоров
Злокачественная аденомиоэпителиома молочной железы: клиническое наблюдение и обзор литературы26

Е.Ю. Мингалимова, С.В. Зинченко, Р.Ш. Хасанов, Л.И. Хаертдинов
К вопросу о ранних послеоперационных осложнениях в многопрофильном онкологическом стационаре (обзор литературы)36

К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, И.Р. Рахматуллина, И.А. Меньшикова, Л.А. Хамматова, Е.В. Попова, Н.И. Султанбаева, Д.О. Липатов
Возможности комбинированной иммунотаргетной терапии метастатического почечно-клеточного рака. Обзор литературы.....46

Д.Х. Мисиев, И.С. Малков
Энтеральная недостаточность в патогенезе острой кишечной непроходимости и методы ее коррекции (обзор литературы)61

Клинический случай

К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, И.А. Шарифгалеев, И.А. Меньшикова, Н.И. Султанбаева, А.А. Измайлов
Возможности второй линии терапии метастатического почечноклеточного рака. Клинический случай67

История онкологии

С.В. Зинченко, И.М. Фатхутдинов, Д.А. Ахмадеева
История местной анестезии.....76

Юбилей

70 лет Евгению Иосифовичу Сигалу82

70 лет Борису Ивановичу Долгушину84

Правила оформления статей87

Content

Clinical research and experience in oncology

I.S. Panchenko, V.V. Rodionov, O.V. Burmenskaya, V.V. Kometova, V.K. Bozhenko, M.G. Sharafutdinov, S.V. Panchenko, L.V. Matveeva
Clinical and morphological features of molecular-genetic clusters in triple negative breast cancer.....8

S.V. Zinchenko, N.F. Muratov, N.A. Shanazarov, A.V. Avdeev
Methodology of literary search on the example of patients with tumors of the parotid salivary glands with facial nerve damage after radical surgery 18

Literature review

L.Kh. Mukhamatgaleeva, D.V. Pasyнков, A.Yu. Zuev, O.A. Pavlikova, I.V. Klyushkin, A.L. Fedorov
Malignant adenomyoepithelioma of the breast: a case report and the review of the literature.....26

E.Yu. Mingalimova, S.V. Zinchenko, R.Sh. Khasanov, L.I. Khaertdinov
On the issue of early postoperative complications in a multidisciplinary oncological hospital (literature review) ..36

K.V. Menshikov, A.V. Sultanbaev, Sh.I. Musin, I.R. Rakhmatullina, I.A. Menshikova, L.A. Khammatova, E.V. Popova, N.I. Sultanbaeva, D.O. Lipatov
Possibilities of combined immunotargeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. Literature review46

D.K. Misiev, I.S. Malkov
Enterol insufficiency in the pathogenesis of acute intestinal obstruction and methods of its correction (literature review) ..61

Clinical case

K.V. Menshikov, A.V. Sultanbaev, Sh.I. Musin, I.A. Sharifgaleev, I.A. Menshikova, N.I. Sultanbaeva, A.A. Izmailov
Possibilities of the second line of therapy for metastatic renal cell carcinoma. Clinical case67

History of oncology

S.V. Zinchenko, I.M. Fatkhutdinov, D.A. Akhmadeeva
History of local anesthesia.....76

Anniversary

70 years of Evgeniy Iosifovich Sigal82

70 years of Boris Ivanovich Dolgushin.....84

Rules of formatting the articles.....87

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ!

Не первый год встречаемся на страницах журнала, в ваших руках первый номер 2022 года.

Сложившаяся традиция делиться новыми знаниями, навыками, данными клинических исследований, помогает укреплять дружеские связи, обмениваться информацией и решать проблемы в клинической практике как маститым ученым, так и новичкам в увлекательном жанре написания и описания ситуаций из практики.

Информационный ресурс позволяет решать проблемы управления клиникой, вопросы лекарственного сопровождения онкологических больных на всех этапах лечения и наблюдения, понимать принципы экспертизы качества оказания медицинской помощи и экспертного подхода в онкологии.

Приглашаем специалистов — хирургов, организаторов здравоохранения, диагностов, экспертов системы ОМС, медицинских генетиков стать авторами статей в нашем журнале, активно делиться накопленным клиническим опытом, предлагать новые идеи в диагностике и лечении для оценки читателям, получать советы в реализации своих проектов — образовательных, клинических и иных.

Главный редактор
Р.Ш. Хасанов

© И.С. Панченко, В.В. Родионов, О.В. Бурменская, В.В. Кометова, В.К. Боженко, М.Г. Шарафутдинов, С.В. Панченко, Л.В. Матвеева, 2022
УДК 618.19-006.699-036

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ КЛАСТЕРОВ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*И.С. Панченко¹, В.В. Родионов², О.В. Бурменская², В.В. Кометова², В.К. Боженко³,
М.Г. Шарафутдинов¹, С.В. Панченко¹, Л.В. Матвеева¹*

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ, г. Москва

³ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ, г. Москва

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF MOLECULAR-GENETIC CLUSTERS IN TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

*I.S. Panchenko¹, V.V. Rodionov², O.V. Burmenskaya², V.V. Kometova², V.K. Bozhenko³,
M.G. Sharafutdinov¹, S.V. Panchenko¹, L.V. Matveeva¹*

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk

²National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Acad. V.I. Kulakov, Moscow

³Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow

Панченко Иван Сергеевич — аспирант кафедры онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет, врач-хирург ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»

432063, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42, тел.: +7-917-614-07-20, (8422) 32-39-05, e-mail: pan91ch@yandex.ru, SPIN-код: 3171-5174, Author ID: 1023772; ORCID ID: 0000-0001-7923-4317

Panchenko Ivan S. — postgraduate student of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics of the Faculty of Medicine named T.Z. Biktimirov of Ulyanovsk State University, surgeon of the Regional Clinical Oncological Dispensary 42 L. Tolstoy Str., Ulyanovsk, 432063, Russian Federation., tel.: +7-917-614-07-20, (8422) 32-39-05, e-mail: pan91ch@yandex.ru, SPIN-code: 3171-5174, Author ID: 1023772; ORCID ID: 0000-0001-7923-4317

Реферат. Рак молочной железы — является самым распространенным злокачественным новообразованием у женщин во всем мире. Одним из наиболее неблагоприятных биологических подтипов рака молочной железы является трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ). При данном виде злокачественного новообразования чаще поражаются лица молодого возраста. ТНРМЖ характеризуется частым развитием локорегионарного рецидива и отдаленных метастазов. В настоящее время, по данным молекулярно-генетического профилирования, ТНРМЖ рассматривается как группа опухолей с различным прогнозом, течением и ответом на лечение. В нашем исследовании проведен анализ молекулярно-генетического профилирования 246 случаев трижды негативного рака молочной железы. В геномную сигнатуру было включено 45 генов. Методом кластеризации K-средних удалось выделить 4 кластера опухолей, с различными клинико-морфологическими особенностями. Наиболее показательными были пациентки 2 и 3 кластеров, так именно в данных кластерах было гиперэкспрессировано большинство из предложенных генов. 1 кластер характеризовался гипоекспрессией, в то время как в 4 кластере преобладали пациентки со средними значениями большинства генов. Каждый из полученных кластеров имел «молекулярно-генетический» портрет, который давал информацию о преобладании в опухоли определенных сигнальных путей, воздействие на которые может рассматриваться как дополнительная опция в лечении пациенток с ТНРМЖ. Удалось обозначить клинико-морфологические особенности, которые статистически достоверно ($p < 0,05$) различались в представленных молекулярно-генетических кластерах: клиническая стадия, категория N, гистологический вариант, степень злока-

чественности опухоли, уровень Ki67. Кроме того, при сопоставлении иммуногистохимического (ИГХ)-подтипа опухоли с данными молекулярно-генетического исследования, оказалось, что наиболее гетерогенным из представленных 4 молекулярно-генетических кластеров, был четвертый кластер, в котором только 64,1% были истинно трижды негативными. Таким образом, молекулярно-генетическое профилирование трижды негативного рака молочной железы, на наш взгляд, должно рассматриваться как перспективный метод диагностики данного подтипа рака молочной железы, позволяющий подобрать персонализированное лечение для пациента.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), кластеризация, молекулярно-генетическое профилирование, клинико-морфологические особенности, генная сигнатура, локорегионарный рецидив, отдаленные метастазы.

Abstract. Breast cancer is the most common malignant tumors in women in the world. One of most unfavorable biological breast subtype — is the triple negative breast cancer (TNBC). It occurs in young age, and characterized high rate of locoregional rates and distant metastases. Currently, according to molecular genetic profiling, TNBC — is a group of tumors with different prognosis, course and response to treatment. In our study we analyzed the molecular genetic profiling of 246 cases of triple negative breast cancer. 45 genes were included in our gene signature. Using K-means clustering method, it was possible to identify 4 tumor clusters with different clinical and morphological features. The most indicative were patients of clusters 2 and 3, since it was in these clusters that most of the proposed genes were overexpressed. Cluster 1 characterized by hypoexpression of most genes, while patients of 4 cluster characterized average values of most genes. Each of resulting clusters had «molecular genetic» portrait, which provided information about the predominance of certain signaling pathways in the tumor, the impact of which can be used as an additional option in the treatment of patients with TNBC. It was possible to identify clinical and morphological features that were statistically significantly different ($p \leq 0,05$) in the presented molecular genetic clusters: clinical stage, status of regional lymph nodes, histological subtype, degree of tumor differentiation, Ki67 level. In addition, when we comparing the immunohistochemical (IHC) subtype of the tumor with the molecular type of the tumor, it turned out that the most heterogeneous cluster was the cluster 4, in which only 64,1% of tumors were true triple negative. Thus, molecular genetic profiling of triple negative breast cancer, in our opinion, should be considered as a perspective diagnostic method for this disease, as it will help to choose a correct and personalized treatment for an individual patient.

Key words: triple negative breast cancer (TNBC), clustering, molecular genetic profiling, clinical and morphological features, gene signature, locoregional recurrence, distant metastases.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований у женщин [1]. По данным GLOBOCAN, в 2020 году заболеваемость РМЖ в мире составляет 2 261 419 случаев, что составляет 11,7% от всех случаев злокачественных новообразований (ЗНО) [2]. По-прежнему, самая высокая заболеваемость РМЖ регистрируется в экономически развитых странах: в Австралии или Новой Зеландии и составляет 95,5 случаев на 100 000 населения, в Западной Европе данный показатель ниже — 90,7 случаев на 100 000 населения, в США — 89,4 случаев на 100 000 населения [2]. В Российской Федерации (РФ) в 2019 г. среди женщин было выявлено 73 918 новых случаев РМЖ, показатель заболеваемости составил 53,34 на 100 тысяч женского населения [3]. Заболеваемость РМЖ в Ульяновской области в 2019 году составила 46,33 на 100 тысяч женского населения, причем с каждым годом наблюдается рост числа заболевших [3]. Изучение трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) является крайне актуальной задачей для специалистов онкологов-маммологов, по ряду причин. Во-первых, это достаточно распространенная опухоль, на ее долю приходится около 10-20% всех случаев РМЖ [4].

Во-вторых, ТНРМЖ — эта подгруппа опухолей без каких-либо дополнительных опций лечения, кроме системной полихимиотерапии [5]. В-третьих, ТНРМЖ — это прогностически наиболее неблагоприятный подтип, характеризующийся частым развитием локорегионарного рецидива и отдаленных метастазов, а также худшей общей выживаемостью по сравнению с другими подтипами РМЖ [6-8], несмотря на хороший ответ на лекарственную терапию [9], особенно на неоадьювантную полихимиотерапию [10]. Исходя из вышперечисленных фактов, становится понятно, что ТНРМЖ — это не отдельный вид РМЖ с отрицательными стероидными (эстрогеновыми и прогестероновыми) и HER2/neu-рецепторами, а обширная группа опухолей с разным течением, прогнозом и ответом на лечение. В связи с этим, а также в связи с бурным развитием молекулярной медицины, в настоящее время активно ведется изучение молекулярно-генетического портрета ТНРМЖ [11]. Мы можем обратиться к следующим молекулярно-генетическим классификациям ТНРМЖ.

В 2011 году Lehmann et al. на основании данных 587 пациентов с ТНРМЖ, разработали классификацию, в которой выделили 6 подтипов ТНРМЖ: базально-подобный 1 (BL1), базально-подобный 2 (BL2),

мезенхимальный (M), мезенхимальный-стволоподобный (MSL), иммуномодуляторный (IM), люминальный андрогеновый подтип (LAR) [12]. Для каждого из указанных классов опухолей были определены специфичные гены, участвующие в регуляции клеточно-опосредованных и ДНК-зависимых процессов [13].

Следующей попыткой классифицировать ТНРМЖ, явилась работа Burstein et al. На основании данных ДНК и РНК-профилирования, авторами было выделено 4 подтипа ТНРМЖ: люминальный андрогеновый (LAR), мезенхимальный (MES), базальный иммуносупрессивный (BLIS), базальный иммуно-активированный (BLIA) [14].

В дальнейшем, Liu et al., используя анализ матричной РНК и длинной некодирующей РНК у 165 пациенток, выделили 4 кластера опухолей: иммуномодуляторный (IM), люминальный андрогеновый (LAR), мезенхимальный (MES), базально-иммуносупрессивный (BLIS) [15].

Ввиду вышесказанного, нам представляется актуальным изучение молекулярно-генетических особенностей ТНРМЖ. В настоящем исследовании, на основании данных генетического строения опухоли (набор из 45 генов), мы попытались выделить отдельные молекулярно-генетические кластеры трижды негативного рака молочной железы, которые отличались бы друг от друга по клинико-морфологическим особенностям, а также определить истинно трижды негативные случаи, путем сравнения данных ИГХ-анализа и молекулярно-генетического тестирования.

Материал и методы

В настоящем исследовании приняли участие 246 пациенток с морфологически верифицированным инвазивным трижды негативным раком молочной железы $T_{1-4}N_{0-3}M_{0-1}$. Включались пациентки с первично операбельным ($T_{1-3}N_{0-1}M_0$), местно-распространенным первично неоперабельным ($T_{1-4}N_{2-3}M_0$; $T_4N_0M_0$) и метастатическим (M_1) раком молочной железы. Все пациентки получали лечение на базе ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, в период с 2014 по 2020 гг. Пациентки с другими ИГХ-подтипами РМЖ из исследования были исключены. Согласно дизайну исследования отдельно были выделены пациентки четырех молекулярно-генетических кластеров.

В анализ были включены гистологические препараты, данные истории болезней и амбулаторных карт пациентов (анамнестические, клинические, лабораторно-инструментальные). На все исследования было получено разрешение этической комиссии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Исследования проводились с соблюдением законодательства РФ, этических норм и принципов Декларации Хельсинки (1964) со всеми последующими дополнениями и изменениями, регламентирующими научные исследования на биоматериалах, полученных от людей, а также международным руководством для биомедицинских исследований с вовлечением человека (International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects) Совета международных организаций медицинских наук (CIOMS). Все первичные данные пациенток были обезличены в соответствии с требованиями п. 3 ст. 6 действующего Федерального закона №152-ФЗ «О персональных данных».

Молекулярно-генетическое исследование выполнялось на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Во всех опухолевых образцах мы определяли показатели уровня экспрессии 45 различных генов, а именно генов гормональных рецепторов (ESR1, PGR, AR), генов рецепторов ростовых факторов (ERBB2, GRB7, EGFR, FGFR4), генов, которые отвечают за пролиферацию, митоз, формирование веретена деления и регуляцию клеточного цикла (MKI67, MYBL2, CCNB1, AURKA, BIRC5, MYC, CCND1, CCNE1, CDKN2A, KIF14, PPP2R2A, PTTG1, SFRP1, TMEM45B, TMEM45A, TPX2), генов, регулирующих миграцию, инвазию, митоз, организацию цитоскелета (MMP11, CTSL2, EMSY, PAK1, ANLN), генов апоптоза (BCL2, BAG1, PTEN), генов, которые участвуют в регуляции процессов репарации и репликации ДНК (TYMS, EXO1, UBE2T, TPT1), генов, являющихся маркерами дифференцировки клеток (SCGBA2, KRT5, MIA), генов, которые регулируют транскрипцию (GATA, FOXA1, ZNF703, NAT1), а также генов, ответственных за иммунные процессы (CD68, TRA, PD-L1).

Для проведения молекулярно-генетического исследования парафиновые срезы толщиной 4,5 мкм в количестве 3 штук помещали в сухие пластиковые пробирки объемом 1,5 мл. Перед выделением тотальной РНК проводили предварительную изоляцию парафина и обработку образцов протеиназой К в специализированных буферах, далее использованы на-

боры реагентов для выделения РНК «Проба НК-плюс», предусматривающие спиртовое осаждение нуклеиновых кислот.

Полученные препараты РНК сразу использовали для постановки реакции обратной транскрипции со смесью специфичных для каждого гена олигонуклеотидов. По завершении амплификации уровень представленности транскриптомов рассчитывали методом сравнения индикаторных циклов (метод ΔCq) с нормировкой относительно референсных генов B2M, GUSB, HPRT1. Данные показатели были использованы для построения модели классификации опухолей молочной железы.

Выбор основных характеристик и статистических критериев осуществлялся после изучения распределения признака соответственно критериям нормальности (гистограмма Гаусса) и критерий Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для количественных переменных с нормальным распределением рассчитывали средние арифметические значения признаков (M) и стандартное отклонение (SD). Для количественных признаков с распределением, значительно отличающимся от нормального, описывали переменные с помощью медианы и интерквартильного размаха ($Me(Q1-Q3)$).

Для сопоставления двух групп количественных переменных, распределенных согласно закону нормального распределения, использовали методы параметрической статистики — t -критерий Стьюдента. При сопоставлении двух групп количественных переменных, несоответствующих закону нормального распределения, использовали методы непараметрической статистики — U -критерий Манна — Уитни.

Для сопоставления двух групп по качественным признакам для расчета p использовали точный критерий Фишера (для небольших по объему групп), при больших группах использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

С целью выявления степени взаимосвязи количественных признаков проводили корреляционный анализ Person для параметрических данных и коэффициент ранговой корреляции r Spearman (для непараметрических данных). Производили расчет коэффициента корреляции и уровня его значимости.

Для построения модели прогноза, а также отнесения исследуемой переменной к той или иной группе (кластеру), на основании исследования у него некоторого числа признаков применяли многофакторный анализ (дискриминантный).

Разработка алгоритмов молекулярно-генетического подтипа опухоли осуществлялась с использованием дискриминантного анализа с помощью программ статистической обработки результатов Statistica 12 и SPSS 22.

Исследование проводилось с использованием информации о данных экспрессии 45 генов. Мы попытались воспроизвести классификацию Burstein et al. С помощью статистической обработки, используя метод кластеризации K -средних, генерировали подтипы ТНРМЖ. Оптимальное количество полученных кластеров было равно 4. При данном варианте классификации — были продемонстрированы статистически достоверные различия между клинико-морфологическими показателями.

Результаты

На основе методов кластеризации (метод K -средних) была разработана модель, позволившая выделить 4 молекулярно-генетических кластера: в 1 кластер вошли 90 человек, во 2 кластер — 87, в 3 — 30, в 4 — 39 пациенток. Таким образом, большую часть пациенток составляли представители 1 и 2 кластеров (69,96%).

При анализе молекулярно-генетического профиля оказалось, что в 1 кластере были представлены пациентки с гипоэкспрессией большинства генов. Во 2 кластер вошли пациентки с гиперэкспрессией генов гормональных рецепторов, рецепторов факторов роста, а также факторов транскрипции. В 3 кластере преобладали пациентки с гиперэкспрессией группы генов, ответственных за регуляцию пролиферации, митоз, формирование веретена деления и регуляцию клеточного цикла, генов, регулирующих клеточный транспорт, процессы репликации и репарации ДНК, маркеров дифференцировки опухолевых клеток и генов, регулирующих иммунные процессы. 4 кластер был представлен пациентками со средними значениями большинства генов (табл. 1).

При анализе возрастного состава пациентки старшей группы (≥ 51 год) преобладали над молодыми пациентками (< 50 лет). Общее число старших пациенток составило 181 человек, младших — 65 человек.

При определении размера первичного опухолевого очага, мы подразделяли всех пациентов на 2 группы: с размером опухоли < 20 мм, ≥ 21 мм. Чаще всего встречались пациентки с большим размером новообразования.

При анализе клинической стадии оказалось, что преобладали случаи со IIA (98) и IA стадиями — (49).

Таблица 1. Распределение генов по кластерам
Table 1. Distribution of genes by clusters

Гены	Значение	Кластеры			
		гиперэкспрессия	умеренная экспрессия	гипоэкспрессия	
ESR1	Группа рецепторов гормонов	2	1,3	4	
PGR		2	1,3	4	
AR		2	1,3	4	
ERBB2	Группа рецепторов ростовых факторов	2	3	1=4	
GRB7		3	2,4	1	
EGFR		2	3,4	1	
FGFR4		2	1,3	4	
MKI67	Группа генов, регулирующих пролиферацию, митоз, формирование веретена деления и регуляцию клеточного цикла	3	2,4	1	
MYBL2		3	2,4	1	
CCNB1		3	2,4	1	
AURKA		3	2,4	1	
BIRC5		3	2,4	1	
MYC		3	2,4	1	
CCND1		3	2,4	1	
CCNE1		3	2,4	1	
CDKN2A		3	2,4	1	
KIF14		3	2,4	1	
PPP2R2A		3	2,4	1	
PTTG1		3	2,4	1	
SFRP1		3	2,4	1	
TMEM45B		2	1	3=4	
TMEM45A		3	1,2	4	
TPX2		3	2,4	1	
MMP11		Группа генов, регулирующих миграцию клеток, инвазию, организацию цитоскелета	2	3,4	1
CTSL2			3	2,4	1
EMSY			3	2,4	1
PAK1			3	2,4	1
ANLN	3		2,4	1	
BCL2	Гены апоптоза	2=3	4	1	
BAG1		3	2,4	1	
PTEN		3	2,4	1	
TYMS	Группа генов, регулирующих репликацию и репарацию ДНК	3	2,4	1	
EXO1		3	2,4	1	
UBE2T		3	2,4	1	
TPT1		2=3	4	1	
SCGB2A2	Маркеры дифференцировки клеток и коэкспрессированные с ними гены	2	1,3	4	
KRT5		3	2,4	1	
MIA		3	2,4	1	

GATA3	Факторы транскрипции	2	1,3	4
FOXA1		2	1,3	4
ZNF703		2	1,3	4
NAT1		2	1,3	4
CD68	Гены иммунной системы	3	2,4	1
TRA		3=4	1	2
PD-L1		3	4	1=2

Таблица 2. Распределение пациенток по клиническим стадиям
Table 2. Distribution of patients by clinical stages

Стадия	Число пациенток в кластере, абс., %					p-value
	1	2	3	4	Всего, абс.	
IA	20 22,22%	16 18,39%	7 23,33%	6 15,38%	49	0,008
IB	0	0	0	1 2,56%	1	
IIA	31 34,44%	46 52,87%	7 23,33%	14 35,90%	98	
IIB	20 22,22%	13 14,94%	5 16,67%	3 7,69%	41	
IIIA	4 4,44%	5 5,75%	5 16,67%	5 12,82%	19	
IIIB	7 7,78%	4 4,60%	2 6,67%	5 12,82%	18	
IIIC	6 6,67%	2 2,30%	3 10,00%	0	11	
IV	2 2,22%	1 1,15%	1 3,33%	5 12,82%	9	
Всего, абс.	90	87	30	39	246	

Причем у пациенток 3 кластера чаще диагностировалась IA стадия (23,33% случаев). У пациенток 2 кластера преобладала IIA стадия (52,87% случаев). Пациентки с IV клинической стадией заболевания чаще встречались в 4 кластере (12,82% случаев). Найденные различия обладали статистической значимостью ($p < 0,001$) (табл. 2).

При анализе статуса регионарных лимфатических узлов наибольшую тенденцию к различию ($p < 0,05$) продемонстрировали пациентки 2 и 3 кластеров. Метастазы в лимфатические узлы встречались чаще в 3 кластере (56,66% случаев), во 2 кластере чаще регистрировались случаи без метастатического поражения (75,86% случаев) (табл. 3).

При анализе гистологических вариантов опухолей оказалось, что медуллярный (в том числе атипичный медуллярный) тип статистически значимо ($p < 0,05$)

чаще встречался у представительниц 2 кластера (57,47% случаев). В других кластерах преобладали пациентки с инвазивным неспецифическим подтипом опухоли (табл. 4). Стоит отметить, что пациентки 3 кластера чаще, чем пациентки других кластеров имели атипичные морфологические формы опухолей (апокриново-клеточный, муцинозный, инвазивный метапластический и другие).

При анализе степени злокачественности опухолевых образцов между кластерами, удалось выявить статистически значимые различия ($p < 0,05$): во 2 кластере преобладали пациентки с G3 (74,71% случаев), в 4 кластере — G1-G2 (61,54% случаев) (табл. 5).

Уровень Ki67 описывался по закону ненормального распределения ($p \leq 0,05$ по Колмогорову — Смирнову с поправкой Лиллиефорса). Средние значения данного признака описывались медианой (Me, мм)

Таблица 3. Распределение пациенток по статусу регионарных лимфоузлов
Table 3. Distribution of patients by status of regional lymphatic nodes

Статус регионарных лимфоузлов	Число пациенток в кластере, абс., %					p-value
	1	2	3	4	Всего Абс.	
N+	27 30,00%	19 21,84%	16 53,33%	14 35,90%	87	0,0029
N0	61 67,78%	66 75,86%	13 43,33%	19 48,72%	159	
Не удалены	2 2,22%	2 2,30%	1 3,33%	6 15,38%	11	
Всего, абс.	90	87	30	39	246	

Таблица 4. Распределение пациенток по гистологическим подтипам
Table 4. Distribution of patients by hystological subtypes

Гистологические подтипы	Число пациенток в кластере, абс., %					p-value
	1	2	3	4	Всего Абс.	
Инвазивный неспецифический	73 81,11%	29 33,33%	13 43,33%	25 64,10%	140	0,000001
Инвазивный дольковый	5 5,56%	0 0,00%	5 16,67%	3 7,69%	13	
Медуллярный	10 11,11%	50 52,47%	2 6,67%	4 10,26%	66	
Атипичные формы	2 2,22%	8 9,20%	10 33,33%	7 17,98%	27	
Всего, абс.	90	87	30	39	246	

Таблица 5. Распределение пациенток по степени злокачественности
Table 5. Distribution of patients by degree of malignancy

Степень злокачественности	Число пациенток в кластере, абс., %					p-value
	1	2	3	4	Всего, абс.	
G1-G2	38 42,2%	22 25,9%	15 50%	24 61,54%	99	0,0078
G3	52 57,78%	65 74,71%	15 50%	15 38,46%	147	
Всего, абс.	90	87	30	39	246	

Таблица 6. Распределение пациенток по уровню Ki67
Table 6. Distribution of patients by level of Ki67

Уровень Ki67	Число пациенток в кластере, абс., %					p-value
	1	2	3	4	Всего, абс.	
14% и менее	8 8,89%	4 4,60%	14 46,67%	7 17,95%	33	0,000001
15-30%	24 26,67%	9 10,34%	7 23,33%	18 46,15%	58	
31% и более	58 64,44%	74 85,06%	9 30,00%	14 35,90%	155	
Всего, абс.	90	87	30	39	246	

Таблица 7. Распределение пациенток по предварительному молекулярно-генетическому подтипу
Table 7. Distribution of patients pre-molecular genetic subtype

Предварительный молекулярно-генетический подтип	Число пациенток в кластере, абс., %					p-value
	1	2	3	4	Всего, абс.	
Трижды негативный	87 96,67%	87 100%	27 90,00%	25 64,10%	226	0,000001
Люминальный В HER2-неу негативный	2 2,22%	0	1 3,33%	13 33,33%	16	
ErbB2-позитивный	1 1,11%	0	2 6,67%	0	3	
Люминальный А	0	0	0	1 2,56%	1	
Всего, абс.	90	87	30	39	246	

и интерквартильным размахом (Q_1-Q_3). Медиана Ki67 составила 47% (3; 100). Было продемонстрировано, что преобладали пациентки с высоким уровнем Ki67 ($\geq 31\%$) — 155 случаев. У пациенток 2 кластера статистически значимо чаще ($p < 0,001$) определялся высокий уровень Ki67 (85,06% случаев), в то время как у пациенток 3 кластера преобладали случаи с низким Ki67 (46,67% случаев) (табл. 6).

При сопоставлении ИГХ-данных и данных, полученных при молекулярно-генетическом анализе оказалось, что большинство представленных случаев соответствовало трижды-негативному подтипу (226 случаев), 16 случаев соответствовало люминальному В HER2/неу-негативному, 3 — ErbB2-позитивному, 1 — люминальному А. Пациентки 4 кластера имели наиболее неоднородную структуру: 33,33% случаев относилось к люминальному В HER2/неу-негативному, 2,56% — к люминальному А (табл. 7).

Обсуждение

ТНPMЖ является распространенной формой РМЖ [4]. До сих пор лекарственная терапия данной формы РМЖ опирается на использование различных схем химиотерапии [16]. В настоящее время появляется большое число работ, которые рассматривают ТНPMЖ с точки зрения молекулярно-генетического строения [12, 14]. Благодаря данным работам, появляются новые опции лечения. P. Narayan et al. продемонстрировали эффективность иммунотерапии — использования атезолизумаба в сочетании с наб-паклитакселом у пациенток с метастатическим тройным негатив-

ным раком молочной железы [17]. Использование PARP-ингибиторов, особенно у пациенток с наличием BRCA 1,2 мутаций [18], m-TOR-ингибиторов [19], PI3K-ингибиторов [20, 21] приводит к достижению успеха в лечении.

Согласно дизайну нашего исследования, из 246 случаев ТНPMЖ было сформировано четыре молекулярно-генетических кластера. Проведен анализ их клинико-морфологических особенностей, а также сравнение результатов ИГХ и молекулярно-генетического исследований.

При анализе клинико-морфологических характеристик опухоли в представленных молекулярно-генетических кластерах статистически значимые различия между кластерами, удалось продемонстрировать по клинической стадии, статусу регионарных лимфатических узлов, гистологическому варианту опухолевого образования, степени злокачественности опухоли, уровню Ki67.

Клиническая стадия и статус регионарных лимфатических узлов высокозначимо ($p < 0,001$) коррелировали с молекулярно-генетическими кластерами, так же как и степень злокачественности опухоли ($p < 0,05$).

Медулярный вариант опухоли чаще встречался у пациенток 2 кластера, атипичные гистологические формы — у пациенток 3 кластера ($p < 0,001$). Медулярный гистологический подтип по данным исследования Lehmann et al., ассоциировался с пациентками IM-подтипа [12], также как и с больными из 2 кластера по данным нашего исследования. Атипичные гистологические формы, в частности метапластический вариант, по

данным Lehmann et al. чаще встречались у пациенток с MSL-подтипом, также как у пациентов 3 кластера.

Уровень Ki67 обладал высокой статистической значимостью в нашем исследовании ($p < 0,001$). У пациенток 2 кластера чаще встречались случаи с высоким уровнем Ki67 (85,06% случаев), в то время как у пациенток 3 кластера преобладали случаи с низким Ki67 (46,67%). Согласно данным литературы BL-1 подтип, предложенный Lehmann et al., характеризовался высокопролиферативным потенциалом, как и предложенный нами 2 кластер [12].

Молекулярно-генетический портрет опухоли были лучше всего описан у пациенток 2 и 3 кластеров, так как именно в них было гиперэкспрессировано большинство из предложенных генов. Во 2 кластере преобладали случаи с гиперэкспрессией генов гормональных рецепторов (ESR, PGR, AR), рецепторов фактора роста (ERBB2, EGFR, FGFR4), факторов транскрипции (GATA, FOXA1, ZNF703, NAT1). При сравнении нашей классификации с классификацией, предложенной Lehmann et al., мы можем увидеть, что 2 кластер более соответствовал BL-2, LAR, M и MSL-подтипам за счет преобладания генов рецепторов ростовых факторов (FGFR4) и генов — регуляторов транскрипции (FOXA 1) [12]. При сравнении с классификацией Burstein et al., оказалось, что 2 кластер имеет больше совпадений с LAR-подтипом, за счет генов гормональных рецепторов (ESR1, PGR, AR) и BLIS-подтипом, за счет генов — регуляторов транскрипции (FOXA1, NAT1) [14].

В 3 кластере преобладали пациентки с гиперэкспрессией группы генов, ответственных за регуляцию пролиферации, митоза, формирование веретена деления и регуляцию клеточного цикла (MKI67, MYBL2, CCNB1, AURKA, BIRC5, MYC, CCND1, CCNE1, CDKN2A, KIF14, PPP2R2A, PTTG1, SFRP1, TMEM45A, TPX2), генов, регулирующих клеточный транспорт (CTSL2, EMSY, PAK1, ANLN), процессы репликации и репарации ДНК (TYMS, EXO1, UBE2T), маркеров дифференцировки опухолевых клеток (KRT5, MIA) и генов, регулирующих иммунные процессы (CD68, PD-L1). При сравнении с классификацией Lehmann et al, было показано, что 3 кластер имел много совпадений с BL-1 подтипом за счет генов (MKI67, AURKA, BIRC5, MYC, EXO-1), MSL подтипом за счет генов (MMP11), LAR подтипом (KRT5) [12]. При сравнении с классификацией, предложенной Burstein et al, 3 кластер имел больше всего совпадений с MES-подтипом за счет генов (CCNB1, AURKA, BIRC5, PTTG1, TPX2, MMP11, ANLN, UBE2T), LAR-подтипом за счет генов (MYC, SFRP1, KRT5, MIA), BLIA-подтипом за счет генов (CDKN2A, KIF14) [14].

Заключение

В результате проведения кластерного анализа методом K-средних, на основании данных 45 генов, на примере 246 случаев трижды негативного рака молочной железы, удалось выделить 4 кластера пациентов со статистически достоверными различиями по клинико-морфологическим признакам. Молекулярно-генетическое профилирование трижды негативного рака молочной железы, на наш взгляд, должно рассматриваться как перспективный метод диагностики данного подтипа рака молочной железы, позволяющий подобрать персонализированное лечение для пациента.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Литература

1. Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2004 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2006. — Т. 17, №3. — С. 45.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J. Clin. — 2021 May. — 71 (3). — P. 209-249. doi: 10.3322/caac.21660
3. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2020. — 252 с.
4. Dent R., Trudeau M., Pritchard K.I., et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence // Clin. Cancer Res. — 2007 Aug 1. — 13 (15 Pt 1). — P. 4429-34. doi: 10.1158/1078-0432
5. Kumar P., Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer // Arch. Gynecol. Obstet. — 2016 Feb. — 293 (2). — P. 247-69. doi: 10.1007/s00404-015-3859-y
6. Bauer K.R., Brown M., Cress R.D., et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry // Cancer. — 2007 May 1. — 109 (9). — P. 1721-8. doi: 10.1002/cncr.22618
7. Li X., Yang J., Peng L., et al. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer // Breast Cancer Res Treat. — 2017 Jan. — 161 (2). — P. 279-287. doi: 10.1007/s10549-016-4059-6

8. van Maaren M.C., de Munck L., Strobbe L.J.A., et al. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study // *Int. J. Cancer*. — 2019 Jan 15. — 144 (2). — P. 263-272. doi: 10.1002/ijc.31914
9. Chaudhary L.N. Early stage triple negative breast cancer: Management and future directions // *Semin Oncol*. — 2020 Aug. — 47 (4). — P. 201-208. doi: 10.1053/j.seminoncol.2020.05.006
10. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R., et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer // *J. Clin. Oncol*. — 2008 Mar 10. — 26 (8). — P. 1275-81. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4147
11. Sporikova Z., Koudelakova V., Trojanec R., Hajduch M. Genetic Markers in Triple-Negative Breast Cancer // *Clin. Breast Cancer*. — 2018 Oct. — 18 (5). — P. e841-e850. doi: 10.1016/j.clbc.2018.07.023
12. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X., et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies // *J. Clin. Invest*. — 2011 Jul. — 121 (7). — P. 2750-67. doi: 10.1172/JCI45014
13. Yin L., Duan J.J., Bian X.W., Yu S.C. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress // *Breast Cancer Res*. — 2020 Jun 9. — 22 (1). — P. 61. doi: 10.1186/s13058-020-01296-5
14. Burstein M.D., Tsimelzon A., Poage G.M., et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer // *Clin. Cancer Res*. — 2015 Apr 1. — 21 (7). — P. 1688-98. doi: 10.1158/1078-0432
15. Liu Y.R., Jiang Y.Z., Xu X.E., et al. Comprehensive transcriptome analysis identifies novel molecular subtypes and subtype-specific RNAs of triple-negative breast cancer // *Breast Cancer Res*. — 2016 Mar 15. — 18 (1). — P. 33. doi: 10.1186/s13058-016-0690-8
16. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей / В.М. Моисеенко, О.А. Гладков, М.Б. Стенина, и др. // Злокачественные опухоли. Международный ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал по онкологии. — 2021. — Т. 11, №3, спецвыпуск 2. — С. 119-154.
17. Narayan P., Wahby S., Gao J.J., et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab Plus Paclitaxel Protein-bound for the Treatment of Patients with Advanced or Metastatic TNBC Whose Tumors Express PD-L1 // *Clin. Cancer Res*. — 2020 May 15. — 26 (10). — P. 2284-2289. doi: 10.1158/1078-0432
18. Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings // *Mol Oncol*. — 2011 Aug. — 5 (4). — P. 387-93. doi: 10.1016/j.molonc.2011.07.001
19. Zaytseva Y.Y., Valentino J.D., Gulhati P., Evers B.M. mTOR inhibitors in cancer therapy // *Cancer Lett*. — 2012 Jun 1. — 319 (1). — P. 1-7. doi: 10.1016/j.canlet.2012.01.005
20. Fruman D.A., Rommel C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities // *Nat. Rev. Drug Discov*. — 2014 Feb. — 13 (2). — P. 140-56. doi: 10.1038/nrd4204
21. Arcaro A., Guerreiro A.S. The phosphoinositide 3-kinase pathway in human cancer: genetic alterations and therapeutic implications // *Curr Genomics*. — 2007 Aug. — 8 (5). — P. 271-306. doi: 10.2174/138920207782446160

© С.В. Зинченко, Н.Ф. Муратов, Н.А. Шаназаров, А.В. Авдеев, 2022
УДК 616.316.5-006:616.833.17-089-06

МЕТОДОЛОГИЯ ЛИТЕРАТУРНОГО ПОИСКА НА ПРИМЕРЕ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ОКОЛОУШНЫХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ЛИЦЕВОГО НЕРВА ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ

С.В. Зинченко¹, Н.Ф. Муратов¹, Н.А. Шаназаров², А.В. Авдеев²

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

²РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, г. Нур-Султан, Казахстан

METHODOLOGY OF LITERARY SEARCH ON THE EXAMPLE OF PATIENTS WITH TUMORS OF THE PAROTID SALIVARY GLANDS WITH FACIAL NERVE DAMAGE AFTER RADICAL SURGERY

S.V. Zinchenko¹, N.F. Muratov¹, N.A. Shanazarov², A.V. Avdeev²

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

²The Medical Centre Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Kazakhstan

Зинченко Сергей Викторович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургии, акушерства и гинекологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74, e-mail: zinchenkos.v@mail.ru

Zinchenko Sergey V. — Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology of Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Volga Region) Federal University

74 Karl Marks Str., Kazan, 420012, Russian Federation, e-mail: zinchenkos.v@mail.ru

Реферат. Вопрос системного полноценного литературного поиска при изучении узких вопросов онкологии представляет на сегодняшний день не малый интерес. Сбор полной современной информации по поставленному вопросу, в данном случае вопросу радикального лечения первичных опухолей больших околоушных слюнных желез, весьма актуален, эффективно отражая способность исследователя к анализу полученных данных [1].

Целью данного исследования явилась необходимость систематизации методологии литературного поиска на примере изучения вопроса осложнений после радикальных операций при новообразованиях околоушных слюнных желез. В статье изучаются мнения специалистов с наибольшим количеством цитирований по данному вопросу.

Материал и методы. Поиск литературы производился в базах данных Scopus, Web of Science. В частности, мы рассматриваем существующий объем литературы, связанной тематически с повреждениями лицевого нерва после радикальных вмешательств, определяя наиболее активных ученых, журналы и соответствующие публикации.

Выводы. В статье проанализирован весь существующий объем литературы по декларируемому вопросу. Общее количество статей в категории «общие» составляет 2254 документа, и, анализируя хронологическое развитие публикаций, мы можем сделать вывод, что эта тема получила широкое распространение только в 1980-х годах. Количество публикаций, посвященных данной теме, на сегодняшний день составляет 51. Существенный прогресс в количестве публикаций наблюдается после 2010-х годов.

Ключевые слова: методология литературного поиска, паралич лицевого нерва, опухоли околоушной слюнной железы.

Abstract. The issue of a systematic full-fledged literary search in the study of narrow issues of oncology is of no small interest today. The collection of complete up-to-date information on the issue raised, in this case, the issue of radical treatment of primary tumors of the large parotid salivary glands, is very relevant, objectively reflecting the researcher's ability to analyze the data obtained [1].

The purpose of this study was the need to systematize the methodology of literary search by the example of studying the issue of complications after radical surgery for neoplasms of the parotid salivary glands. The article examines the opinions of experts with the largest number of citations on this issue.

Material and methods. The literature was searched in the databases Scopus, Web of Science. In particular, we consider the existing volume of literature related to facial nerve injuries after radical interventions, identifying the most active scientists, journals and relevant publications.

Conclusions. The article analyzes the existing volume of literature in this field. The total number of articles in the «general» category is 2254 documents, and analyzing the chronological development of publications, we can conclude that this topic became widespread only in the 1980s. The number of publications devoted to this topic today is 51. Significant progress has been observed only after the 2010-s.

Key words: methodology of literary search, facial nerve paralysis, tumors of the parotid salivary gland.

Введение

В 2020 году в связи с распространением новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 деятельность онкологической службы во всем мире столкнулась с серьезными испытаниями. По данным ВОЗ в 43% стран оказание медицинской помощи по лечению онкологических заболеваний было частично или полностью нарушено. В этой связи возможности удаленного поиска исчерпывающей информации, посвященной узким вопросам онкологии, представляет для исследователя большой интерес. Используя лишь удаленные источники и базы данных, мы постарались получить полную и достоверную информацию на сегодняшний день в отношении опухолей больших слюнных желез и пареза лицевого нерва (ЛН), возникающего после радикальных операции на них.

В 2020 году в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 556 036 случаев злокачественных новообразований (в том числе 256 069 и 299 967 у пациентов мужского и женского пола соответственно). По сравнению с 2019 годом число впервые выявленных злокачественных новообразований снизилось на 14,2% [2].

«Грубый» показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями на 100 тыс. населения России составил 378,9 случаев (для расчета всех показателей использовались данные Росстата о среднегодовой численности населения административных территорий России за 2020 г.), что на 13,2% ниже уровня 2019 года и на 3,9% выше уровня 2010 года [2].

Опухоли слюнных желез являются относительно редкими заболеваниями и составляют всего 2-3% случаев рака головы [3]. Слюнные железы

подразделяются на большие слюнные железы (околоушные, поднижнечелюстные и подъязычные) и малые слюнные железы, рассеянные в слизистой оболочке верхней части аэродигестивного тракта.

Новообразования слюнных желез составляют 1-5% среди всех злокачественных опухолей и 3% среди опухолей головы и шеи. Пик заболеваемости приходится на возраст 15-39 лет [4]. Основную группу новообразований слюнных желез составляют опухоли эпителиального происхождения (95%), причем в 80-90% случаев они развиваются в больших, в 10% — в малых слюнных железах. Значительную роль в прогнозе имеет степень злокачественности опухоли [5].

Большинство образований околоушных слюнных желез (ОСЖ) — это доброкачественные плеоморфные аденомы, которые редко рецидивируют после адекватного удаления. Почти 80-90% опухолей околоушных слюнных желез возникают в поверхностной порции железы. По словам Noronha F.P. и др. (2016) оптимальное лечение доброкачественных опухолей ОСЖ, из которых наиболее распространены плеоморфные аденомы, это парциальная паротидэктомия с сохранением функциональности лицевого нерва [6]. Временный паралич лицевого нерва (ЛН) при хирургическом вмешательстве на ОСЖ варьирует от 15 до 66% (Siddiqui A.H. и др. авт., 2020) [7]. Большинство новообразований ОСЖ удаляются до установления окончательного гистологического диагноза, что приводит к повреждению лицевого нерва во время паротидэктомии, выполненной по поводу злокачественной опухоли, установленной интраоперационно (Venkatesh, S., и др. авт., 2019) [8]. По данным ис-

следований (Nahlieli O., 2017) послеоперационные осложнения после паротидэктомии хорошо изучены, и включают: синдром Фрея, полное или частичное повреждение лицевого нерва, грубые рубцы на лице, онемение больших ушных раковин, гематомы и т.д. В целом частота послеоперационных осложнений после современных малоинвазивных хирургических вмешательств значительно ниже по сравнению с традиционными хирургическими вмешательствами [9].

Очень многие ученые проводят исследования, посвященные проблемам повреждений лицевого нерва после радикальных операций, особенно с точки зрения пластической хирургии. Для решения этого вопроса мы провели обзор литературы, задав вопрос о том, каково современное состояние научных исследований в области хирургической коррекции последствий повреждения лицевого нерва после радикальных операций у пациентов с новообразованиями ОСЖ.

Материал и методы

Чтобы ответить на вышеуказанный исследовательский вопрос, мы провели обзор литературы с тремя уровнями анализа. Для начала мы просмотрели базу данных: Google Scholar, SCOPUS и Web of Science. Google Scholar удобен тем, что он находится в свободном доступе для всех, кто имеет доступ в Интернет (доступ Harzing and Wal, 2007). J. Li et al. (2010) заявили, что основными

недостатками Google Scholar является полное отсутствие инструментов анализа цитирования, которые широко доступны в других базах данных; информация об авторе не предоставляется, и поисковики не могут сохранять результаты поиска или экспортировать ссылки [10]. P. Jasco (2005) сравнил Web of Science, Scopus и Google Scholar по различным функциям и обнаружил, что Google Scholar продемонстрировал недостаточную компетентность и понимание основных вопросов индексации цитирования [11]. Анализ цитирования в Scopus был быстрее и включал больше статей, чем анализ цитирования в Web of Science. Ученые пришли к выводу, что база данных Scopus также оценивается наиболее высоко из этих трех баз цитирования. Ежедневно обновляемый Scopus охватывает 60 миллионов записей, включая аннотации более чем 21 500 рецензируемых изданий от более чем 5000 издателей, в том числе 4200 журналов открытого доступа, 360 отраслевых изданий, 113 000 книг и 530 книжных серий. Проанализировав преимущества и недостатки всех вышеперечисленных баз данных, мы выбрали для исследования Scopus. Мы собрали данные из базы данных Scopus в декабре 2021 года. Во-первых, мы нашли 2254 документа путем поиска «паралич лицевого нерва» в поле «Название статьи, краткое описание, ключевые слова», затем продолжили поиск с ключевыми словами: «опухоли околоуш-

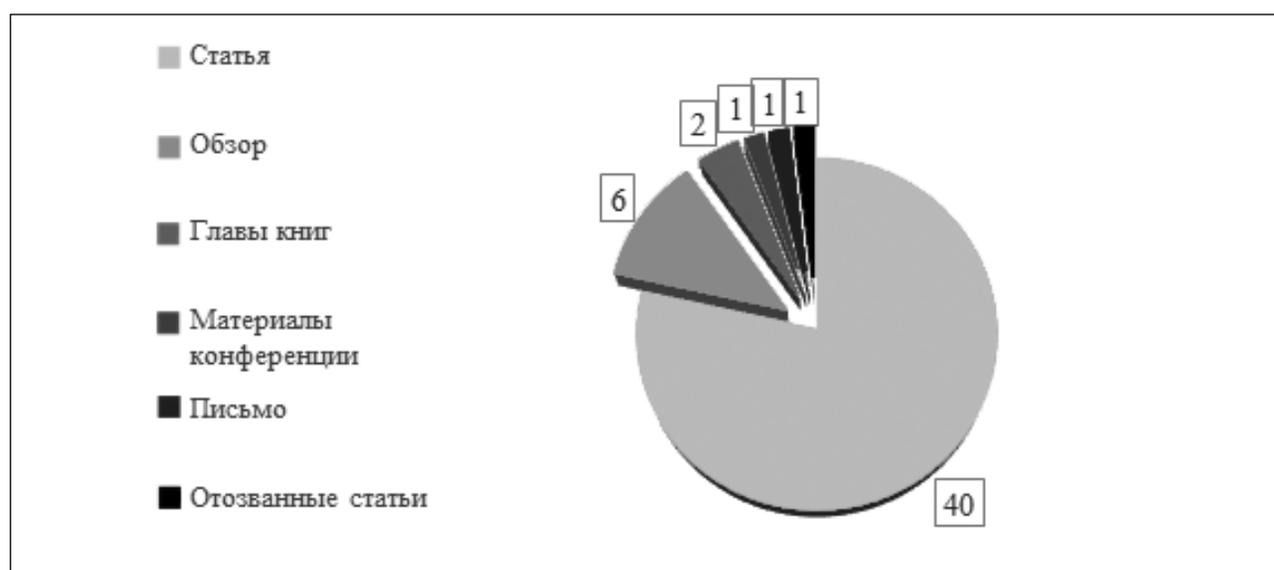


Рис. 1. Типы публикаций
Fig. 1. Types of publications

ной слюнной железы» в этих результатах. После этого в нашем наборе данных было 51 публикация, которые были помечены как категория «общие». Извлеченные типы публикаций включают журналы, материалы конференций, книги и другие (рис. 1).

Второй уровень нашего анализа сужает и углубляет анализ до конкретных предметов: «Медицина» и «Социальные исследования». В результате было найдено 46 документов. Публикации анализировались с использованием библиографической информации об авторах, годах публикации, охвате контента, странах, названиях журналов и частоте цитирования.

Результаты и их обсуждение

Первый уровень нашего анализа фокусируется на совокупном количестве публикаций. На рисунке 2 показано хронологическое развитие публикаций с использованием ключевых слов. Из него следует, что первая статья, касающаяся повреждения лицевого нерва после радикального лечения околоушных слюнных желез, была опубликована в 1983 году. В данной статье описано 100 случаев, перенесших тотальную паротидэктомию, 72 из них были первичными пациентами, у которых опухоль была представлена плеоморфной аденомой. У 28 пациентов плеоморфная аденома рецидивировала после лечения (с облучением или без него) локально

или в другом месте. После наблюдения в течение 1-15 лет не было рецидивов в первой группе, но было 5 рецидивов среди вторичных случаев. Перманентного повреждения лицевого нерва не наблюдалось в основной группе, но у 11 пациентов, перенесших вторичные вмешательства, имелся парез мышц лица различной степени выраженности. Злокачественная трансформация опухоли встречалась у 4 пациентов второй группы [12].

С этого момента и до 1998 года было мало публикаций (менее 3 в год), посвященных этой тематике. В период с 1998 по 2016 гг. цифры показывают рост в «общем» (с 3 до 5 в год). Количество публикаций в «общем» превысило 3 только в 1998 году, за которым последовал заметный прогресс. Например, за 2010 год было опубликовано 4 статьи, за 2016 год — 5, что составило максимальное количество публикации в год за весь период (рис. 2).

Затем мы определили наиболее цитируемые статьи с общим количеством цитирований не менее 20. Наиболее цитируемая статья Mandel S.J., Mandel L. (2003) [13] опубликована в журнале Thyroid. В данной статье описан метод применения радиоактивного йода, который играет эффективную роль в лечении дифференцированного папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы. Одновременно этот радиоизотоп воздействует и на слюнные желе-

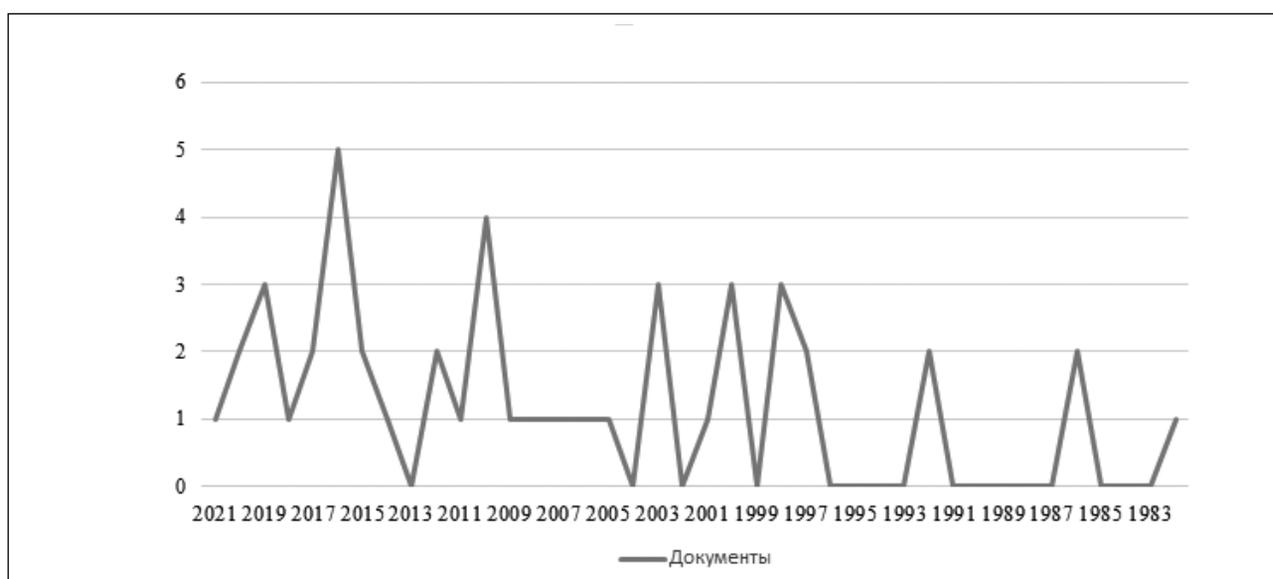


Рис. 2. Хронологическая динамика количества публикаций по изучаемой тематике
Fig. 2. Chronological dynamics of the number of publications on the subject under study

зы, где он концентрируется и выделяется в слюну. Самая ранняя статья появилась в 1983 году Stevens K.L., Hobsley M. в British Journal of Surgery [14]. Восемь статей из этих 51 статьи имеют более 50 общих цитирований. Проанализировав аннотации к 8 статьям, мы обнаружили, что только

статья Klintworth N., и др. (2010) специально посвящена экстракапсулярной резекции доброкачественной опухоли ОСЖ с низким уровнем послеоперационных осложнений, а именно повреждений лицевого нерва [15]. Эта статья была опубликована в журнале «Laryngoscope». Кроме

Таблица 1. Статьи с наибольшим количеством цитирований
Table 1. Articles with the largest number of citations

№	Цитируемость	Цитируемость в год	Год публикации	Автор (ы)	Название статьи	Источник
1	2		3	4	5	6
	258	8	2003	Mandel S.J., Mandel L.	Radioactive iodine and the salivary glands	Thyroid 13 (3), с. 265-271 [13]
	84	28	2010	Klintworth N., Zenk J., Koch M., Iro H.	Postoperative complications after extracapsular dissection of benign parotid lesions with particular reference to facial nerve function	Laryngoscope 120 (3), с. 484-490
	72	4	2005	Zbären P., Tschumi I., Nuyens M., Stauffer E.	Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland	American Journal of Surgery 189 (2), с. 203-207 [16]
	66	7	1982	Stevens K.L., Hobsley M.	The treatment of pleomorphic adenomas by formal parotidectomy	British Journal of Surgery 69 (1), с. 1-3 [14]
	65	0	1986	Therault C., Fitzpatrick P.J.	Malignant parotid tumors. Prognostic factors and optimum treatment	American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials 9 (6), с. 510-516 [17]
	62	0	1997	Ichimura K., Nibu K.-I., Tanaka T.	Nerve paralysis after surgery in the submandibular triangle: Review of University of Tokyo Hospital experience	Head and Neck 19 (1), с. 48-53 [18]
	58	2	2007	Epstein J.B., Elad S., Eliav E., Jurevic R., Benoliel R.	Orofacial pain in cancer: Part II-clinical perspectives and management	Journal of Dental Research 86 (6), с. 506-518 [19]
	51	0	1992	Buchholz T.A., Laramore G.E., Griffin B.R., Koh W.-J., Griffin T.W.	The role of fast neutron radiation therapy in the management of advanced salivary gland malignant Neoplasms	Cancer 69 (11), с. 2779-2788 [20]

того, мы рассчитали годовые цитаты для каждой статьи, что показало у некоторых публикаций с высоким общим числом цитирований низкие годовые показатели цитирований (табл. 1).

Далее мы попытались определить страны с наибольшим количеством статей, связанных с темой исследования. Похоже, что подавляющее большинство публикаций в категории «общие» происходит из США, Объединенного Королевства и Германии (рис. 3). На рисунке 3 показаны страны, прилагающие усилия для изучения вопросов хирургической коррекции после радикальных методов лечения новообразований ОСЖ.

На третьем уровне анализа мы отобрали 4 журнала с 2 или более статьями, связанными с восстановлением лицевого нерва после радикальных методов лечения новообразований околоушных слюнных желез (табл. 2). Вместе эти журналы опубликовали 7 статей, что эквивалентно 5,9% всех «общих» статей. Очевидно, что в журнале «British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery» рассматривались различные методы восстановления лицевого нерва после хирургических вмешательств. В журнале «British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery» в 2021 году опубликована статья, посвященная возможностям и преимуществам эндоскопической паротидэкто-

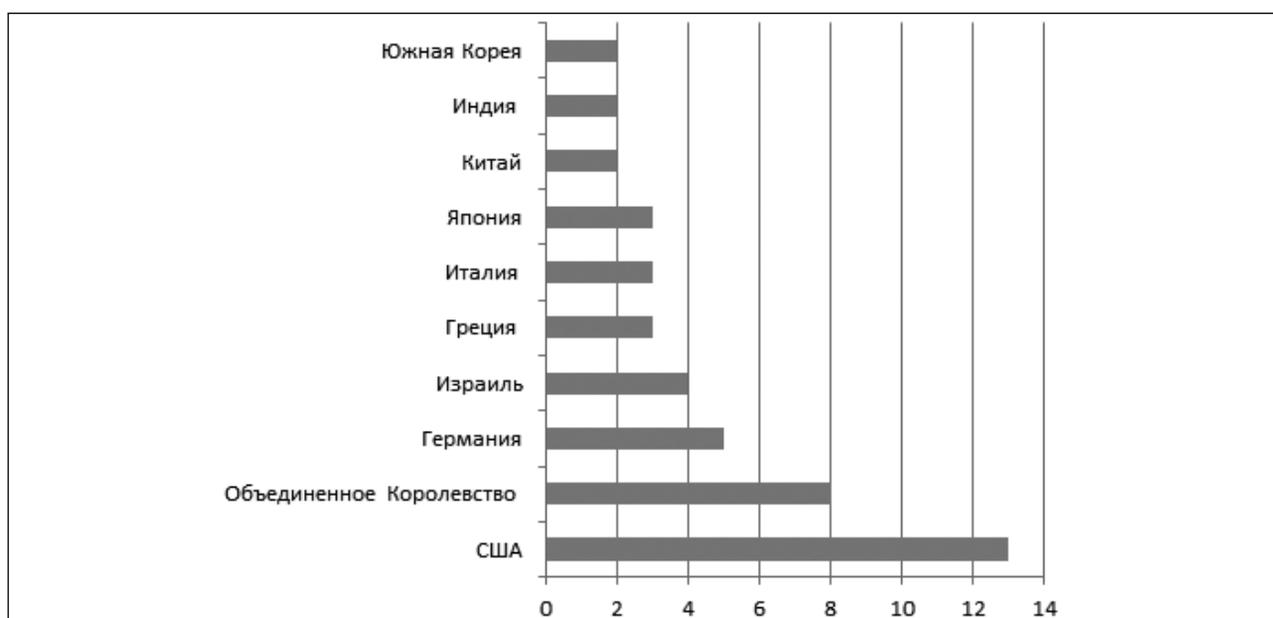


Рис. 3. Страны с наибольшим количеством статей по тематике
Fig. 3. Countries with the largest number of articles on the subject

Таблица 2. Статьи, посвященные восстановлению лицевого нерва после радикального лечения новообразований околоушных слюнных желез

Table 2. Articles devoted to the restoration of the facial nerve after radical treatment of neoplasms of the parotid salivary glands

№	Название источника	Количество статей	Соотношение в (%)
1.	British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	3	5,9%
2.	American Journal of Clinical Oncology Cancer Clinical Trials	2	3,9%
3.	Head and Neck	2	3,9%
4.	Acta Otorhinolaryngologica Italica	1	1,96%
5.	Advances In Oto Rhino Laryngology	1	1,96%
6.	и др.	1	1,96%

мии, где проведен систематический обзор и мета-анализ. В заключительной части описано преимущество эндоскопической резекции опухоли околоушной слюнной железы, которая приводит к хорошему косметическому эффекту и меньшему количеству послеоперационных осложнений. Следовательно, он перспективен для хирургического лечения околоушных опухолей [21]. В остальных журналах опубликовано по 1 статье за весь период (1982-2021 гг.).

При детальном изучении результатов литературного обзора, выяснилось, что из 51 статьи полное описание методов лечения и профилактики повреждения лицевого нерва описано в 47 научных статьях. В этих 47 научных статьях, преобладают ретроспективные исследования (8), 3 исследования серии случаев, 5 описание случаев, 1 проспективное рандомизированное клиническое исследование, остальные научные исследования описательного характера. Ретроспективные исследования берут начало с 1958 по 2019 гг. В каждом исследовании количество пациентов варьировало. В 17 исследованиях проводилась полная или частичная паротидэктомия. Паротидэктомия, по словам авторов, являлась золотым стандартом хирургического лечения доброкачественных и злокачественных новообразований околоушных слюнных желез [15]. Однако в 1 исследовании описано применение экстракапсулярной резекции, как альтернативного метода лечения. Метод экстракапсулярной резекции снижает риск развития синдрома Фрея и повреждения лицевых нервов. При тщательном выполнении частота рецидивов опухоли, особенно плеоморфных аденом, сопоставима с результатами после тотальной паротидэктомии [16]. В 2 исследованиях применялась лазерная хирургия. В научной статье о лазерной хирургии описана методика прецизионной диссекции, сами объемы вмешательств (резекция, паротидэктомия) не отличались [17].

В исследованиях также описаны побочные эффекты, послеоперационные осложнения, рецидивы и т.п. Поскольку исследования сильно отличались друг от друга, мы не могли объединить результаты в один анализ по исходам вмешательств. Некоторые исследователи оценивали послеоперационные осложнения по качеству жизни.

Определенность доказательств. Различные виды вмешательств в представленных статьях определялись в зависимости от типа опухоли, рецидивирования и/или прогрессивирования заболевания и, поэтому уровень доказательности в предпочтительном выборе того или иного объема операции очень низкий. Неясно, какой вид вмешательства наиболее оптимальный для конкретного случая, но в каждом исследовании рекомендуют использовать различные методы уточняющей диагностики (компьютерная, магнитно-резонансная томография, ультразвук и т.д.) для индивидуального подбора объема оперативного пособия.

Выводы

В статье проанализирован существующий объем литературы в этой области. Общее количество статей в категории «общие» составляет 2254 документов, и, анализируя хронологическое развитие публикаций, мы можем сделать вывод, что эта тема получила широкое распространение только в 1980-х годах. Однако количество публикаций, посвященных данной теме, по-прежнему невелико и составляет всего 47.

Следует отметить, что большинство авторитетных статей были опубликованы в таких странах, как США, Великобритания, Германия и Израиль [22]. Такие журналы, как «British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery», «American Journal of Clinical Oncology Cancer Clinical Trials», «Head and Neck» могут быть полезны ученым, изучающим опухоли головы и шеи [23]. Наше исследование выявило соответствующие журналы и выдающихся ученых в более широкой области различных методов лечения доброкачественных и злокачественных новообразований околоушных слюнных желез. Однако исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, мы сузили область поиска до Google Scholar, SCOPUS — это сеть знаний. Затем мы искали «паралич лицевого нерва» и «опухоль околоушной слюнной железы» в качестве ключевых слов. Другими словами, мы понимаем, что определенное количество работ может быть исключено из анализа. Наконец, мы предоставили только описательную статистику. Ограничения определяют возможности для дальнейших исследований в этой области.

Дата поиска. Настоящий обзор включает доказательства, опубликованные по состоянию на декабрь 2021 г.

Литература

1. Беридзе Бека. Доброкачественные опухоли околоушных и поднижнечелюстных слюнных желез (клиника, диагностика, лечение, профилактика осложнений): автореф. дис. ... канд. мед. н. (14.01.22 – стоматология). – заслуженный деятель науки и техники Украины, докт. мед. н., профессор. -Тимофеев Алексей Александрович. — Киев, 2017. — 264 с.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — илл. — 239 с.
3. Введение в опухоль околоушной железы и слюнных желез. — Онкологическая хирургия <https://www.giuseppespinelli.it/ru>
4. Каприн А.Д., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2017. — 27 с.
5. Клинические рекомендации. — Злокачественные опухоли слюнных желез. МКБ 10: C07. — 2020. — 36 с.
6. Correia M., Noronha F.P., Audi P. Superficial parotidectomy an excellent procedure in the management of benign parotid tumors - outcome of various complications and tumor recurrence // *Med. J. DY Patil Univ.* — 2016. — 9. — P. 600-4.
7. Siddiqui A.H., Shakil S., Danish-ur-Rahim, Shaikh I.A. Post parotidectomy facial nerve palsy: A retrospective analysis // *Pak J. Med Sci.* — 2020. — 36 (2). — P. 126-130. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.36.2.1706>
8. Venkatesh S., Srinivas T., Hariprasad S. Parotid gland tumors: 2-year prospective clinicopathological study // *Annals of Maxillofacial Surgery.* — 2019. — 9 (1). — P. 103-109.
9. Nahlieli O. Complications of traditional and modern therapeutic salivary approaches [Article@Complicanze degli approcci terapeutici tradizionali e moderni alle ghiandole salivari] // *Acta Otorhinolaryngologica Italica.* — 2017. — 37 (2). — P. 142-147.
10. Хасо П. «Google Scholar Metrics for Publications: Программное обеспечение и особенности контента новой библиометрической службы открытого доступа» // *Online Information Review.* — 2012. — Vol. 36, №4. — P. 604-619. <https://doi.org/10.1108/14684521211254121>
11. Jacso P. Google Scholar: плюсы и минусы // *Online Inform Rev.* — 2005. — 29 (2). — P. 208-14.
12. Линдси Стивенс К., Хобсли М. Лечение плеоморфных аденом формальной паротидэктомией // *Британский журнал хирургии.* — январь 1982. — Т. 69, вып. 1. — С. 1-3. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800690102>
13. Susan J. Mandel and Louis Mandel // *Thyroid.* — Mar 2003. — P. 265-271. <http://doi.org/10.1089/105072503321582060> Published in Volume: 13 Issue 3: July 9, 2004.
14. Линдси Стивенс К., Хобсли М. Лечение плеоморфных аденом формальной паротидэктомией // *Британский журнал хирургии.* — январь 1982. — Т. 69, вып. 1. — С. 1-3. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800690102>
15. Klintworth N., Zenk J., Koch M. and Iro H. Postoperative complications after extracapsular dissection of benign parotid lesions with particular reference to facial nerve function // *The Laryngoscope.* — 2010. — 120. — P. 484-490. <https://doi.org/10.1002/lary.20801>
16. Zbären P., Tschumi I., Nuyens M., Stauffer E. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland // *American Journal of Surgery.* — 2005. — 189 (2). — С. 203-207.
17. Терио, CMSC, MD; Фитцпатрик, PJMB, BS, FRCPC, FRCR Факторы прогноза злокачественных опухолей околоушной железы и оптимальное лечение // *Американский журнал клинической онкологии.* — декабрь 1986. — Т. 9, вып. 6. — С. 510-516.
18. Ichimura K., Nibu K.-I., Tanaka T. Nerve paralysis after surgery in the submandibular triangle: Review of University of Tokyo Hospital experience // *Head and Neck.* — 1997. — 19 (1). — P. 48-53.
19. Epstein J.B., Elad S., Eliav E., et al. Orofacial pain in cancer: Part II-clinical perspectives and management // *Journal of Dental Research.* — 2007. — 86 (6). — P. 506-518. DOI: 10.1177/154405910708600605
20. Buchholz T.A., Laramore G.E., Griffin B.R., et al. The role of fast neutron radiation therapy in the management of advanced salivary gland malignant Neoplasms // *Cancer.* — 1992. — 69 (11). — P. 2779-2788. DOI:10.1002/1097-0142(19920601)69
21. Zou H.-W., Gao J., Liu J.x., et al. Feasibility and advantages of endoscope-assisted parotidectomy: a systematic review and meta-analysis // *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* — April 09, 2021. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.08.049>
22. <https://www.scopus.com/term/analyzer.uri?sid=62e5da5182a548ba0875b743914aeb8e&origin=resultslist&src=s&s=TITLE-ABS-KEY%28Facial+nerve+damage%29&sort=cp-f&sdt=sisr&sot=b&sl=34&count=5-1&analyzeResults=Analyze+results&ref=%28cancer+of+the+parotid+salivary+gland%29&txGid=7d998c2fba9ccb41c36a7aedab514e98> — 10.12.2021
23. <https://www.scopus.com/term/analyzer.uri?sid=62e5da5182a548ba0875b743914aeb8e&origin=resultslist&src=s&s=TITLE-ABS-KEY%28Facial+nerve+damage%29&sort=cp-f&sdt=sisr&sot=b&sl=34&count=5-1&analyzeResults=Analyze+results&ref=%28cancer+of+the+parotid+salivary+gland%29&txGid=0d44aef3ac9649b9acb495bf849a6fbf> — 10.12.2021

© Л.Х. Мухаматгалева, Д.В. Пасынков, А.Ю. Зуев, О.А. Павликова, И.В. Ключкин, А.Л. Федоров, 2022
УДК 618.19-006.39-036

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ АДЕНОМИОЭПИТЕЛИОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Л.Х. Мухаматгалева^{1,2}, Д.В. Пасынков^{1,2}, А.Ю. Зуев³, О.А. Павликова^{1,2}, И.В. Ключкин⁴,
А.Л. Федоров²

¹ГБУ Республики Марий Эл «Республиканский онкологический диспансер», г. Йошкар-Ола

²ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», г. Йошкар-Ола

³ГБУ Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница», г. Йошкар-Ола

⁴ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань

MALIGNANT ADENOMYOEPITHELIOMA OF THE BREAST: A CASE REPORT AND THE REVIEW OF THE LITERATURE

L.Kh. Mukhamatgaleeva^{1,2}, D.V. Pasyнков^{1,2}, A.Yu. Zuev³, O.A. Pavlikova^{1,2}, I.V. Klyushkin⁴,
A.L. Fedorov²

¹Oncology Dispensary of Mari El Republic, Yoshkar-Ola

²Mari State University, Yoshkar-Ola

³Clinical Hospital of Mari El Republic, Yoshkar-Ola

⁴Kazan State Medical University, Kazan

Мухаматгалева Луиза Хамбалевна — кандидат медицинских наук, врач-онколог онкохирургического отделения №1 ГБУ Республики Марий Эл «Республиканский онкологический диспансер» 424037, г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, д. 22, тел. +7-902-745-20-15, e-mail: luizamed@yandex.ru, SPIN-код: 5659-7838, ORCID ID: 0000-0003-1933-0184

Mukhamatgaleeva Luiza Kh. — Cand. of Sci. (Med.), oncologist of oncosurgical department №1 of the Oncology Dispensary of Mari El Republic 22 Osipenko Str., Yoshkar-Ola, 424037, Russian Federation, e-mail: luizamed@yandex.ru, SPIN-code: 5659-7838, ORCID ID: 0000-0003-1933-0184

Реферат

Цель исследования — привести описание клинического случая злокачественной аденомиоэпителиомы молочной железы (МЖ) и данных соответствующей литературы, а также попытаться выявить специфичные маммографические и ультразвуковые проявления данной опухоли.

Материал и методы. Представлено описание клинического наблюдения за пациенткой с опухолью МЖ, гистологический фенотип которой трансформировался из доброкачественной фиброаденомы в пограничную филоидную опухоль, а затем — в злокачественную аденомиоэпителиому.

Результаты. На заключительном диагностическом этапе злокачественная аденомиоэпителиома имела вид множественных узлов, характеризовавшихся при маммографии и ультразвуковом исследовании (УЗИ) солидным строением, овальной формой и четкими контурами. Дифференциальный диагноз подозрительных необычных образований, выявленных при маммографии, которые являются солидными и имеют овальную или округлую форму при УЗИ, должен включать высокодифференцированные формы инвазивного протокового рака, муцинозный, медуллярный, светлоклеточный раки, инвазивный протоковый рак с некрозом или кровотечением, аденосквамозную карциному низкой степени злокачественности, метапластический рак, злокачественную миоэпителиому и папиллярный рак, а также редко встречающиеся доброкачественные образования, в частности, филоидные опухоли, тубулярную аденому, жировой некроз, внутрипротоковую папиллому, аденому соска, метапластические опухоли, связанные с папилломой, аденому протока, склерозирующий аденоз, сложное склерозирующее поражение и гемангиому.

Выводы. Специфичных признаков, позволяющих идентифицировать данную патологию при лучевых исследованиях, не определено, что требует включать в спектр дифференциальной диагностики солидных образований, имеющих овальную или округлую форму при маммографии и/или УЗИ, доброкачественную и злокачественную аденомиоэпителиому.

Ключевые слова: аденомиоэпителиома, молочная железа, клинический пример, клинико-лучевая характеристика, обзор литературы.

Abstract

Aim — to describe the case of malignant adenomyoepithelioma of the breast and to review the corresponding literature, as well as to identify the specific mammographic and ultrasound signs of this malignancy.

Material and methods. We report the case of breast tumor with histologic phenotype transformed from benign fibroadenoma to the borderline phylloid tumor and finally to the malignant adenomyoepithelioma.

Results. At final examination the malignant adenomyoepithelioma showed the multi-nodular structure. Each node represented at mammography and ultrasound (US) the solid internal structure, oval shape and smooth contour. In case of suspicious non-calcified lesion found at mammography that has the solid internal structure and round or oval shape at US it is necessary to consider the following conditions during the differential diagnosis: low-grade invasive ductal carcinoma, mucinous, medullary, clear-cells carcinomas, invasive ductal carcinoma with necrosis or hemorrhage, low-grade adenosquamous carcinoma, metaplastic carcinoma, malignant adenomyoepithelioma and papillary carcinoma, as well as the following rare benign tumors: phylloid tumor, tubular adenoma, fat necrosis, intraductal papilloma, adenoma of the nipple, papilloma-related metaplastic tumors, ductal adenoma, sclerosing adenosis, complex sclerosing lesion, and hemangioma.

Conclusion. We found no specific imaging signs that allowed to identify the adenomyoepithelioma. This makes necessary to consider both benign and malignant adenomyoepithelioma during the differential diagnosis of round or oval shape solid lesion detected in mammography and/or ultrasound.

Key words: adenomyoepithelioma, breast, case report, clinical and imaging characteristics, review of the literature.

Введение

Аденомиоэпителиома представляет собой редкую опухоль, характеризующуюся двухкомпонентной клеточной структурой и состоящую из протокового эпителия и миоэпителиальных клеток. Впервые она была описана Н. Hamperl в 1970 году и классифицирована F.A. Tavassoli в 1991 году [1-3]. Злокачественной трансформации могут подвергаться как эпителиальный, так и миоэпителиальный компоненты (как по отдельности, так и одновременно) [4]. Однако злокачественные варианты данной опухоли отмечаются чрезвычайно редко. За рубежом опубликовано около 30 работ с описанием 64 случаев злокачественной аденомиоэпителиомы молочной железы (МЖ) [2]. В 2012 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разделила все формы аденомиоэпителиом на доброкачественные (плеоморфные аденома и аденомиоэпителиома) и злокачественные (злокачественная аденомиоэпителиома и аденоидно-кистозная карцинома) [5, 6].

К морфологическим критериям злокачественной трансформации относятся ядерная атипия, высокая митотическая активность, некрозы и инфилтративный тип роста, но при этом нет установленных критериев, позволяющих уверенно дифференцировать доброкачественные и злокачественные аденомиоэпителиомы, что затрудняет предоперационную верификацию диагноза [7].

Клиническая картина аденомиоэпителиомы характеризуется вялым течением, однако при злокачественной трансформации весьма вы-

сок риск местного рецидива при узкой или позитивной резекционной линии [4]. Способность данной опухоли к метастазированию подробно не изучена. Как представляется, основным путем метастазирования является гематогенный; отдаленные метастазы обычно встречаются при опухолях размером более 2 см. Наиболее частая локализация метастазов — легкие, головной мозг, щитовидная железа, кости, печень, кожа, грудная стенка [8]. Напротив, метастазы в подмышечные лимфатические узлы встречаются крайне редко. Кроме того, биологическое поведение первичных и рецидивных опухолей различается [9].

Ниже приводится описание случая рецидивирующего течения опухоли, гистологический фенотип которой трансформировался из доброкачественной фибroadеномы в пограничную филоидную опухоль, а затем — в злокачественную аденомиоэпителиому.

Данные истории болезни

Описываемая пациентка впервые обнаружила опухоль небольших размеров в правой МЖ возрасте 15 лет, за медицинской помощью не обращалась. В 2016 году (в возрасте 30 лет) отметила быстрый рост опухоли, в связи с чем пациентка обратилась к онкологу-маммологу.

Данные клинического, лабораторного и лучевого обследования

19.03.2016 г. было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) МЖ, при котором в околососковой зоне правой МЖ (на 12-13 часах) было

выявлено гипоехогенное образование овоидной формы, с ровным контуром, 14x16 мм, к которому интимно прилежало аналогичное образование размером 7 мм; на 13 часах справа было выявлено дополнительное аналогичное образование размером 10x6 мм. Все образования были расценены как фиброаденомы.

В мае 2016 г. была выполнена секторальная резекция правой МЖ (удалены все три опухоли). Гистологическое заключение — фиброаденомы МЖ.

В январе 2017 г. пациентка вновь обратилась с жалобами на новообразование МЖ, расположенное в проекции послеоперационного рубца. При УЗИ МЖ (от 28.01.2017 г.) в околосоосковой области правой МЖ были выявлены сливающиеся друг с другом образования размером 11,5x8 мм, 20,8x17 мм и 38x17 мм, с признаками гиперваскуляризации. Периферические лимфоузлы не были увеличены (рис. 1).

04.05.2017 г. выполнена повторная секторальная резекция правой МЖ. Гистологическое заключение + иммуногистохимическое исследование (ИГХ) — опухолевые клетки позитивны на виментин, SMA; негативны — на десмин; Ki 67 — около 5%. Констатированы иммунофенотип и гистологическая картина пограничной филоидной опухоли МЖ.

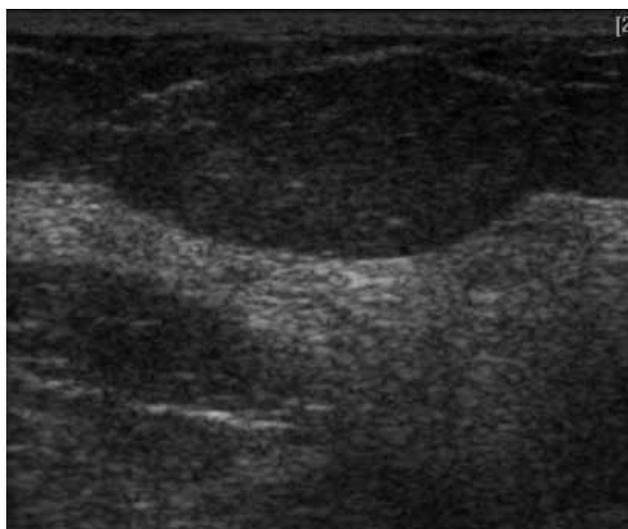


Рис. 1. Репрезентативная эхограмма наибольшего образования правой молочной железы от 28.01.2017 г. Определяется изоэхогенное солидное образование овальной формы, с четким контуром

Fig. 1. The representative US image of the biggest right breast lesion dated 28.01.2017 showed the isoechoic, oval solid mass with the smooth contour

В августе 2019 г. пациентка снова обратилась с жалобами на малоподвижную опухоль плотной консистенции, диаметром 2x2,5 см в правой подмышечной области и опухоль в правой МЖ неправильной формы с четкими контурами, плотно-эластической консистенции, занимавшую весь центральный сегмент правой МЖ, размером 7x8 см (рис. 2).

Выполнена трепан-биопсия опухоли и образования правой подмышечной области. Гистология + ИГХ: иммунофенотип и гистологическая картина пограничной филоидной опухоли молочной железы; опухолевые клетки позитивны на виментин; негативны на SMA. Ki 67 — около 5%; образование правой подмышечной области имеет структуру ткани молочной железы с фокусами пролиферации веретеновидных клеток с дисплазией 2-3 степени. Ввиду подозрения на злокачественное новообразование с метастатическим поражением аксиллярных лимфатических узлов справа было принято решение выполнить тотальную биопсию новообразования правой подмышечной области. Гистология — в препарате один лимфатический узел правильного гистологического строения и добавочная доля МЖ с морфологической и иммуногистохимической картиной фиброаденомы. Пациентке предложено



Рис. 2. Внешний вид пациентки (август 2019 г.). Отмечается деформация правой МЖ крупной бугристой опухолью

Fig. 2. The photograph of the breasts (August, 2019). The large nodular lesion distorting the breast shape is clearly visible

но удаление опухоли правой МЖ, однако по семейным обстоятельствам пациентка явилась на повторную операцию только в декабре 2019 г.

На тот момент правая МЖ была увеличена в объеме и деформирована за счет многоузловой опухоли в области послеоперационного рубца, диаметром 10x15 см, плотноэластической консистенции, с истончением кожи над опухолью. В правой подмышечной области пальпировался эластичный лимфатический узел размером

до 1 см (рис. 3). 10.12.2019 г. выполнено удаление опухоли правой МЖ и правой подмышечной области. Гистология + ИГХ — опухолевые клетки негативны на десмин, SMA. Ki — 6%. Иммунофенотип и гистологическая картина аденомиоэпителиомы МЖ (рис. 4). Лимфатический узел без особенностей.

При контрольном УЗИ от 22.03.2020 г. констатирован рецидив новообразования правой МЖ размером 12x4,7 см, с четкими контурами, без

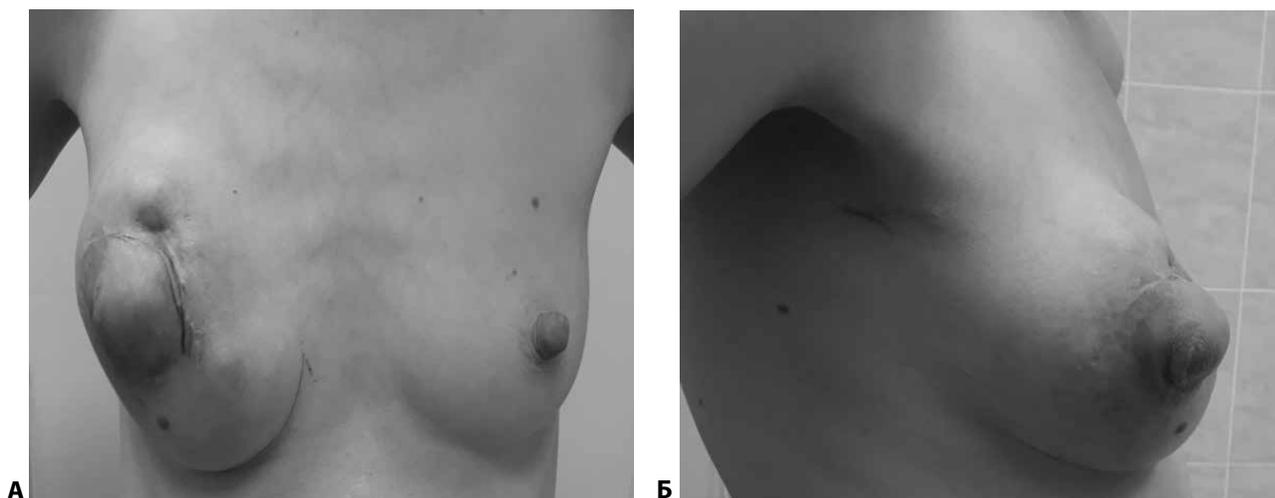


Рис. 3. Внешний вид пациентки (декабрь 2019 г.). Отмечается крупная многоузловая опухоль правой МЖ, значительно деформирующая ее. По сравнению с фотографиями от августа 2019 г., очевиден быстрый рост опухоли

Fig. 3. The photograph of the breasts (December, 2019). The large multi-nodular lesion significantly distorting the breast shape is clearly visible. Compared to the images dated the August, 2019, the rapid growth of the tumor is evident

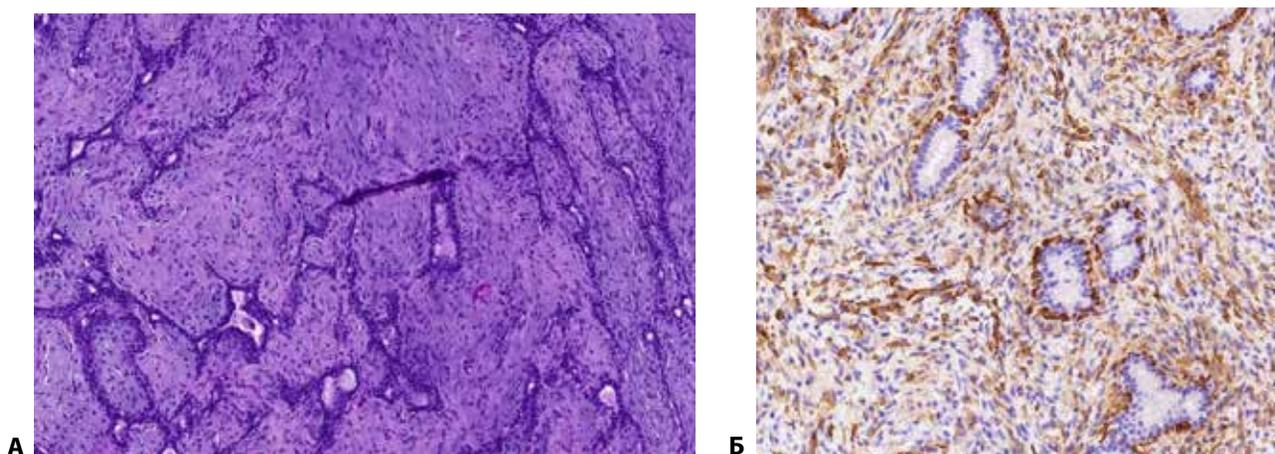


Рис. 4. Аденомиоэпителиома молочной железы: микрофотографии гистологических препаратов. А — бифазная неоплазия (окраска — гематоксилин-эозин, увеличение x600); Б — позитивная реакция на альфа-гладкомышечный актин (альфа-SMA) (иммуногистохимическая реакция к альфа-SMA, увеличение x600)

Fig. 4. Adenomyoepithelioma of the breast: histologic microphotographs: A — Biphase neoplasia (hematoxylin and eosin; x600 magnification); Б — positive staining for alpha-smooth muscle actin (alfa-SMA), (immunohistochemical reaction to alpha-SMA; x600 magnification)

признаков гиперваскуляризации; на 15 часах определялось аналогичное гипоэхогенное образование с четкими контурами, однородной структуры, размером 11,3х4,6 мм. Было рекомендовано оперативное лечение, на которое пациентка не явилась.

Для дальнейшего осмотра пациентка обратилась только 06.10.2020 г. На тот момент в центральных отделах правой МЖ, в проекции послеоперационного рубца имелась плотноэластичная, несмещаемая опухоль размером 12х10 см, кожа над опухолью была ис-

тончена, сосково-ареолярный комплекс не определялся (рис. 5).

Пациентке была выполнена маммография, при которой в правой МЖ определялись множественные сливающиеся гиперденсивные образования овальной формы, с ровным контуром, общим размером до 15 см, значительно деформирующие МЖ (рис. 6).

При УЗИ МЖ, выполненном в тот же день, опухолевые узлы были изоэхогенны, имели множественные мелкие кистозные полости размером до 5 мм; признаков гиперваскуляризации не от-

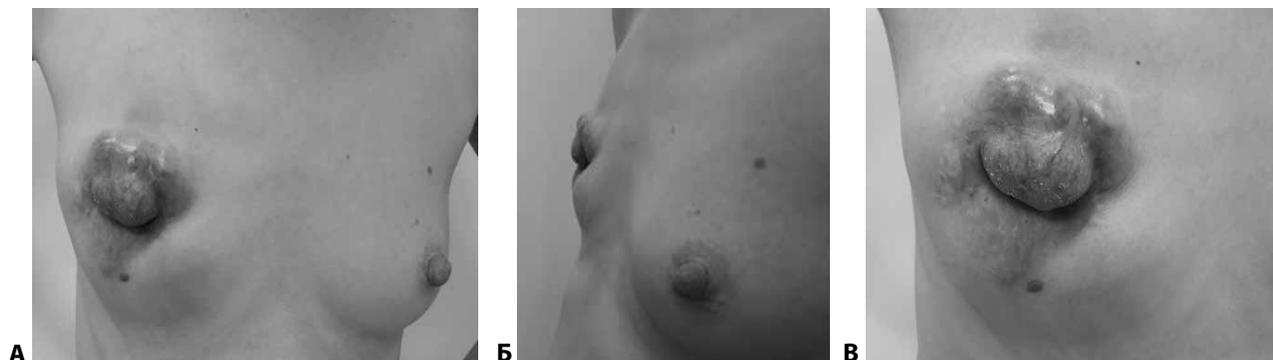


Рис. 5. Внешний вид пациентки (октябрь 2020 г.). Центральные отделы правой МЖ замещены бугристой опухолью больших размеров, истончающей кожу

Fig. 5. The photograph of the breasts (October, 2020). The central breast segment is completely replaced by the large nodular lesion thinning the skin

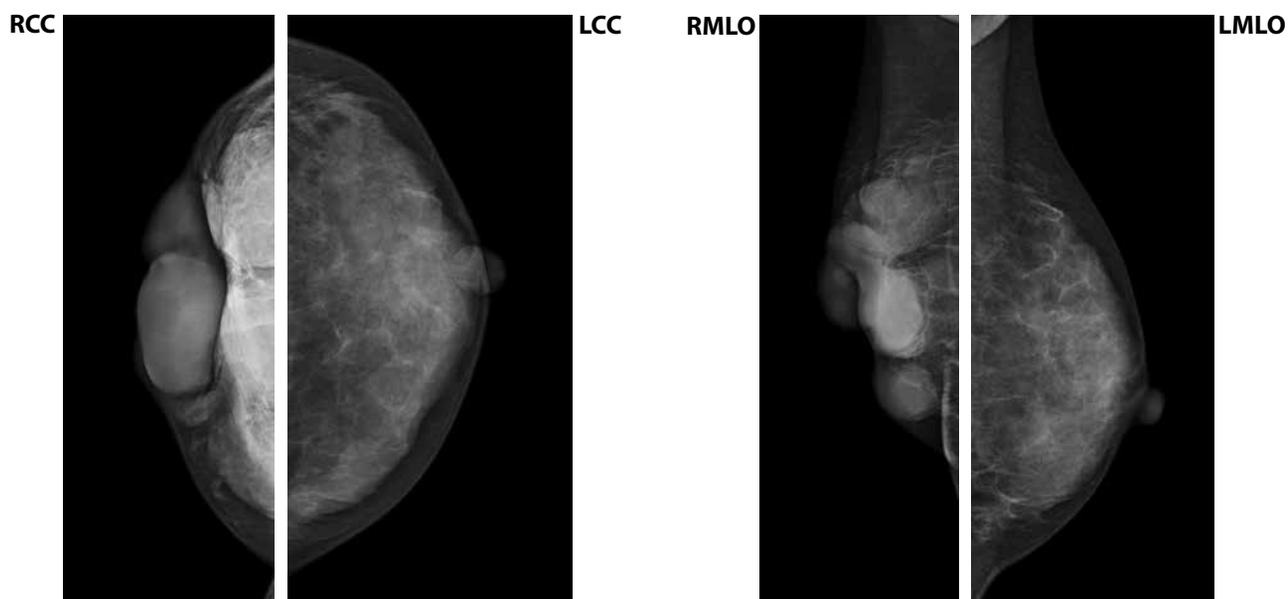


Рис. 6. Маммограммы от октября 2020 г. В правой МЖ определяется крупная опухоль, состоящая из сливных узловых образований овоидной формы, с ровным контуром (стрелки)

Fig. 6. Mammography images dated October, 2020 show the large multi-nodular tumor of the right breast. Tumor nodes have the ovoid shape and a smooth contour (arrows)

мечалось. При эластографии констатирован второй этастотип по Tsukuba (рис. 7).

Также была выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия образования с последующими жидкостным цитологическим и жидкостным иммуноцитохимическим исследованиями, при котором были констатированы признаки злокачественности опухоли (рис. 8).

Ввиду агрессивного течения опухоли и неоднократных рецидивов после ее удаления, в соответствии с данными литературы по ведению больных с пограничными филоидными опухолями [10-13], 07.10.2020 г. пациентке выполнена простая мастэктомия справа.

Гистология + ИГХ: вокруг протоков отмечается рост злокачественной веретенноклеточной неоплазии с некрозами и патологическими митозами (рис. 9). Стромальные клетки позитивны на SMA, CD34 и негативны на десмин, p53.

Индекс пролиферации Ki-67 составил около 15% (рис. 10). Иммунофенотип и гистологическая картина злокачественной аденомиоэпителиомы.

В послеоперационном периоде проведен курс лучевой терапии на область послеоперационного рубца фракциями по 2,5 Гр до суммарной очаговой дозы 45 Гр. По данным последнего осмотра, проведенного 08.02.2021 г., местного или системного рецидива заболевания выявлено не было.

Обсуждение полученных результатов

Аденомиоэпителиома МЖ впервые была описана как опухоль с одновременной пролиферацией эпителиальных и миоэпителиальных клеток. Данная опухоль регистрировалась у пациенток в возрасте от 22 до 92 лет (средний возраст — 50-60 лет), у молодых пациенток она встречается редко, но может выявляться в тре-

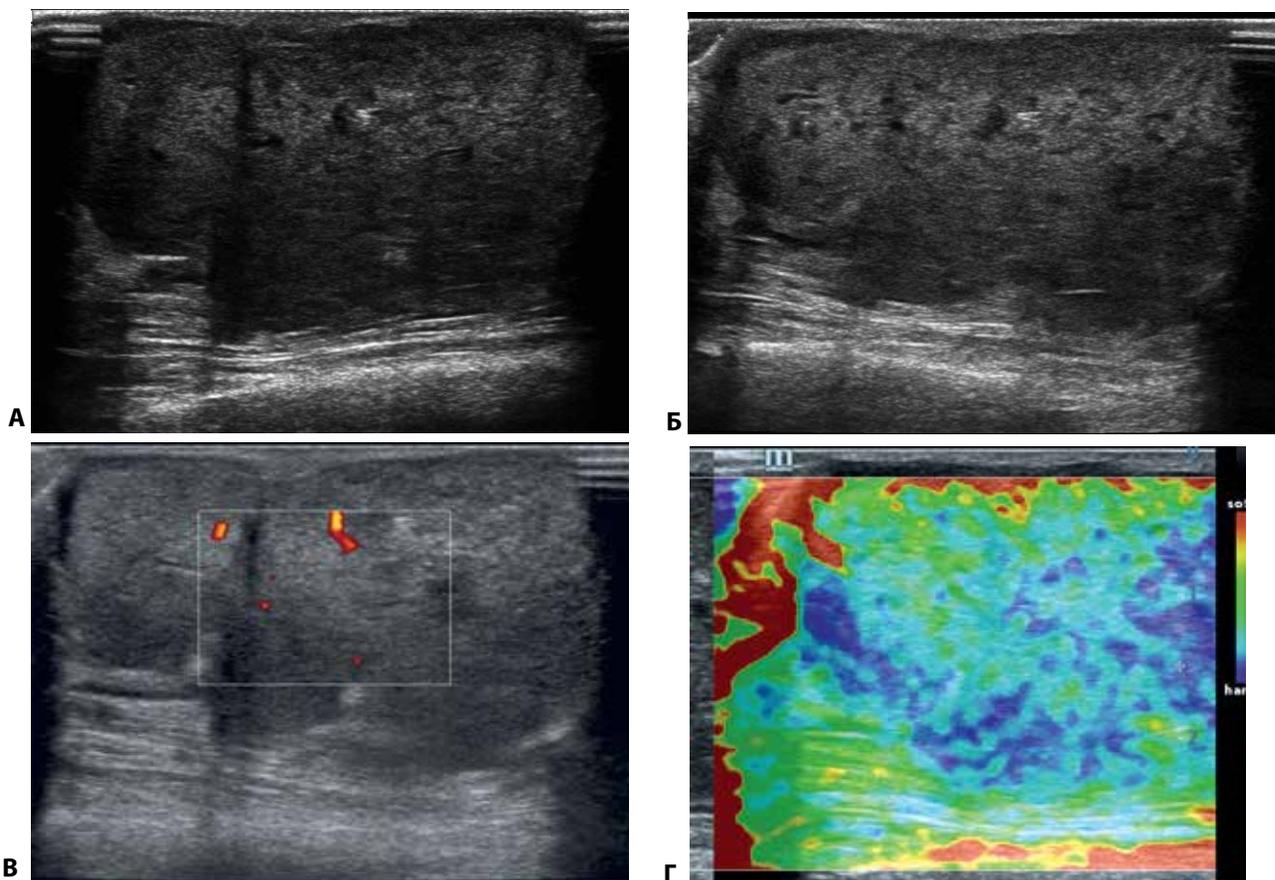


Рис. 7. Репрезентативные эхограммы образования правой МЖ от 06.10.2020 г.: А, Б — эхограммы в режиме «серой шкалы»; В — эхограмма в режиме энергетической доплерографии; Г — соноэластограмма в режиме «сдвиговой волны». Описание в тексте

Fig. 7. Representative US images of the right breast mass dated 06.10.2000: А, Б — grayscale images; В — power Doppler image; Г — share wave elastography image. The description see in the text

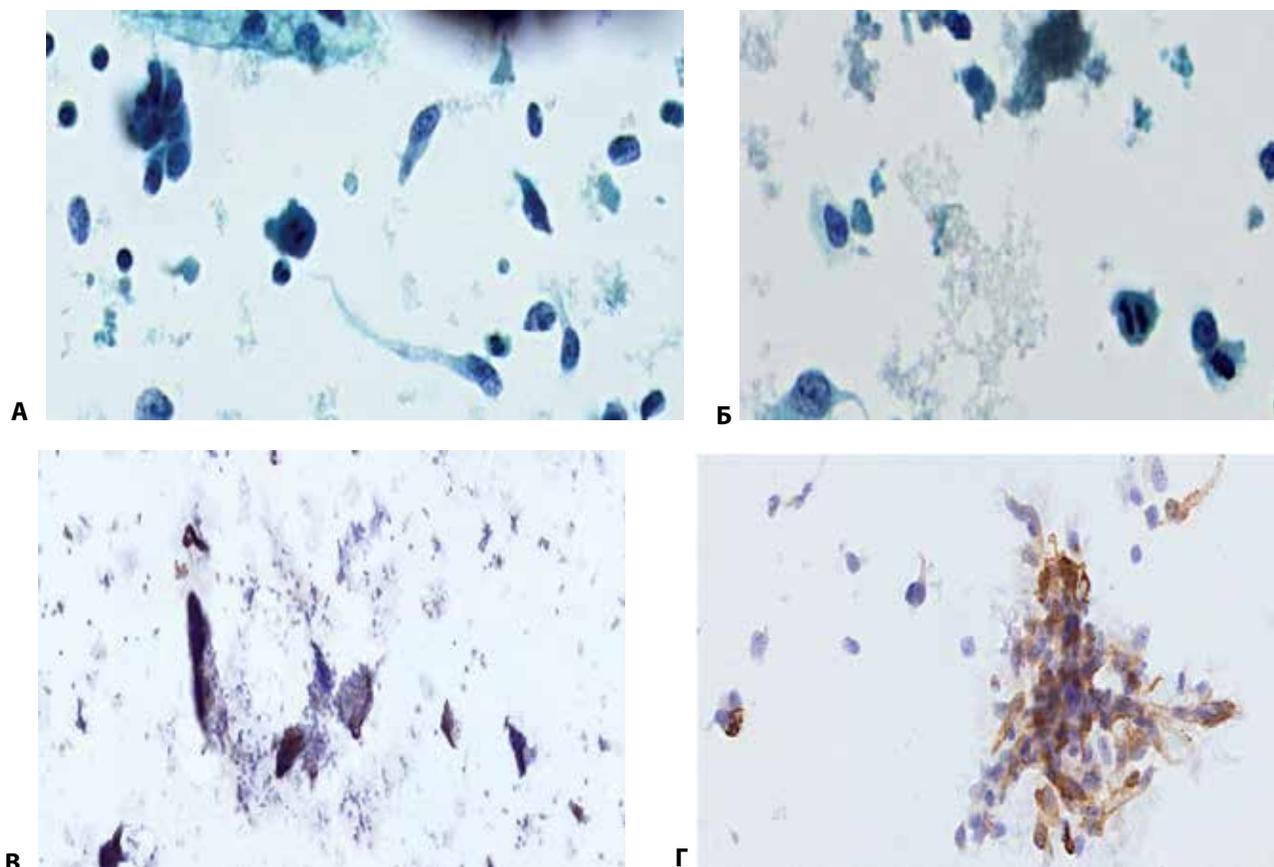


Рис. 8. Злокачественная аденомиоэпителиома молочной железы: микрофотографии цитологических препаратов. А — жидкостное цитологическое исследование, окраска PAP тест, увеличение x600. Б — жидкостное цитологическое исследование, патологический митоз, окраска PAP тест, увеличение x1000. В — жидкостное иммуноцитохимическое исследование, негативная иммуноцитохимическая окраска на десмин, увеличение x600. Г — жидкостное иммуноцитохимическое исследование, позитивная окраска на альфа-SMA, увеличение x1000

Fig. 8. Malignant adenomyoepithelioma of the breast: cytologic microphotographs: A — liquid-based cytology, PAP smear, x600 magnification. Б — liquid-based cytology, pathologic mitosis, PAP smear, x1000 magnification. В — liquid-based immunocytochemistry, negative staining for desmin, x600 magnification. Г — liquid-based immunocytochemistry, positive staining for alfa-SMA, x1000 magnification

тьей декаде жизни [14], что подтверждает представленный нами клинический пример. Размер опухоли может быть одной из характеристик, которая может быть связана с потенциалом злокачественности, и варьирует от 1 до 17 см. При этом первичные опухоли размером ≥ 16 мм часто проявляются метастазами, что послужило основанием сделать вывод о том, что аденомиоэпителиомы размером более 2 см следует рассматривать как злокачественные. Другие факторы, включая митотические показатели и внешний вид опухоли, также являются индикаторами злокачественного потенциала [1, 9]. Макроскопически для опухоли характерны четкие контуры, гладкая, многоузловая структура, как

правило, она локализуется в центральной зоне МЖ [1, 2]. Злокачественные аденомиоэпителиомы обладают высокой вероятностью местного рецидивирования [2].

Злокачественная аденомиоэпителиома представляет собой трансформацию ранее доброкачественной аденомиоэпителиомы или аденомиоэпителиомы низкой степени злокачественности, но также может возникать *de novo* [5]. Кроме того, редко аденомиоэпителиомы возникают в пределах фибroadеномы или филоидной опухоли [14]. В описанном примере прослеживается трансформация фенотипа опухоли из фибroadеномы в пограничную филоидную опухоль и злокачественную аденомиоэпителиому.

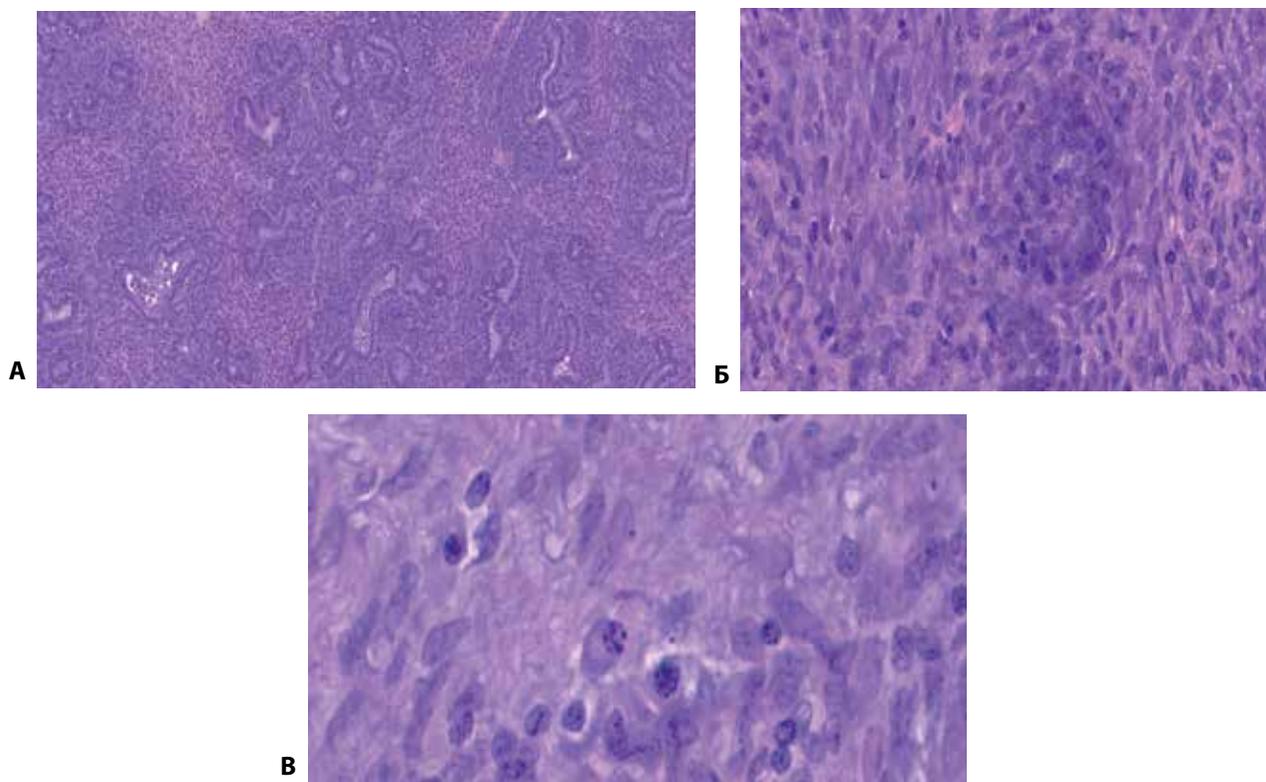


Рис. 9. Злокачественная аденомиоэпителиома молочной железы: микрофотографии гистологических препаратов. А — гематоксилин-эозин, увеличение x200. Б — патологический митоз; гематоксилин-эозин, увеличение x400; В — патологический митоз; гематоксилин-эозин, увеличение x600

Fig. 9. Malignant adenomyoepithelioma of the breast: histologic microphotographs. А — Hematoxylin and eosin; x200 magnification. Б — Pathologic mitosis (hematoxylin and eosin; x400 magnification); В — Pathologic mitosis (hematoxylin and eosin; x600 magnification)

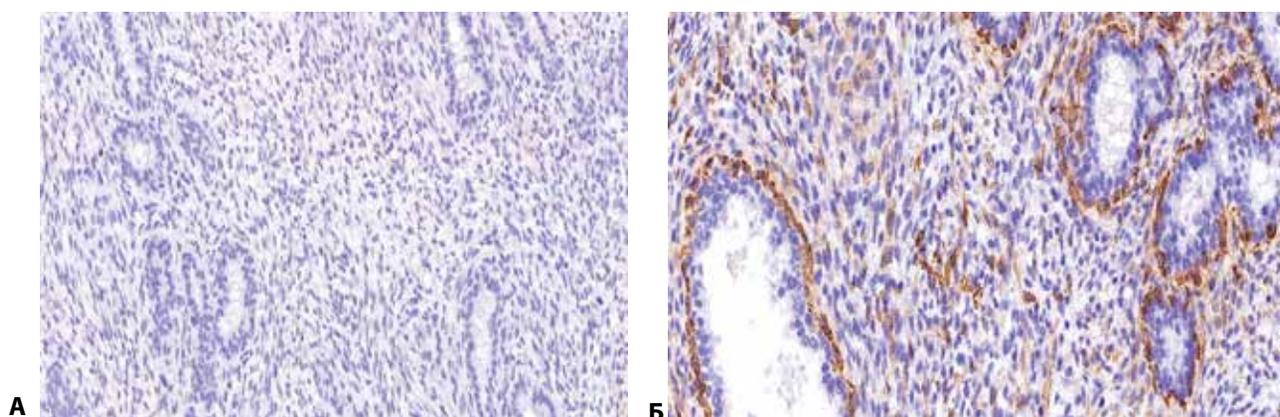


Рис. 10. Злокачественная аденомиоэпителиома молочной железы, иммуногистохимическое исследование: А — негативная реакция на десмин; увеличение x200. Б — позитивная реакция на альфа-SMA, увеличение x400

Fig. 10. Malignant adenomyoepithelioma of the breast: immunohistochemistry microphotographs. А — Negative staining for desmin, x200 magnification. Б — Positive staining for alpha-SMA, x400 magnification

Основные гистологические критерии прогнозирования злокачественности аденомиоэпителиомы включают клеточный и ядерный полиморфизм, высокие митотические показатели,

инфильтративный рост и некрозы [1, 15]. Кроме того, важными прогностическими факторами являются экспрессия белка p53 и значение индекса пролиферации Ki-67; согласно литературным

данным, случаи с более высокой экспрессией p53 и Ki-67 ассоциировались с худшим прогнозом [9].

Важным и уточняющим методом диагностики является иммуногистохимическое исследование — ценный инструмент для идентификации двухфазности аденомиоэпителиом [5]. Эпителиальный компонент демонстрирует положительное окрашивание на низкомолекулярные цитокератины, включая CK7, CAM 5.2 и EMA. Напротив, миоэпителиальный компонент обычно дает отрицательную реакцию на низкомолекулярные цитокератины, но демонстрирует положительное окрашивание на высокомолекулярные цитокератины, такие как CK5/6, в дополнение к другим миоэпителиальным маркерам, включая p63, SMA и S100 [1, 5]. Важно отметить, что иммунный профиль миоэпителиального компонента может иметь значительную вариабельность. Окрашивание на рецепторы эстрогенов и прогестерона — обычно отрицательное или только фрагментарное, слабое [2].

Ввиду низкой частоты встречаемости аденомиоэпителиальных опухолей большинство описаний изменений при лучевых исследованиях основано на данных единичных наблюдений и небольших серий. В обзоре четырех случаев аденомиоэпителиальных опухолей, наблюдавшихся в одном учреждении, отмечено, что основным изменением при маммографии является тень неправильной формы, без кальцинатов, с микродольчатым контуром [16]. Микрокальцинаты отмечались только в одном описанном случае [17]. Изменения структуры паренхимы встречаются нечасто и обычно ассоциированы со злокачественными формами опухоли [18].

При УЗИ аденомиоэпителиальные опухоли МЖ визуализируются в виде солидных гипоэхогенных образований неправильной или овоидной формы, с микродольчатым контуром. Опухоль может иметь дистальное псевдоусиление эхосигнала, обусловленное наличием в ней клеточного компонента. Также может отмечаться гипervasкулярность. Описана МРТ-картина одной рецидивной злокачественной аденомиоэпителиальной опухоли грудной стенки, которая определялась в виде изоинтенсивного солидного образования с нечетким контуром на T2-взвешенных изображениях и неоднородно накапливала контрастное средство, демонстри-

руя кинетику вымывания, характерную для злокачественных процессов [19].

Часто не представляется возможным уверенно дифференцировать атипичные доброкачественные образования и рак молочной железы (РМЖ) только по данным маммографии и УЗИ, поскольку характеристики этих процессов могут перекрываться. В частности, неспецифичные маммографические и ультразвуковые характеристики могут иметь высокодифференцированные формы инвазивного протокового рака, муцинозный, медуллярный, светлоклеточный рак, инвазивный протоковый рак с некрозом или кровотечением, аденосквамозную карциному низкой степени злокачественности, метапластический рак, злокачественную миоэпителиому и папиллярный рак, а также редко встречающиеся доброкачественные образования, в частности, филоидные опухоли, тубулярную аденому, жировой некроз, внутрипротоковую папиллому, аденому соска, метапластические опухоли, связанные с папилломой, аденому протока, склерозирующий аденоз, сложное склерозирующее поражение и гемангиому [18].

Огромную роль при дифференцировании солидных образований имеют анамнестические данные. В частности, женщины группы высокого риска РМЖ, экспрессирующие мутации BRCA, требуют выполнения биопсии образований, имеющих доброкачественные характеристики, поскольку в этой группе пациенток часто встречаются варианты РМЖ, имитирующие доброкачественные процессы. Также требуют биопсии все случаи впервые возникших солидных образований [19].

Оптимальная стратегия лечения злокачественной аденомиоэпителиомы, помимо полного удаления опухоли на ранней стадии, не определена. Указывалось, что полное иссечение в пределах здоровых тканей с негативным краем резекции остается единственным способом снизить вероятность местного рецидива и отдаленных метастазов [9]. При выявлении опухолевого роста по линии резекции рекомендуется повторное его удаление посредством простой мастэктомии или расширенной резекции. Поскольку метастазирование в подмышечные лимфатические узлы отмечается редко, некоторые авторы рекомендуют в качестве вмешательства выбора простую мастэктомию с биопсией сторожевого лимфа-

тического узла [1]. Опубликованы лишь ограниченные данные по биологическому поведению и отдаленным клиническим исходам; также неоднозначны результаты назначения адъювантных химио- и лучевой терапии [9, 15].

Заключение

Специфичных признаков, позволяющих идентифицировать данную патологию при лучевых исследованиях, не определено. В результате спектр дифференциального диагноза подозрительных необызвествленных образований, выявленных при маммографии, которые являются солидными и имеют овальную или округлую форму при УЗИ, должен включать, наряду с другой соответствующей патологией, доброкачественную и злокачественную аденомиоэпителиому.

Источник финансирования и конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература

1. Kim M.J., Kim C.S., Ju M.J., et al. Malignant adenomyoepithelioma of the breast: A rare case report // *Int. J. Surg. Case Rep.* — 2019. — Vol. 59. — P. 111-114. doi:10.1016/j.ijscr.2019.04.045
2. Ahmadi N., Negahban S., Aledavood A., et al. Malignant adenomyoepithelioma of the breast: a review // *Breast J.* — 2015. — Vol. 21, №3. — P. 291-296. doi: 10.1111/tbj.12390.
3. Moritz A.W., Wiedenhofer J.F., Profit A.P., et al. Breast adenomyoepithelioma and adenomyoepithelioma with carcinoma (malignant adenomyoepithelioma) with associated breast malignancies: A case series emphasizing histologic, radiologic, and clinical correlation // *Breast.* — 2016. — Vol. 29. — P. 132-139. doi: 10.1016/j.breast.2016.07.018.
4. Hempenstall L.E., Saxena M., Donaldson E. Malignant adenomyoepithelioma with multifocal adenosquamous carcinoma of the breast: A case report // *Breast J.* — 2019. — Vol. 25, №4. — P. 731-732. doi: 10.1111/tbj.13323.
5. Jones M., Fletcher J. Malignant adenomyoepithelioma of the breast // *Pathology.* — 2017. — Vol. 49, №3. — P. 322-325. doi: 10.1016/j.pathol.2016.11.015.
6. Yang Y., Wang Y., He J., et al. Malignant adenomyoepithelioma combined with adenoid cystic carcinoma of the breast: a case report and literature review // *Diagn Pathol.* — 2014. — №9. — P. 148. doi: 10.1186/1746-1596-9-148.
7. Wiens N., Hoffman D.I., Huang C.Y., et al. Clinical characteristics and outcomes of benign, atypical, and malignant breast adenomyoepithelioma: a single institution's experience. // *Am. J. Surg.* — 2020. — Vol. 219, №4. — P. 651-654. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.03.026.
8. Howlett D.C., Mason C.H., Biswas S., et al. Adenomyoepithelioma of the breast: spectrum of disease with associated imaging and pathology // *Am. J. Roentgenol.* — 2003. — Vol. 180, №3. — P. 799-803.
9. Moro K., Sakata E., Nakahara A., et al. Malignant adenomyoepithelioma of the breast // *Surg Case Rep.* — 2020. — Vol. 6, №1. — P. 118. doi: 10.1186/s40792-020-00881-2.
10. Zervoudis S., Xepapadakis G., Psarros N., et al. Management of malignant and borderline phyllodes tumors of the breast: our experience // *J. BUON.* — 2019. — Vol. 24, №4. — P. 1521-1525.
11. Choi N., Kim K., Shin K.H., et al. Malignant and borderline phyllodes tumors of the breast: a multicenter study of 362 patients (KROG 16-08) // *Breast Cancer Res Treat.* — 2018. — Vol. 171, №2. — P. 335-344. doi: 10.1007/s10549-018-4838-3.
12. Barth R.J. Borderline and Malignant Phyllodes Tumors: How Often do They Locally Recur and is There Anything we can do About it? // *Ann. Surg. Oncol.* — 2019. — Vol. 26, №7. — P. 1973-1975. doi: 10.1245/s10434-019-07278-y.
13. Co M., Chen C., Tsang J.Y., et al. Mammary phyllodes tumour: a 15-year multicentre clinical review // *J. Clin. Pathol.* — 2018. — Vol. 71, №6. — P. 493-497.
14. Hayes M.M. Adenomyoepithelioma of the breast: a review stressing its propensity for malignant transformation // *J. Clin. Pathol.* — 2011. — Vol. 64, №6. — P. 477-484. doi: 10.1136/jcp.2010.087718.
15. Kakkar A., Jangra K., Kumar N., et al. Epithelialmyoepithelial carcinoma of the breast: A rare type of malignant adenomyoepithelioma // *Breast J.* — 2019. — Vol. 25, №6. — P. 1273-1275. doi: 10.1111/tbj.13463.
16. Ruiz-Delgado M.L., López-Ruiz J.A., Eizaguirre B., et al. Benign adenomyoepithelioma of the breast: imaging findings mimicking malignancy and histopathological features // *Acta Radiol.* — 2007. — Vol. 48. — P. 27-29.
17. Suresh Attili V.S., Saini K., Lakshmaiah K.C., et al. Malignant adenomyoepithelioma of the breast // *Indian J. Surg.* — 2007. — Vol. 69. — P. 14-16.
18. Howlett D.C., Mason C.H., Biswas S., et al. Adenomyoepithelioma of the breast: spectrum of disease with associated imaging and pathology // *AJR.* — 2003. — Vol. 180. — P. 799-803.
19. Adejolu M., Wu Y., Santiago L., Yang W.T. Adenomyoepithelial tumors of the breast: imaging findings with histopathologic correlation // *Am. J. Roentgenol.* — 2011. — Vol. 197, №1. — P. W184-90. doi: 10.2214/AJR.10.6064. PMID: 21700984.

© Е.Ю. Мингалимова, С.В. Зинченко, Р.Ш. Хасанов, Л.И. Хаертдинов, 2022
УДК 616-006-089-06

К ВОПРОСУ О РАННИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.Ю. Мингалимова¹, С.В. Зинченко^{1,2}, Р.Ш. Хасанов³, Л.И. Хаертдинов^{1,2}

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», г. Казань

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

³Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

ON THE ISSUE OF EARLY POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN A MULTIDISCIPLINARY ONCOLOGICAL HOSPITAL (LITERATURE REVIEW)

E.Yu. Mingalimova¹, S.V. Zinchenko^{1,2}, R.Sh. Khasanov³, L.I. Khaertdinov^{1,2}

¹Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal, Kazan

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

³Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

Зинченко Сергей Викторович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургии, акушерства и гинекологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74, e-mail: zinchenkos.v@mail.ru

Zinchenko Sergey V. — Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology of Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Volga Region) Federal University

74 Karl Marks Str., Kazan, 420012, Russian Federation, e-mail: zinchenkos.v@mail.ru

Реферат

Целью настоящего обзора явилась необходимость изучения ранних послеоперационных осложнений у онкологических пациентов после оперативных вмешательств. В статье проанализированы существующие источники литературы по декларируемому вопросу. Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов касаются лишь узких технических аспектов, не затрагивая ключевых вопросов по снижению риска послеоперационных осложнений. Данные обстоятельства определяют актуальность проведения комплексных исследований по формированию вектора системных мероприятий, направленных на снижение послеоперационных осложнений и связанных с ними летальностью и инвалидизацией пациентов со злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: ранние послеоперационные осложнения, злокачественные новообразования, профилактика ранних послеоперационных осложнений.

Abstract

The purpose of this review was the need to study early postoperative complications in cancer patients after surgical interventions. The article analyzes the existing sources of literature on the declared issue. Numerous studies by domestic and foreign authors concern only narrow technical aspects, without touching on key issues of reducing the risk of postoperative complications. These circumstances determine the relevance of conducting comprehensive studies on the formation of a vector of systemic measures aimed at reducing postoperative complications and associated mortality and disability of patients with malignant neoplasms.

Key words: early postoperative complications, malignant neoplasms, prevention of early postoperative complications.

Введение

Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Российской Федерации, демонстрирует неуклонную тенденцию к росту. В 2019 г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлен 640 391 случай злокачественных новообразований (в том числе 291 497 и 348 894 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Средний возраст заболевших — 64,6 г. Прирост данного показателя по сравнению с 2018 г. составил 2,5%. Прирост показателя за 10 лет, по сравнению с 2008 годом, составил 21,4% [1]. Среди причин смерти на 2020 год онкологическая патология занимает второе место после болезней системы кровообращения, оказывая негативное влияние на демографическую ситуацию в нашей стране [52].

Начало XXI века характеризуется бурным развитием не только теоретической медицинской науки, но и внедрением в практику новейших технологий, при этом удельный вес хирургического метода, как самостоятельного вида лечения в онкологии, продолжает расти. В 2020 г. он составил 57,1% (2019 г. — 56,2%), доля наиболее эффективного комбинированного или комплексного метода — 30,5% (2019 г. — 30,4%). Показатель применения хирургического метода лечения в комбинации с другими видами по России составляет около 87,6% [1].

В связи с неуклонным ростом количества операций проблема послеоперационных осложнений, значительно ухудшающих непосредственные и отдаленные результаты лечения, остается едва ли не самой актуальной на сегодняшний день [1, 2]. Развитие ранних послеоперационных осложнений (РПО) фактически сводит на нет все достижения современной онкологии, приводит к увеличению внутрибольничной смертности и инвалидизации, росту социальной напряженности во взаимоотношениях между лечебными учреждениями, врачами и пациентами [3]. Несмотря на профилактику тромбоэмболических осложнений, разработку малоинвазивных прецизионных методик в хирургической онкологии, риск развития послеоперационных осложнений остается высоким [4].

В большинстве источников сообщается о прямой корреляции между послеоперационными осложнениями и неблагоприятным непосредственным и отдаленным исходом для пациента [5].

Однако данные не всегда очевидны, и часто противоречивы, что приводит к сложностям при сравнении показателей из-за субъективной оценки состояния пациентов и отсутствия стандартизированной общепринятой классификации.

Целью настоящего обзора явилась необходимость изучения проблемы ранних послеоперационных осложнений у онкологических пациентов после оперативных вмешательств: изучение материалов официальной статистики, нормативно-методических, распорядительных, информационных документов, а также обобщение данных о формировании комплексной методики учета и анализа ранних послеоперационных осложнений у онкологических пациентов.

Поиск литературы производился в системах Scopus, Web of Science, Clinicaltrials.gov, PubMed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ, включались публикации, характеризующие современные и исторические аспекты, оценивающие состояния возможностей анализа, учета и профилактики ранних послеоперационных осложнений.

Формулировки и определения ранних послеоперационных осложнений

На сегодняшний день понятия и определения РПО разнятся в понимании различных авторов, регламентирующие документы отсутствуют. Общепринятым считается, что послеоперационное осложнение — это новое патологическое состояние, не характерное для нормального течения послеоперационного периода и не являющееся следствием прогрессирования основного заболевания. Так, послеоперационным периодом называется период с момента окончания операции до выздоровления больного. Принято разделять послеоперационный период на:

1. Ранний послеоперационный период — с момента окончания операции и до выписки больного из стационара.

2. Поздний послеоперационный период — от выписки + 2 месяца после операции. Согласно приказу по гнойно-септическим осложнениям, к таковым относятся инфекционные осложнения, возникшие с момента госпитализации до 30 дней после выписки пациента из хирургического стационара.

3. Отдаленный послеоперационный период — до окончательного исхода заболевания (выздоровление, инвалидность, смерть) [6].

Частота послеоперационных осложнений, по мнению различных авторов, пропорциональна объему хирургических вмешательств и колеблется в большом диапазоне (6-30%). Такие сильные расхождения в статистике связаны с отсутствием стандартизированной классификации и методики подсчета осложнений [7].

В национальном руководстве по абдоминальной хирургии от 2016 года Затевахин И.И. послеоперационные осложнения разделяет на общие, или неспецифические, осложнения, характерные для любых видов оперативных вмешательств, и специфические, связанные с областью оперативного вмешательства и/или сопутствующими заболеваниями [8]. В свою очередь Гостищев В.К. в руководстве по общей хирургии выделяет ранние послеоперационные осложнения, как следствие угнетающего действия наркотических веществ на дыхание и кровообращение, с некомпенсированными водно-электролитными нарушениями. Поздние же осложнения, по мнению автора, связаны в большинстве случаев со стороны органов, на которых выполнялась операция [9].

На сегодняшний день на территории России и постсоветского пространства наиболее часто используются классификации послеоперационных осложнений:

1. по срокам возникновения (ранние — кровотечения, эвентрация, перитонит, гипостатическая пневмония, сердечно-сосудистая недостаточность, паралитическая непроходимость кишечника, тромбоэмболии и тромбозы, др.; и поздние — спаечные процессы, свищи, бесплодие и др.);

2. по степени тяжести (легкие — частичное расхождение операционной раны; средней степени тяжести — бронхит, парез кишечника и т.п., тяжелые — внутрибрюшное кровотечение, эвентрация и т.д.);

3. по срокам выполнения повторного оперативного вмешательства: ранние (по поводу перитонита, кровотечения) и отсроченные, а также — повторные операции (в раннем послеоперационном периоде).

Необходимо отметить, что все повторные операции выполняются в условиях повышенного операционного риска [10].

Причины послеоперационных осложнений разделяются на группы: 1) исходящие от больных, общие для всех пациентов (длительное вынужденное положение больного в постели; высокие факторы риска по исходному состоянию (возраст); нарушение функции внешнего дыхания у большинства больных, связанные с наркозом и ухудшением дренажной функции бронхов); 2) организационные (неправильная подборка и подготовка медицинских кадров, нарушение правил асептики и антисептики); 3) связанные с техникой хирургических вмешательств (погрешности, зависящие от квалификации хирургов) [11].

Особо нужно выделить осложнения вследствие ошибок хирурга (пассивная ятрогения) встречаются нередко, 45-48% случаев ятрогении связаны с хирургическим методом лечения и разделяются на: диагностические; организационные (неправильная оценка профессионализма врачей); технические (низкая квалификация хирурга); тактические (не прогнозируемые всевозможные, нередко очевидные осложнения операции).

Нередко в ежедневной хирургической практике встречаются однотипные осложнения (кровотечения, несостоятельность анастомозов) [12]. При этом универсальной классификации РПО на сегодняшний день не существует.

Классификация РПО по степени тяжести

Общепринятая классификация ранних послеоперационных осложнений была впервые предложена в 1992 году Clavien с соавт. Авторы предложили стандартизированную систему для градации осложнений хирургического лечения, называемую Т92, основным критерием которой была необходимость повторного оперативного вмешательства. Осложнения разделили на 4 степени, включавших 5 уровней [13].

В 2004 году Dindo и соавт. предложили модификацию системы Т92 с использованием 5 степеней, содержащих 7 уровней. Модифицированная классификация, известная как система Clavien — Dindo, валидирована и проверена на различия между наблюдателями в 10 центрах по всему миру. В новой интерпретации классификации объектом систематизации уже является пациент, в то время как в предыдущих вариантах в силу того, что учета в первую очередь требовали страховые компании и лечебные учреждения,

обремененные финансовыми потерями, критерием учета был экономический ущерб от развития РПО для страховой компании и лечебного учреждения. Более 90% опрошенных хирургов подтвердили простоту и легкость воспроизведения новой классификации [14].

В 2009 году Clavien и соавт. еще раз пересмотрели систему оценки с использованием сложных клинических случаев, собранных в Университете Цюриха с критериями еженедельной заболеваемости и смертности.

Благодаря наличию подобной классификации, у специалистов за рубежом появилась возможность выбора тактики неотложной помощи, соответствующей определенной степени осложнения, тем самым предотвращая возможность развития более тяжелых жизнеугрожающих состояний и гибели пациента. К тому же, данная классификация предоставляет возможности для статистической обработки информации и прогнозирования развития осложнений в будущем в зависимости от вида оперативного вмешательства и состояния пациента [15].

Так же модифицировали данную систему Clavien — Dindo S.M. Strasberg и соавт. Последний пересмотр которой назван Accordion, представляющий собой гибкую классификацию, которую можно использовать в исследованиях различного размера и сложности [16].

К сожалению, классификация по Clavien — Dindo — Strasberg, как и предыдущие версии, имеет два основных недостатка: она не учитывает интраоперационные осложнения и может неоднозначно трактоваться из-за неточности определения термина «хирургическое осложнение», такой вывод относительно классификации сделали отечественные авторы под руководством А.М. Казарян и А.Л. Аكوпова и др. По этой причине в 2014 году ими была предложена российская редакция классификации осложнений в хирургии, представляющая собой комбинацию двух систем оценки: классификации интраоперационных неблагоприятных инцидентов по R. Satava и модификации классификации послеоперационных осложнений Accordion. Модификации, в частности, касались увеличения длительности пребывания пациентов в стационаре, использовании искусственной вентиляции легких во время наркоза при проведении процедур для коррекции осложнений [17].

Slankamenac K., Graf R., Clavien P.A. и др. (2011 г.) в своем исследовании оценили восприятие осложнений по классификации Clavien — Dindo среди пациентов, медсестер и врачей. Результатом исследования явилось статистически доказанная сопоставимость оценки послеоперационных осложнений среди всех 3-х исследуемых групп [18].

Логичным продолжением классификации Clavien — Dindo и Accordion стал комплексный индекс осложнений (CCI). CCI основан на классификации осложнений Clavien — Dindo, и учитывает все возникшие осложнения после вмешательства. Общая заболеваемость отражается по шкале от 0 (отсутствие осложнений) до 100 (смерть). Главное отличие классификаций Clavien — Dindo и CCI является то, что по Clavien — Dindo выбирается наиболее тяжелое осложнение после процедуры, CCI же включает в себя все постоперационные осложнения, включая их относительную тяжесть, отраженные как с точки зрения пациентов, так и врачей [19]. Nicolò Tamini и др. в 2021 году сравнили CCI и классификацию Clavien — Dindo. Авторы подтвердили универсальность CCI, особенно в прогнозировании времени пребывания в больнице, преимущественно у пациентов с множественными послеоперационными осложнениями [20].

Диагностика ранних послеоперационных осложнений является трудной задачей. Она обусловлена характером и тяжестью основного заболевания, поздним проявлением, стертой клинической картиной; во-вторых, зависит от опыта хирурга, наличия хорошо организованной диагностической службы, оснащением медицинского учреждения современной аппаратурой. Для каждого осложнения характерны специфические симптомы, но имеется и ряд общих признаков: ухудшение самочувствия; появление боли; беспокойство; бледность кожных покровов; тревога в глазах, депрессия и др. [21].

Появление одного или нескольких нетипичных для нормы послеоперационного периода симптомов является основанием для проведения дополнительных диагностических тестов. Пассивная позиция врача-хирурга в виде выживания и наблюдения в таких ситуациях является грубейшей тактической ошибкой [22].

Конечно, есть объективные методы диагностики, например, кровотечения (уровень гемо-

глобина, количество эритроцитов, показатели гематокрита), однако, прежде следует заподозрить возникновение самого кровотечения для инициации выполнения лабораторных исследований [23].

Однако бывает, что жалобы пациента могут ограничиваться только небольшим беспокойством, что, в свою очередь, может быть списано на типичную хирургическую боль.

В работе Lewis M. Flint M.D. и др. (1988 г.) говорится о том, что одним из факторов, препятствующих описанию объективного состояния пациента, является воздействие анальгезии в послеоперационном периоде [24]. К тому же имеются ограничения объективного осмотра пациента, связанные с болевым синдромом, который может быть обусловлен механическим повреждением тканей в результате проведенного хирургического вмешательства [25], что также препятствует оценке психоэмоционального состояния больного [26]. В этом и скрыты в большинстве случаев причины несвоевременности и запоздалости проведения дополнительных методов исследования, которые бы позволили объективизировать возникшее неблагополучие. В этих случаях требуется стандартизированные протоколы диагностики РПО применительно к конкретному типу оперативного вмешательства для предотвращения разной трактовки и вольной интерпретации стертых симптомов.

Одним из направлений диагностики РПО является раннее применение инструментальных методов исследования, которые позволили бы клиницисту работать на опережение, не дожидаясь значимых клинических проявлений послеоперационного осложнения.

Наиболее простыми и доступными являются ультразвуковые методы, такие как интра- и послеоперационное динамическое УЗИ при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости [27]. Перспективно использование ультразвуковых методов в диагностике кишечной непроходимости. По своей информативности данное исследование сопоставимо по возможностям рентгенологического метода. Рассматривается использование УЗИ в торакальной хирургии. Например, Touw H.R., Parlevliet K.L. и др. исследовали возможности УЗИ легких при диагностике послеоперационных легочных осложнений в сравнении с рентгенографией орга-

нов грудной клетки, УЗИ легких выявило на 30% больше ранних послеоперационных легочных осложнений по сравнению с рентгенографией органов грудной клетки [28]. Похожее исследование провели Chen Xie, Kai Sun и др. УЗИ легких по сравнению с компьютерной томографией органов грудной клетки показало себя в диагностике ателектаза (чувствительность 98,0%, специфичность 96,7% и точность диагностики 97,2%), пневмоторакса (чувствительность 90,0%, специфичность 98,9% и точность диагностики 96,7%) и плеврального выпота (чувствительность 92,9%, специфичность 96%) [29].

От других методов лучевой диагностики (прежде всего — компьютерной томографии) УЗИ выгодно отличается абсолютной безопасностью и универсальностью, мобильностью оборудования.

Стандартным и исчерпывающим для диагностики кишечной непроходимости в раннем послеоперационном периоде является рентгенологическое исследование. Эффективность исследования повышается при использовании контрастных средств, принимаемых через рот или вводимых в зонд. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки также является стандартом при выявлении послеоперационных осложнений в торакальной хирургии [30].

Наиболее информативным методом является компьютерная томография. Однако чаще используется в ряде сложных случаев или при неоднозначности ранее полученных результатов. Исследуются различные программы прогнозирования послеоперационных осложнений, таких как КТ-оценки мышечной массы перед оперативным вмешательством при раке желудка [31], КТ-предикторы послеоперационного панкреатита при резекциях поджелудочной железы [32].

Диагностика РПО наиболее сложна именно в онкологических стационарах, в связи с многофакторностью причин развития хирургических осложнений у онкологических больных. Влияние опухоли на организм хозяина в обязательном порядке должны учитываться в оценке и тактике ведения РПО, возникающие в крупных онкологических стационарах. Расширенные хирургические вмешательства, проводимые на фоне стресса, вызывают массивный цитолиз клеток и функциональную перестройку всех систем организма. Так же происходит формирование иммуноде-

фицитных состояний, не только за счет влияния самого злокачественного новообразования, но и воздействие специфического лечения, таких как химио- и лучевая терапия [33]. У онкологических пациентов в 6 раз возрастает риск тромбоэмболических осложнений. Среди больных, умерших от рака, частота выявления тромбоза достигает 50% [34].

Для профилактики РПО существуют методики подготовки пациентов к операции и ведение пациентов в послеоперационном периоде.

В результате поиска эффективных методов лечения с минимальным риском осложнений у хирургических больных возникло новое понятие — *fast track surgery* («быстрый путь в хирургии», ускорение различных этапов лечебного процесса), или ERAS (early rehabilitation after surgery — ранняя реабилитация после операции) [35]. Целью концепции *fast track surgery* является оптимизация периоперационного ведения пациентов с целью снижения заболеваемости, повышения процента выздоровления и снижение финансовой нагрузки на медицинское учреждение.

Пионером мультимодальных «fast track» программ в Европе является профессор Н. Kehlet [36]. Понятие «fast track» охватывает все фазы хирургического лечения пациента: дооперационная, интраоперационная и послеоперационная.

Дооперационная фаза включает в себя:

1. Обучение и информирование пациента. Необходимо точное объяснение пациенту о предстоящей медицинской процедуре, операции и послеоперационном периоде, что позволяет заранее информировать и обучать пациента этапам послеоперационного периода [37].

2. Принципы питания в дооперационном периоде. Удлинение периода голодания со снижением pH желудочного содержимого увеличивает риск аспирации, поэтому пациенту в течение ночи разрешают пить до 400 мл прозрачной жидкости, так как данный объем не увеличивает риск аспирационных осложнений во время интубации. Однако было доказано, что голодание в значительной степени снижает процентный резерв гликогена в печени и увеличивает послеоперационную устойчивость к инсулину. Поэтому по методике «fast track surgery» следует применять около 150 мл декстрозы (глюкозы) за 2 ч. до операции [38].

Интраоперационная фаза:

1. Корректная анестезия. При принятии решения о выборе типа анестезии следует отдавать предпочтение регионарным типам анестезии (эпидуральной), так как снижается нагрузка на дыхательный и сердечно-сосудистый центр.

Так, по данным Rodgers F. и соавт. применение регионарной анестезии при операциях на нижней половине тела человека позволило достичь снижения количества осложнений на 30% по сравнению с общей анестезией [41]. К тому же по данным N.B. Wodlin и соавт. использование эпидуральной анестезии позволило снизить общие больничные затраты при проведении гистерэктомии на 10,7% [40].

2. Оперативный доступ. Методика, тактика и план проведения операции зачастую влияет на развитие РПО. Так, применение малоинвазивных методов оперативных вмешательств, уменьшает риск развития РПО, что было подтверждено группой исследователей на примере плановых операциях резекции толстой кишки, проводимых лапароскопическим методом. Преимуществами малоинвазивной хирургии является снижение болевого синдрома и сокращение сроков пребывания в стационаре по сравнению с открытыми методиками [41].

3. Инфузионная терапия. Корректная, тщательно подобранная инфузионная терапия в интраоперационном периоде предупреждает риск развития гиповолемии, что в свою очередь является причиной возникновения отеков, ухудшения оксигенации тканей и, как следствие, замедления заживлению операционной раны [42].

4. Нормотермия. Развитие интраоперационной гипотермии влечет за собой ухудшение гемостаза с риском возникновения развития кровотечения в послеоперационном периоде [43].

Послеоперационная фаза:

1. Купирование болевого синдрома.

При применении послеоперационной анальгезии необходим мультимодальный подход с комплексным использованием регионарной анальгезии, нейрональных блоков, комбинации ацетаминофена и нестероидных противовоспалительных препаратов, что позволяет уменьшить использование опиоидов и, как следствие, снизить их побочные эффекты [46].

2. Мониторинг витальных функций. В зависимости от характера процедуры и общего состоя-

ния пациента, такие жизненно важные показатели, как артериальное давление, пульс и дыхание должны находиться в постоянном мониторинге, регулярно измеряться и регистрироваться. Изменения данных показателей являются сигналом для принятия неотложных мер по предотвращению или ликвидации развития послеоперационных осложнений [45].

3. Антибиотикотерапия терапия широко варьирует в зависимости от тяжести (вирулентности) инфекции. Умеренные (маловирулентные) инфекции необходимо лечить своевременно с помощью использования дренажа, а также краткосрочной терапией антибиотиками с широким спектром действия (ампициллин/сульбактам, цефокситина). Тяжелые инфекции требуют более агрессивной терапии с использованием клиндамицина, метронидазола и пр. в зависимости от чувствительности [46].

4. Продолжительность пребывания в стационаре. На сегодняшний день имеется тенденция к сокращению сроков госпитализации оперированных больных. Это напрямую связано с риском возникновения послеоперационных осложнений. Морри с соавт. обнаружили, что 50,2% пациентов, которым требовалась повторная операция в связи с развитием РПО, находились на койке свыше 14 дней, по сравнению с 22,5% пациентов, которым потребовалась повторная операция по поводу осложнений с меньшими (менее 7 дней) сроками пребывания в круглосуточном стационаре [47].

Программа ускоренного восстановления показала эффективность во многих исследованиях отечественных и зарубежных авторов не только в хирургических, но и онкологических стационарах, статистически достоверно сократив время пребывания пациентов в больнице (в исследовании Zhu A.C. и др. 7,0 дней по традиционной системе против 4,7 дней по системе ERAS, A.O. Расулов и др. при использовании ERAS отмечают уменьшение койко-дней до 7 суток при открытых и на 4 дня при лапароскопических операциях, в исследовании Wang и др. уменьшение койко-дней с 7 до 5 койко-дней) и количество послеоперационных осложнений (в исследовании Wang и др. 13,2% по системе ERAS и 26,9% по традиционной системе, в исследовании Li Z.E. и др. частота осложнений составила 8,3% в группе ERAS по сравнению с 20,9% в контрольной группе) [48-51].

Состояние мониторинга РПО в Российской Федерации

В Российской Федерации полноценный учет, анализ и профилактика ранних послеоперационных осложнений проводятся в единичных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ). Для этого существует ряд субъективных и объективных причин. Во-первых, мониторинг РПО и представление данных на всеобщее обсуждение очень часто не проводится вследствие нежелания обнародовать собственные осложнения; во-вторых, честное и объективное представление собственных осложнений не является обязательным для онкологических и хирургических клиник; в-третьих, отсутствует система стандартизированного мониторинга РПО, что не позволяет выполнить сравнение показателей различных ЛПУ [53].

По данным немецких исследователей [54, 55] количество РПО значительно возрастает в ЛПУ, где численность и объем оперативных вмешательств превышает среднестатистические в регионе. Речь идет об онкологической, неотложной, сердечно-сосудистой и трансплантационной хирургии. При этом РПО после онкологических операций имеет ряд особенностей в связи с влиянием опухоли на организм носителя, а также гемостазиологические нарушения, являющиеся неотъемлемым атрибутом злокачественной опухоли. Не секрет, что хирургическое лечение пациентов с онкологической патологией, являющее собой доминирующий способ терапии в триаде специализированной помощи онкологическим пациентам, сопряжено с большим количеством осложнений.

Вместе с тем, работ, посвященных комплексному изучению различных факторов, влияющих на количество и качество послеоперационных осложнений с точки зрения не узких хирургических деталей, а в аспекте организационных мероприятий как составной части системы онкологической помощи населению в условиях реформирования здравоохранения, не представлено. Многочисленные исследования отечественных авторов (Клюковкин К.С., 2008; Кучеренко В.З., 1997; Щепин О.П., 1998; Шляхова Е.А., 2002; Шевченко Ю.А., 2000; Шабров А.В., 2002; Жирнова Г.М., 2004; Чуднов В.П., 2005) касаются лишь узких технических аспектов, не затрагивая ключевых вопросов по снижению рисков послеоперационных осложнений.

Для управления рисками РПО требуется тщательный анализ уже возникших осложнений, статистическая обработка информации и выявления причин. Все это возможно только при условиях наличия специализированных унифицированных IT программ. Ручная обработка результатов возможна, но сопряжена с высокой вероятностью ошибки. В зарубежных странах подобные компьютерные программы используются более 30 лет [56], к тому же идет постоянное усовершенствование, изучение и упрощение технологий [57]. В нашей стране медицинские информационные системы (МИС) лишь последние 10-15 лет получили широкое распространение в лечебной сети. В большинстве своем являются неприспособленными к регистрации и простейшему расчету РПО. В результате мы имеем большое количество неучтенных РПО, и, как следствие, отсутствует систематизация, анализа и профилактики этих осложнений.

Данные обстоятельства определяют актуальность проведения комплексных исследований, позволяющих определить вектор формирования системных мероприятий по снижению послеоперационных осложнений и связанных с ними летальностью и инвалидизацией пациентов со злокачественными новообразованиями.

Выводы

Анализ литературы показал, что на сегодняшний день не существует общепринятой универсальной системы учета и профилактики РПО. Этот факт обуславливает необходимость разработки комплексной методики подсчета, диагностики и профилактики ранних послеоперационных осложнений у онкологических пациентов.

Для прогнозирования риска хирургического вмешательства целесообразно исходить из понятия «физическое состояние больного», в оценке которого врач опирается на всю совокупность данных, полученных при предоперационном обследовании, что может быть основано также на применении классификаций.

Необходимо конкретизировать риски, оценить наиболее значимые причины РПО и определить пути их ликвидации (уменьшения). Для этого потребуется рассчитать исходный уровень РПО, провести предполагаемые мероприятия и оценить их результат, разработать и внедрить

программы по ведению пациентов, по профилактике развития нежелательных исходов операций, как в предоперационном, так и в послеоперационном периодах.

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — илл. — 239 с.
2. The effect of postoperative complications on survival and recurrence after surgery for breast cancer: A systematic review and meta-analysis / F. Savioli, J. Edwards, D. McMillan [et al.]. — DOI 10.1016/j.critrevonc.2020.103075 // *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. — 2020. — Vol. 155, Art. 103075.
3. National Institute for Health Research Global Health Research Unit on Global Surgery. Global burden of postoperative death / D. Nepogodiev, J. Martin, B. Biccard [et al.]. — DOI 10.1016/S0140-6736(18)33139-8 // *Lancet*. — 2019. — Vol. 393, Art. 10170. — P. 401.
4. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries / International Surgical Outcomes Study group. — DOI 10.1093/bja/aew316 // *British Journal of Anaesthesia*. — 2016. — Vol. 119, №3. — P. 553.
5. Prognostic Impact of Postoperative Complications following Salvage Esophagectomy for Esophageal Cancer after Definitive Chemoradiotherapy / K. Sugimura, H. Miyata, N. Shinno [et al.]. — DOI 10.1159/000505925 // *Oncology*. — 2020. — Vol. 98, №5. — P. 280-288.
6. Колб Л.И. Общая хирургия: учеб. пособие / Л.И. Колб, С.И. Леонович, И.В. Яромич. — 2-е изд. — Минск: Изд-во Вышэйшая школа, 2006. — 444 с.
7. Тимербулатов В.М. Классификация хирургических осложнений (с комментарием редколлегии) / В.М. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов. — DOI 10.17116/hirurgia2018090162 // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2018. — №9. — С. 62-67.
8. Затевахин И.И. Абдоминальная хирургия: Национальное руководство: краткое издание / Под ред. И.И. Затевахиной, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 912 с.
9. Гостищев В.К. Общая хирургия: учебник / В.К. Гостищев. — 5-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 728 с.
10. Морозова А.Д. Хирургия: учебное пособие / А.Д. Морозова, Т.А. Конова. — 2-е изд. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2005. — 415 с.
11. Общая хирургия: учебное пособие / А.В. Борота, Ф.И. Гюльмамедов, Л.И. Василенко и др. / под общей ред. проф. А.В. Бороты. — Донецк: ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», 2018. — 368 с.

12. Ятрогении манипуляционного характера в абдоминальной хирургии / В.М. Унгурян, М.В. Гринёв и др. // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. — 2013. — Т. 172, №5. — С. 46-50.
13. Clavien P.A. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy / P.A. Clavien, J.R. Sanabria, S.M. Strasberg // *Surgery*. — 1992. — Vol. 111, №5 — P. 518-526.
14. Dindo D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P.A. Clavien — DOI 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae // *Annals of Surgery*. — 2004. — Vol. 240, №2. — P. 205-213.
15. Experiences with the standardized classification of surgical complications (Clavien-Dindo) in general surgery patients / M. Bolliger, J.A. Kroehnert, F. Molineux, D. Kandioler et al. — DOI 10.1007/s10353-018-0551-z // *European Surgery*. — 2018. — Vol. 50, №6. — P. 256-261.
16. Strasberg S.M. The accordion severity grading system of surgical complications / S.M. Strasberg, D.C. Linehan, W.G. Hawkins. — DOI 10.1097/SLA.0b013e3181afde41 // *Annals of Surgery*. — 2009. — Vol. 250, №2. — P. 177-186.
17. Казарян А.М. Российская редакция классификации осложнений в хирургии / А.М. Казарян, А.Л. Акопов, Б. Росок и др. — DOI 10.24884/0042-4625-2014-173-2-86-91 // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. — 2014. — Vol. 173, №2. — С. 86-91.
18. Perception of surgical complications among patients, nurses and physicians: a prospective cross-sectional survey / K. Slankamenac, R. Graf, P.A. Clavien et al. — DOI 10.1186/1754-9493-5-30 // *Patient Safety in Surgery*. — 2011. — Vol. 5, №30. — P. 1-8.
19. The comprehensive complication index: a novel and more sensitive endpoint for assessing outcome and reducing sample size in randomized controlled trials / K. Slankamenac, N. Nederlof, P. Pessaux et al. — DOI 10.1097/SLA.0000000000000948 // *Annals of Surgery*. — 2014. — Vol. 260, №5. — P. 757-762.
20. Clinical Validation of the Comprehensive Complication Index in Colon Cancer Surgery / N. Tamini, D. Bernasconi, L. Ripamonti et al. — DOI 10.3390/cancers13071745 // *Cancers*. — 2021. — Vol. 13, №7, Art. 1745.
21. Стандартизация осложнений и исходов оперативного лечения / В.В. Лихванцев, Ю.В. Скрипкин, Ж.С. Филипповская, Д.А. Жгулев. — DOI 10.21292/2078-5658-2015-12-4-53-66 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2015. — Т. 12, №4. — С. 53-66.
22. Плановые и срочные релапаротомии при послеоперационных внутрибрюшных осложнениях / С.С. Маскин, Т.В. Дербенцева, А.М. Карсанов и др. // Кубанский научный медицинский вестник. — 2013. — №7. — С. 101-106.
23. Лупальцов В.И. Неотложная хирургия органов брюшной полости и забрюшинного пространства / В.И. Лупальцов, В.Н. Лесовой. — Харьков: Кон-траст, 2014. — 440 с.
24. Flint L.M. Early postoperative acute abdominal complications / L.M. Flint. — DOI 10.1016/s0039-6109(16)44488-9 // *Surgical Clinics of North America*. — 1988. — Vol. 68, №2. — P. 445-455.
25. Neil M.J. Post-Surgical Pain- The Transition from Acute to Chronic Pain. *Rev Pain* / M.J. Neil, W.A. Macrae. — DOI 10.1177/204946370900300203 // *Reviews in Pain*. — 2009. — Vol. 3, №2. — P. 6-9.
26. Velanovich V. The effect of chronic pain syndromes and psychoemotional disorders on symptomatic and quality-of-life outcomes of antireflux surgery / V. Velanovich — DOI 10.1016/S1091-255X(02)00136-1 // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. — 2003. — Vol. 7, №1. — P. 53-58.
27. Черноусов А., Левкин В., Горовая Н., и др. УЗИ в диагностике и лечении осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных раком желудка // *Врач*. — 2012. — №6. — С. 52-55.
28. Touw H.R., Parlevliet K.L., Beerepoot M., et al. Lung ultrasound compared with chest X-ray in diagnosing postoperative pulmonary complications following cardiothoracic surgery: a prospective observational study // *Anaesthesia*. — 2018 Aug. — 73(8). — P.946-954. doi: 10.1111/anae.14243. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29529332; PMCID: PMC6099367.лев
29. Xie C., Sun K., You Y., et al. Feasibility and efficacy of lung ultrasound to investigate pulmonary complications in patients who developed postoperative Hypoxaemia-a prospective study // *BMC Anesthesiol*. — 2020 Sep 1. — 20 (1). — P. 220. doi: 10.1186/s12871-020-01123-6. Erratum in: *BMC Anesthesiol*. 2020 Nov 9;20(1):281. PMID: 32873237; PMCID: PMC7461251.
30. Кыжыров Ж.Н., Алмабаев Ы.А., Жанталинова Н.А., и др. Ранние послеоперационные внутрибрюшные осложнения — диагностика и хирургическое лечение // Вестник Казахского Национального медицинского университета. — 2016. — №1. — С. 401-405.
31. Fang Z., Du F., Shang L., et al. CT assessment of preoperative nutritional status in gastric cancer: severe low skeletal muscle mass and obesity-related low skeletal muscle mass are unfavorable factors of postoperative complications // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. — 2021 Mar. — 15 (3). — P. 317-324. doi: 10.1080/17474124.2021.1836959. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33063547.
32. Гальчина Ю.С., Кондратьев Е.В., Кармазановский Г.Г., и др. КТ-предикторы послеоперационных специфических осложнений при резекциях поджелудочной железы // *Russian Electronic Journal of Radiology*. — 2020. — Т. 10, №2. — С. 102-115. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-102-115
33. Чурина Е.Г. Факторы иммуносупрессии при различных патологиях / Е.Г. Чурина, В.В. Новицкий, О.И. Уразова // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2011. — №4. — С. 103-111.

34. Нарушения системы гемостаза у онкологических больных / О.А. Тарабрин, А.И. Мазуренко // Достижения биологии та медицини. — 2012. — Т. 1, №19. — С. 23-29.
35. Kehlet H. Glucocorticoids for perioperative analgesia: how far are we from general recommendations? / H. Kehlet. — DOI 10.1111/j.1399-6576.2007.01459.x // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. — 2007. — Vol. 51, №9. — P. 1133-1135.
36. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation / H. Kehlet. — DOI 10.1093/bja/78.5.606 // *British Journal of Anaesthesia*. — 1997. — Vol. 78, №5. — P. 606-617.
37. Kruzik N. Benefits of preoperative education for adult elective surgery patients / N. Kruzik. — DOI 10.1016/j.aorn.2009.06.022 // *The AORN Journal* / ed. L. Saletnik. — 2009. — Vol. 90, №3. — P. 381-387.
38. Hoffmann H. Fast-track surgery-conditions and challenges in postsurgical treatment: a review of elements of translational research in enhanced recovery after surgery / H. Hoffmann, C. Kettelhack. — DOI 10.1159/000339859 // *European Surgical Research*. Frank. — 2012. — Vol. 49, №1. — P. 24-34.
39. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials / A. Rodgers, N. Walker, S. Schug, A. McKee et al. — DOI 10.1136/bmj.321.7275.1493 // *British Medical Journal* / ed. F. Godlee. — 2000. — Vol. 321, №7275. — P. 1493.
40. Cost-effectiveness of general anesthesia versus spinal anesthesia in fast track abdominal benign hysterectomy / N.B. Wodlin, L. Nilsson, P. Carlsson et al. — DOI 10.1016/j.ajog.2011.05.043 // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2011. — Vol. 205, №4. — P. 326-335.
41. Elective laparoscopic versus open colectomy for diverticulosis: an analysis of ACS-NSQIP database / V.R. Kakarla, S.J. Nurkin, S. Sharma et al. — DOI 10.1007/s00464-011-2142-y // *Surgical Endoscopy*. — 2012. — Vol. 26, №7. — P. 1837-1842.
42. Kehlet H. Goal-directed Perioperative Fluid Management: Why, When, and How? / H. Kehlet, M. Bundgaard-Nielsen. — DOI 10.1097/ALN.0b013e3181984217 // *Anesthesiology* / ed. E.D. Kharasch. — 2009. — Vol. 110, №3. — P. 453-455.
43. Counihan T.C. Fast track colorectal surgery / T.C. Counihan, J. Fravuzza. — DOI 10.1055/s-0029-1202888 // *Clinics in Colon and Rectal Surgery* / ed. W.B. Sweeney. — 2009. — Vol. 22, №1. — P. 50-72
44. Buvanendran A. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain / A. Buvanendran, J.S. Kroin. — DOI 10.1097/ACO.0b013e328330373a // *Current Opinion in Anesthesiology*. — 2009. — Vol. 22, №5. — P. 588-593.
45. Postoperative surgical complications after lung transplantation / M. de la Torre, R. Fernández, E. Fieira et al. — DOI 10.1016/j.rppnen.2014.09.007 // *Revista Portuguesa de Pneumologia*. — 2015. — Vol. 21, №1. — P. 36-40.
46. Sganga G. Antibiotic treatment of intra-abdominal and post-surgical infections / G. Sganga. // *Le Infezioni in Medicina*. — 2005. — P. 18-24.
47. Reoperation as a quality indicator in colorectal surgery: a population-based analysis / A.M. Morris, L.M. Baldwin, B. Matthews et al. — DOI 10.1097/01.sla.0000231797.37743.9f // *Annals of Surgery*. — 2007. — Vol. 245, №1. — P. 73-79.
48. Результаты протокола ускоренного восстановления у больных колоректальным раком / А.О. Расулов, С.С. Гордеев, А.И. Овчинникова, Ю.Ю. Ковалева. — DOI 10.17650/2220-3478-2016-6-2-18-23 // *Онкологическая колопроктология*. — Т. 6, №2. — С. 18-23.
49. Zhu A.C. Perioperative Fluid Management in the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Pathway / A.C. Zhu, A. Agarwala, X. Bao. — DOI 10.1055/s-0038-1676476 // *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. — 2019. — Vol. 32, №2. — P. 114-120.
50. The effect of the enhanced recovery after surgery program on lung cancer surgery: a systematic review and meta-analysis / R.L.K. Wang, C. Qu, W. Qi et al. — DOI 10.21037/jtd-21-433 // *Journal of Thoracic Disease*. — 2021. — Vol. 13, №6. — P. 3566-3586.
51. Comparative short-term outcomes of enhanced recovery after surgery (ERAS) program and non-ERAS traditional care in elderly patients undergoing lumbar arthrodesis: a retrospective study / Z.E. Li, S.B. Lu, C. Kong, W.Z. Sun et al. — DOI 10.1186/s12891-021-04166-z // *BMC Musculoskeletal Disorders*. — 2021. — Vol. 22, №1. — P. 283.
52. Россия в цифрах. 2020: Краткий статистический сборник / Под. ред. П.В. Малкова. — М.: Росстат, 2021 — 549 с.
53. Мониторинг и анализ ранних послеоперационных осложнений в онкологической клинике / Е.Ю. Мингалимова, С.В. Зинченко, И.И. Хайруллин и др. // *Поволжский онкологический вестник*. — 2018. — Т. 2, №34. — С. 11-17.
54. Tevis S.E., Kennedy G.D. Postoperative complications and implications on patient-centered outcomes // *J. Surg. Res*. — 2013. — Vol. 181. — P. 106-113
55. Woodfield J.C. Incidence and significance of postoperative complications occurring between discharge and 30 days: a prospective cohort study / J.C. Woodfield, W. Jamil, P.M. Sagar. — DOI 10.1016/j.jss.2016.06.073 // *Journal of Surgical Research*. — 2016. — Vol. 206, №1. — P. 77-82.
56. Colledge D.N. Computer-based surgical audit programs: a review of three current options / D.N. Colledge, S. White. — DOI 10.1111/j.1445-2197.1997.tb01941.x // *ANZ Journal of Surgery*. — 1997. — Vol. 67, №4. — P. 206-210.
57. Analysis of the incidence and predictive factors of chronic postoperative pain in adult population / S. Bozkurt, Z. Özen, E. Kartal et al. — DOI 10.1111/j.1445-2197.1997.tb01941.x // *The Journal of Tepecik Education and Research Hospital*. — 2018. — Vol. 28, №2. — P. 89-94.

© К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, И.Р. Рахматуллина, И.А. Меньшикова, Л.А. Хамматова, Е.В. Попова, Н.И. Султанбаева, Д.О. Липатов, 2022
УДК 616.61-006-033.2-089

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНОТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, Ш.И. Мусин¹, И.Р. Рахматуллина²,
И.А. Меньшикова², Л.А. Хамматова³, Е.В. Попова¹, Н.И. Султанбаева¹, Д.О. Липатов²*

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

³ГАУЗ «Детская городская поликлиника №9», г. Казань

POSSIBILITIES OF COMBINED IMMUNOTARGETED THERAPY FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. LITERATURE REVIEW

*K.V. Menshikov^{1,2}, A.V. Sultanbaev¹, Sh.I. Musin¹, I.R. Rakhmatullina², I.A. Menshikova²,
L.A. Khammatova³, E.V. Popova¹, N.I. Sultanbaeva¹, D.O. Lipatov²*

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

²Bashkir State Medical University, Ufa

³Children's City Polyclinic №9, Kazan

Меньшиков Константин Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ; врач-онколог отдела химиотерапии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ 450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, тел. +7-917-348-82-51, e-mail: kmenshikov80@bk.ru, ORCID ID: 0000-0003-3734-2779

Menshikov Konstantin V. — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology with courses on oncology and pathological anatomy of IAPE of the Bashkir State Medical University; oncologist of the Department of Chemotherapy of the Republican Clinical Oncology Dispensary 73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russian Federation, tel. +7-917-348-82-51, e-mail: kmenshikov80@bk.ru, ORCID ID: 0000-0003-3734-2779

Реферат. По данным GLOBOCAN, в 2018 г. зарегистрировано около 18,1 миллионов новых случаев рака и 9,6 миллиона смертей от злокачественных новообразований. Почечно-клеточная карцинома является третьим урологическим раком, на долю которого приходится 3% всех раковых заболеваний у женщин, 5% у мужчин с заболеваемостью около 400 000 случаев во всем мире. Светлоклеточный ПКР составляет подавляющее большинство ПКР (около 75%). Стратегия терапии метастатического ПКР (мПКР) радикально изменились за последние 20 лет. Первоначально иммунотерапия первого поколения цитокинами: интерлейкины или интерфероны представляли собой стандартные подходы, но с плохими результатами. Развитие тирозинкиназных ингибиторов, в основном ингибиторов рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), в значительной степени улучшили результаты выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости. Появление ингибиторов иммунных контрольных точек как в монорежиме, так и в комбинации (анти CTLA4 и анти PD-1) показали интересные результаты. Иммунотерапия является альтернативой антиангиогенным препаратам, поскольку светлоклеточный мПКР считается иммуногенной опухолью с большим количеством иммунных клеток, таких как инфильтрирующие опухоль лимфоциты. Разработка новых иммуноонкологических терапевтических средств изменила парадигму лечения пациентов с мПКР и изменили роль предыдущих подходов, включающих антиангиогенные агенты, направленные на фактор (VEGF) роста эндотелия сосудов. Терапевтические возможности для пациентов с мПКР за последнее десятилетие быстро расширились. Таргетная иммунотерапия является новым краеугольным камнем. Несколько новых препаратов предназначены для усиления противоопухолевого иммунного ответа и изучаются в текущих исследованиях.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, первая линия терапии, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ, ингибиторы контрольных точек, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, авелумаб.

Abstract. According to GLOBOCAN, in 2018 there were about 18.1 million new cases of cancer and 9.6 million deaths from malignant neoplasms. Renal cell carcinoma is the third urologic cancer, accounting for 3% of all cancers in women and 5% in men with an incidence of about 400,000 cases worldwide. Clear cell RCC accounts for the vast majority of RCCs (about 75%). Treatment strategies for metastatic RCC (mRCC) have changed radically over the past 20 years. Initially, first-generation immunotherapy with cytokines: interleukins or interferons were standard approaches, but with poor results. The development of tyrosine kinase inhibitors, mainly vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor inhibitors, has greatly improved progression-free survival and overall survival. The emergence of immune checkpoint inhibitors both alone and in combination (anti-CTLA4 and anti-PD-1) has shown interesting results. Immunotherapy is an alternative to anti-angiogenic drugs because clear cell mRCC is considered an immunogenic tumor with a large number of immune cells, such as tumor-infiltrating lymphocytes. The development of new immuno-oncological therapeutics has changed the paradigm for the treatment of patients with mRCC and has changed the role of previous approaches involving anti-angiogenic agents targeting vascular endothelial growth factor (VEGF). Therapeutic options for patients with mRCC have expanded rapidly over the past decade. Targeted immunotherapy is a new cornerstone. Several new drugs are designed to enhance the antitumor immune response and are being studied in ongoing research.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, first-line therapy, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, checkpoint inhibitors, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, avelumab.

По данным GLOBOCAN, в 2018 г. зарегистрировано около 18,1 миллионов новых случаев рака и 9,6 миллиона смертей от злокачественных новообразований во всем мире [1].

Почечно-клеточная карцинома (ПКР) является третьим урологическим раком, на долю которого приходится 3% всех раковых заболеваний у женщин, 5% у мужчин с заболеваемостью около 400 000 случаев во всем мире [2]. Прогноз неблагоприятный: 30% пациентов имеют метастазы при постановке диагноза, и почти у 30% оставшихся пациентов в последующем будет зарегистрирована прогрессия заболевания [3].

Светлоклеточный ПКР составляет подавляющее большинство ПКР (около 75%). Другие морфологические варианты в основном включают папиллярный (20%) и хромофобный ПКР (5%). Остальные варианты ПКР встречаются очень редко, включая ПКР, связанный с транслокацией, медуллярный ПКР и карциному собирательных трубочек. Для светлоклеточного ПКР характерно частое изменение гена VHL, гена-супрессора опухоли, который в свою очередь приводит к ангиогенезу посредством транскрипции генов, регулируемых HIF, таких как VEGF [4-8]. Папиллярный ПКР включает опухоли с индолентным течением (тип 1) и более агрессивные варианты опухолей (тип 2) [9]. Тип 1 и тип 2 папиллярного ПКР обычно сопровождаются мутациями MET. Однако были обнаружены мутации в генах SETD2, CDKN2A, EGFR, NF2 и TERT, они описаны при 2 типе папиллярного ПКР и предполагает активацию MAP-киназного пути, клеточного цикла и нарушение регуляции ремоделирования хроматина [10]. Хромофобный ПКР редко метаста-

зирует и характеризуется митохондриальными изменениями, частыми мутации p53 и активацией пути mTOR [10]. Транслокация генов при ПКР включает TFE3 и TFEB, членов семейства MiTF [11]. Эти факторы транскрипции имеют множество партнеров, в основном за счет сплайсинга информационной РНК [12]. Другие образования составляют менее 2% опухолей почек. Карцинома собирательных трубочек была описана как иммуногенная опухоль с высокой лимфоцитарной инфильтрацией, возникающая в результате активизации генов, участвующих в активации и пролиферации Т-клеток [13]. Медуллярная карцинома почки характеризуется частой потерей INI1 (SMARCB1), вовлеченного в комплекс ремоделирования хроматина [14]. Среди семейных синдромов ПКР, пациенты с синдромом наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточного рака (HLRCC) имеют герминальную мутацию фумаратгидратазы (FH) и в данном случае развиваются клинически агрессивные опухоли [15]. Мутация FH путем инактивации фермента изменяет функцию цикла Кребса. Саркоматоидный компонент может быть обнаружен во всех гистологических подтипах и демонстрирует повышенную нагрузку опухолевых мутаций (ТМВ) с высокой частотой мутаций p53, CDKN2A и NF2 а также генов, участвующих в ремоделировании хроматина, таких как ARID1A и BAP1 [16].

Стратегия терапии метастатического ПКР (мПКР) радикально изменились за последние 20 лет [17]. Первоначально иммунотерапия первого поколения цитокинами: интерлейкины или интерфероны представляли собой стандартные подходы, но с плохими результатами [18, 19]. Раз-

вите тирозинкиназных ингибиторов, в основном ингибиторов рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), в значительной степени улучшили результаты выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и общей выживаемости (ОВ) [20].

Появление ингибиторов иммунных контрольных точек как в монорежиме, так и в комбинации (анти CTLA4 и анти PD-1) показали интересные результаты [21, 22]. Иммуноterapia является альтернативой антиангиогенным препаратам, поскольку светлоклеточный мПКР считается иммуногенной опухолью с большим количеством иммунных клеток, таких как инфильтрирующие опухоль лимфоциты [23-25].

Разработка новых иммуноонкологических (ИО) терапевтических средств изменила парадигму лечения пациентов с мПКР и изменили роль предыдущих подходов, включающих антиангиогенные агенты, направленные на фактор (VEGF) роста эндотелия сосудов. 23 ноября 2015 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США одобрило моноклональное антитело к PD-1 для лечения пациентов с мПКР после предшествующей антиангиогенной терапии [26]. 16 апреля 2018 г. FDA одобрило комбинированную иммуноterapia ниволумабом (анти-PD-1) и ипилимумабом (анти-CTLA-4) для лечения первичных пациентов с мПКР со средним или плохим прогнозом. Затем, 19 апреля 2019 г. и 14 мая 2019 г. FDA одобрило пембролизумаб (анти-PD-1) в комбинации с акситинибом (тирозинкиназный ингибитор рецептора VEGF), а также авелумаб (анти-PD-L1) в комбинации с акситинибом соответственно для терапии первой линии пациентов с мПКР. Варианты выбора комбинированных режимов в первой линии терапии мПКР еще больше расширяют и в свою очередь усложняют возможности лечения этой группы пациентов.

Механизмы резистентности при иммунотерапии могут быть первичными или врожденными и вторичными или приобретенными [27]. Они включают потерю неоантигена, дефект презентации антигенов, альтернативные иммунные контрольные точки и дефектную передачу сигналов интерферона. Интерферон- γ является основным механизмом резистентности, усиливая действие экспрессии PD-L1 и индукции экспрессии иммунных ингибирующих молекул [28]. Другие иммун-

ные контрольные точки, такие как TIM-3, LAG-3 и TIGIT, играют роль в резистентности путем ингибирования противоопухолевого иммунного ответа [29]. Новые терапевтические подходы пытаются преодолеть эти механизмы резистентности и находятся на стадии оценки в проводимых клинических исследованиях. Выявление биомаркеров является ключом к лучшему выбору лечения, снижению затрат и улучшению выживаемости у пациентов с метастатическим раком почки. Однако ограниченные возможности наиболее изученных иммуногистохимических биомаркеров: PD-L1 и TMB делают необходимым поиск более надежных маркеров.

Особенности микроокружения опухоли при почечно-клеточном раке

Описано, что ангиогенез играет важную роль в прогрессировании ПКР и приводит к рекрутированию эндотелиальных клеток. Недавние данные свидетельствуют о том, что эндотелиальные клетки при ТМЕ отличаются из нормальных эндотелиальных клеток [30]. Akino et al. в своей работе выявили анеуплоидию в одной трети эндотелиальных клеток, при мПКР [31]. Это требует дальнейшего изучения, поскольку может повлиять на результаты применения антиангиогенных препаратов. Более того, Edeline et al. продемонстрировали два различных ангиогенных фенотипа, описываемых как зрелый и незрелый. Эти две модели могут сосуществовать в одной и той же опухоли, демонстрирующей гетерогенность сосудистого компонента [32]. Dufies et al. продемонстрировали в экспериментальных опухолях, что сунитиниб стимулировал развитие лимфатических сосудов. Действительно, эти сосуды имеют решающее значение для набора иммунных клеток [33].

Иммунный компонент

Экспрессия PD-L1 широко представлена при ПКР, что указывает на важную роль PD-1/PD-L1 как контрольной точки с aberrантной экспрессией опухолевых клеток. Действительно, экспрессия PD-L1 была обнаружена в 23% светлоклеточного ПКР, 10% папиллярного ПКР, 5,6% хромофобного ПКР, и 20% карциному собирающих трубочек [34]. Амплификация 9p24.1, локуса PD-L1, недавно была идентифицирована при ПКР с саркоматоидным компонентом, что при-

водит к конститутивной экспрессии PD-L1 [35]. Иммуный компартмент в основном включает Т-клетки, NK-клетки, В-клетки, макрофаги и дендритные клетки, клетки со сложным взаимодействием. Chevrier et al. использовали массцитометрию для создания атласа иммунных клеток из 73 образцов ПКР с идентификацией 22 Т-клеток и 17 ассоциированных с опухолью макрофагов [36]. Некоторые макрофаги, такие как M-11 или M-13 ассоциировались с худшим прогнозом и могли представлять собой новые цели для терапии. Фенотип Т-клеток (CD8+) в отношении экспрессии иммунных контрольных точек (PD-1, LAG-3, Tim-3), идентифицированных иммунорегулируемого профиля как более агрессивный тип в когорте из 40 случаев ПКР [37]. При светлоклеточном ПКР плотность В-клеток, определяемая иммуногистохимически была связана с плохим прогнозом [39]. В-клетки могут оказывать проопухолевые эффекты посредством различных механизмов, таких как секреция иммунорегуляторных цитокинов, влияющих на Т-клетки и макрофаги. Чтобы понять иммуномодуляцию ниволумаба, Chouieri et al. исследовал молекулярные изменения при мПКР (n=91) при

скрининге и лечении [38]. Иммуногистохимический анализ выявил увеличение CD3+, CD8+ и CD4+ лимфоцитов. Транскрипционный анализ выявил повышенную регуляцию генов, стимулируемых интерфероном γ , с высоким уровнем родственных хемокинов в периферической крови. Авторы сообщили о гистологическом полном ответе на ниволумаб при метастатическом светлоклеточном мПКР [39]. После лечения были обнаружены только фиброзные изменения и CD8+ лимфоциты.

Возможности терапии первой линии

ИО являются новым стандартом в терапевтическом ландшафте рака почки наряду с тирозинкиназными ингибиторами (рис. 1).

Инновационные комбинации ИО или ИО с ингибиторами тирозинкиназ теперь являются частью стратегии лечения и основаны на результатах недавно опубликованных исследований III фазы для первой линии (табл. 1) [21, 41-43].

Исследование Checkmate 214 подтвердило преимущества комбинации ниволумаба и ипилимумаба по сравнению с сунитинибом при метастатическом светлоклеточным ПКР в первой

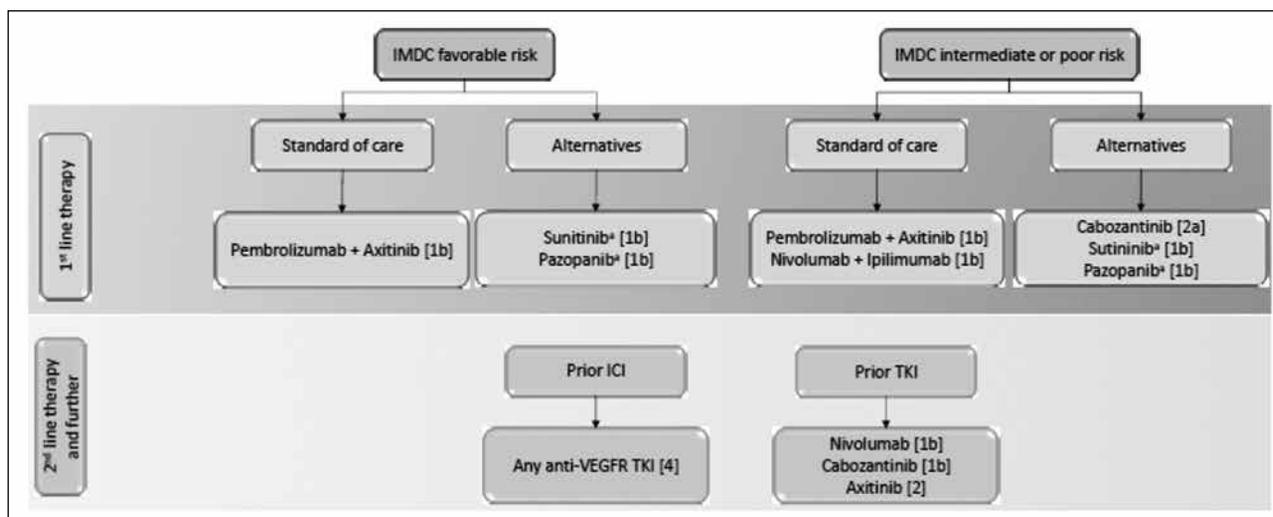


Рис. 1. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по почечно-клеточному раку

Fig. 1. Recommendations of the European Association of Urologists on renal cell carcinoma

Примечание: IMDC — Международный консорциум баз данных по мПКР; ОС — общая выживаемость; Уровень доказательности: [1b] — основано на одном рандомизированном контролируемом исследовании III фазы; [2a] — на основе одного рандомизированного контролируемого исследования II фазы; [2b] — анализ подгрупп рандомизированного контролируемого исследования III фазы; [4] — мнение эксперта. а соответствует H [40]

Note: IMDC — International Consortium of mRCC databases; OS — overall survival; Level of evidence: [1b] — based on one randomized controlled trial of phase III; [2a] — based on one randomized controlled trial of phase II; [2b] — analysis of subgroups of a randomized controlled trial of phase III; [4] — expert opinion. a corresponds to H [40]

Таблица 1. Сравнение основных клинических исследований III фазы с доступными результатами по оценке ингибиторов контрольных точек иммунитета [40]

Table 1. Comparison of the main phase III clinical trials with available results on the evaluation of immune checkpoint inhibitors [40]

Исследование	Исследуемый препарат	Препарат сравнения	Фаза	Морфология	Линия терапии	OS (HR, 95% CI, p)	Median PFS (HR, 95% CI)	ORR (%)	CR (%)	Grade 3 (%)
Javelin Renal 101	avelumab + axitinib	sunitinib	III	Светлоклеточный ПКР	Первая линия	12-мо: 86% vs. 83% (0.78; 0.55–1.08; p=0.14)	13.8 vs. 7.2 mo (0.61)	55.2 vs. 25.5	3.4 vs. 1.8	71.2 vs. 71.5
Keynote 426	pembrolizumab + axitinib	sunitinib	III	Светлоклеточный ПКР	Первая линия	12-мо: 90% vs. 78% (0.53; 0.38–0.74; p<0.0001)	15.1 vs. 11.1 mo (0.69; 0.57–0.84)	59.3 vs. 35.7	5.8 vs. 1.9	75.8 vs. 70.6
CheckMate 214	nivolumab + ipilimumab	sunitinib	III	Светлоклеточный ПКР	Первая линия	30-мо: 60% vs. 47% (0.66; 0.54–0.80; p<0.0001)	11.6 vs. 8.4 mo (0.82; 0.64–1.05)	42 vs. 29	9 vs. 1	47 vs. 64
Immotion 151	atezolizumab + bevacizumab	sunitinib	III	Светлоклеточный ПКР	Первая линия	24 мо: 63% vs. 60% (0.93; 0.76–1.14; p=0.4751)	11.2 vs. 7.7 mo (0.74; 0.57–0.96)	43 vs. 25	9 vs. 4	40 vs. 54

Примечание: OS — общая выживаемость; PFS — выживаемость без прогрессирования; ORR — частота объективных ответов; CR — полный ответ; ccRCC — светлоклеточный почечно-клеточный рак

Note: OS — overall survival; PFS — progression-free survival; ORR — frequency of objective responses; CR — complete response; ccRCC — clear cell renal cell carcinoma

линии у пациентов с промежуточной или плохой группой в соответствии IMDC [41]. Частота ответов (ЧОО) составила 42% по сравнению с 27% в группе сунитинаба, а частота полных ответов (ПОО) составила 11% по сравнению с 1% ($p < 0,001$). Никаких различий не наблюдалось с точки зрения ВБП. Недавнее обновление данных показало интересный факт — увеличение ОВ через 30 месяцев наблюдения в пользу ниволумаба в комбинации с ипилимумабом (60% против 47%; ОР: 0,66; ДИ от 0,54 до 0,80; $p < 0,0001$) [43]. Данные по ВБП представлены на рисунке 2.

Продолженное наблюдение за комбинированной терапией первой линии ниволумаб и ипилимумаб у пациентов с мПКР продолжает

демонстрировать впечатляющую противоопухолевую активность по сравнению с сунитинибом в исследовании CheckMate 214. Улучшение ОВ продолжалось в группе ниволумаб, ипилимумаб по сравнению с сунитинибом как в группе среднего/плохого прогноза, так и в ИТТ популяции. Также наблюдалось улучшение ВБП при применении комбинации ниволумаб и ипилимумаб по сравнению с сунитинибом при более длительном наблюдении: у 28% пациентов в ИТТ популяции не было прогрессирования через 30 месяцев. Полный и стойкий ответ наблюдался при применении комбинации ниволумаб и ипилимумаб независимо от прогноза, основанного на оценке риска IMDC. При использовании комбинации ни-

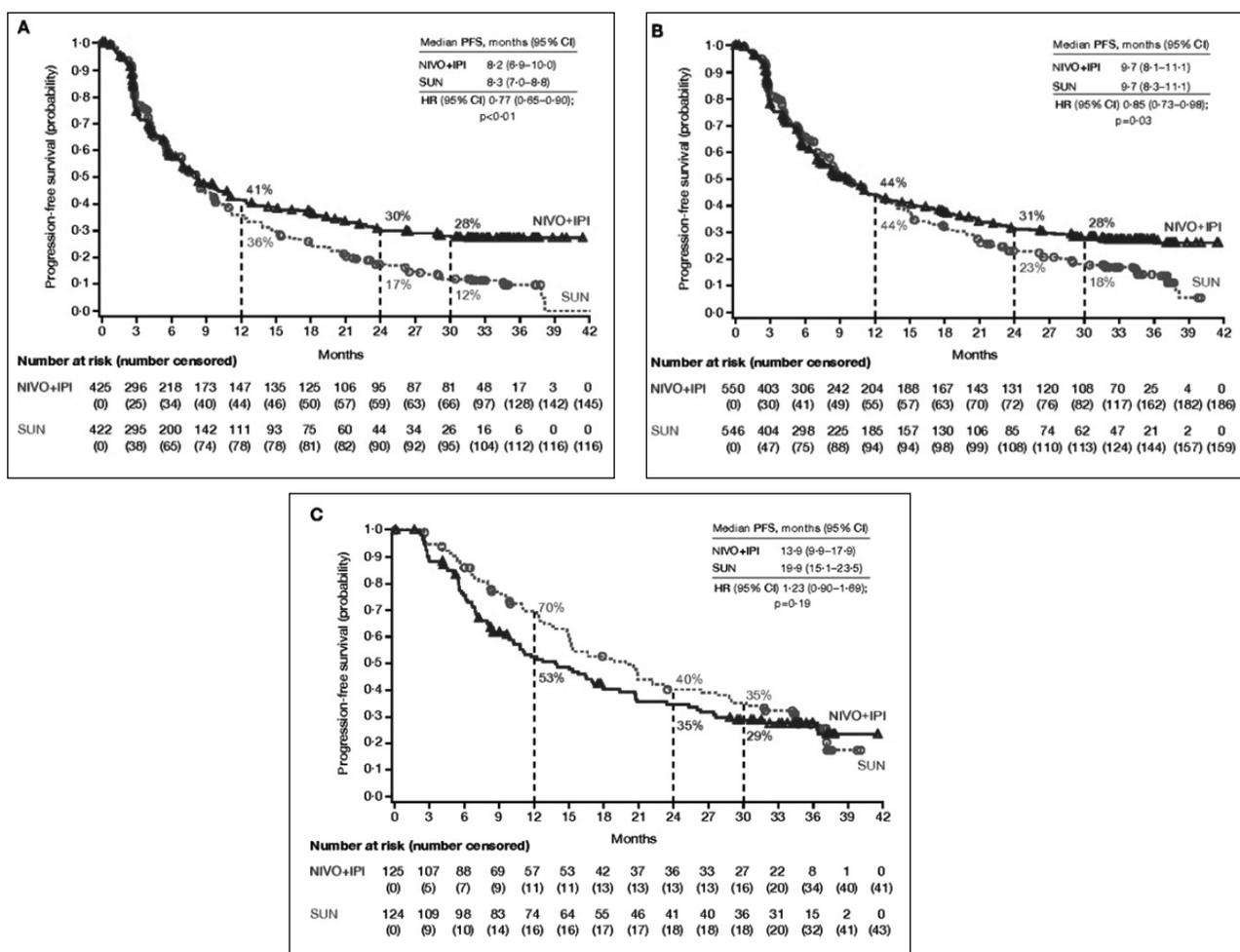


Рис. 2. ВБП по данным исследователей у пациентов среднего/низкого прогноза по IMDC (A), в популяции ИТТ (B) и у пациентов с IMDC благоприятного прогноза (C) CI — доверительный интервал; NIVO+IPI — ниволумаб плюс ипилимумаб; ВБП — выживаемость без прогрессирования; SUN — сунитиниб [44]

Fig. 2. PFS according to researchers in patients with a medium/low prognosis for IMDC (A), in the ITT (B) population and in patients with a favorable prognosis for IMDC (C) CI — confidence interval; NIVO+IPI — nivolumab plus ipilimumab; IBD — progression-free survival; SUN — sunitinib [44]

волумаб и ипилимуаб профиль нежелательных явлений оставался управляемым. Эти результаты демонстрируют долгосрочные преимущества комбинации ниволумаб и ипилимуаб у пациентов с ранее не леченным мГКР.

Недавно обновленные также подчеркнули преимущества комбинации ИО и ингибитора тирозинкиназ. В исследовании Keynote426, пембролизумаб (анти-PD-1) в комбинации с акситинибом продемонстрировали преимущество в отношении ОВ через 12 месяцев наблюдения (90% против 78%; ЧСС: 0,53; ДИ: 0,38–0,74; $p < 0,0001$), что послужило поводом к одобрению FDA [42]. Данные по ОВ представлены на рисунке 3.

Результаты этого рандомизированного исследования III фазы у пациентов с первичным мГКР показали, что лечение комбинацией пембролизумаб плюс акситиниб приводило к снижению на 47% риска смерти и снижение риска прогрессирования заболевания на 31% в сравнении с сунитинибом. ЧОО была на 23,6% выше в группе пембролизумаб — акситиниб, чем в группе сунитиниба.

Исследование Javelin 101 Renal посвящено сравнению комбинации авелумаба (анти-PD-L1)

и акситиниба с сунитинибом в PD-L1-позитивной популяции, определяемой как $>1\%$ позитивного окрашивания иммунных клеток в опухоли. Результаты продемонстрировали более длительную ВБП, 13,8 мес. против 8,4 мес. (HR=0,69; 95% ДИ от 0,56 до 0,84; $p < 0,001$) и улучшение ЧОО (55,2% против 25%) [41].

В приведенном выше исследовании, в период с 29 марта 2016 г. по 19 декабря 2017 г. 886 пациентов были рандомизированы в группу авелумаб плюс акситиниб (N=442) и группу сунитиниб (N=444), всего у 560 (63,2%) пациентов были опухоли PD-L1+ (N=270 в группе комбинированной терапии и N=290 в группе сунитиниба). Среди пациентов в популяции PD-L1+ ВБП была значительно дольше в группе комбинированной терапии, в сравнении с группой сунитиниба (ОР 0,62 (95% ДИ 0,490–0,777)). Данные по ВБП представлены на рисунке 4.

Результаты в общей популяции соответствовали таковым у популяции PD-L1+, демонстрируя значительно более продолжительную ВБП в группе комбинированной терапии по сравнению с группой сунитиниба (ОР 0,69 (95% ДИ 0,574e)). Среди пациентов в популяции PD-L1+ ЧОО соста-

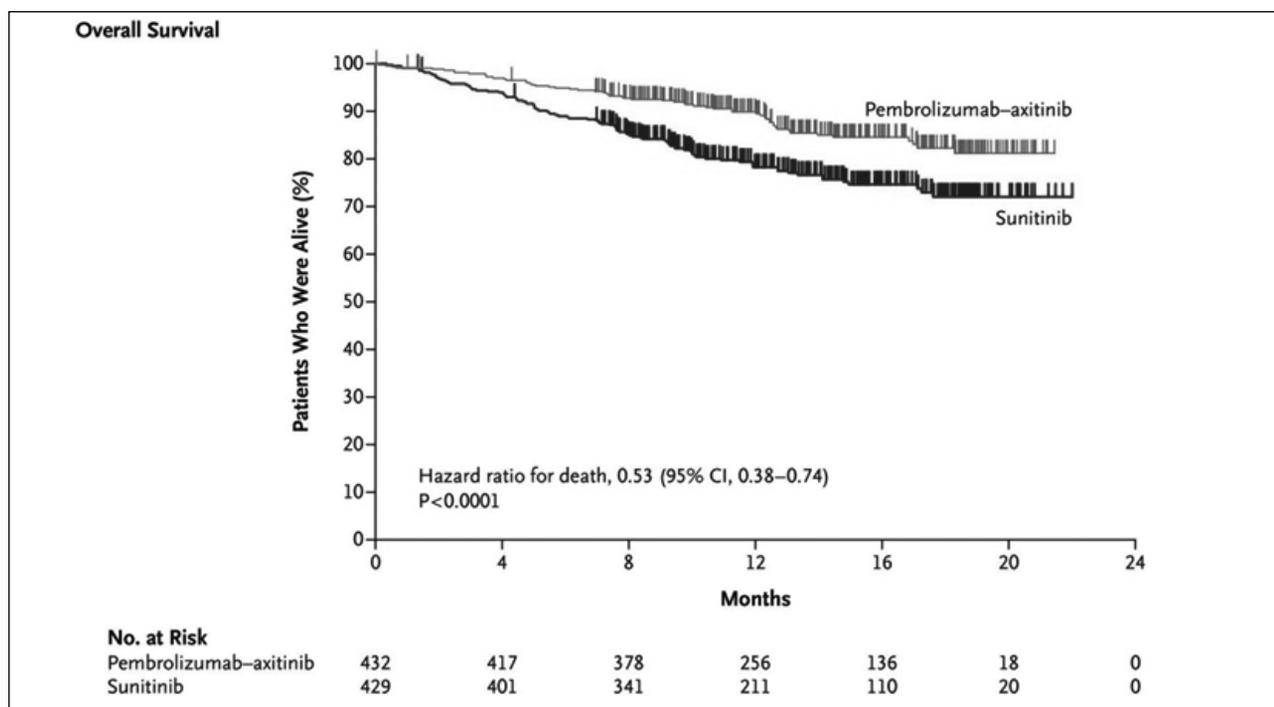


Рис. 3. Общая выживаемость в группе пациентов, получавших лечение. Оценки Каплана — Мейера общей выживаемости [42]

Fig. 3. Overall survival in the group of patients treated. Kaplan — Meyer's estimates overall survival rate [42]

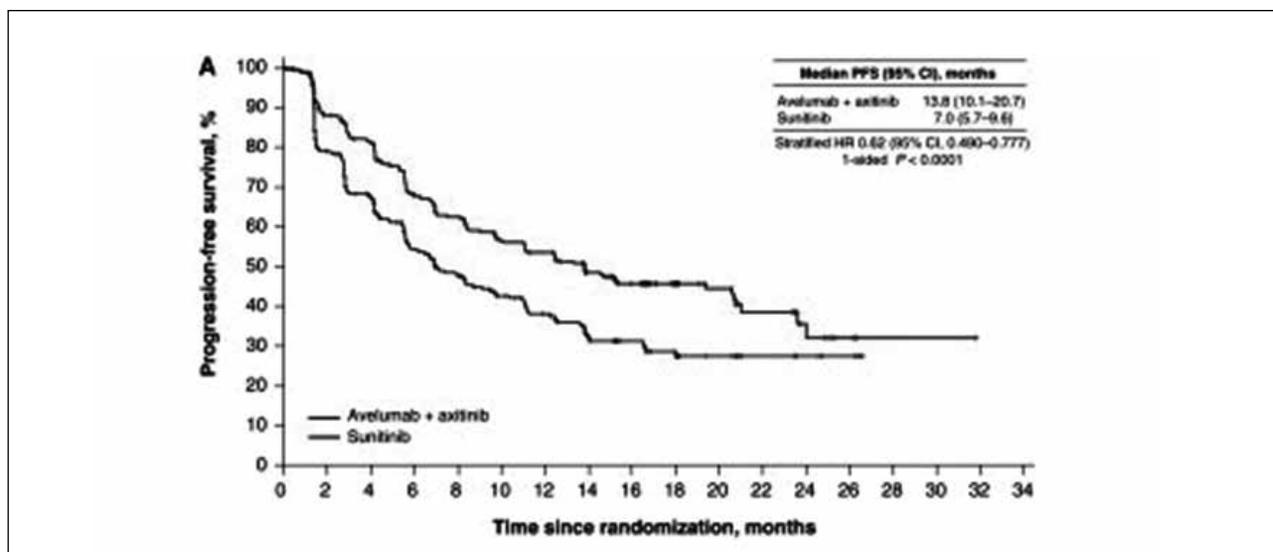


Рис. 4. ВБП в популяции PD-L1+. Каплана — Мейер [45]

Fig. 4. PFS in the PD-L1+ population. Kaplan — Meyer [45]

вила 0,83 (95% ДИ 0,596–1,151). Смерть от любой причины наблюдалась у 66 пациентов (24,4%) в комбинированной группе и 79 пациентов (27,2%) в группе сунитиниба. Средняя продолжительность наблюдения за ОВ составила 19,3 месяца (95% ДИ 18,6–20,0) в комбинированной группе и 19,2 месяца (95% ДИ 18,3–19,8) в группе сунитиниба.

Следует отметить, что обновленные результаты исследования Javelin 101 Renal согласуются с теми, о которых сообщалось ранее, и демонстрируют, что авелумаб в комбинации с акситинибом имеет клинически значимую и статистически значимую пользу в увеличении ВБП и приводит к приблизительно удвоению ЧОО по сравнению с сунитинибом в терапии первой линии пациентов с мПКР. Это преимущество наблюдалось в нескольких подгруппах, включая все группы прогностического риска IMDC.

В исследовании IMmotion 151 проводилось сравнение комбинации атезолизумаба (анти-PD-L1) и бевацизумаба для пациентов с мПКР имеющим экспрессию PD-L1 оцененную иммуногистохимическим методом более 1% отсечкой [43]. В это многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование III фазы включались пациенты со светлоклеточным или саркоматоидным гистологическим компонентом, которые ранее не получали лечения. Набор пациентов проходил в 152 медицинских центрах

в 21 стране, в основном в Европе, Северной Америке и Азиатско-Тихоокеанском регионе. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы атезолизумаба 1200 мг в комбинации с бевацизумабом 15 мг/кг, либо в группу сунитиниба 50 мг. Первичными конечными точками были оцениваемая исследователем ВБП в PD-L1-позитивной популяции и ОВ в ИТТ популяции.

Из 915 пациентов, включенных в исследование в период с 20 мая 2015 г. по 12 октября 2016 г., 454 были рандомизированы в группу атезолизумаба и бевацизумаба, а 461 — в группу сунитиниба. 362 (40%) из 915 пациентов имели PD-L1-позитивное заболевание. Медиана наблюдения составила 15 месяцев при первичном анализе ВБП и 24 месяца при промежуточном анализе ОВ. В PD-L1-позитивной популяции медиана ВБП составила 11,2 месяца в группе атезолизумаба с бевацизумабом по сравнению с 7,7 месяца в группе сунитиниба (отношение рисков [OR] 0,74 [95% ДИ 0,57–0,96]; p=0,0217). В ИТТ популяции медиана ОВ имела HR 0,93 (0,76–1,14), и результаты не пересекали границу значимости при промежуточном анализе. 182 (40%) из 451 пациента в группе атезолизумаба с бевацизумабом и 240 (54%) из 446 пациентов в группе сунитиниба имели связанные с лечением нежелательные явления 3-4 степени: 24 (5%) в группе атезолизумаба с бевацизумабом и 37 (8%) в группе сунитиниба имели связанные с лечением нежелательные

явления всех степеней тяжести, что привело к прекращению лечения.

Исследование CheckMate 9ER III фаза, рандомизированного, открытого исследования посвящено также комбинации ИО и ТКИ. В нем случайным образом рандомизированы пациенты с ранее не леченной светлоклеточным мПМКР в группы либо ниволумаба в комбинации с кабозантинибом либо в группу сунитиниба. Первичной конечной точкой была ВБП, вторичными точками — ОВ, ЧОО по данным независимой оценки и безопасность.

651 пациент был рандомизирован в исследование, ниволумаб в комбинации с кабозантинибом (323 пациента) или сунитиниб (328 пациентов). При медиане наблюдения 18,1 мес. ВБП составила 16,6 мес. (95% доверительный интервал [ДИ], 12,5–24,9) при применении комбинации ниволумаба и кабозантиниба и 8,3 мес. (95% ДИ, от 7,0 до 9,7) в группе сунитиниба (отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти, 0,51; 95% ДИ от 0,41 до 0,64; $P < 0,001$). Вероятность ОВ через 12 мес. был 85,7% (95% ДИ, от 81,3 до 89,1) для ниволумаба в комбинации с кабозантинибом и 75,6% (95% ДИ, от 70,5 до 80,0) в группе сунитиниба (отношение риска смерти, 0,60; 98,89% ДИ, 0,40). Объективный ответ наблюдался у 55,7% пациентов, получавших ниволумаб с кабозантинибом, и у 27,1% пациентов, получавших сунитиниб ($P < 0,001$). Преимущества эффективности ниволумаба в сочетании с кабо-

зантинибом были постоянными по подгруппам. Данные по ВБП представлены на рисунке 5.

Нежелательные явления по любой причине степени 3 и выше возникали у 75,3% из 320 пациентов, получавших ниволумаб с кабозантинибом, и 70,6% из 320 пациентов, получавших сунитиниб. В целом 19,7% пациентов в комбинированной группе прекратили прием хотя бы одного из исследуемых препаратов из-за нежелательных явлений и 5,6% прекратили прием обоих препаратов.

Выбор терапии первой линии остается достаточно сложным. На сегодняшний день рекомендации по выбору лечения основаны на IMDC модели риска для стратификации пациентов с мПМКР, не получавших лечения, или ранее получавших таргетные препараты первой линии терапии [47].

Новые препараты в текущих исследованиях при мПМКР

Анергия Т-клеток обычно понимается как результат последовательной передачи сигналов, вовлечение иммунных контрольных точек в иммунный синапс (рис. 6).

Если CTLA4 и PD-1 являются наиболее распространенными и хорошо изученными, появляются другие, которые могут быть связаны с резистентностью к традиционным ИО. Ген 3, ассоциированный с лимфоцитами (LAG3), представляет собой трансмембранный белок, в основном экспрессирующийся в активированных Т клетках и

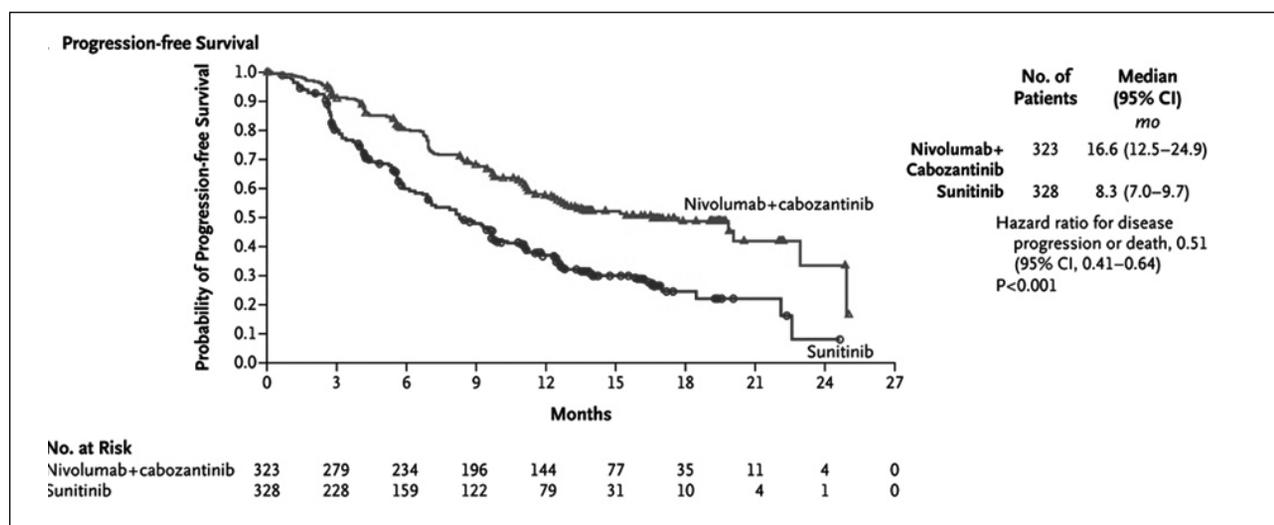


Рис. 5. ВБП в группе пациентов, получавших лечение. График по Каплан — Мейеру [46]

Fig. 5. PFS in a group of patients receiving treatment. Kaplan — Meyer graph [46]

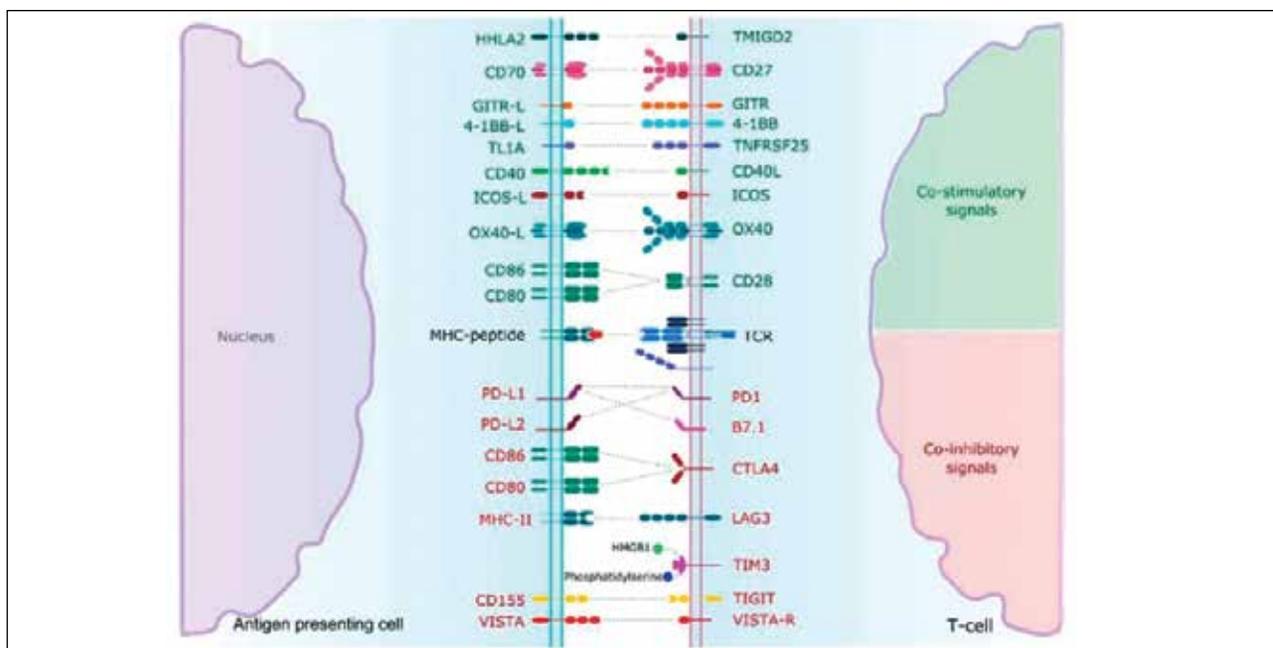


Рис. 6. Активация или ингибирование Т-клеток является результатом комплексного и последовательного внутриклеточного сигнала. Каскад после узнавания МНС-пептида ТCR

Fig. 6. Activation or inhibition of T-cells is the result of a complex and consistent intracellular signal. Cascade after recognition of MHC-peptide TCR

Примечание: GITR — индуцируемый глюкокортикоидами TNF рецептор, ICOS — индуцируемый костимулятор, OX40 CD134, TCR — Т-клеточный рецептор, CTLA4 — цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4, LAG3 — ген 3, ассоциированный с лимфоцитами, TIM3 — Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина-3, TIGIT — Т-клеточный иммуноглобулин и домен ITIM [40]

Note: GITR — glucocorticoid-induced TNF receptor, ICOS — induced costimulator, OX40 CD134, TCR — T-cell receptor, CTLA4 — cytotoxic T-lymphocytic antigen-4, LAG3 — gene 3 associated with lymphocytes, TIM3 — T-cell immunoglobulin and mucin-3 domain, TIGIT — T-cell immunoglobulin and the ITIM domain [40]

естественных клетках-киллерах (NK). LAG3 расположен на Т-клетках. Он гомологичен CD4 и связывает его лиганд, главный комплекс гистосовместимости класса II (MHCII) с более высоким сродством. Кроме того, блокада LAG3 приводит к увеличению продукции гамма-интерферона (INF γ), фактора некроза опухоли альфа (TNF α) и провоспалительных интерлейкинов [48]. Появляются другие ИО. Среди них Т-клеточный иммуноглобулин и муциновый домен 3 (TIM3), экспрессируемые на широкий спектр иммунных клеток. TIM3 способствует иммунной толерантности, подавляя активацию Т-клеток, в основном за счет усиления апоптоза [49]. Интересно, что может быть синергетический эффект с PD-1-PD-L1 блокадой, обращая вспять истощение Т-клеток и улучшая противоопухолевый иммунный ответ [50]. Т-клеточный иммуноглобулин и домен ITIM (TIGIT) в основном обнаруживаются на TIL и являются иммуносупрессивным путем нарушения

продукции интерлейкинов и созревания антигенпрезентирующих клеток (АПК) [51]. Два лиганда, нектин-2 и CD155, экспрессируются в различных типах клеток, от опухолевых до иммунных клеток. Сходные результаты с точки зрения истощения Т-клеток наблюдались в пути B7-H3 [52]. Супрессор ν -домена иммуноглобулина активации Т-клеток (VISTA) преимущественно экспрессируется на супрессивных клетках миелоидного происхождения (MDSC) и APC и подавляет активацию Т-клеток [53]. Примечательно, что блокада VISTA, по-видимому, ингибирует регуляторные иммуносупрессивные функции Т-клеток [54].

Опухолеспецифический иммунный ответ, опосредованный Т-клетками, уравновешен как ингибирующими, так и костимулирующими факторами. Если ИО в основном используются для восстановления иммунного ответа, то препараты-агонисты разрабатываются для повышения костимулирующих сигналов и должны стиму-

лизовать иммунный ответ. Как и ИО, несколько препаратов коактивирующих иммунные контрольные точки исследуются в настоящее время. Известно, что на Т-клетках, CD28 доставляет активирующий сигнал при связывании CD80/86 после TCR распознавания главного комплек-

са гистосовместимости (МНС). Индуцибельный костимулятор (ICOS) в основном расположен на CD4+ Т-клетках принадлежит к семейству иммуноглобулинов, а также к CD28 и вызывает цитокины воспаления. Его внутрицитоплазматическая структура имеет сильное сродство к

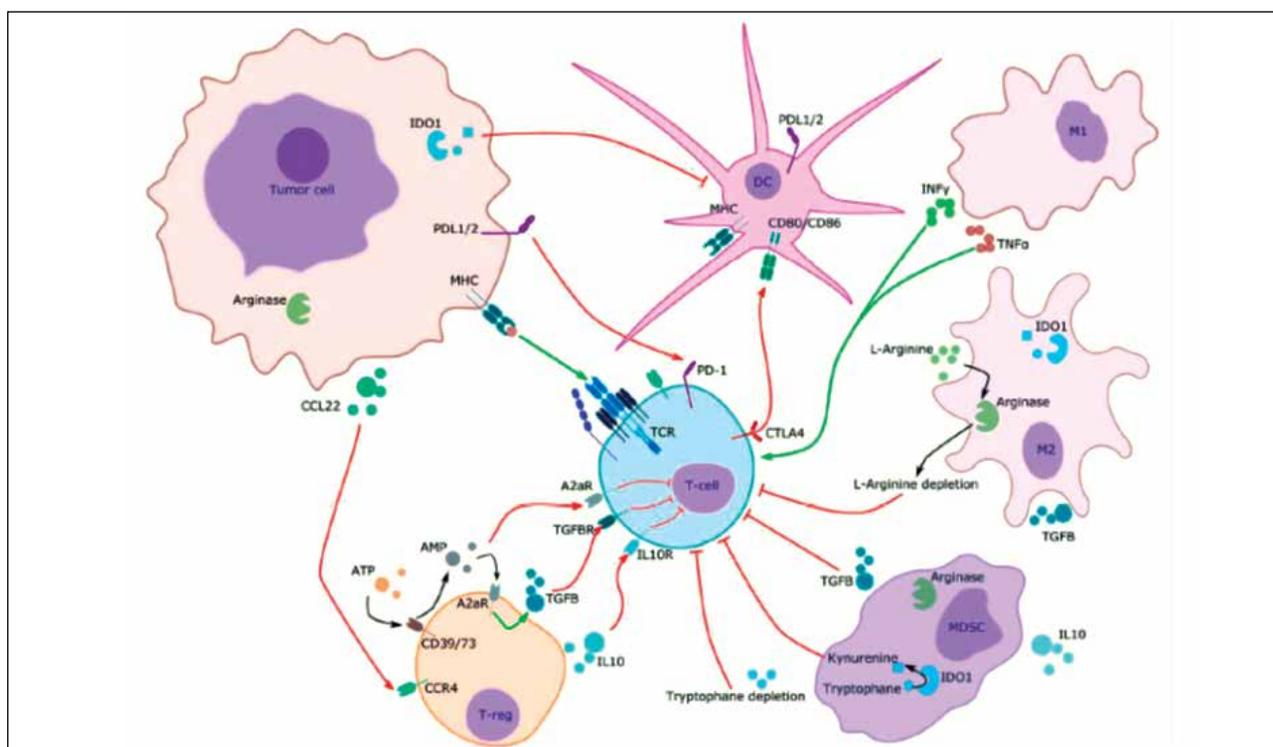


Рис. 7. Микроокружение опухоли обычно определяется как сосуществование опухолевых клеток, взаимодействующих друг с другом, с резидентными и инфильтрирующими клетками-хозяевами, секретируемыми факторами и белками внеклеточного матрикса. Среди них, иммуносупрессивные клетки рекрутируются в микроокружении опухоли путем хемотаксиса и ответственны за усиление продукции иммуномодулирующих цитокинов и снижение доступности эссенциальных аминокислот, в результате чего создаются благоприятные условия для роста опухоли

Fig. 7. Tumor microenvironment is usually defined as the coexistence of tumor cells interacting with each other, with resident and infiltrating host cells, secreted factors and extracellular matrix proteins. Among them, immunosuppressive cells are recruited in the tumor microenvironment by chemotaxis and are responsible for enhancing the production of immunomodulating cytokines and reducing the availability of essential amino acids, resulting in favorable conditions for tumor growth

Примечание: MDSC — супрессивные клетки миелоидного происхождения, Т-клетка — Т-лимфоцит; Т-reg — регуляторный лимфоцит, М2 — макрофаги 2 типа, DC — дендритная клетка, TGFβ — фактор роста опухоли β; A2aR — рецептор аденозина 2а, АТФ — аденозин трифосфат, АМФ — аденозинмонофосфат, IL10 — интерлейкин-10, МНС — основная гистосовместимость, PD1 — белок запрограммированной клеточной смерти 1, PDL1 — лиганд 1 запрограммированной клеточной смерти, IDO1 — индоламин 2,3-диоксигеназа 1, CTLA4 — цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4, CCL22 — хемокиновый лиганд, CCR4 — хемокиновый рецептор 4, M1 — макрофаги 1 типа; INF — интерферон, TNF — фактор некроза опухоли [58]

Note: MDSC — suppressive cells of myeloid origin, T-cell — T-lymphocyte; T-reg — regulatory lymphocyte, M2 — type 2 macrophages, DC — dendritic cell, TGFβ — tumor growth factor β; A2aR — adenosine receptor 2a, ATP — adenosine triphosphate, AMP — adenosine monophosphate, IL10 — interleukin-10, MHC — basic histocompatibility, PD1 — programmed cell death protein 1, PDL1 — programmed cell death ligand 1, IDO1 — indolamine 2,3-dioxygenase 1, CTLA4 — cytotoxic T-lymphocytic antigen-4, CCL22 — chemokine ligand, CCR4 — chemokine receptor 4, M1 — type 1 macrophages; INF — interferon, TNF — tumor necrosis factor [58]

фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), благоприятствуя сигналу пролиферации в лимфоцитах [55]. Суперсемейство рецепторов фактора некроза опухоли (TNF) представлено группой как растворимых, так и трансмембранных рецепторов, участвующих в воспалительных процессах и способных связывать различные лиганды, такие как TNF α , TNF β и лиганд OX40 [56]. При связывании своего лиганда, OX40 стимулирует Т-клетки, для пролиферации и выживаемости, особенно CD4+ и CD8+ Т-клеток, путем усиления провоспалительных цитокинов и антиапоптотических молекул. Другие рецепторы TNF, такие как CD40, CD27 и 4-1BB способствуют усилению реакции, опосредованной цитотоксическими Т-клетками, посредством апоптоза или дифференциации клеток памяти. Глюкокортикоид-индуцированный рецептор TNF (GITR), расположенный на CD4+ и CD8+ Т-клетках и преимущественно на регуляторных Т-клетках FoxP3+, как известно, повышает иммунитет к опухолям за счет ослабления эффекторной активности иммуносупрессивных регуляторных Т-клеток [57].

Метаболические изменения влияют на TME, обеспечивая иммуносупрессивные метаболиты и благоприятствуя росту опухоли в условиях гипоксии, как показано на рисунке 7 [60].

Было идентифицировано несколько ферментов в качестве ключевых регуляторов иммунного ответа цитотоксических Т-клеток и в настоящее время они находятся на стадии клинических испытаний. Среди них индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1), внутриклеточный фермент, катализирует превращение триптофана в кинуренин [59]. Истощение триптофана, вызванное экспрессией IDO1 приводит к истощению Т-клеток и апоптозу. Кроме того, высокая концентрация кинуренина способствует пролиферации иммунотолерантных дендритных клеток и регуляторных Т-клеток [60]. Аденозин представляет собой пуриновое основание, которое, как известно, связывается с рецепторами аденозина, связанными с G-белком, активируется в активированных иммунных клетках [61]. Рецептор аденозина 2a (A2aR) запускает активацию аденилатциклазы, активность которой приводит к увеличению концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Он имеет глубокое иммуномодулирующее действие на иммунные клетки за счет различных механизмов, включая ингибирование ZAP70 в

передаче сигналов TCR, подавление IL2, усиление экспрессии FoxP3 на регуляторных Т-клетках и выраженную секрецию TGF β [62].

При ПКР применяются различные инновационные стратегии иммунотерапии. Конформация гистонов влияет на транскрипцию и регулируется посредством фосфорилирования, сумоилирования, убиквитинирования, ацетилирования и деацетилирования [63].

Несколько вакцин изучаются при раке с общей целью воздействия неоантигенов на иммунную систему, особенно за счет улучшения фазы примирования Т-клеток [64]. В настоящее время исследуются три типа вакцин, включая вакцины на основе ДНК/РНК и пептидов, клеточные вакцины с обнадеживающими результатами при ПКР. Интересными альтернативами являются онколитические вирусы, предназначенные для заражения опухолевых клеток и захвата клеточного механизма для индукции экспрессии трансгена. Т-клетки химерного антигенного рецептора (CAR) представляют собой Т-клетки, генетически сконструированные для производства искусственного антигена. Т-клеточный рецептор, который сочетает в себе как антигенсвязывающую, так и активирующую Т-клетки функции. Применение клеток CART при ПКР затрудняется гетерогенностью опухоли. CAR Т-клетки в настоящее время тестируются при почечно-клеточной карциноме, нацеливание на различные антигены, такие как ROR2, AXL, CD70, VEGFR2, MET или CAIX. Более того, доклинические данные предполагают целесообразность сочетания CAR Т-клеток с ИТК или лучевой терапией [65].

Заключение

Почечно-клеточная карцинома включает различные злокачественные новообразования со специфическими молекулярными изменениями. Среди них светлоклеточный мПКР наиболее частый, особенно характеризующийся его ангиогенным и иммуногенным TME со сложным взаимодействием стромальных и иммунных клеток. Терапевтические возможности для пациентов с мПКР за последнее десятилетие быстро расширились. Таргетная иммунотерапия является новым краеугольным камнем. Несколько новых препаратов предназначены для усиления противоопухолевого иммунного ответа и изучаются в текущих исследованиях. С увеличением числа

доступных вариантов лечения необходимо понимание о биомаркерах для лучшей стратификации пациентов и определения оптимального отбора пациентов и последовательности лечения. Внедрение новых технологий в будущем позволит раскрыть понимание внутриопухолевого гетерогенности, определить прогностические биомаркеры и открыть новые возможности лечения мПКР.

Информация о спонсорстве

Данная работа не спонсировалась.

Информация о конфликте интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. 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 (6). — P. 394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12.
2. Siegel R.L.; Miller K.D.; Jemal A. Cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* — 2019. — 69. — P. 7-34. [CrossRef] [PubMed].
3. Ljungberg B.; Campbell S.C.; Choi H.Y.; et al. The epidemiology of renal cell carcinoma // *Eur. Urol.* — 2011. — 60. — P. 615-621. [CrossRef] [PubMed].
4. Gossage L.; Eisen T.; Maher E.R. Vhl, the story of a tumour suppressor gene // *Nat. Rev. Cancer.* — 2015. — 15. — P. 55-64. [CrossRef] [PubMed].
5. Akaza H.; Fukuyama T. Axitinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2014. — 15. — P. 283-297. [CrossRef].
6. Motzer R.J.; Hutson T.E.; Cella D.; et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — 369. — P. 722-731. [CrossRef].
7. Choueiri T.K.; Escudier B.; Powles T.; et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — 373. — P. 1814-1823. [CrossRef].
8. Rini B.I.; Pal S.K.; Escudier B.J.; et al. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (tivo-3): A phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study // *Lancet Oncol.* — 2020. — 21. — P. 95-104. [CrossRef].
9. Moch H.; Cubilla A.L.; Humphrey P.A.; et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part a: Renal, penile, and testicular tumours // *Eur. Urol.* — 2016. — 70. — P. 93-105. [CrossRef].
10. Cancer Genome Atlas Research, N.; Linehan, W.M.; Spellman, P.T.; Ricketts, C.J.; et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2016. — 374. — P. 135-145. [CrossRef].
11. Argani P. Mit family translocation renal cell carcinoma // *Semin. Diagn. Pathol.* — 2015. — 32. — P. 103-113. [CrossRef].
12. Malouf G.G.; Monzon F.A.; Couturier J.; et al. Genomic heterogeneity of translocation renal cell carcinoma // *Clin. Cancer Res.* — 2013. — 19. — P. 4673-4684. [CrossRef] [PubMed].
13. Malouf G.G.; Comperat E.; Yao H.; et al. Unique transcriptomic profile of collecting duct carcinomas relative to upper tract urothelial carcinomas and other kidney carcinomas // *Sci. Rep.* — 2016. — 6. — P. 30988. [CrossRef] [PubMed].
14. Carlo M.I.; Chaim J.; Patil S.; et al. Genomic characterization of renal medullary carcinoma and treatment outcomes // *Clin. Genitourin. Cancer.* — 2017. — 15. — P. e987-e994. [CrossRef] [PubMed].
15. Chen Y.B.; Brannon A.R.; Toubaji A.; et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated renal cancer: Recognition of the syndrome by pathologic features and the utility of detecting aberrant succination by immunohistochemistry // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2014. — 38. — P. 627-637. [CrossRef].
16. Malouf G.G.; Ali S.M.; Wang K.; et al. Genomic characterization of renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation pinpoints recurrent genomic alterations // *Eur. Urol.* — 2016. — 70. — P. 348-357. [CrossRef].
17. Albiges L.; Powles T.; Staehler M.; et al. Updated European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: Immune checkpoint inhibition is the new backbone in first-line treatment of metastatic clear-cell renal cell carcinoma // *Eur. Urol.* — 2019. — 76. — P. 151-156. [CrossRef].
18. Motzer R.J.; Bacik J.; Murphy B.A.; et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — 20. — P. 289-296. [CrossRef].
19. Fyfe G.; Fisher R.I.; Rosenberg S.A.; et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy // *J. Clin. Oncol.* — 1995. — 13. — P. 688-696. [CrossRef].
20. Motzer R.J.; Hutson T.E.; Tomczak P.; et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 356. — P. 115-124. [CrossRef].
21. Motzer R.J.; Tannir N.M.; McDermott D.F.; et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2018. — 378. — P. 1277-1290. [CrossRef].
22. Motzer R.J.; Escudier B.; McDermott D.F.; et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — 373. — P. 1803-1813. [CrossRef] [PubMed].
23. Leite K.R.; Reis S.T.; Junior J.P.; et al. Pd-11 expression in renal cell carcinoma clear cell type is related to unfavorable prognosis // *Diagn. Pathol.* — 2015. — 10. — P. 189. [CrossRef] [PubMed].

24. Thompson R.H.; Dong H.; Kwon E.D. Implications of b7-h1 expression in clear cell carcinoma of the kidney for prognostication and therapy // *Clin. Cancer Res.* — 2007. — 13. — P. 709s-715s. [CrossRef].
25. Thompson R.H.; Dong H.; Lohse C.M.; et al. Pd-1 is expressed by tumor-infiltrating immune cells and is associated with poor outcome for patients with renal cell carcinoma // *Clin. Cancer Res.* — 2007. — 13. — P. 1757-1761. [CrossRef].
26. Xu J.X., et al. FDA approval summary: Nivolumab in advanced renal cell carcinoma after anti-Angiogenic therapy and exploratory predictive biomarker analysis // *Oncologist.* — 2017. — 22 (3). — P. 311-7.
27. Sharma P.; Hu-Lieskovan S.; Wargo J.A.; et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy // *Cell.* — 2017. — 168. — P. 707-723. [CrossRef].
28. Dunn G.P.; Bruce A.T.; Ikeda H.; et al. Cancer immunoediting: From immunosurveillance to tumor escape // *Nat. Immunol.* — 2002. — 3. — P. 991-998. [CrossRef].
29. Anderson A.C.; Joller N.; Kuchroo V.K. Lag-3, tim-3, and tigit: Co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation // *Immunity.* — 2016. — 44. — P. 989-1004. [CrossRef].
30. Lambrechts D.; Wauters E.; Boeckx B.; et al. Phenotype molding of stromal cells in the lung tumor microenvironment // *Nat. Med.* — 2018. — 24. — P. 1277-1289. [CrossRef].
31. Akino T.; Hida K.; Hida Y.; et al. Cytogenetic abnormalities of tumor-associated endothelial cells in human malignant tumors // *Am. J. Pathol.* — 2009. — 175. — P. 2657-2667. [CrossRef] [PubMed].
32. Edeline J.; Mottier S.; Vigneau C.; et al. Description of 2 angiogenic phenotypes in clear cell renal cell carcinoma // *Hum. Pathol.* — 2012. — 43. — P. 1982-1990. [CrossRef] [PubMed].
33. Dufies M.; Giuliano S.; Ambrosetti D.; et al. Sunitinib stimulates expression of vegfc by tumor cells and promotes lymphangiogenesis in clear cell renal cell carcinomas // *Cancer Res.* — 2017. — 77. — P. 1212-1226. [CrossRef] [PubMed].
34. Choueiri T.K.; Fay A.P.; Gray K.P.; et al. Pd-1 expression in nonclear-cell renal cell carcinoma // *Ann. Oncol.* — 2014. — 25. — P. 2178-2184. [CrossRef]
35. Gupta S.; Cheville J.C.; Jungbluth A.A.; et al. JAK2/PD-L1/PD-L2 (9p24.1) amplifications in renal cell carcinomas with sarcomatoid transformation: Implications for clinical management // *Mod. Pathol.* — 2019. — 32. — P. 1344-1358. [CrossRef] [PubMed].
36. Chevrier S.; Levine J.H.; Zanotelli V.R.T.; et al. An immune atlas of clear cell renal cell carcinoma // *Cell.* — 2017. — 169. — P. 736-749. [CrossRef].
37. Giraldo N.A.; Becht E.; Vano Y.; et al. Tumor-infiltrating and peripheral blood t-cell immunophenotypes predict early relapse in localized clear cell renal cell carcinoma // *Clin. Cancer Res.* — 2017. — 23. — P. 4416-4428. [CrossRef].
38. Choueiri T.K.; Fishman M.N.; Escudier B.; et al. Immunomodulatory activity of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma // *Clin. Cancer Res.* — 2016. — 22. — P. 5461-5471. [CrossRef].
39. Shirotake S.; Kaneko G.; Nagata K.; et al. Histological complete response with nivolumab for renal cell carcinoma with multiple metastases: A case report // *Mol. Clin. Oncol.* — 2019. — 10. — P. 244-248. [CrossRef] [PubMed].
40. Deleuze A., Saout J., Dugay F., et al. Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma: The Future Is Now // *Int. J. Mol. Sci.* — 2020 Apr 5. — 21 (7). — P. 2532. doi: 10.3390/ijms21072532. PMID: 32260578; PMCID: PMC7177761.
41. Motzer R.J.; Penkov K.; Haanen J.; et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2019. — 380. — P. 1103-1115. [CrossRef].
42. Rini B.I.; Plimack E.R.; Stus V.; et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2019. — 380. — P. 1116-1127. [CrossRef].
43. Rini B.I.; Powles T.; Atkins M.B.; et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (immotion151): A multicentre, open-label, phase 3, randomized controlled trial // *Lancet.* — 2019. — 393. — P. 2404-2415. [CrossRef].
44. Motzer R.J.; Rini B.I.; McDermott D.F.; et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: Extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* — 2019. — 20. — P. 1370-1385. [CrossRef].
45. Choueiri T.K., Motzer R.J., Rini B.I., et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma // *Ann Oncol.* — 2020 Aug. — 31 (8). — P. 1030-1039. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.010. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32339648; PMCID: PMC8436592.
46. Choueiri T.K., Powles T., Burotto M., et al.; CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2021 Mar 4. — 384 (9). — P. 829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982. PMID: 33657295; PMCID: PMC8436591.
47. Lalani A.A.; McGregor B.A.; Albiges L.; et al. Systemic treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma in 2018: Current paradigms, use of immunotherapy, and future directions // *Eur. Urol.* — 2019. — 75. — P. 100-110. [CrossRef] [PubMed].
48. Benci J.L.; Xu B.; Qiu Y.; et al. Tumor interferon signaling regulates a multigenic resistance program to immune checkpoint blockade // *Cell.* — 2016. — 167. — P. 1540-1554. [CrossRef].
49. Gao X.; Zhu Y.; Li G.; et al. Tim-3 expression characterizes regulatory t cells in tumor tissues and is associated with lung cancer progression // *PLoS ONE.* — 2012. — 7. — e30676. [CrossRef] [PubMed].

50. Sakuishi K.; Apetoh L.; Sullivan J.M.; et al. Targeting tim-3 and pd-1 pathways to reverse t cell exhaustion and restore anti-tumor immunity // *J. Exp. Med.* — 2010. — 207. — P. 2187-2194. [CrossRef] [PubMed].
51. Casado J.G.; Pawelec G.; Morgado S.; et al. Expression of adhesion molecules and ligands for activating and costimulatory receptors involved in cell-mediated cytotoxicity in a large panel of human melanoma cell lines // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2009. — 58. — P. 1517-1526. [CrossRef] [PubMed].
52. Inamura K.; Amori G.; Yuasa T.; et al. Relationship of b7-h3 expression in tumor cells and tumor vasculature with foxp3+ regulatory t cells in renal cell carcinoma // *Cancer Manag. Res.* — 2019. — 11. — P. 7021-7030. [CrossRef] [PubMed].
53. Wang L.; Rubinstein R.; Lines J.L.; et al. Vista, a novel mouse ig superfamily ligand that negatively regulates t cell responses // *J. Exp. Med.* — 2011. — 208. — P. 577-592. [CrossRef] [PubMed].
54. Le Mercier I.; Chen W.; Lines J.L.; et al. Vista regulates the development of protective antitumor immunity // *Cancer Res.* — 2014. — 74. — P. 1933-1944. [CrossRef].
55. Fos C.; Salles A.; Lang V.; et al. Icos ligation recruits the p50alpha pi3k regulatory subunit to the immunological synapse // *J. Immunol.* — 2008. — 181. — P. 1969-1977. [CrossRef].
56. Aspeslagh S.; Postel-Vinay S.; Rusakiewicz S.; et al. Rationale for anti-ox40 cancer immunotherapy // *Eur. J. Cancer.* — 2016. — 52. — P. 50-66. [CrossRef].
57. Shevach E.M.; Stephens G.L. The gitr-gitrl interaction: Co-stimulation or contrasuppression of regulatory activity? // *Nat. Rev. Immunol.* — 2006. — 6. — P. 613-618. [CrossRef].
58. Ramapriyan R.; Caetano M.S.; Barsoumian H.B.; et al. Altered cancer metabolism in mechanisms of immunotherapy resistance // *Pharmacol. Ther.* — 2019. — 195. — P. 162-171. [CrossRef].
59. Chen J.Y.; Li C.F.; Kuo C.C.; et al. Cancer/stroma interplay via cyclooxygenase-2 and indoleamine 2,3-dioxygenase promotes breast cancer progression // *Breast Cancer Res.* — 2014. — 16. — P. 410. [CrossRef] [PubMed].
60. Cheong J.E.; Sun L. Targeting the ido1/tdo2-kyn-ahr pathway for cancer immunotherapy — challenges and opportunities // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2018. — 39. — P. 307-325. [CrossRef] [PubMed].
61. Leone R.D.; Emens L.A. Targeting adenosine for cancer immunotherapy // *J. Immunother. Cancer.* — 2018. — 6. — 57. [CrossRef] [PubMed].
62. Linnemann C.; Schildberg F.A.; Schurich A.; et al. Adenosine regulates cd8 t-cell priming by inhibition of membrane-proximal t-cell receptor signaling // *Immunology.* — 2009. — 128. — P. e728-e737. [CrossRef].
63. Dawson M.A.; Kouzarides T. Cancer epigenetics: From mechanism to therapy // *Cell.* — 2012. — 150. — P. 12-27. [CrossRef].
64. Pan R.Y.; Chung W.H.; Chu M.T.; et al. Recent development and clinical application of cancer vaccine: Targeting neoantigens // *J. Immunol. Res.* — 2018. — 2018. — 4325874. [CrossRef].
65. Li H.; Ding J.; Lu M.; et al. Caix-specific car-t cells and sunitinib show synergistic effects against metastatic renal cancer models // *J. Immunother.* — 2020. — 43. — P. 16-28. [CrossRef].

© Д.Х. Мисиев, И.С. Малков, 2022
УДК 616.34-007.272:616.381-008.6-089.844

ЭНТЕРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ И МЕТОДЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д.Х. Мисиев¹, И.С. Малков^{1,2}

¹ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», г. Казань

²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

ENTERAL INSUFFICIENCY IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION AND METHODS OF ITS CORRECTION (LITERATURE REVIEW)

D.K. Misiev¹, I.S. Malkov^{1,2}

¹Municipal Clinical Hospital №7, Kazan

²Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

Мисиев Джалил Хусайнович — врач-хирург хирургического отделения №3 ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» 420103, г. Казань, ул. Чуйкова, д. 54, тел. +7-927-443-95-95, e-mail: misievdjalil91@mail.ru, SPIN-код: 4037-3659

Misiev Dzhaliil Kh. — surgeon of the Surgical Department №3 of Municipal Clinical Hospital №7 54 Chuykov Str., Kazan, 420103, Russian Federation, tel. +7-927-443-95-95, e-mail: misievdjalil91@mail.ru, SPIN-code: 4037-3659

Реферат. Синдром энтеральной недостаточности при острой кишечной непроходимости приводит к нарушению моторно-эвакуаторной, секреторной, переваривающей, всасывающей, эндокринной, иммунной, метаболической и барьерной функций кишечника. Накопление кишечного содержимого способствует повышению внутриполостного давления (компармент синдром), нарушению интрамуральной гемодинамики, развитию интерстициального отека, колонизации и транслокации микробактерий. Назоинтестинальная интубация восстанавливает эвакуаторную функцию кишечника, освобождает его от содержимого, снижает давление в полости кишечника, купируя микроциркуляторные нарушения в стенке кишки. В дальнейшем, пациенту назначают энтеральное питание, проводят селективную деконтаминацию кишечника, энтеросорбцию. Для восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника, успешно используются различные виды электростимуляции. Таким образом, ранняя диагностика и своевременная коррекция синдрома энтеральной недостаточности препятствует прогрессированию полиорганной недостаточности при острой кишечной непроходимости.

Ключевые слова: тонкий кишечник, микрофлора, интрамуральная гемодинамика, компармент синдром, назоинтестинальная интубация, энтеральное питание, деконтаминирующая селективная терапия, электростимуляция.

Abstract. Enteral insufficiency syndrome in acute intestinal obstruction leads to a violation of the motor evacuation, secretory, digesting, absorbing, endocrine, immune, metabolic and barrier functions of the intestine. The accumulation of intestinal contents contributes to an increase in intracavitary pressure (compartment syndrome), violation of intramural hemocirculation, the development of interstitial edema, colonization and translocation of microbacteria. Nasointestinal intubation restores the evacuation function of the intestine, frees it from its contents, reduces pressure in the intestinal cavity, relieving microcirculatory disorders in the intestinal wall. In the future, the patient is prescribed enteral nutrition, selective intestinal decontamination and enterosorption are carried out. To restore the motor-evacuation function of the intestine, various types of electrical stimulation are successfully used. Thus, early diagnosis and timely correction of enteral insufficiency syndrome prevents the progression of multiple organ failure in acute intestinal obstruction.

Key words: small intestine, microflora, intramural hemocirculation, compartment syndrome, nasointestinal intubation, enteral nutrition, decontaminating selective therapy, electrostimulation.

Результаты исследований отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют о том, что основным патогенетическим механизмом, определяющим прогрессирование и осложнение острой кишечной непроходимости, является синдром энтеральной недостаточности [1-3]. Его развитие манифестирует нарушение моторно-эвакуаторной, секреторной, переваривающей, всасывающей, а также эндокринной, иммунной, метаболической и барьерной функций кишечника. Лечебные мероприятия, направленные на коррекцию синдрома энтеральной недостаточности (СЭН), являются ключевыми в купировании прогрессирующей полиорганной недостаточности, угрожающей жизни пациента [4-9].

Начальным звеном СЭН является прекращение пассажа по желудочно-кишечному тракту. Накопление кишечного содержимого в приводящем отделе кишки приводит к повышению внутриполостного давления и нарушению интрамуральной гемокрикуляции, развитию интерстициального отека. За счет компрессии микрососудов в первую очередь нарушается венозный отток [2, 3, 5]. Повышение сосудистой проницаемости и снижение всасывательной способности слизистой приводит к секвестрации значительных объемов жидкости в полости приводящего отдела кишечника. Происходит нарушение водно-электролитного баланса, снижение объема циркулирующей крови, развивается гиповолемический синдром [10, 11]. Снижение ударного и минутного объема сердца может сопровождаться развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности [12-15].

Вторая половина прошлого столетия ознаменовалась сообщениями о роли транслокации бактерий через кишечную стенку [16, 17]. Топографически, кишечную микрофлору можно классифицировать на: просветную, располагающуюся в просвете кишечника и не примыкающую к его стенкам (П-флора) и мукозную, вегетирующую на поверхности слизистой оболочки (М-флора). Более стабильной считается пристеночная микрофлора, представленная в основном бифидобактериями и лактобактериями, которые конкурируют с условно-патогенными бактериями за связь с эпителиально-клеточными рецепторами [18]. Замедление транзита содержимого кишечника способствует колонизации микобактерия-

ми и их перемещению из дистальных отделов в проксимальные. При нарушении симбиоза бактерий они начинают продуцировать эндотоксин, обладающий повреждающим действием на кишечную стенку. Эндотоксин является липополисахаридом (ЛПС), производным наружной мембраны грамотрицательных бактерий кишечника и потенциальным стимулятором моноцитов и макрофагов, продуцирующих ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-4. Развивающаяся циркуляторная гипоксия кишечной стенки приводит к повреждению слизистой оболочки и снижению ее барьерной функции, что облегчает миграцию кишечной микрофлоры в брюшную полость [19-21].

По образному выражению J.L. Meakins и J.S. Marshall (1993), патологическое содержимое ЖКТ у этих пациентов длительное время остается фактически «недренируемым абсцессом» [22]. В физиологических условиях слизистая оболочка тонкой кишки является пролиферирующей структурой с высокой степенью регенераторного потенциала [23-25]. Вследствие ишемии кишечной стенки ограничивается поступление питательных веществ к энтероцитам, что вызывает их дегенеративные изменения. В энтероцитах укорачиваются и атрофируются микроворсинки на апикальной поверхности клеток. Это способствует проникновению пристеночной микрофлоры сквозь стенку кишки. Если в течение первых суток непроходимость кишечника не разрешается, то мезентериальные лимфатические узлы контаминируются кишечной микрофлорой, которая через порталную систему кровообращения может беспрепятственно проникать в печень [26]. Клинико-морфологическими проявлениями гипоксических процессов в слизистой оболочке кишечника являются различные по тяжести эрозивно-язвенные повреждения [27, 28]. Ишемия кишечной стенки, в свою очередь, усугубляет имеющиеся нарушения моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта и индуцирует стойкий парез кишечника [29]. В основе патогенеза нарушений моторно-эвакуаторной функции кишечника при острой кишечной непроходимости выделяют следующие основные механизмы [30]: гиперсимпатикотония, обусловленная очагом возбуждения, циркуляторная гипоксия и метаболические нарушения в кишечной стенке, повреждение интрамурального аппарата, проводящего электрический импульс,

угнетающее действие на гладкую мускулатуру кишки эндотоксинов.

Важно отметить, что энтеральная недостаточность способствует развитию синдрома интраабдоминальной гипертензии (в англоязычной литературе – compartment syndrome). Примерно у трети пациентов, перенесших оперативное вмешательство на кишечнике, отмечается повышение внутрибрюшного давления, которое приводит к сдавлению легких за счет компрессионного смещения диафрагмы. Возникающий застой в венозном русле является фактором риска развития тромбозов, эмболии и почечной недостаточности [31]. Таковы основные патогенетические механизмы развития эндогенной интоксикации, инфекционно-токсического шока, абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности [19, 32-34].

Благодаря назоинтестинальной интубации улучшается эвакуаторная функция кишечника, что приводит к освобождению его от токсичного содержимого, снижению давления в полости кишечника. Использование метода способствует восстановлению микроциркуляции в стенке кишки, позволяет осуществлять энтеральное питание, селективную деконтаминацию кишечника, энтеросорбцию [35].

Важную роль в восстановлении моторно-эвакуаторных нарушений в кишечнике играет энтеральное зондовое питание, являющееся энтероцитопротектором. Доказательная база в пользу его эффективности начала формироваться с середины 90-х годов прошлого века [36-38]. Изучение ранних и поздних последствий применения энтерального зондового питания в послеоперационном периоде выявило, что введение питательных смесей в течение первых суток после поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии, приводит к снижению летальности, сокращает сроки госпитализации, способствует раннему заживлению повреждений на слизистой кишечника, уменьшает частоту инфекционных осложнений, стимулирует восстановление метаболизма энтероцитов и их жизнедеятельности в условиях гипоксии [39, 40]. Было также отмечено, что при отмене энтерального питания, у пациентов в послеоперационном периоде уменьшалось слюноотделение, снижалась секреторная функция желудочно-кишечного тракта, являющаяся естественным фактором

антимикробной защиты [41, 42]. Для зондового питания используются различные энтеральные растворы, близкие по составу к естественной среде кишечника [43-46]. Согласно публикациям отечественных и зарубежных авторов, назоинтестинальная интубация в тандеме с интестинальной терапией считается оптимальной в коррекции СЭН [47, 48].

С целью снижения бактериальной транслокации при СЭН нашла применение селективная деконтаминация кишечника — метод антибактериальной профилактики и лечения больных с интраабдоминальной инфекцией, характеризующейся высоким риском инфицирования и колонизации условно патогенной микрофлоры аэробного спектра. Селективная их элиминация с помощью антибактериальных препаратов позволяет сохранить собственную анаэробную микрофлору кишечника, которая имеет низкий патогенный потенциал [49]. Первые упоминания в литературе о деконтаминирующей селективной терапии полиорганного поражения были представлены Stoutenbeek С.Р. с соавторами в 1982 году [50]. В результате экспериментальных исследований им удалось снизить риск нозокомиальных инфекций с 81% до 16% у пациентов с политравмой. В дальнейшем метод использовали в лечении пациентов хирургического профиля [51, 52]. Избирательность антибактериальной терапии определяется характеристикой микрофлоры кишечника [43].

Одним из важных методов этиопатогенетической терапии эндотоксикоза и профилактики его прогрессирования является энтеросорбция. Термин «энтеросорбция» был предложен еще в начале 90-х гг. XX века для обозначения нового метода сорбционной терапии, состоявшего в ежедневном пероральном приеме высокоактивных синтетических углей сферической granulации, полученных путем пиролизической обработки различных полимерных смол [53]. По химической структуре энтеросорбенты можно разделить на несколько групп: углеродные энтеросорбенты (активированный уголь: Карбонлонг, Карбовит, Карбосфер и др.); энтеросорбенты на основе природных и синтетических смол, синтетических полимеров и непереваживаемых липидов (Холестирамин, Холестид, Холезивилам и др.); кремнийсодержащие энтеросорбенты (Энтеросгель, Смекта, Неосмектин, полисорб, бе-

лая глина и др.); природные органические на основе пищевых волокон, гидролизного лигнина, хитина, пектинов и альгинатов (микрористаллическая целлюлоза (МКЦ), Полифепан, Альгисорб, Фильтрум-СТИ, пектин и др.); комбинированные энтеросорбенты, имеющие в составе два и более типов вышеуказанных сорбентов или дополнительных компонентов (витамина С, ферментов, пробиотиков, фруктоолигосахаридов, лактулозы и др.), расширяющих спектр лечебного или профилактического действия энтеросорбента (Энтеросорбент СУМС-1, Ультрасорб, Энтегнин-Н, Лактофильтрум, Рекицен-РД, Белый уголь, Эубикор, Фильтрум-Сафари и др.). Отрицательным фактором, особенно угольных сорбентов, является сорбция витаминов, минеральных солей и других полезных веществ, а также неспецифическая сорбция ферментов (пепсина, трипсина, амилазы), что требует заместительной терапии ферментными препаратами. Кроме того, угольные энтеросорбенты могут оказывать повреждающее действие на слизистую [54]. Широкое распространение в неотложной абдоминальной хирургии нашли энтеросгель, полифепан, полисорб, пектин, ультрасорб [55].

Для восстановления послеоперационной моторики желудочно-кишечного тракта необходимо устранить дефицит объема циркулирующей крови, восполнить водно-электролитный баланс с помощью инфузионной терапии, проводить медикаментозную стимуляцию кишечника. При отсутствии эффекта для купирования гиперсимпатикотонии используется длительная перидуральная блокада [56]. Метод оказывает положительное влияние на микроциркуляцию, гемодинамику, функцию дыхания, моторику желудочно-кишечного тракта [57].

Для восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника у больных, перенесших хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, успешно используется электро-стимуляция. Существуют ее различные виды: транскutánная, внутриволокнистая и внутритканевая (прямая, когда электроды имплантируются в стенку верхних отделов желудочно-кишечного тракта) [56-60].

Для определения характера и степени нарушений функции жизненно важных органов и систем при обследовании пациентов с острой кишечной непроходимостью должно использо-

ваться комплексное исследование. Ведущее место здесь принадлежит методам лучевой диагностики (УЗИ, РКТ, МРТ).

Литература

1. Алиев С.А., Алиев Э.С. Синдром энтеральной недостаточности: современные положения о терминологии, патогенезе и лечении (обзор литературы) // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2020. — Т. 179, №6. — С. 101-106.
2. Catena F., De Simone B., Coccolini F., et al. Bowel obstruction: a narrative review for all physicians // World J. Emerg. Surg. — 2019. doi:10.1186/s13017-019-0240-7.
3. Меньков А.В., Гаврилов С.В. Острая кишечная непроходимость неопухолевого генеза: современное состояние проблемы // Современные технологии в медицине. — 2013. — Т. 5, №3. — С. 109-115.
4. Таха Х.Д., Аллниази А.Е., Амаханов А.К., Инютин А.С. Особенности течения синдрома энтеральной недостаточности у пациентов с распространенным перитонитом // Казанский мед. журн. — 2015. — Т. 96, №4. — С. 489-492.
5. Goldstone R.N., Steinhagen R.M. Abdominal Emergencies in Inflammatory Bowel Disease // Surg. Clin. North Am. — 2019. — №99 (6). — P. 1141-1150. doi:10.1016/j.suc.2019.08.007.
6. De Simone B., Davies J., Chouillard E., et al. WSES-AAST guidelines: management of inflammatory bowel disease in the emergency setting // World J. Emerg. Surg. — 2021. — №16 (1). — 23. doi:10.1186/s13017-021-00362-3.
7. Третьякова Е.П., Шень Н.П. Сравнение эффективности и безопасности различных вариантов возобновления энтерального питания у детей дошкольного возраста с синдромом полиорганной недостаточности // Медицинская наука и образование Урала. — 2019. — Т. 20, №4 (100). — С. 167-170
8. Milyukov V.E., Sharifova K.M. Multiple organ manifestations of liver failure in acute small bowel obstruction // Khirurgiia (Mosk). — 2019. — №9. — P. 73-79. doi:10.17116/hirurgia201909173.
9. Tang W.H.W., Li D.Y., Hazen S.L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure // Nat. Rev. Cardiol. — 2019. — №16 (3). — P. 137-154. doi: 10.1038/s41569-018-0108-7.
10. Эргашев И.Ш., Жураев Ж.Н., Яхшиев М.У. Острая кишечная непроходимость и внутрибрюшная гипертензия // Биология и интегративная медицина. — 2019. — №12 (40). — С. 30-49.
11. Enck P., Aziz Q., Barbara G., et al. Irritable bowel syndrome // Nat. Rev. Dis Primers. — 2016. — №2. — P. 16014. doi: 10.1038/nrdp.2016.14.
12. Баркаган, З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 296 с

13. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science*. — 2005. — №308 (5728). — P. 1635-1638. doi: 10.1126/science.1110591.
14. Hardisty R.M. Disorders of platelet function // *Brit. Med. Bull.* — 1977. — Vol. 33. — P. 207.
15. Gargiulo N.J. 3rd, Simon R.J., Leon W., Machiedo G.W. Hemorrhage exacerbates bacterial translocation at low levels of intra-abdominal pressure // *Arch Surg.* — 1998. — Vol. 133, №12. — P. 1351-1355.
16. Мальцева Л.А., Мищенко Е.А., Кутовой А.Б., и др. Энтеральная толерантность у критических пациентов (обзор литературы) // *Медицина неотложных состояний*. — 2020. — Т. 16, №1. — С. 36-44.
17. Domper Bardají F., Gil Rendo A., Illescas Fernández-Bermejo S., et al. An assessment of bacterial overgrowth and translocation in the non-alcoholic fatty liver of patients with morbid obesity // *Rev Esp. Enferm.* — 2019. — №111 (4). — P. 294-300. doi: 10.17235/reed.2019.5942/2018.
18. Кузнецов О.Ю. Бактериальная колония как сложно организованное сообщество клеток // *Журн. микробиологии*. — 2005. — №2. — С. 3-7
19. Баймаков С.Р., Мухамедов И.М., Гульманов И.Д. Об этиопатогенезе бактериальной транслокации при острой кишечной непроходимости // *Журнал теоретической и клинической медицины*. — 2016. — №6. — С. 28-32.
20. Лоранская И.Д., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю. Полостная и пристеночная микробиота прямой кишки при синдроме раздраженного кишечника // *Фарматека*. — 2013. — №8. — С. 61-66.
21. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М. Образование биопленок симбионтными представителями микробиоты кишечника как форма существования бактерий // *Вестн. СПбГУ*. — 2013. — Т. 11, №1. — С. 179-186.
22. Meakins J.L., Marshall J.C., Carrico J.C. et al. The gastrointestinal tract: the undrained abscess of multiple organ failure // *Ann. Surg.* — 1993. — P. 111-119.
23. Губарева Е.А., Майдин М.А., Тындык М.Л., и др. Суточные ритмы пролиферации в кишечном эпителии и опухолях молочной железы у her-2/neu трансгенных мышей и мышей fvb/n дикого типа и их коррекция мелатонином // *Вопросы онкологии*. — 2019. — Т. 65, №1. — С. 154-158.
24. Qu M., Xiong L., Lyu Y., et al. Establishment of intestinal organoid cultures modeling injury-associated epithelial regeneration // *Cell Res.* — 2021. — №31 (3). — P. 259-271. doi: 10.1038/s41422-020-00453-x.
25. Soderholm A.T., Pedicord V.A. Intestinal epithelial cells: at the interface of the microbiota and mucosal immunity // *Immunology*. — 2019. — №158 (4). — P. 267-280. doi: 10.1111/imm.13117
26. Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции // *Анестезиология и реаниматология*. — 2000. — №3. — С. 29-33
27. Sen V., Uluca U., Ece A., et al. Role of Ankaferd on bacterial translocation and inflammatory response in an experimental rat model of intestinal obstruction // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2014. — №7 (9). — P. 2677-2686.
28. Bakker O.J., van Santvoort H.C., van Brunschot S., et al.; Dutch Pancreatitis Study Group Pancreatitis, very early compared with normal start of enteral feeding (PYTHON trial): design and rationale of a randomized controlled multicenter trial // *Trials*. — 2011. — Vol. 12. — P. 73-82.
29. Басараб Д.А., Багдасаров В.В., Багдасарова Е.А., и др. Патофизиологические аспекты проблемы острой интестинальной ишемии // *Инфекции в хирургии*. — 2012. — №2. — С. 6-13.
30. Петров В.П., Ерюхин И.А. Кишечная непроходимость. — М.: Медицина, 1989. — 288 с.
31. Párraga Ros E., Correa-Martín L., Sánchez-Margallo F.M., et al. Time-course evaluation of intestinal structural disorders in a porcine model of intra-abdominal hypertension by mechanical intestinal obstruction // *PLoS One*. — 2018. — №13 (1). — P. 0191420. doi: 10.1371/journal.pone.0191420
32. Галеев Ю.М., Попов М.В., Салато О.В. Методы исследования распространения бактериальных клеток // *Сибирский мед. журн.* — 2011. — №3. — С. 18-23.
33. Koishibayev Z., Turgunov Y., Sandblom G., et al. Dynamics of enteroperitoneal translocation of microorganisms on the experimental model of acute intestinal obstruction // *Georgian Med. News*. — 2017. — №270. — P. 108-115.
34. Skrypko V., Kovalenko A., Talikova E. Dynamics of changes in indices of endogenous intoxication in patients with acute small intestinal obstruction in case of reamberin use in the comprehensive treatment // *Georgian Med. News*. — 2017. — №273. — P. 114-118.
35. Ильченко Ф.Н., Ляшенко Н.В., Гончарук В.А. Назоинтестинальная интубация и энтеросорбция в комплексе мероприятий по коррекции синдрома энтеральной недостаточности // *Таврический медико-биологический вестник*. — 2014. — Т. 17, №3. — С. 28-31.
36. Камилова А.Т., Дустьмухамедова Д.Х., Левицкая Ю.В. Нарушения окислительного фосфорилирования в модели хронической энтеральной недостаточности и их коррекция // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2019. — №3 (163). — С. 65-69.
37. Di Caro S., Fragkos K.C., Keetarut K., et al. Enteral Nutrition in Adult Crohn's Disease: Toward a Paradigm Shift // *Nutrients*. — 2019. — №11 (9). — P. 2222. doi: 10.3390/nu11092222.
38. Jordan E.A., Moore S.C. Enteral nutrition in critically ill adults: Literature review of protocols // *Nurs Crit Care*. — 2020. — №25 (1). — P. 24-30. doi: 10.1111/nicc.12475
39. Тхоревский А.В., Присяжнюк А.О., Слободянюк Р.М. В помощь практикующему врачу: энтеральный путь коррекции синдрома кишечной недостаточности у больных после хирургических вмеша-

- тельств // Медицина неотложных состояний. — 2019. — №2 (97). — С. 130-137.
40. Herbert G., Perry R., Andersen H.K., et al. Early enteral nutrition within 24 hours of lower gastrointestinal surgery versus later commencement for length of hospital stay and postoperative complications // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2019. — №7 (7). — CD004080. doi: 10.1002/14651858.CD004080
41. Пасечник И.Н., Рыбинцев В.Ю., Маркелов К.М. Периоперационная нутритивная поддержка хирургических больных // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* — 2020. — №10. — С. 95-103.
42. Jiang W., Zhang J., Lv X., et al. Home enteral nutrition for infants after gastrointestinal surgery // *Clin. Nutr. ESPEN.* — 2019. — №32. — P. 29-32. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.05.010.
43. Королев С.В. Роль энтерального зондового питания и селективной деконтаминации кишечника в лечении деструктивного панкреатита: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Москва, 2016. — 26 с.
44. Freedman S.D. Options for addressing exocrine pancreatic insufficiency in patients receiving enteral nutrition supplementation // *Am. J. Manag Care.* — 2017. — №23 (12). — P. 220-228.
45. Langlois P.L., Szwec C., D'Aragon F., et al. Vitamin D supplementation in the critically ill: A systematic review and meta-analysis // *Clin. Nutr.* — 2017. — pii: S0261-5614(17)30167-X. doi: 10.1016/j.clnu.2017.05.006
46. Nguyen D.L. Guidance for supplemental enteral nutrition across patient populations // *Am. J. Manag Care.* — 2017. — №23 (12). — P. 210-219.
47. Корымасов Е.А., Иванов С.А., Кенарская М.В. Алгоритм диагностики и лечения синдрома энтеральной недостаточности при перитоните // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* — 2021. — Т. 180, №2. — С. 28-36.
48. Chauhan D., Varma S., Dani M., et al. Nasogastric Tube Feeding in Older Patients: A Review of Current Practice and Challenges Faced // *Curr Gerontol Geriatr Res.* — 2021. doi: 10.1155/2021/6650675.
49. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / Под ред. В.С. Савельева. — М.: Триада-Х, 2005. — 640 с.
50. Stoutenbeek C.P., Miranda D.R., van Saene H.K.F. A new technique for infection prevention in the intensive care unit. Proceedings of the 6th European Congress of Anaesthesiology // *Anaesthesia.* — 1982. — 56. — 98.
51. Barsuk A.L., Nekaeva E.S., Lovtsova L.V., Urakov A.L. Selective Intestinal Decontamination as a Method for Preventing Infectious Complications (Review) // *Sovrem Tekhnologii Med.* — 2021. — №12 (6). — P. 86-95. doi: 10.17691/stm2020.12.6.10
52. Поцхверия М.М., Гольдфарб Ю.С., Маткевич В.А., Рык А.А. Современные подходы к энтеральному питанию в интенсивной терапии Неотложная медицинская помощь // *Журнал им. Н.В. Склифосовского.* — 2021. — Т. 10, №1. — С. 108-121.
53. Николаев В.Г. и др. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее // *Вестник проблем биологии и медицины.* — 2007. — №4. — С. 7-17.
54. Урсова Н.И., Горелов А.В. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата // *РМЖ.* — 2006. — №19. — С. 1391-1396.
55. Палий И.Г., Резниченко И.Г. Современный взгляд на проблему энтеросорбции: выбор оптимального препарата // *Новости медицины и фармации.* — 2007. — №11. — С. 217.
56. Электронный ресурс: Функциональная гастроэнтерология. Шестопапов С.С. Послеоперационная электростимуляция в абдоминальной хирургии (<https://www.gastroscan.ru/literature/authors/3892?print=Y> (дата последнего посещения 06.01.2022))
57. Clemente A. The physiological effects of thoracic epidural anesthesia and analgesia on the cardiovascular, respiratory and gastrointestinal systems / A. Clemente, F. Carli // *Minerva Anesthesiol.* — 2008. — №74 (10). — P. 549-563.
58. Tan Z.T., Ward M., Phillips R.J., et al. Stomach region stimulated determines effects on duodenal motility in rats // *Am. J. Physiol. Regul Integr Comp Physiol.* — 2021. — №320 (3). — P. 331-341. doi: 10.1152/ajpregu.00111.2020
59. Турушев А.М. Внутривисцеральная электростимуляция моторно-эвакуаторной функции тонкой кишки после операций по поводу перитонита и острой непроходимости кишечника // *Иркутский государственный медицинский университет.* — Москва, 2005.
60. Михайлова С.А., Богданов А.В., Комков А.В., Ибатуллин Р.Д. Применение прямой электростимуляции желудочно-кишечного тракта у пациентов после операции на толстой кишке // *Медицинская наука и образование Урала.* — 2008. — Т. 9, №5 (55). — С. 41-42.

© К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, И.А. Шарифгалеев, И.А. Меньшикова, Н.И. Султанбаева, А.А. Измайлов, 2022
УДК 616.61-006-033.2-089

ВОЗМОЖНОСТИ ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, Ш.И. Мусин¹, И.А. Шарифгалеев^{1,2},
И.А. Меньшикова², Н.И. Султанбаева¹, А.А. Измайлов^{1,2}*

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

POSSIBILITIES OF THE SECOND LINE OF THERAPY FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. CLINICAL CASE

*K.V. Menshikov^{1,2}, A.V. Sultanbaev¹, Sh.I. Musin¹, I.A. Sharifgaleev^{1,2}, I.A. Menshikova²,
N.I. Sultanbaeva¹, A.A. Izmailov^{1,2}*

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

²Bashkir State Medical University, Ufa

Меньшиков Константин Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ; врач-онколог отдела химиотерапии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ 450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, тел. +7-917-348-82-51, e-mail: kmenshikov80@bk.ru, ORCID ID: 0000-0003-3734-2779

Menshikov Konstantin V. — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology with courses on oncology and pathological anatomy of IAPE of the Bashkir State Medical University; oncologist of the Department of Chemotherapy of the Republican Clinical Oncology Dispensary 73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russian Federation, tel. +7-917-348-82-51, e-mail: kmenshikov80@bk.ru, ORCID ID: 0000-0003-3734-2779

Реферат. По данным GLOBOCAN, в 2020 г. зарегистрировано около 19,3 миллионов новых случаев рака и 10,0 миллионов смертей от злокачественных новообразований во всем мире. Почечно-клеточный рак входит в десятку наиболее часто диагностируемых онкологических заболеваний в мире. Антиангиогенные препараты, нацеленные на VEGF (бевацизумаб) и его рецепторы (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, и акситиниб), являются стандартными подходами к терапии. Кабозантиниб представляет собой пероральный низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы, включая MET, рецепторы VEGF (VEGFR) и AXL. В рандомизированном исследовании III фазы METEOR оценивалась эффективность кабозантиниба по сравнению с эверолимусом у пациентов с почечно-клеточным раком, который прогрессировал после анти-VEGFR терапии таргетными препаратами. Приведен клинический случай пациентки с метастатическим почечно-клеточным раком в возрасте 32 лет. Пациентка перенесла циторедуктивную нефрэктомия. Морфологически был установлен почечно-клеточный рак, саркоматоидный подтип. На фоне проведения первой линии таргетной терапии сунитинибом через три месяца была зарегистрирована прогрессия заболевания — множественные метастазы в легкие, перитонеальный карциноматоз, асцит, гидроторакс. Пациентке проводится вторая линия терапии — кабозантинибом, после трех курсов зарегистрирован частичный ответ. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует пациентку с одним из самых неблагоприятных вариантов почечно-клеточного рака — саркоматоидным подтипом. Проведенные три курса второй линии таргетной терапии кабозантинибом позволили получить частичный ответ, а также, что немаловажно улучшить качество жизни пациентки.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, вторая линия, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы контрольных точек, кабозантиниб, VEGF.

Abstract. In 2020, there were about 19,3 million new cancers and 10,0 million cancer deaths worldwide, according to GLOBOCAN. Renal cell carcinoma is one of the ten most commonly diagnosed cancers in the world. Anti-angiogenic drugs targeting VEGF (bevacizumab) and its receptors (sunitinib, sorafenib, pazopanib, and axitinib) are standard therapies. Cabozantinib is an oral small molecule tyrosine kinase inhibitor including MET, VEGF receptors (VEGFR) and AXL. A randomized phase III study METEOR evaluated the efficacy of cabozantinib versus everolimus in patients with renal cell carcinoma that progressed after anti-VEGFR therapy with targeted drugs. A clinical case of a 32-year-old patient with metastatic renal cell carcinoma is presented. The patient underwent cytoreductive nephrectomy. Renal cell carcinoma, sarcomatoid subtype, was morphologically established. Against the background of the first line of targeted therapy with sunitinib, the progression of the disease was registered after three months — multiple metastases to the lungs, peritoneal carcinomatosis, ascites, hydrothorax. The patient is undergoing the second line of therapy — cabozantinib, after three courses a partial response was recorded. The given clinical observation demonstrates a patient with one of the most unfavorable variants of renal cell carcinoma — sarcomatoid subtype. The three courses of the second line of targeted therapy with cabozantinib provided a partial response and, which is important, improved the patient's quality of life.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, second line, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, checkpoint inhibitors, cabozantinib, VEGF.

Введение

По данным GLOBOCAN, в 2020 зарегистрировано около 19,3 миллионов злокачественных новообразований во всем мире [1]. Почечно-клеточный рак (ПКР) входит в десятку наиболее часто диагностируемых онкологических заболеваний в мире [2]. Примерно 25% пациентов с ПКР с метастатической опухолью на момент постановки диагноза обычно требуют системного лечения. Более того, еще у 20% больных ПКР при локализованном заболевании со временем развивается метастатический ПКР (мПКР) [3-5].

Вторая линия терапии мПКР в настоящее время остается достаточно дискуссионным вопросом. С период с 2006 по 2017 гг. стандартом лечения для мПКР на первом плане была терапия, направленная на VEGF (ТКИ) [6-8]. Во второй и последующих линиях терапии VEGFR-ТКИ, ингибиторы mTOR и ингибиторы контрольных точек используются достаточно часто [9, 10].

Возможности второй линии терапии мПКР

Антиангиогенные препараты, нацеленные на VEGF (бевацизумаб) и его рецепторы (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, и акситиниб), являются стандартными подходами к терапии, так как демонстрируют улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в рандомизированных исследованиях III фазы по сравнению с интерфероном-альфа, плацебо или другими таргетными препаратами [11-13]. Сунитиниб, пазопаниб и бевацизумаб (с интерфероном-альфа) исследовались в условиях первой линии, а сорафениб и акситиниб исследовались после прогрессирования заболевания при лечении первой линии. Резистентность развивается почти у всех пациен-

тов на фоне терапии одним или несколькими из этих препаратов, о чем свидетельствует медиана ВБП, которая колеблется от 8 до 11 месяцев с сунитинибом или пазопанибом первой линии и от 3 до 5 месяцев для сорафениба или акситиниба после прогрессирования заболевания на фоне терапии сунитинибом в первой линии [13-16]. Для второй линии или последующих, ингибитор mTOR — мишени рапамицина у млекопитающих эверолимус ассоциировался с более длительной ВБП в сравнении с плацебо (4,9 против 1,9 месяцев) в исследовании III фазы, куда включались пациенты с почечно-клеточным раком, прогрессировавшим во время или после лечения сунитинибом, сорафенибом или после последовательной терапии обеими препаратами [17]. Однако следует отметить, что значительного улучшения общей выживаемости не наблюдалось.

Кабозантиниб представляет собой пероральный низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ, включая MET, рецепторы VEGF (VEGFR) и AXL, и в настоящее время одобрен для лечения пациентов с прогрессирующим метастатическим медулярным раком щитовидной железы [18, 19]. Рецепторы MET и AXL активируются при ПКР как следствие инактивации VHL и высокая экспрессия каждого связаны с плохим прогнозом [20, 21].

В рандомизированном исследовании III фазы METEOR оценивалась эффективность кабозантиниба по сравнению с эверолимусом у пациентов с почечно-клеточным раком, который прогрессировал после анти-VEGFR терапия таргетными препаратами.

Пациенты были включены в исследование в возрасте 18 лет и старше с прогрессирующим или мПКР, со светлоклеточным компонентом и

измеримыми очагами заболевания. Пациенты должны были получить, по крайней мере, одну линию терапии ТКИ и должны прогрессировать во время лечения или в течение 6 месяцев после последней дозы ингибитора VEGFR. прогрессия подтверждалась радиологически. Следует отметить, не было ограничений на количество предыдущих линий терапии, которые могли включать цитокины, химиотерапию и моноклональные антитела, в том числе анти-VEGF, анти-PD-1, или анти PDL-1. Включались пациенты со статусом по Карновскому не менее 70 и адекватной функции органов и костного мозга. Ключевыми критериями исключения были предыдущая терапия ингибитором mTOR или кабозантинибом или наличие в анамнезе неконтролируемого, клинически значимого заболевания.

Пациенты в исследовании METEOR были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы либо кабозантиниб, либо эверолимус. Рандомизация была стратифицирована в соответствии с количеством линий предыдущих ТКИ (1 или ≥ 2) и груп-

пы прогноза (благоприятный, средний или плохой) в соответствии с критериями Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) [22]. Пациенты получали либо кабозантиниб либо эверолимус. Кабозантиниб назначали перорально в дозе 60 мг 1 раз в сутки, а эверолимус в дозе 10 мг один раз в день. Редукции доз предполагались следующие — для кабозантиниба (40 мг, затем 20 мг) и эверолимуса (5 мг, затем 2,5 мг). Лечение продолжалось до тех пор, пока исследователь не наблюдал клиническую пользу или пока не развились неприемлемые токсические эффекты. Кроссовер между группами терапии не допускался.

Первичной конечной точкой была ВПБ, определяемая как интервал между датами рандомизации и первой документированной прогрессии заболевания (оценка независимым комитетом по радиологической экспертизе) или смерть по любой причине. Вторичными конечными точками эффективности были медиана ОВ и частота объективных ответов. Объективный ответ оценивался по критериям RECIST 1.1 [23].

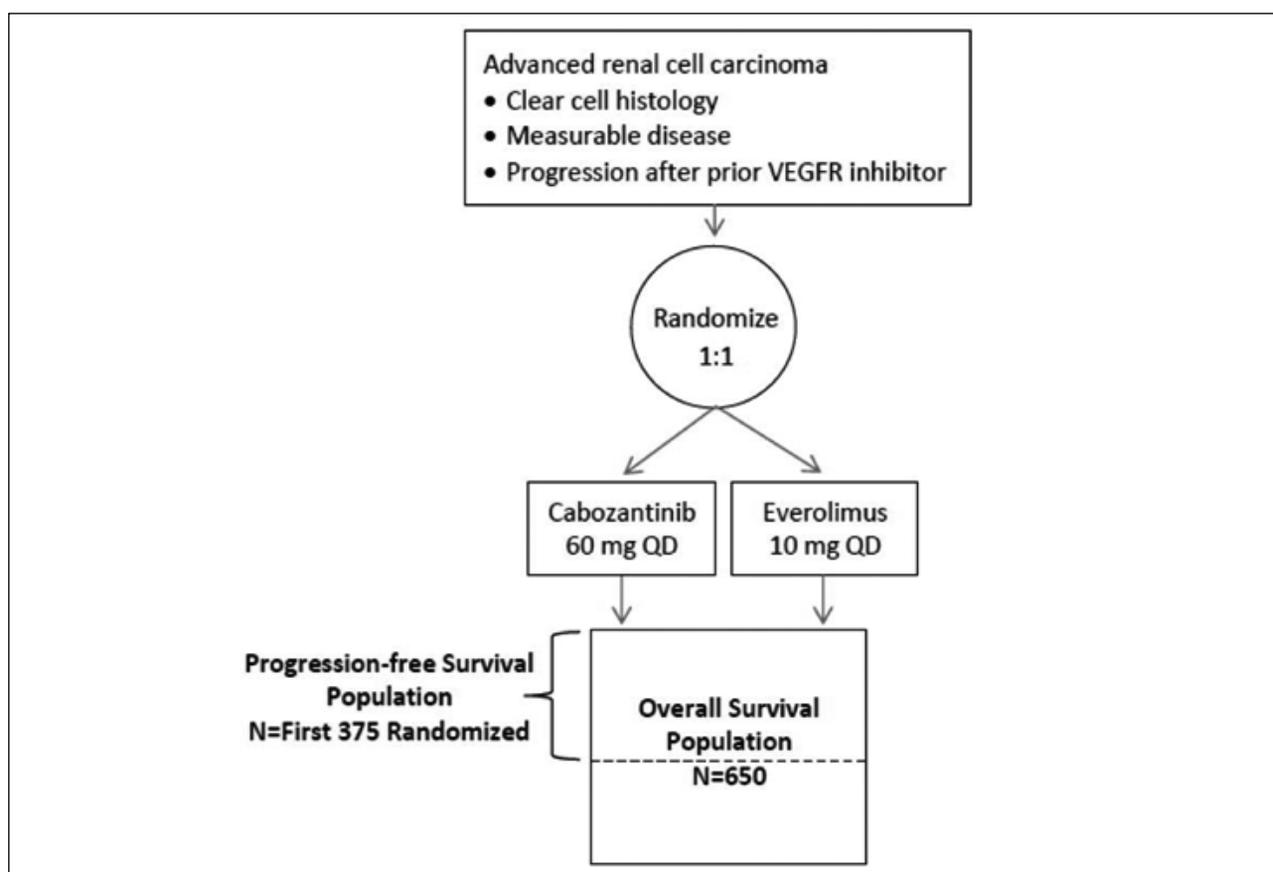


Рис. 1. Дизайн исследования METEOR [24]

Fig. 1. METEOR study design [24]

Таким образом, исследование было разработано для оценки первичной конечной точки у первых 375 пациентов, которые подверглись рандомизации (выживаемость без прогрессирования), чтобы обеспечить более длительное наблюдение за выживаемостью без прогрессирования (рис. 1).

Всего с августа 2013 г. по ноябрь 2014 г. 658 пациентов из 173 центров в 26 странах были рандомизированы в группу кабозантиниба (330) и эверолимуса (328) соответственно. По состоянию на дату окончания сбора данных 22 мая 2015 г. всего 133 пациента, получавших кабозантиниб и 67 пациентов, получавших эверолимус, продолжали получать исследуемую терапию. Наиболее частой причиной прекращения лечения была рентгенологическая прогрессия. Группы лечения были сбалансированы по исходным демографическим характеристикам и характеристикам заболевания. Самой частой предшествующей терапией было лечение сунитинибом в первой линии, и большинство пациентов ранее получали только один ингибитор VEGFR.

ВБП по независимой радиологической оценке у первых 375 пациентов, прошедших рандомизацию, составила 7,4 месяца (95% доверительный интервал [ДИ], 5,6–9,1) в группе кабозантиниба и

3,8 месяца (95% ДИ, от 3,7 до 5,4) в группе эверолимуса. В последующем анализе подгруппа из 153 пациентов, получавших сунитиниб в качестве единственного предшествующего ингибитора VEGFR, медиана ВБП составила 9,1 мес. (95% ДИ, от 5,6 до 11,2) в группе кабозантиниба и 3,7 месяцев (95% ДИ, от 1,9 до 4,2) в группе эверолимуса (коэффициент риска для прогрессирования или смерти, 0,41).

Среди первых 375 пациентов рандомизированных в исследовании, частота объективных ответов, была значительно выше в группе кабозантиниба, чем при приеме эверолимуса (частичные ответы у 40 из 187 пациентов [21%], которым был назначен кабозантиниб, по сравнению с 9 из 188 пациентов [5%], которым был назначен эверолимус; $P < 0,001$).

Наблюдалась тенденция к более длительной ОВ в группе кабозантиниба, чем в группе эверолимуса (коэффициент риска смерти 0,67; нескорректированный 95% ДИ от 0,51 до 0,89; $P = 0,005$) (рис. 2).

В этом рандомизированном исследовании III фазы, в котором участвовали пациенты с ранее прогрессировавшим мПКР, ВБП была выше при применении кабозантиниба, чем при применении эверолимуса.

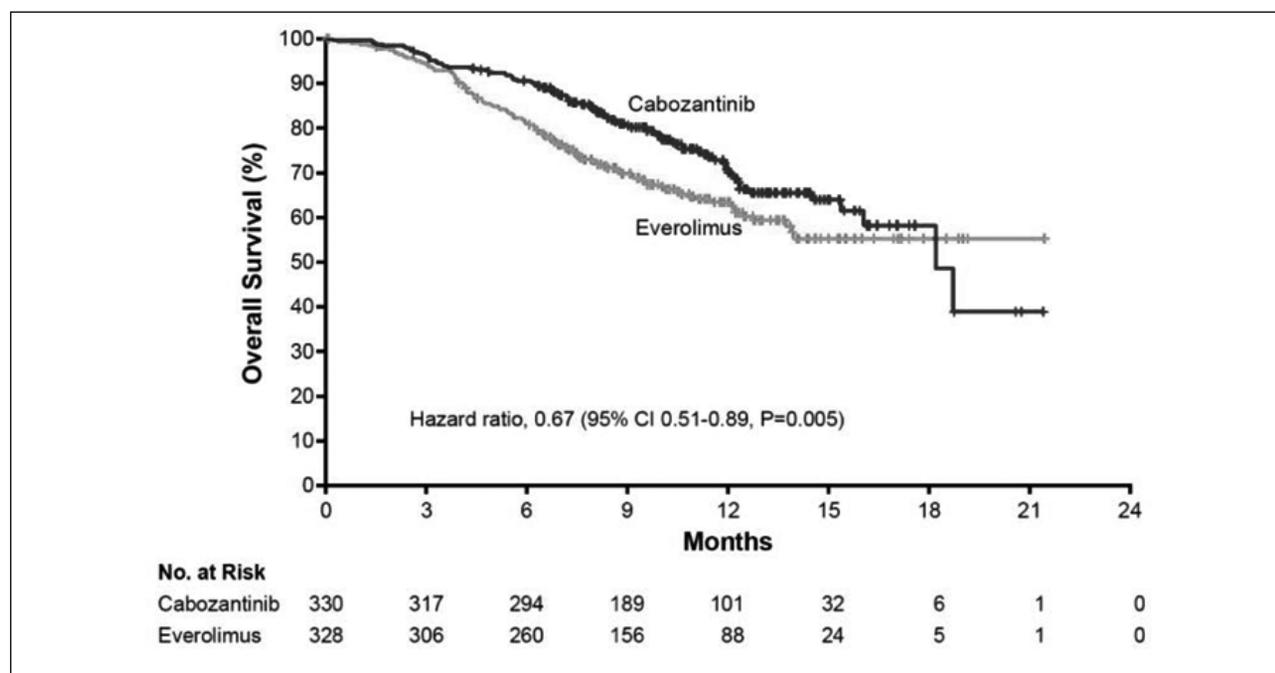


Рис. 2. Общая выживаемость по Каплану — Мейеру [24]

Fig. 2. Overall survival to Kaplan — Meyer [24]

Клинический случай

Пациентка Х. заболела в возрасте 32 лет в начале 2021 года. С февраля 2021 года стала отмечать боли в поясничной области справа. Обратилась в поликлинику по месту жительства 12.03.2021 г., где было произведено УЗИ и выявлено опухолевое образование правой почки.

По данным КТ от 26.03.2021 г., проведенной в Республиканском клиническом диспансере, выявлено наличие опухоли правой почки. Правая почка увеличена в размерах и деформирована за счет наличия образования в средне-нижней трети почки, размерами до 11х9,2х11,2 см, с довольно четкими контурами, неомогенной структуры: плотность изо- гиподенсивна паренхиме почки, плотностью +23+39HU, с участками кистовидной перестройки, некроза и немногочисленными кальцификатами. Образование занимает корковый и медуллярный слой почки, компремирует и смещает все группы чашечек, распространяется в область синуса, компремирует лоханку; тесно прилежит к висцеральной поверхности правой доли печени, двенадцатиперстной кишке, поджелудочной железе, оттесняя их влево, в правой поясничной мышце (контур прослеживается). При внутривенном контрастировании образование интенсивно (до +152HU) неравномерно (по периферии) накапливает контрастное вещество в артериальную фазу, в паренхиматозную фазу, с сохранением неомогенности структуры за счет зон некроза, участков кистовидной перестройки — не накапливающих контрастное вещество; гиподенсивно паренхиме почки в вы-

делительную фазу. Полостная система почки контрастируется своевременно, деформирована образованием. Лимфатические узлы забрюшинного пространства и брюшной полости: не увеличены (рис. 3а, б).

При поступлении на оперативное лечение в клинических анализах, каких-либо критических изменений не выявлено, статус по Карновскому на момент операции 80%.

Согласно клиническим рекомендациям 02.04.2021 г. пациентке произведена лапароскопическая циторедуктивная нефрэктомия справа. Доказано, радикальная нефрэктомия обеспечивает наилучшие шансы на излечение и длительную выживаемость [26]. На протяжении многих лет совершенствуются хирургические доступы. В клиническую практику внедрены общепринятые чрезбрюшинный и забрюшинный хирургические доступы для лапароскопических методик. С тех пор как лапароскопическая нефрэктомия была впервые выполнена R.V. Clayman в 1991 г., данный метод стал «золотым стандартом» хирургического лечения почечно-клеточного рака [26, 27]. В послеоперационном периоде констатировано развитие COVID-19 пневмонии (рис. 4) по данным КТ поражение легочной ткани до 10%. Риск развития COVID-19 в настоящее время остается высоким, несмотря на мероприятия, проводимые в клиниках [28]. Пациентке проведена терапия по поводу развившейся пневмонии и на 12-е сутки осложнение разрешилось.

Таким образом, установлен диагноз: рак правой почки ст. IV T2AN0M1 гр. II. Единичные ме-

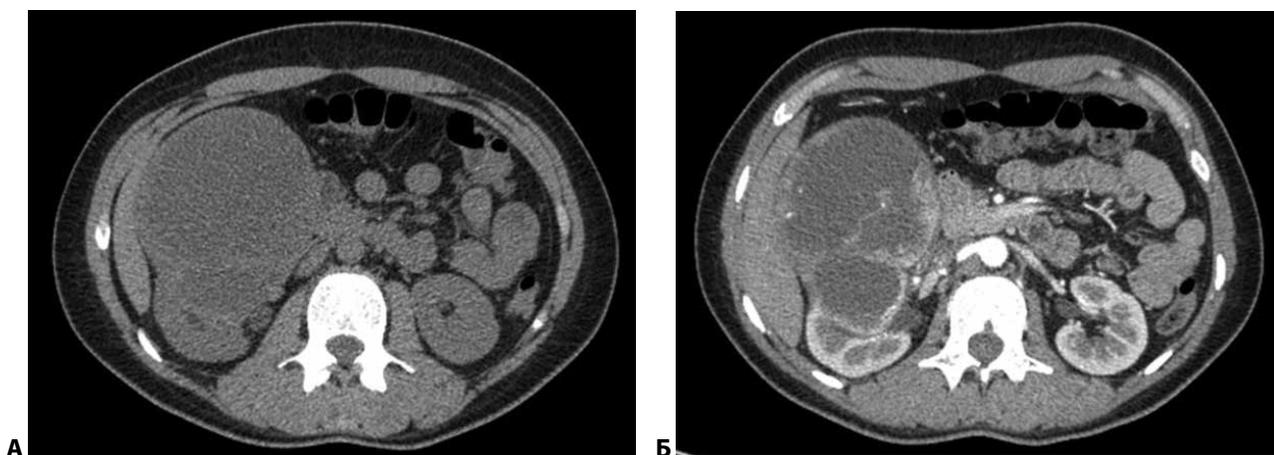


Рис. 3. КТ данные. Опухоль правой почки
Fig. 3. CT data. Tumor of the right kidney

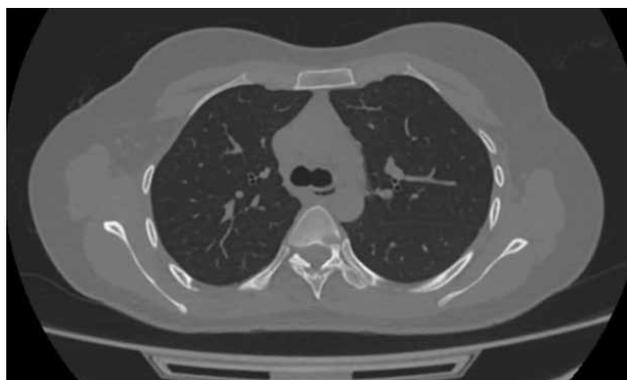


Рис. 4. КТ ОГК на 5-е сутки после операции. В S3 верхней доли правого легкого субплеврально определяются периваскулярные участки уплотнения легочной ткани, с нечеткими контурами. В задне-базальных отделах легких субплеврально участки ретикулярных изменений. Вирусная пневмония до 10%

Fig. 4. CT of the chest organs on the 5th day after surgery. In S3 of the upper lobe of the right lung, perivascular areas of lung tissue compaction with indistinct contours are subpleurally determined. In the posterobasal parts of the lungs, there are subpleural areas of reticular changes. Viral pneumonia up to 10%

тастазы в легкие. Патоморфологическое стадирование — pT2a LoVoPno Ro. Морфологически выявлено наличие почечно-клеточного рака с саркоматоидным компонентом (рис. 5а, б).

В период с мая по июль 2021 г. проведено 3 курса I линии терапии сунитинибом в монорежиме. Из нежелательных явлений отмечено усиление слабости, артериальная гипертензия. Нежелательные явления купировались сопутствующей терапией и не потребовали редукции доз сунитиниба либо его отмены.

В августе 2021 года пациентка отметила увеличение объема живота. Нарастание слабости, в связи с чем повторно обратилась в Республиканский клинический онкологический диспансер. Проведено клиническое обследование, констатирована прогрессия заболевания. КТ от 31.08.2021 г.: выявлено прогрессирование по метастатическому поражению легких, брюшины, метастазы в ложе удаленной правой почки. Двусторонний гидроторакс (рис. 6а, б).

Клинически на момент прогрессирования заболевания статус по Карновскому 50%. В анализе: анемия II ст. — гемоглобин 88 г/л, повышение уровня тромбоцитов до 534x10⁹/л, гипопротеинемия 51 г/л, гипоальбуминемия 22 г/л, повышение уровня ЛДГ до 761,7 Ед/мл, АСТ до 276,8 Ед/мл,

АЛТ до 158 Ед/мл. В коагулограмме — гиперкоагуляционный синдром.

С учетом нарастающего асцита, синдрома эндотоксикоза 03.09.2021 г. произведена диагностическая лапароскопия. По данным лапароскопии — в брюшной полости асцитическая жидкость в объеме около 7000 мл. Выявлен тотальный карциноматоз как париетальной, так и висцеральной брюшины. Очаги до 5-6 см., сливающиеся в конгломераты. В левой подвздошной области опухолевый конгломерат, состоящий из левых придатков матки и сигмовидной кишки. Маточно-пузырное пространство полностью заполнено опухолевыми массами. В прямокишечно-маточном пространстве, на правом яичнике единичные метастазы до 3 см. В послеоперационном периоде эпизод кровотечения на 2-е сутки из распадающейся метастатической опухоли. Произведена релапароскопия, остановка кровотечения.

Пациентке проводились гемотрансфузии эритроцитарной взвеси и свежезамороженной плазмы.

Морфологическое заключение биоптата метастатического очага — опухоль формирует множественные солидные структуры, в тонкой сосудистой сети, состоящей из клеток со светлой оптически пустой цитоплазмой, базофильными ядрами, картина соответствует почечно-клеточному раку.

Эффективность кабозантиниба в исследовании METEOR продемонстрирована достаточно очевидно. ВБП в группе кабозантиниба составляла 7,4 месяца по сравнению с 3,8 месяца для пациентов, получавших эверолимус. Коэффициент риска 0,58, что соответствует. ЧОО зарегистрирована у 21% больных, получавших кабозантиниб, по сравнению с 5% пациентов, которым назначен эверолимус. Эти данные позволили предположить, что с назначением кабозантиниба мы получим наилучший результат для данной пациентки.

С 17.09.2021 г. пациентка начала II линии терапию кабозантинибом по 60 мг ежедневно, согласно клиническим рекомендациям. На фоне терапии кабозантинибом в течение первого курса отмечена положительная динамика, асцит разрешился, статус по Карновскому 70%.

В клинических анализах после 1 курса: гемоглобин 138 г/л, АСТ 56 Ед/мл, АЛТ 42,2 Ед/мл, сохраняется гипоальбуминемия — 51,4 г/л.

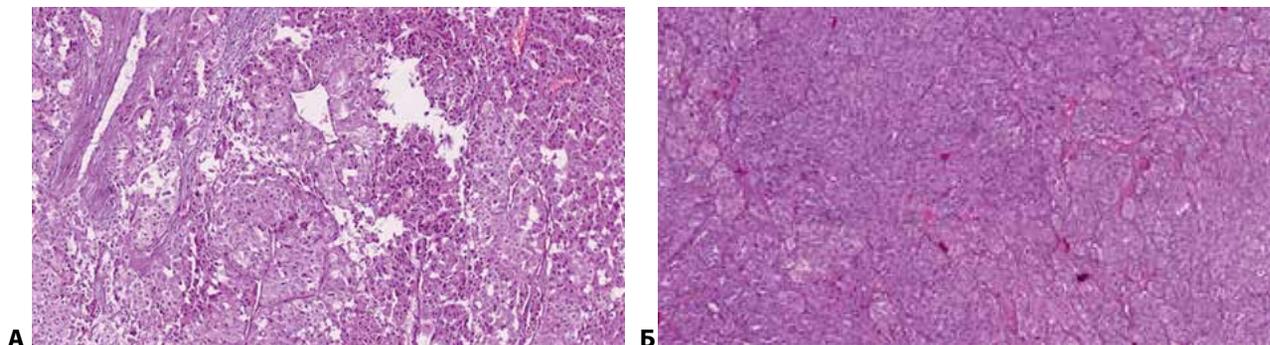


Рис. 5. Почечно-клеточный рак саркоматоидный подтип, ограниченный пределами почки не прорастающий через капсулу почки, grade 2, без признаков лимфо-венозной и перинеуральной инвазии. Окраска гематоксилин-эозин, x100

Fig. 5. Renal cell carcinoma is a sarcomatoid subtype limited to the kidney, not sprouting through the kidney capsule, grade 2, without signs of lympho-venous and perineural invasion. Hematoxylin-eosin stain, x 100

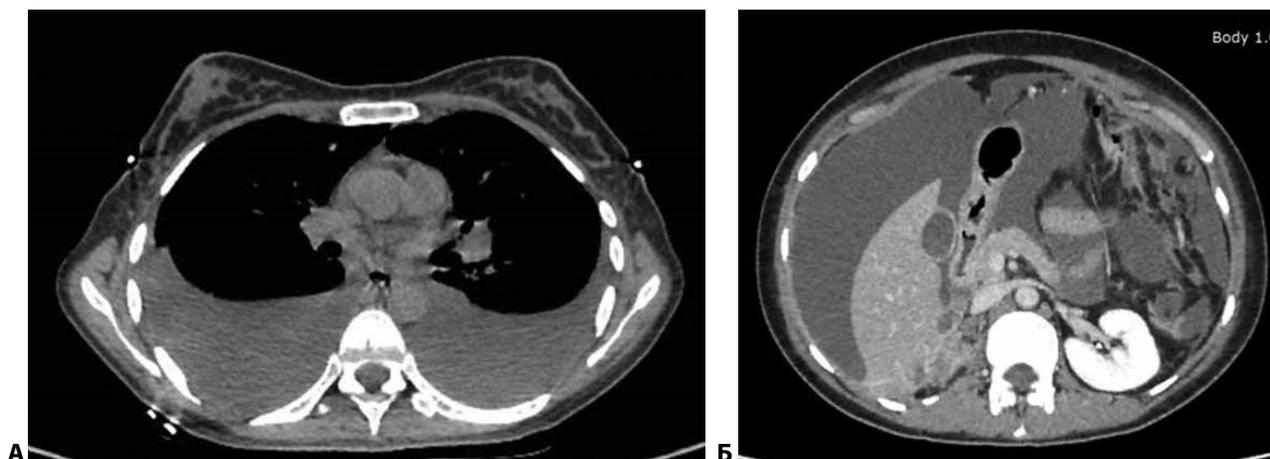


Рис.6. КТ. Прогрессия заболевания — рецидив в ложе удаленной почки, асцит, гидроторакс

Fig. 6. CT. Disease progression — relapse in the bed of the removed kidney, ascites, hydrothorax

В настоящее время пациентке проведено 5 курсов терапии кабозантинибом.

Из нежелательных явлений отмечена кожная токсичность II ст., артралгия II ст. нежелательные явления отмечались в течение первых 3-4 недель терапии. Данные нежелательные явления не требовали отмены или редукции доз кабозантиниба. Следует отметить, что профиль безопасности кабозантиниба в исследовании METEOR соответствовал предыдущим данным, полученным в клинических исследованиях с подобной популяцией пациентов [29]. Общие нежелательные явления, связанные с кабозантинибом, включали диарею, утомляемость, тошнота, снижение аппетита, ладонно-подошвенный синдром эритродисестезию и артериальная гипертензию, которые также наблюдаются при применении других ин-

гибиторов тирозинкиназы VEGFR у пациентов с мПРК.

Контрольное КТ после 3 курсов терапии (рис. 7а, б) позволило зарегистрировать частичный ответ.

В настоящее время пациентка продолжает терапию кабозантинибом в прежней дозе.

В 70% случаев исследуемой популяции в исследовании METEOR ранее проводилась терапия только одним ингибитором VEGFR, прежде всего сунитинибом. Преимущество в отношении ВБП наблюдалось при применении кабозантиниба в подгруппе пациентов, получавших одну линию предыдущей анти-VEGFR терапии. По данным исследования III фазы AXIS, акситиниб также можно использовать в качестве препарата второй линии, так как он продемонстрировал преиму-

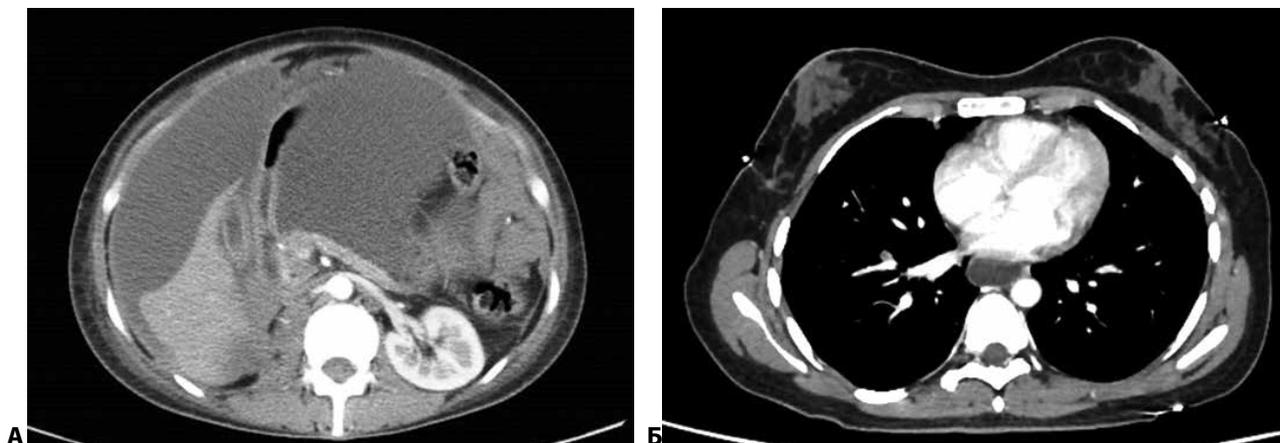


Рис. 7. Контрольное КТ-исследование после 3-х курсов терапии. Констатирован частичный ответ. Разрешился гидроторакс, количество асцита уменьшилось

Fig. 7. Control CT-examination after 3 courses of therapy. A partial answer has been stated. Hydrothorax resolved, the amount of ascites decreased

щество в ВБП, по сравнению с сорафенибом в качестве терапии второй линии [15]. Критерии включения в исследование AXIS допускали различные виды терапии первой линии, и наибольшие популяции составили пациенты, которые ранее лечились сунитинибом (54%) или цитокинами (35%). ВБП в общей популяции составила 6,7 мес. в группе акситиниба, по сравнению с 4,7 месяцами в группе сорафенибом, и наилучший результат был среди пациентов, ранее получавших цитокины. Подгруппа пациентов, получавших сунитиниб в первой линии терапии, имела предполагаемую медиану ВБП 4,8 месяца и ЧОО 11% на терапии акситинибом [15, 30]. Таким образом, медиана ВБП составляет 9,1 месяцев, а ЧОО 22% для кабозантиниба в аналогичной популяции пациентов. Это потенциально отражает уникальный механизм действия кабозантиниба, помимо ингибирования VEGFR, также ингибируются рецепторы MET и AXL.

Заключение

Кабозантиниб, мультитаргетный препарат, MET, VEGFR и ингибитор тирозинкиназы AXL, демонстрирует более длительную ВБП по сравнению с эверолимусом среди больных мПКР, с прогрессией на предшествующей терапии ингибитором VEGFR. Тенденция к увеличению ОВ для пациентов, получающих кабозантиниб, в сравнении с эверолимусом показано в исследовании METEOR.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует пациентку с одним из самых неблагоприятных вариантов мПКР — саркоматоидным подтипом. Проведенные три курса второй линии таргетной терапии кабозантинибом позволили получить частичный ответ, а также, что немаловажно улучшить качество жизни пациентки.

Информация о спонсорстве: данная работа не спонсировалась.

Информация о конфликте интересов: конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J. Clin.* — 2021 May. — 71 (3). — P. 209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. Stitzlein L., Rao P., Dudley R. Emerging oral VEGF inhibitors for the treatment of renal cell carcinoma // *Expert Opin Investig Drugs.* — 2019. — 28. — P. 121-130. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1559296>.
3. Flanigan R.C., Campbell S.C., Clark J.I., et al. Metastatic renal cell carcinoma // *Curr Treat Options Oncol.* — 2003. — 4. — P. 385-390. <https://doi.org/10.1007/s11864-003-0039-2>
4. Gill D.M., Hahn A.W., Hale P., et al. Overview of current and future first-line systemic therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma // *Curr Treat Options Oncol.* — 2018. — 19. — 6. <https://doi.org/10.1007/s11864-018-0517-1>.

5. Posadas E.M., Limvorasak S., Figlin R.A. Targeted therapies for renal cell carcinoma // *Nat Rev. Nephrol.* — 2017. — 13. — P. 496-511. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.82>.
6. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 356. — P. 115-124. [PubMed: 17215529].
7. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — 369. — P. 722-731. [PubMed: 23964934].
8. Barata P.C., Rini B.I. Treatment of renal cell carcinoma: Current status and future directions // *CA Cancer J. Clin.* — 2017.
9. Hutson T.E., Lesovoy V., Al-Shukri S. et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial // *Lancet Oncol.* — 2013. — 14. — P. 1287-1294. [PubMed: 24206640].
10. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* — 2016. — 17. — P. 917-927. [PubMed: 27279544].
11. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 356. — P. 115-24.
12. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J., et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — 28. — P. 1061-8.
13. Меньшиков К.В., Измайлов А.А., Султанбаев А.В., и др. Метастатический почечно-клеточный рак, возможности таргетной терапии // *Медицинский Совет.* — 2021. — 20. — С. 138-144. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-138-144>.
14. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D., et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — 369. — P. 722-31.
15. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P., et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial // *Lancet.* — 2011. — 378. — P. 1931-9.
16. Hutson T.E., Escudier B., Esteban E., et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 2014. — 32. — P. 760-7.
17. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S., et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors // *Cancer.* — 2010. — 116. — P. 4256-65.
18. Yakes F.M., Chen J., Tan J., et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth // *Mol Cancer Ther.* — 2011. — 10. — P. 2298-308.
19. Viola D., Cappagli V., Elisei R. Cabozantinib (XL184) for the treatment of locally advanced or metastatic progressive medullary thyroid cancer // *Future Oncol.* — 2013. — 9. — P. 1083-92.
20. Rankin E.B., Fuh K.C., Castellini L., et al. Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET // *Proc Natl. Acad. Sci U S A.* — 2014. — 111. — P. 13373-8.
21. Gibney G.T., Aziz S.A., Camp R.L., et al. c-Met is a prognostic marker and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma // *Ann. Oncol.* — 2013. — 24. — P. 343-9.
22. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H., et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — 22. — P. 454-63.
23. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) // *Eur. J. Cancer.* — 2009. — 45. — P. 228-47.
24. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T., et al.; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2015 Nov 5. — 373 (19). — P. 1814-23. doi: 10.1056/NEJMoa1510016. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26406150; PMCID: PMC5024539.
25. Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., и др. Почечно-клеточный рак с метастазами в наружных половых органах. Обзор литературы и клинический случай // *Онкоурология.* — 2021. — 17 (2). — С. 174-181. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-2-174-181>.
26. Yusof M.R., Arunasalam A.P., Saiful Azli M.Z., и др. Проблемы лапароскопической однопортовой радикальной нефрэктомии: клинический случай // *Онкоурология.* — 2021. — 17 (2). — С. 168-171. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-2-168-171>.
27. Clayman R.V., Kavoussi L.R., Soper N.J. et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report // *J. Urol.* — 1991. — 146 (2). — P. 278-82. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)37770-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)37770-4).
28. Ганцев Ш.Х., Меньшиков К.В. Онкологическая служба в условиях пандемии COVID-19 (обзор литературы) // *Креативная хирургия и онкология.* — 2020. — 10 (3). — С. 233-240. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-202010-3-233-240>.
29. Choueiri T.K., Pal S.K., McDermott D.F., et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer // *Ann. Oncol.* — 2014. — 25. — P. 1603-8.
30. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Medical review, application numbers: 202324Orig1s000 (2012) (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202324Orig1s000MedR.pdf).

© С.В. Зинченко, И.М. Фатхутдинов, Д.А. Ахмадеева, 2022
УДК 616-089.5-031.84(091)

ИСТОРИЯ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

С.В. Зинченко¹, И.М. Фатхутдинов¹, Д.А. Ахмадеева²

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань

HISTORY OF LOCAL ANESTHESIA

S.V. Zinchenko¹, I.M. Fatkhutdinov¹, D.A. Akhmadeeva²

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

²Kazan State Medical University, Kazan

Фатхутдинов Ильсур Мансурович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии, акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74, тел. +7-987-225-11-35, e-mail: ilsur1801@mail.ru, SPIN-код 7463-0403

Fatkhutdinov Ilсур M. — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology of the Kazan (Volga Region) Federal University,

74 Karl Marks Str., Kazan, 420012, Russian Federation, tel. +7-987-225-11-35, e-mail: ilsur1801@mail.ru, SPIN-code 7463-0403

Реферат. Обезболивающие свойства листьев коки известны племенам индейцев майя еще со 2-го тысячелетия до н.э. Свою официальную историю местная анестезия начинает с середины 19 века. В 1859 году немецкий химик Альберт Нейманн (1834 – 1861), работавший в Геттингенском университете, выделил в чистом виде 0,25% алкалоид, который назвал «кокаин». Ученый заметил онемение языка, которое возникает после контакта с кокаином. Искусство местной анестезии весьма динамично, это отражается как в развитии данного направления в настоящее время, так и в его истории. На сегодняшний день история местной анестезии насчитывает более 160 лет. За указанный период времени местная анестезия претерпела большие изменения. Местные анестетики — это наследие, которое хранит в себе многолетние труды ученых и врачей, их опыт. С их помощью в мире каждый день миллионы пациентов избавляются от боли при операциях и различных хирургических вмешательствах. В данном исследовании использованы общие методологические подходы для историко-медицинского исследования, отражающие динамику развития местной анестезии в медицине, ее роль на современном этапе развития медицинской науки. Исходя из полученных данных, можно выделить следующие этапы развития местной анестезии. Начиналось все с терминальной анестезии, затем был этап инфильтрационной анестезии, которая и сегодня имеет широкое применение. В начале 20 века врачи начали практиковать футлярную анестезию. Даная методика расширила возможности местной анестезии. Использование местных анестетиков для регионарной анестезии это наивысший уровень ее применения. Местная анестезия в данный момент времени находится на следующем витке своего развития. На сегодняшний день мы имеем большое разнообразие местных анестетиков, а местную анестезию все шире и шире используют в детской хирургии. Понимание истории позволяет расширить горизонты наших знаний.

Ключевые слова: местная анестезия, история, новокаин, хирургия.

Abstract. The analgesic properties of coca leaves have been known to the Mayan tribes since the 2nd millennium BC. Local anesthesia begins its official history since the middle of the 19th century. In 1859, the German chemist Albert Neumann (1834 – 1861), who worked at the University of Göttingen, isolated a 0,25% alkaloid in its pure form, which he called «cocaine». The scientist noticed the numbness of the tongue that occurs after contact with cocaine. The art of local anesthesia is very dynamic, this is reflected both in the development of this direction at the present time and in its history. To date, the history of local anesthesia has more than 160 years. Over the specified period of time, local anesthesia has undergone major changes. Local anesthetics are a legacy that preserves the many years of work of scientists and doctors, their experience. With their help, millions of patients in the world every day get rid of pain during operations and various surgical interventions. This study uses general methodological approaches for historical and medical research, reflecting the dynamics of the development of local anesthesia in medicine, its role at the present stage of the development of medical science. Based on the data obtained, the following stages of the development of local anesthesia can be distinguished. It all started with terminal anesthesia, then there was a stage of infiltration anesthesia, which is still widely used today. At the beginning of the 20th century, doctors began to practice case anesthesia. This technique has expanded the possibilities of local anesthesia. The use of local anesthetics for regional anesthesia is the highest level of its application. Local anesthesia is currently at the next stage of its development. Today we have a wide variety of local anesthetics, and local anesthesia is increasingly being used in pediatric surgery. Understanding history allows us to expand the horizons of our knowledge.

Key words: local anesthesia, history, novocaine, surgery.

История местной анестезии начинается в 1859 г., когда немецкий химик Albert Niemann (1834 – 1861), работавший в Геттингенском университете, выделил в чистом виде 0,25% алкалоид, который назвал «кокаин» (вещество внутри растения кока — по-немецки: «cocaïn»). Albert Niemann (1834 – 1861) заметил онемение языка, которое возникает после контакта с кокаином. Он так описал его действие: «Раствор при соприкосновении с языком усиливает слюноотделение и вызывает своеобразное онемение, постепенно сменяющееся ощущением холода во рту» [1]. Von Anrep Vasilij (1852 – 1927) (рис. 1) опубликовал в 1880 г. работу, в которой рекомендовал «попробовать использовать кокаин в качестве местного анестетика у пациентов, склонных к меланхолии». В это же время, в 1883 г., военные врачи в армии Германии заметили подобный эффект и применяли его на практике [9]. Трудно указать точную дату открытия Alfred Einhorn (1856 – 1917) (рис. 2) новокаина. Вероятно, ему

удалось синтезировать прокаин в 1904 г., не публикуя при этом никакого сообщения. 27 ноября 1904 г. завод химических красителей «Хёхст» на Майне выдал Alfred Einhorn (1856 – 1917) патент, в котором один из химических составов получил название прокаин [13].

Открытый Albert Niemann (1834 – 1861) кокаин вошел в растущую группу природных алкалоидов, которые применялись на основе опыта как терапевтические препараты при различных клинических состояниях и заболеваниях. Химическая структура алкалоидов была неизвестна вплоть до 1898 г., в этом году ее установил Richard Martin Willstätter (1872 – 1942), получивший в 1915 г. Нобелевскую премию по химии за работу, посвященную растительным пигментам. В 1923 г. Richard Martin Willstätter (1872 – 1942) смог синтезировать кокаин [1].

Karl Koller (1898 – 1951), интерн Венской офтальмологической клиники совместно с офтальмологом August Leopold von Reuss (1841 – 1924),



Рис. 1. Василий Константинович Анреп (1852 – 1927)
Fig. 1. Vasilij Konstantinovich Anrep (1852 – 1927)

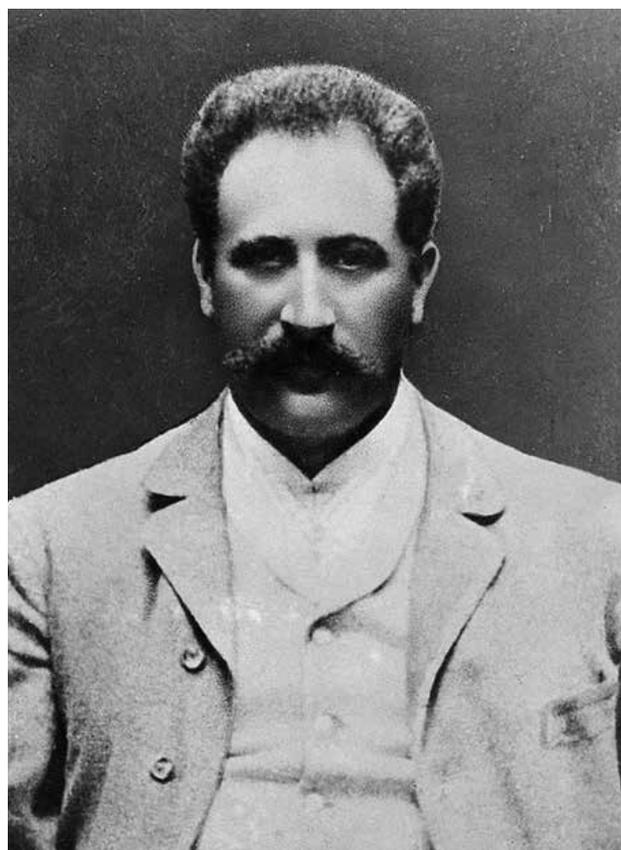


Рис. 2. Альфред Айнхорн (1856 – 1917)
Fig. 2. Alfred Aynkhorn (1856 – 1917)

который в то время руководил Второй университетской клиникой офтальмологии в Вене, выполнили первую офтальмологическую операцию на пациенте с применением местного анестетика 11 сентября 1884 г. [5, 12]. После нескольких лет работы с кокаином врачи поняли, что применение его не было совершенно бесспорным и безопасным. Алкалоид быстро распространялся с места введения по всему организму. При этом он мог попадать в головной мозг и поражать сосудодвигательный и дыхательный центры. Граница появления этого опасного побочного действия у различных людей оказалась неодинаковой, так что в каждом конкретном случае было невозможно установить безопасную дозировку. Еще одно его побочное действие — развитие пристрастия к препарату — кокаинизм. Для уменьшения побочных действий кокаина, большое значение имело предложение хирурга из Лейпцига Heinrich Braun (1851 – 1920) (рис. 3) использовать адреналин при местной анестезии: добавлять его в раствор кокаина. Heinrich Braun (1851 – 1920) случайно прочитал в американском журнале сообщения Jokichi Takamine (1854 – 1922) и Thomas Bailey Aldrich (1836 – 1907) об успешном извлечении этого гормона из надпочечников животных. Благодаря описанию его свойств Heinrich Braun (1851 – 1920) сразу понял значение этого вещества для инфильтрационной анестезии. В 1901 г. он предложил сочетать адреналин с местным анестетиком, сравнивая его с «химическим турникетом» (жгутом), уменьшающим скорость всасывания кокаина и пролонгирующим анестезию. В 1902 г. Heinrich Braun (1851 – 1920) ввел в клиническую практику при местном проводниковом обезболивании добавление адреналина к растворам кокаина. Он показал, что это средство наделяет анестезирующие растворы совершенно исключительными и ценными свойствами. Во-первых, адреналин значительно усиливает анестезирующее действие кокаина. Во-вторых, он увеличивает продолжительность обезболивания. В-третьих, при его добавлении значительно понижается опасность общей интоксикации кокаином, поскольку замедленное всасывание раствора страхует от слишком обильного поступления алкалоида в кровь. Наконец, сосудосуживающее действие адреналина создает анемию в области операционного поля, что уменьшает кровотечение при операции и улучшает условия осмотра операционного поля. Все эти свойства адренали-



Рис. 3. Генрих Браун (1851 – 1920)
Fig. 3. Genrikh Braun (1851 – 1920)

на оказались настолько ценными, что и по настоящее время неперенным требованием для всякого нового местного анестетика ставится условие возможности его сочетания в растворе с адреналином [10, 13].

В 1903 г. Heinrich Braun (1851 – 1920) опубликовал в «Архиве клинической хирургии» большую (на 51 страницу) статью о применении адреналина при местной анестезии. Особое значение эта публикация имела для зубоврачебной практики, так как обезболивающий раствор при вмешательствах на челюстях и зубах из места инъекции должен проникнуть вглубь твердых тканей. При отсутствии в растворе адреналина анестетик всасывался очень быстро и не вызывал достаточного обезболивания. Добавление адреналина к раствору кокаина обеспечивало в связи с сосудосуживающим влиянием вазоконстриктора более медленное всасывание кокаина и несколько уменьшало его токсичность [3, 10].

Параллельно продолжался поиск других подходящих средств для местной анестезии. Систе-

матическое сотрудничество химиков и врачей в поиске связей между химическим строением и действием лекарств именно при местной анестезии очень скоро привели к успеху. Новый местно-анестезирующий препарат должен был отвечать четырем требованиям: быть водорастворимым; нетоксичным в количествах, применяемых в «большой» хирургии; способным к стерилизации при высокой температуре и не раздражать ткани в месте введения [11].

Через 13 лет своей работы по синтезу различных химических соединений, Alfred Einhorn (1856–1917) и его коллеги нашли решение проблемы и создали прокаина гидрохлорид. С января 1906 г. он стал выпускаться фирмой «Хёхст» на мировой фармацевтический рынок под торговым наименованием «новокаин»: с латинского — новый кокаин; несмотря на такое название новокаин не имеет никакой связи с кокаином.

Только в 1905 г. хирурги и зубные врачи познакомились с новокаином. Предварительно новокаин был проверен в клинической практике немецким хирургом Heinrich Braun (1851 – 1920), который за свою пионерскую фундаментальную работу с новокаином получил такую же всемирную известность как William Stewart Halsted (1852 – 1922) за работу с кокаином 20-ю годами раньше [7].

Быстро накапливавшийся опыт показал, что под местным обезболиванием можно выполнять не только небольшие, но и средние по объему и сложности операции, включая почти все вмешательства на органах брюшной полости.

В рассматриваемый период среди отечественных хирургов сторонников широкого применения местного обезболивания становилось все больше. Метод стали систематически описывать в хирургических журналах, появились посвященные ему монографии. Автором первой отечественной монографии по местному обезболиванию был Александр Бердяев (1874 – 1948) (1912). Вторая книга, изданная в 1926 г. под названием «Местное обезбоживание в хирургии», представляла собой содержательное для того времени практическое руководство.

Стоит отметить, что в это время российский хирург Валентин Феликсович Войно-Ясенецкий (1877 – 1961) (рис. 4) также изучал работы Heinrich Braun (1851 – 1920) и проводил самостоятельные испытания и опыты. Он улучшает про-



Рис. 4. Валентин Феликсович Войно-Ясенецкий (1877 – 1961)

Fig. 4. Valentin Feliksovich Voyno-Yasenetskiy (1877 – 1961)

водниковую анестезию нижнего альвеолярного и язычного нервов, так называемую мандибулярную анестезию, которую впервые выполнил William Stewart Halsted (1852 – 1922) [3]. Он подбирает концентрацию новокаина и предлагает свою вариацию анестезии тройничного нерва. В 1915 г. профессор представляет в докторской диссертации результаты применения проводниковой анестезии. Выходит в свет его монография «Регионарная анестезия» [6]. «Интересен был отзыв профессора Мартынова, — писал в воспоминаниях Валентин Феликсович Войно-Ясенецкий (1877 – 1961), — Он сказал: «Мы привыкли к тому, что докторские диссертации пишутся обычно на заданную тему с целью получения высших назначений по службе и научная ценность их невелика. Но когда я читал вашу книгу, то получил впечатление пения птицы, которая не может не петь, и высоко оценил ее» [6, 8]. Вот как отметил значение новокаина для хирургии заслуженный

деятель науки, лауреат Сталинских премий, действительный член АМН СССР, почетный член Английского Королевского колледжа хирургов, Американской ассоциации хирургов, Французской академии наук Сергей Юдин (1891 – 1954) (рис. 5): «Не будет преувеличением, если сказать, что те поразительные успехи, которые сделала к настоящему времени местная анестезия, обусловлены не одними лишь стараниями таких виртуозов местной анестезии, как Braun, Haertel и Finsterer, но и наличием такого средства, как новокаин, позволивший названным авторам методически улучшать и развивать местную анестезию и довести ее до того совершенства, которым приходится столько же удивляться, сколько восхищаться.» [4].

В 1922 году Александр Вишневский (1874 – 1948) (рис. 6) приступил к разработке нового метода местного обезболивания, который в последующем будет называться местной анестезией методом тугого ползучего инфильтрата. Бесмертный труд Александра Вишневского (1874 – 1948) «Местное обезболивание по методу ползучего инфильтрата» долгие годы оставался настольной книгой нескольких поколений хирургов СССР. Методика местной анестезии 0,25% раствором новокаина, предложенная Александром Вишневским (1874 – 1948), значительно расширила спектр выполняемых операций под местной анестезией. Все это было проверено на практике в годы Великой Отечественной Войны. И в двадцать первом веке методика не потерял своей актуальности [2].

Долгое время новокаин остается главным местным анестетиком, более того, он приме-

няется и в наши дни. Однако медицина развивается и в 1972 году в клиническую практику вводится этидокаин, в 1973 г. начинается производство мепивакаина и бупивакаина. В 1996 г. начинается клиническое применение нового амидного местного анестетика длительного действия с меньшей токсичностью, чем у бупивакаина — наропина (ропивакаина). На данный момент ропивакаин является самым безопасным и эффективным препаратом. Он обладает как анестезирующим, так и обезболивающим действиями. Высокие дозы ропивакаина применяются для местной анестезии при хирургических вмешательствах, а низкие дозы препарата обеспечивают анальгезию.

Местные анестетики длительного действия, особенно при использовании в сочетании с опиоидами для нейроаксиальной анальгезии и в виде инфузий к периферическим нервам, и, очевидно, обеспечивают прекрасное обезболивание в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах.

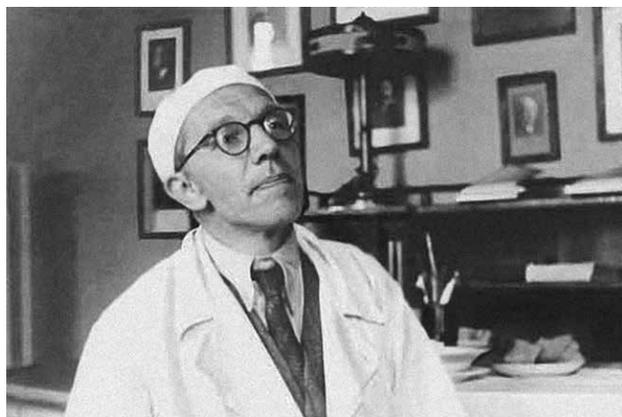


Рис. 5. Сергей Сергеевич Юдин (1891 – 1954)
Fig. 5. Sergey Sergeevich Yudin (1891 – 1954)

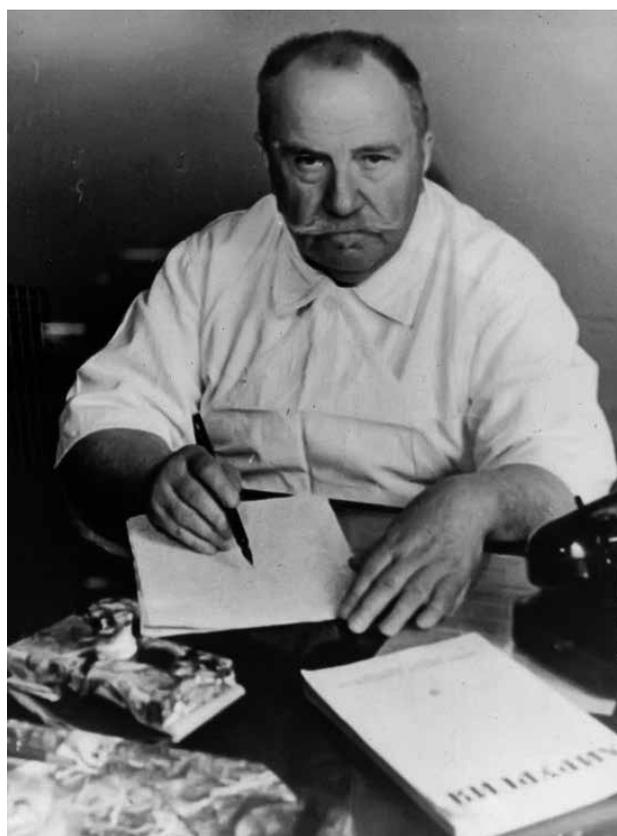


Рис. 6. Александр Васильевич Вишневский (1874 – 1948)
Fig. 6. Aleksandr Vasilevich Vishnevskiy (1874 – 1948)

Применение регионарных методик — наследие, достойное сохранения и развития. К сожалению, многие практикующие врачи не получают достаточно обширной подготовки по регионарным методикам во время обучения в ординатуре. И не склонны использовать их преимущества в частой практике, не будучи уверенными в успехе, а так же под давлением факторов времени и продуктивности, доминирующих в современной медицинской среде [5].

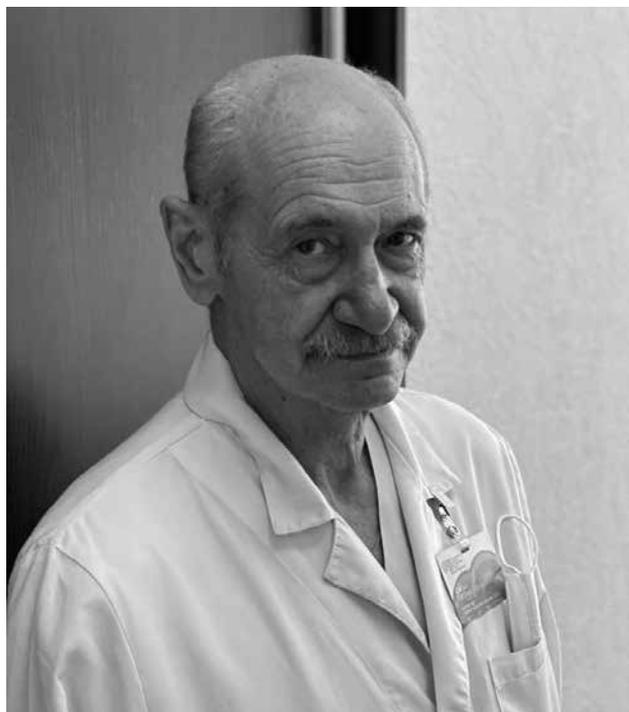
Заключение

В реалиях сегодняшнего дня местная анестезия современными анестетиками позволяет выполнять широкий спектр оперативных вмешательств в хирургии. При сочетании с введением опиоидов качество анестезии возрастает, и оперативное вмешательство протекает в более комфортных условиях для больного. Местная анестезия сегодня это средство, в руках хирурга, которое позволяет выполнять большое количество операции в амбулаторных и стационарных условиях. Данный вид обезболивания не имеет осложнений связанных с техникой выполнения.

Литература

1. Анреп В.К. Кокаин как средство местно-анестезирующее // Врач. — 1884. — Т. 5, №46. — С. 773-774.
2. Вишневский А.В. Местное обезболивание по методу ползучего инфильтрата. — 2-е изд. — М.: Медгиз, 1956. — 351 с.
3. Войно-Ясенецкий В.Ф. Очерки гнойной хирургии. — Биомедгиз, 1934. - 304 с.
4. Кузин М.И. Местное обезболивание / М.И. Кузин, С.Ш. Харнас. — 2-е издание, переработанное и дополненное. — М.: Медицина, 1993. — 224 с.
5. Малрой М. Местная анестезия: Иллюстрированное практическое руководство / Пер. с англ. С.А. Панфилова; Под ред. С.И. Емельянова. — М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2003. — 301 с.
6. Святитель Лука Крымский. Я полюбил страдание // Свято-Троицкий Ионинский монастырь. — 2015. — С. 3-315.
7. Столяренко П.Ю. Малоизвестные страницы из истории местной анестезии / П.Ю. Столяренко, И.М. Федяев, Т.И. Столяренко // Маэстро стоматологии. — 2003. — №2 (11). — С. 99-106.
8. Шевченко Ю.Л. Вклад В.Ф. Войно-Ясенецкого в Отечественную анестезиологию / Ю.Л. Шевченко, М.Н. Козовенко // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. — 2008. — №1. — С. 130-132.
9. Freud S. Selbstdarstellung. Die Medizin der Gegenwart in Selbstdarstellungen. Leipzig, Germany // L R Grote. — №4. — 1925. — P. 289-314.
10. Kulenkampff D. Heinrich Braun (Necrolog) // Zbl. Chir. — 1934. — №24. — P. 13-93.
11. Loewe H. Vom Cocain zum Novocain // Arzneimit. Forschg. 6. — 1956. — P. 43-50.
12. Link W. Alfred Einhorn, ScD., Inventor of novocaine // Dent. Radiography and photography. — 1959. — P. 19.
13. Stolz F. Ueber Adrenalin und Alkynaminoacetobrenzcatechin // Ber. Deutsch. Chem. Ges. — 1904. — P. 41-49.

70 ЛЕТ ЕВГЕНИЮ ИОСИФОВИЧУ СИГАЛУ 70 YEARS OF EVGENIY IOSIFOVICH SIGAL



22 января 2022 года исполнилось 70 лет одному из основоположников российской эндохирургии, доктору медицинских наук, профессору Сигалу Евгению Иосифовичу.

Е.И Сигал родился в г. Казани ТАССР в 1952 году. После окончания средней школы в 1969 году поступил на педиатрический факультет Казанского государственного медицинского института (ныне университета) имени С.В. Курашова. После окончания института в 1975 году прошел интернатуру по детской хирургии в ГБ №15 под руководством профессора М.Р. Рокицкого. С 1976 года по настоящее время работает в Республиканском клиническом онкологическом диспансере Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени М.З. Сигала, где прошел путь от ординатора до профессора, с марта 1988 по 2018 год возглавлял отделение хирургии пищевода, в 2015 году назначен директором хирургической клиники ЛДК – 1.

Огромное влияние на формирование мировоззрения Е.И Сигала и его профессиональный рост оказала работа под руководством профессора Михаила Семеновича Сигала, заведующего кафедрой хирургии и онкологии Казанского ГИДУВа в 1967-1990 гг.; подготовка и защита кандидатской диссертации в 1988 году на тему «Ангиотензометрия при пластике пищевода изоперистальтическим стеблем из большой кривизны желудка и толстой кишкой» во Всесоюзном научном центре хирургии под руководством члена-корреспондента РАМН А.Ф. Черноусова.

В развитии эндохирургии широко раскрылся организаторский и научный талант Е.И. Сигала. Он становится активным разработчиком и пропагандистом малоинвазивных методик оперативных вмешательств при лечении различных заболеваний органов грудной полости. Он первым в России выполнил удаление новообразований средостения, лобэктомия торакоскопическим доступом. Он является автором оригинальной методики парастеральной лимфодиссекции при лечении рака молочной железы центральной и медиальной локализации; удалении невrogenных опухолей медиастинально-паравerteбральной локализации в виде «песочных часов».

В 1999 году под руководством профессора С.И. Емельянова и члена-корреспондента РАМН М.И. Давыдова Е.И. Сигал успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Оперативная видеоторакокопия при заболеваниях органов грудной полости», где проведен детальный анализ 461 операции с применением видеоторакокопии, которые выполнены в РКВД МЗ РТ. В 2001 году он избирается на должность профессора кафедры хирургии и онкологии Казанской государственной медицинской академии последипломного образования. За большие заслуги в организации здравоохранения Республики Татарстан в 2001 году Е.И. Сигалу присвоено почетное звание «Заслуженный врач Республики Татарстан».

Активную хирургическую работу Евгений Иосифович успешно совмещает с преподавательской деятельностью на кафедре онкологии, радиологии и паллиативной медицины, учебном центре «Эндоскопическая хирургия», международном учебном центре «Амтек», где передает свой богатый опыт врачам-курсантам из различных регионов России и зарубежья.

В 2005 году Евгений Иосифович становится лауреатом Государственной премии Республики Татарстан.

В 2008 году Е.И. Сигалу присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Перу Е.И. Сигала принадлежит более 200 печатных работ. Он автор 3 изобретений и 8 рационализаторских предложений. Под его руководством защищено 6 кандидатских диссертаций. При его участии написаны первая в России монография «Эндоскопическая хирургия», руководство для врачей и студентов «Хирургия», «2000 болезней».

Е.И. Сигал — член правления Российской ассоциации «Эндоскопическая хирургия», член Общества хирургов им. Н.И. Пирогова, Ассоциаций эндоскопических хирургов Республики Грузия, Республики Армения и Республики Татарстан, член редколлегии журналов «Эндоскопическая хирургия» и «Эндохирургия сегодня».

В 2008 году Е.И. Сигал возглавляет отдел новых технологий в онкологии Приволжского филиала РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Под его руководством сотрудники отдела выполнили целый ряд работ по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи при заболеваниях органов грудной клетки, получивших заслуженное признание и высочайшую оценку не только отечественного здравоохранения, но и мировой медицинской общественности. С 2015 года по сей день директор хирургической клиники ЛДК №1 ГАУЗ РКОД МЗ РТ.

Евгений Иосифович является организатором, экспертом и участником Российско-Европейского симпозиума по торакальной хирургии имени академика М.И. Перельмана, который по традиции ежегодно проходит в Казани.

Пользуется большой любовью и заслуженным авторитетом своих учеников, коллег, пациентов.

Руководство и коллектив ГАУЗ РКОД МЗ РТ им. М.З. Сигала, кафедра онкологии, радиологии и паллиативной хирургии КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО во главе с зав. кафедрой член-корреспондентом РАН Р.Ш. Хасановым, коллеги, друзья поздравляют Евгения Иосифовича Сигала с 70-летием и желают ему здоровья и дальнейших творческих успехов.

**15 ФЕВРАЛЯ 2022 ГОДА ИСПОЛНЯЕТСЯ 70 ЛЕТ
БОРИСУ ИВАНОВИЧУ ДОЛГУШИНУ**

**BORIS IVANOVICH DOLGUSHIN
FEBRUARY 15, 2022 WILL BE 70 YEARS OLD**

директору Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина МЗ РФ, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН, лауреату премии Правительства РФ в области науки и техники



Борис Иванович Долгушин родился в Тамбове, в семье врачей. Отец и мать Бориса Ивановича — медики в первом поколении, ставшие основателями самой многочисленной на Тамбовщине врачебной династии, включающей 13 врачей, в том числе трех Заслуженных врачей Российской Федерации и двух профессоров. Общий трудовой стаж династии врачей Долгушиных насчитывает более 300 лет.

После окончания в 1975 году лечебного факультета 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института имени

Н.И. Пирогова Б.И. Долгушин обучался в клинической ординатуре, а затем в аспирантуре Онкологического научного центра Академии медицинских наук СССР по специальности «онкология – рентгенология». В 1980 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Ангиографическая диагностика вторичных опухолей в печени», после чего работал в разных научных должностях в рентгенодиагностическом отделении Центра. В 1989 году Борис Иванович защитил докторскую диссертацию «Абдоминальная ангиография в комплексной диагностике опухолей у детей». Вся его последующая трудовая деятельность неразрывно связана с Российским онкологическим научным центром им Н.Н. Блохина, где он прошел путь от первых шагов в профессии — до вершин профессионального мастерства, от начинающего врача — до общепризнанного лидера в вопросах организации и клинического применения методов лучевой диагностики и интервенционно-радиологических методов лечения, от младшего научного сотрудника — до руководителя крупнейшего специализированного многопрофильного института, в котором представлены все современные направления лучевой диагностики, радиологии, радиотерапии и интервенционной радиологии. Благодаря организаторским способностям, профессиональному таланту и новаторскому подходу к решению возложенных на него задач, Борис Иванович Долгушин успешно осуществил реорганизацию всех структурных подразделений радиологической службы Онкоцентра, объединив их в единую службу, осуществив ее техническое и технологическое перевооружение, подготовив специалистов-практиков

и научных работников высокой квалификации, способных с высоким качеством решать самые сложные задачи диагностики и лучевого лечения в онкологии, развивать медицинскую науку в соответствии с требованиями времени. Первым в стране, он еще в 1998 году полностью перевел огромный отдел лучевой диагностики на беспленочную цифровую технологию, первый в онкологической практике создал специализированное 12-коечное отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения и первое в стране рентгенэндоскопическое отделение, первый начал создавать рабочие места, диагностов-онкологов одинаково профессионально использующих разные лучевые технологии, объединенные по органному и системному принципу, инициировал и принял активное участие в создании в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАН Центра позитронной эмиссионной томографии. В настоящее время под руководством Бориса Ивановича трудятся более 300 сотрудников, из них 20 профессоров и докторов наук, более 40 кандидатов наук, половина коллектива — специалисты с высшим медицинским и техническим образованием. В течение дня в НИИКиЭР проходят обследование и лечение более 900 онкологических пациентов, которым проводится около 1,5 тысяч диагностических исследований и около 300 лечебных радиологических вмешательств.

Борис Иванович Долгушин — профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, в создании этой кафедры он принимал активное участие. Профессор ведет активную преподавательскую и научную работу, под его руководством защищены 7 докторских и 29 кандидатских диссертации, многие из его учеников выросли до уровня руководителей профильных служб в ряде специализированных медицинских центров России и СНГ. Борис Иванович — автор более 360 научных работ, 11 монографий, еще 6 написанных под его редакцией, авторских свидетельств и патентов, учебных фильмов. Он разработал и внедрил широкий спектр новаторских, не требующих наркоза, интервенционных радиологических методик лечения онкологических больных с заболеваниями печени и желчных протоков, почек и мочеточников, дыхательной, костной и пищевари-

тельной систем, щадящие технологии лечения послеоперационных осложнений торакоабдоминальных хирургических вмешательств, в разы снизившие послеоперационную смертность.

Достижения Б.И. Долгушина в научно-практической и организационной деятельности не остались незамеченными для профессионального сообщества: Борис Иванович — председатель ученого совета НИИКиЭР, член совета НИИ клинической онкологии, объединенного ученого совета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, член редколлегий нескольких профессиональных журналов, главный редактор «Онкологического журнала лучевая диагностика, лучевая терапия», председатель проблемной комиссии «Диагностическая и лечебная интервенционная радиология» Научного Совета РАН и МЗ России, член Российского, Европейского и Североамериканского обществ рентгенологов, президент национального общества интервенционных онкорadiологов. Вот уже 5 лет проводится научно-образовательный конгресс с иностранным участием «Онкорadiологический конгресс лучевая диагностика, лучевая терапия», бессменным председателем организационного совета которого является Борис Долгушин.

Важными вехами в жизни Бориса Ивановича стали, также, присвоение звания профессор по специальности «онкология» (1997), избрание членом-корреспондентом РАМН по специальности «лучевая диагностика» (2007) и академиком РАН по специальности «онкорadiология» (2016).

Государство и профессиональное сообщество высоко оценило заслуги Бориса Ивановича Долгушина перед отечественным здравоохранением и медицинской наукой: он награжден медалью «В память 850-летия Москвы» (1997), медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени (2002), лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники (2002), лауреат премии РАН им. Н.Н. Петрова за лучшую научную работу по онкологии (2009), награжден орденом Дружбы (2021).

В 2011 году открыт новый 7-этажный радиологический корпус в институте клинической и экспериментальной радиологии, который создан при активном участии Бориса Ивановича в 2014 году.

Простое перечисление достижений профессора Долгушина никоим образом не исчерпывает

представлений о нем, как о враче, ученом, руководителе, личности: Борис Иванович не менее требователен к себе, чем к подчиненным, в то же время он удивительно добрый, теплый, дружелюбный, мягкий в общении, отзывчивый человек, коллега и друг. Борис Иванович вырастил двух сыновей, один из которых идет по стопам отца, в дружной семье Бориса Ивановича подрастает четверо внуков.

Друзья, коллеги и ученики, редакция журнала от души поздравляют Бориса Ивановича Долгушина с юбилеем, желают ему доброго здоровья, долгих лет жизни, дальнейших успехов в активной и плодотворной деятельности на благо населения страны, отечественного здравоохранения и медицинской науки!

Правила оформления статей для авторов журнала «Поволжский онкологический вестник»

1. Общие положения

1.1. Журнал «Поволжский онкологический вестник» издается на русском языке с ноября 2009 года и выходит с периодичностью не менее четырех номеров в год.

1.2. В журнале «Поволжский онкологический вестник» публикуются материалы оригинальных работ, клинические наблюдения и обзоры литературы в области научных и практических исследований по клинической и экспериментальной онкологии, освещаются вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний по различным локализациям.

1.3. Журнал «Поволжский онкологический вестник» предназначен для специалистов-онкологов, ученого и преподавательского состава, практикующих врачей, студентов медицинских вузов.

1.4. Журнал «Поволжский онкологический вестник» включен в Реферативный журнал и базы данных ВИНТИ, базы метаданных «Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)».

1.5. Электронная версия журнала на русском и английском языках регулярно размещается на сайте www.oncovestnik.ru

1.6. Требования, предъявляемые редакцией к оформлению рукописей, основаны на требованиях ВАК, требованиях Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE); <http://www.icmje.org/recommendations/>), рекомендациях Библиометрической базы научных данных Scopus, отслеживающей Глобальный индекс научного цитирования (издательство Elsevier Inc.), и Правилах представления журналов в Российскую библиометрическую базу научных данных РИНЦ.

1.7. Публикация статей для автора(ов) бесплатная.

1.8. Рукописи и электронные носители информации авторам не возвращаются.

2. Общие требования по предоставлению рукописей

2.1. Статьи, представляемые в редакцию журнала «Поволжский онкологический вестник» для публикации, должны быть выполнены на современном методическом и методологическом уровне, отвечать требованиям актуальности и обладать новизной.

2.2. Статьи должны соответствовать требованиям, изложенным в Настоящих правилах.

2.3. Статьи и сопроводительные документы присылаются в редакцию в электронном виде по адресу ответственного секретаря: klg5@mail.ru, Карпенко Л.Г., +79872902336.

В печатном виде — по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 36, а/я 27.

2.4. Статьи направляются в редакцию с сопроводительным письмом в виде отдельного документа на официальном бланке учреждения, в котором была проведена работа, подписанном руководителем и заверенном печатью этого учреждения.

Образец сопроводительного письма: «Настоящим письмом подтверждается, что научная статья («НАЗВАНИЕ СТАТЬИ», ФИО авторов) представляется к публикации в журнале «Поволжский онкологический вестник» и содержит результаты научной работы, проведенной на базе нашего учреждения. Данная статья не нарушает ничьих авторских прав и соответствует международным этическим нормам проведения научных исследований. Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания. Авторы гарантируют наличие у них исключительных авторских прав на предмет интеллектуальной собственности. Также удостоверяется, что авторами было выражено согласие с «Правилами оформления научных статей «Поволжский онкологический вестник», установленными редакцией журнала

2.5. Все авторы должны подписать «Лицензионный договор» в 2-х экземплярах, который необходимо загрузить с сайта журнала (www.oncovestnik.ru).

2.6. Журнал «Поволжский онкологический вестник» в своей работе придерживается политики о конфликте интересов, рекомендованной ICMJE. В связи с этим авторы статей, направляемых в редакцию, должны предоставить информацию о конфликте интересов/финансировании, заполнив специальную форму раскрытия, которую необходимо скачать с сайта www.oncovestnik.ru.

2.7. Информация, предоставляемая авторами на английском языке (название статьи, титульный лист, авторский реферат (abstract) и ключевые слова), необходима для включения научных работ, публикуемых в журнале «Поволжский онкологический вестник», в Библиометрическую базу научных данных Scopus и отслеживания Глобального индекса научного цитирования. Предоставляемая на английском языке информация не должна уступать по качеству оригинальным англоязычным изданиям. Она должна быть понятна зарубежному специалисту, не знающему русского языка, но имеющему возможность по заглавиям, авторским резюме и ключевым словам составить представление об основных результатах описываемых в статье исследований и их уровне.

2.8. Комплект документов, предоставляемых в редакцию:

- сопроводительное письмо;
- лицензионный договор, подписанный всеми авторами в 2-х экземплярах;

– заполненная форма о конфликте интересов/финансировании;
– статья (полный комплект рукописи) в 2-х экземплярах.

3. Требования к соблюдению этических норм

3.1. Журнал «Поволжский онкологический вестник» придерживается принятых международным сообществом принципов публикационной этики, отраженных, в частности, в рекомендациях Комитета по этике научных публикаций (Committee on Publication Ethics (COPE)). Журнал «Поволжский онкологический вестник» в своей работе руководствуется Хельсинкской декларацией о соблюдении этических принципов в медицинском сообществе (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>), разработанной Всемирной медицинской ассоциацией (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013 год).

3.2. Авторы несут ответственность за сохранение полной анонимности пациентов, участвующих в исследовании. Рекомендуется избегать любой информации, позволяющей читателю идентифицировать пациента по месту проведения исследования, имени, физическим характеристикам, фотографиям или медицинским изображениям.

3.3. Если в учреждении, из которого исходит научная работа, есть Локальный этический комитет, и проводимое с участием людей исследование было им одобрено, то информация об этом должна быть отражена в тексте работы (в разделе «Материал и методы»). Это требование распространяется как на проспективные, так и ретроспективные исследования, которые проводились с непосредственным участием пациентов или путем анализа всей или части их медицинской информации (например, медицинских изображений).

3.4. Если правила локального этического комитета не требуют одобрения того или иного типа проводимых исследований, информация об этом также должна быть отражена в тексте работы.

3.5. Если в учреждении нет этического комитета (или его не существовало на момент начала исследования), то этот факт необходимо отразить в разделе «Материал и методы», подтвердив, что принципы Хельсинкской декларации при проведении исследования были соблюдены.

3.6. Если при проведении исследования использовались лекарственные препараты или медицинские изделия по назначению, не принятому в качестве стандартной практики, необходимо в тексте указать, что пациент(ы) был(и) об этом информирован(ны) и от него(них) было получено Добровольное письменное информированное согласие (если это возможно).

3.7. Если публикуемая работа выполнена на животных, то в тексте рукописи необходимо отразить информацию о том, что протокол исследования был одобрен Локальным комитетом по защите животных. Если в учреждении нет такого комитета, необходимо

указать, что в работе были соблюдены международные принципы по защите лабораторных животных, например, «Guide for the care and use of laboratory animals» Национального института здоровья США (<http://grants.nih.gov/grants/olaw/Guide-for-the-Care-and-Use-of-Laboratory-Animals.pdf>).

4. Требования к оформлению рукописей

4.1. Рукопись печатается на одной стороне листа формата А4:

- шрифт основного текста «Times New Roman» в редакторе Word в формате *.doc. (docx.)
- размер шрифта основного текста 14 пунктов;
- межстрочный интервал – 1,5;
- поля сверху, снизу и справа – 20 мм, слева – 30 мм,
- выравнивание по ширине;
- абзац начинается с отступом первой строки;
- без переносов;
- конец абзаца вводится клавишей «Enter»;
- запрещается любое использование автоматической нумерации в тексте и при оформлении списка литературы.

4.2. Статьи принимаются в 2-х печатных экземплярах, а также в виде идентичного электронного файла, запясанного на любой электронный носитель.

4.3. Статья подается одним файлом. Наименование файлу присваивается согласно фамилии первого автора и названию статьи (сокращенному), например: «Иванов_Анестезия у пожилых».

4.4. Все страницы должны быть пронумерованы вручную, автонумерация запрещена.

4.5. Если в публикации присутствуют рисунки, фотографии и таблицы, то они также включаются в общий файл с текстом статьи. Иллюстрации (рисунки и фотографии) должны быть представлены в составе электронного варианта рукописи с приложением файлов в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6x9 см в объеме не менее 1 Мб. Ссылка на тот или иной рисунок (таблицу) должна быть в тексте раньше места помещения рисунка (таблицы).

4.6. Графики предоставляются отдельными файлами в программе Excel. В этом случае им присваивается отдельное имя: «Иванов_график_1».

4.7. Все сопроводительные электронные документы именуется следующим образом: фамилия первого автора_краткое описание, например: «Петров_сопроводит. письмо».

4.8. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (не в заголовке статьи и не в реферате, кроме тех, которые обычно употребляются в сокращении: ДНК, мРНК, рРНК, мтДНК, АТФаза), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение.

4.9. Текст оригинальной статьи обязательно должен включать следующие разделы:

- Введение;

- Материал и методы;
- Результаты;
- Обсуждение;
- Заключение.

4.10. Обзорная статья должна содержать анализ литературы по актуальной теме, критически осмысленный автором, основанный на изучении современных литературных данных, опубликованных преимущественно за последние 5 лет.

4.11. Клиническое наблюдение должно быть интересным с научной и/или практической точки зрения, хорошо иллюстрированным и содержать обсуждение вопроса с использованием современных литературных данных.

4.12. Объем оригинальных статей и клинических наблюдений, включая текст статьи, список литературы, иллюстрации и таблицы, не должен превышать 30 страниц рукописи, поданной согласно требованиям п. 4.1 настоящих правил, что соответствует 11 журнальным страницам в сверстанном виде, количество ссылок на источники – не более 35–40. Объем обзорных статей не должен превышать 40 страниц рукописи, количество ссылок на источники – не более 60.

4.13. Библиографические ссылки в тексте на работы других авторов обозначаются порядковой арабской цифрой в квадратных скобках (например: [10]) и в списке литературы представляются строго по порядку упоминания в тексте. Ссылка на несколько источников при повторном цитировании оформляется перечислением в порядке возрастания номеров через запятую (например: [2, 8, 11]).

4.14. Все величины, приведенные в статье, должны быть выражены в единицах СИ.

5. Требования к составлению рукописей

5.1. Рукопись (статья) должна содержать следующие разделы:

- титульная страница на русском языке;
- титульная страница на английском языке;
- реферат на русском языке;
- реферат на английском языке (Abstract);
- ключевые слова на русском языке;
- ключевые слова на английском языке (Key words);
- текст статьи на русском языке;
- список литературы для русскоязычной базы данных РИНЦ (Список литературы);
- список литературы для англоязычной базы данных Scopus (References);
- иллюстрации (рисунки, фотографии), таблицы, графики;
- подписи к иллюстрациям, таблицам и графикам на русском и английском языках;
- перечень сокращений на русском языке.

5.2. Титульная страница на русском и английском языках должна включать:

- копирайт ©, индекс УДК (см. сайты www.udc.biblio.uspu.ru, www.kod-udk.narod.ru, www.gyrnal.ru > udk/ru/),
- название статьи;

- фамилии и инициалы всех авторов;
- полное название подразделения(ий) (кафедра, отдел, отделение и т.д.), название учреждения(ий), из которого(ых) вышла работа с указанием точного почтового адреса организации(ий);

– сведения обо всех авторах: полностью фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание каждого автора с указанием мест их работы, а также SPIN-код(ы) автора(ов) в РИНЦ;

– информация для корреспонденции: полностью фамилия, имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, с указанием точного почтового адреса (с почтовым индексом), городского и мобильного телефонов, факса, e-mail;

– подписи всех авторов.

5.3. Реферат на русском и английском языках (abstract):

Реферат (abstract) оригинальной статьи, клинического наблюдения, систематического обзора и мета-анализа должен состоять из 200–250 слов и представлять собой краткое описание работы, в котором разъясняется цель ее написания, излагается содержание, раскрываются наиболее существенные аспекты и делается заключение. Реферат (abstract) должен быть четко структурирован и содержать следующие под-разделы:

- Цель (Aim);
- Материал и методы (Material and methods);
- Результаты (Results);
- Заключение (Conclusion).

В результатах (results) отражают полученные данные, обладающие статистической значимостью. Заключение должно вытекать непосредственно из полученных результатов.

Основное отличие реферата (abstract) от статьи состоит в том, что каждому из разделов посвящается 1–2 предложения. Текст составляют в прошедшем времени с соблюдением единства терминологии без употребления аббревиатуры. Язык реферата (abstract) должен быть максимально простым и понятным для широкого круга специалистов. Необходимо помнить, что большинство читателей получает информацию о научной работе только через реферат (abstract). В связи с этим авторы должны быть уверены, что реферат (abstract) точно отражает содержание статьи. Рекомендуется использовать короткие предложения, содержащие стандартные клише научного языка: в статье рассмотрены / изучены / обобщены / проанализированы / показано, что / получено и т.д.

Реферат обзорной статьи составляется без подразделов и должен состоять не более чем из 100 слов.

При составлении англоязычной версии реферата (abstract) использование автоматизированных электронных систем перевода (например, <https://translate.google.ru/>) категорически запрещено. При возникновении трудностей с качественным переводом реферата на английский язык, принятый в международном медицинском сообществе, можно

обратиться к сервису, предоставляемому издательством Elsevier «Elsevier's Language Services» на странице <http://webshop.elsevier.com/languageservices/translationservices/> (рекурс платный!), а также в «American Medical Writers Association» по адресу www.amwa.org (Products/Services, далее Basic Grammar and Usage, Punctuation for Clarity and Style, Sentence Structures and Patterns), «Council of Science Editors» по адресу www.councilscienceeditors.org (Services, далее Manuscript Services) или в «Society for Scholarly Publishing» по адресу www.sspnet.org (Services Directory, далее Copy Editing).

5.4. Ключевые слова на русском и английском языках (key words) (5-10 слов) должны быть обязательно приведены в конце реферата на русском языке, в конце абстракта на английском языке. Ключевые слова представляют собой слова или устойчивые словосочетания, которые помогают поисковым системам определять тематику печатной работы. Перечень ключевых слов должен в наибольшей мере отражать основное содержание статьи и обеспечивать возможность максимально эффективного информационного поиска:

Ключевые слова приводятся в именительном падеже и печатаются прописными буквами в строку через запятые.

5.5. Разделы оригинальных статей, клинических наблюдений, систематических обзоров и мета-анализов данных:

Введение. Представляет собой краткое (примерно одна страница) изложение современного состояния существующей проблемы и ее значимость, из которых вытекает актуальность и целесообразность проведенного авторами исследования. В разделе приводятся только ссылки на опубликованные ранее работы и не допускается включение результатов или выводов текущего исследования. Раздел должен заканчиваться кратким указанием целей научной работы.

Материал и методы. В разделе должно быть приведено четкое описание того, как проводилось данное исследование и почему оно приводилось именно таким образом.

Описание методов должно быть настолько подробным, чтобы другие люди, имеющие доступ к публикуемой информации, могли полностью воспроизвести полученные в исследовании результаты. При этом в раздел включается только та информация, которая была известна на момент начала исследования. Вся информация, полученная в ходе научной работы, должна быть описана в разделе «Результаты». В разделе необходимо отразить информацию о том, что исследование было одобрено Локальным/Национальным этическим комитетом или не нуждалось в таком одобрении. В случае отсутствия в учреждении Локального этического комитета необходимо заявление о том, что исследование было проведено в соответствии с Принципами Хельсинкской декларации.

В разделе подробно описываются положенный в основу статьи материал (диагноз, пол, возраст пациентов и т.д.), применявшиеся методы постановки эксперимента (использованное оборудование, препараты, технологии и т.д.). Обязательно необходимо сообщить о применявшихся методах статистической обработки данных, с указанием названия программного пакета и его версии.

Результаты. В логической последовательности излагаются полученные в работе научные результаты, которые отражаются в виде текста, таблиц, графиков и рисунков. Данные, приведенные в тексте, не должны повторяться в таблицах и графиках. Если числовые результаты отражаются в качестве производных (например, процентах), также необходимо указывать и абсолютные цифры, из которых были рассчитаны эти производные. При сравнении между собой групп данных во всех случаях, когда это возможно, необходимо указывать статистическую значимость полученных между ними различий.

В этом разделе излагаются только факты, не допускается субъективная интерпретация полученных автором(и) данных. В больших исследованиях возможно использование подзаголовков и подразделов.

Обсуждение. Раздел рекомендуется начинать с короткого итогового перечисления основных полученных результатов. Далее желательно привести возможное, с точки зрения автора(ов), объяснение этих результатов. При этом допускается высказывать субъективную точку зрения автора(ов) и интерпретировать полученные данные. Далее целесообразно сравнить полученные в текущем исследовании результаты с результатами научных работ, опубликованных ранее. Необходимо подчеркнуть новизну полученных в работе результатов, а также их возможное влияние на проведение дальнейших исследований и клиническую практику. Целесообразно отдельным пунктом обсудить недостатки и ограничения проведенного авторами исследования. При необходимости приводятся рекомендации.

Заключение. В заключении рассматриваются наиболее важные аспекты выполненной работы, из которых делаются выводы. При этом необходимо связать полученные в работе выводы с поставленными в начале исследования целями. Недопустимо при формулировании выводов опираться на данные, которые не были представлены в работе, или на незавершенные исследования.

5.6. Список литературы для русскоязычной научной базы данных РИНЦ

В списке литературы ссылки на статьи располагаются не по алфавиту фамилий авторов, а в порядке их цитирования в тексте.

Пристатейный список литературы для РИНЦ оформляется в соответствии с требованиями ВАК и Правилами представления журналов в РИНЦ в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008:

1. Для русскоязычных статей: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений // Название журнала. – Год. – Т. 1, № 1. – С. 85–94.

2. Для англоязычных статей: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений // Название журнала. – Год. – Vol. 1, № 1. – P. 85–94.

В библиографическом описании статьи должны быть приведены все авторы.

Для отечественных журналов недопустимо сокращать название самого журнала и название опубликованной в нем статьи.

Пример ссылки на русскоязычную статью: Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С. Важнейшие события в онкологии в 2000 году // Практическая онкология. – 2001. – Т. 1, № 1. – С. 85–94.

Ссылки на другие русскоязычные источники составятся следующим образом:

1. Монография: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название. – Город: Издательство. – Год. – Общее количество страниц (234 с.).

2. Глава из книги: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название главы // Название книги / под ред. И.И. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

3. Статья из сборника: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи // Название сборника / под ред. А.Б. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

4. Тезисы конференции: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название тезисов // Название сборника: материалы юбилейной конф., посвящ. 35-летию НИИ, 20 мая 2012 г. / под ред. И.И. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

5. Автореферат: Фамилия И.О. Название: автореф. дисс. ... канд. (докт.) мед. наук. – Город. – Год. – 24 с.

6. Диссертация: Фамилия И.О. Название: дисс. ... канд. (докт.) мед. наук. – Город. – Год. – 100 с.

7. Патент: Пат. 4050234 РФ. Название / Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Опубл. 10.09.2012. Бюлл. изобр. № 4.

8. Электронный ресурс: Официальный сайт ЮНЕСКО (URL:<http://www.unesco.org> 27.10.2009 (дата последнего посещения)).

В библиографическом описании ссылок на англоязычные статьи название англоязычных журналов следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals/>). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Пример ссылки на англоязычную статью: Przepiorcka D., Deisseroth A., Farrell A.T. Acute myeloid leukemia response measures other than complete remission // J. Clin. Oncol. –2015. – Vol. 33, № 31. – P. 3675–3676.

5.7. Список литературы для англоязычной научной базы данных Scopus (References)

В списке литературы ссылки на статьи располагаются не по алфавиту фамилий авторов, а в порядке их цитирования и должны полностью соответствовать порядку размещения ссылок в списке литературы для научной базы данных РИНЦ.

В библиографическом описании статьи должны быть приведены все авторы.

Пристатейный список литературы для базы данных Scopus оформляется в соответствии с требованиями Международного комитета редакторов медицинских журналов в формате Vancouver в версии AMA (<http://www.amamanualofstyle.com>): Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений. Название журнала. Год Месяц Дата; Том (Номер журнала):Страницы (например: 2000 Nov 10;1(1):85-94).

В библиографическом описании ссылок на англоязычные статьи название англоязычных журналов следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier – DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> и <https://www.citethisforme.com>. Кроме определения DOI эти сайты автоматически генерируют правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в формате Vancouver в версии AMA. Если у статьи имеется PMID (PubMed Identifier), его также желательно включать в библиографическое описание ссылки после указания DOI.

Пример ссылки на англоязычную статью: Przepiorcka D., Deisseroth A., Farrell A.T. Acute myeloid leukemia response measures other than complete remission. J. Clin. Oncol. 2015 Nov 11;33(31):3675-6. doi: 10.1200/JCO.2015.62.0864. PMID: 26282653.

Если статья написана на латинице, но не на английском языке, (на немецком, финском, датском, итальянском и т.д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде.

Русскоязычные источники в библиографическом описании всегда приводятся в квадратных скобках ([...]). В конце библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации (in Russ). Если у цитируемого материала есть цифровой идентификатор DOI, его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки (за квадратной скобкой).

Если цитируемая русскоязычная статья имеет абстракт на английском языке (abstract), то фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в абстракте. Проще всего можно проверить наличие официального перевода названия статьи на английский язык на сайте Научной электронной библиотеки (<http://elibrary.ru/>). Если отечественный

журнал имеет оригинальную англоязычную версию своего названия, то в библиографическом описании необходимо указывать именно ее. При этом если отечественный журнал индексируется в MedLine, то название журнала следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine.

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактом в журнале, имеющем английское название и индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Russ J. Pract. Oncol. 2001;1(1):85-94. (In Russ)] doi:10.14941/probl901058497-307.

Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактом в журнале, имеющем английское название, но не индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Russian Journal of Practical Oncology. 2001;1(1):85-94. (In Russ)] doi:10.14941/probl901058497-107.

Если англоязычной версии названия журнала нет, необходимо произвести его транслитерацию с использованием латинского алфавита в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://translit.net/>).

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактом в журнале, не имеющем английского названия и не индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Prakticheskaja onkologija. 2001;1(1):85-94. (In Russ)].

Если статья написана только на русском языке (не имеет абстракта на английском языке), необходимо произвести транслитерацию фамилий и инициалов всех авторов и названия статьи в стандарте BSI с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BSI, после чего – выходные данные в формате Vancouver в версии AMA. В самом конце библиографического описания в круглые скобки также помещают указание на исходный язык публикации (in Russ). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Пример ссылки на русскоязычную статью без англоязычного абстракта: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. Vazhnejšie sobytija v onkologii v 2000 godu. Prakticheskaja onkologija. 2001;1(1):85-94. (In Russ)].

В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются. Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы. Без правильно оформленного «Списка литературы» и «References» статьи в печать не принимаются.

5.8. Иллюстрации и таблицы

Рисунки и фотографии должны быть представлены в составе электронного варианта рукописи с приложением файлов в формате TIFF или JPEG с разреше-

нием не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6x9 см в объеме не менее 1 Мб. Ссылка на тот или иной рисунок (таблицу) должна быть в тексте раньше места помещения рисунка (таблицы).

Подписи к рисункам и фотографиям располагаются сразу под ними. Сначала дается общая подпись к рисунку, а затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Таблицы предоставляются в редакторе Word в формате *.doc. (docx.) Сверху справа необходимо обозначить номер таблицы, ниже дается ее название (курсивом). Таблицы не должны дублировать данные, приведенные в тексте. Графики предоставляются отдельными файлами в программе Excel. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. Не допускается представление одних и тех же материалов в табличной и графической формах.

5.9. Благодарности (при необходимости).

6. Порядок рецензирования и редактирования статей

6.1 В редакцию высылаются один тщательно вычитанный и подписанный автором (соавторами) экземпляр статьи, справка об авторе/ах, аннотация на русском и английском языках, ключевые слова на русском и английском языках и электронный вариант всех документов на диске.

6.2 Статья принимается к рассмотрению только при условии, что она соответствует требованиям к авторским оригиналам статей «Поволжского онкологического вестника», размещенным на сайте журнала www.oncovestnik.ru и в каждом номере журнала. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

6.3 Статья регистрируется ответственным секретарем в электронную базу данных регистрации статей с указанием даты поступления, названия, Ф.И.О. автора/ов, места работы автора/ов. Статье присваивается индивидуальный регистрационный номер.

6.4 Главный редактор или заместитель главного редактора по рецензионной работе направляет статью на рецензирование члену редакционной коллегии — признанному специалисту, имеющему близкую к теме статьи научную специализацию. При отсутствии члена редколлегии или поступлении статьи от члена редакционной коллегии главный редактор направляет статью для рецензирования внешним рецензентом (см. п. 12).

6.5 Рецензент должен рассмотреть направленную статью в течение 1 месяца с момента получения и направить заместителю главного редактора по рецензионной работе или в редакцию (по e-mail, почте) мотивированный отказ от рецензирования или готовую рецензию.

6.6 Рецензирование проводится конфиденциально в форме экспертной анкеты, утвержденной редакционной коллегией. Рецензент может рекомендовать статью к опубликованию; рекомендовать к опубли-

кованию после доработки с учетом замечаний; не рекомендовать статью к опубликованию. Если рецензент рекомендует статью к опубликованию после доработки с учетом замечаний, то в рецензии подробно и обосновано должны быть указаны причины такого решения. Если статья не рекомендуется рецензентом к опубликованию в журнале, то автору выдается письменный и мотивированный отказ редакции.

6.7. Наличие существенной доли критических замечаний рецензента при общей положительной рекомендации позволяет отнести материал к разряду полемичных и печатать его в порядке научной дискуссии.

6.8. Рецензенты уведомляются о том, что присланные им рукописи являются частной собственностью авторов и относятся к сведениям, не подлежащим разглашению. Рецензентам не разрешается делать копии статей для своих нужд.

6.9. После получения рецензий на очередном заседании редакционной коллегии рассматривается вопрос о поступивших статьях и принимается окончательное решение об опубликовании или отказе в опубликовании статей. На основе принятого решения автору/ам направляется письмо (по e-mail, почте) от имени ответственного секретаря редакции. В письме дается общая оценка статьи, если статья может быть опубликована после доработки /с учетом замечаний – даются рекомендации по доработке /снятию замечаний, если статья не принимается к опубликованию – указываются причины такого решения.

6.10. Автору рецензируемой работы предоставляется копия рецензии без подписи и указания фамилии, должности, места работы рецензента. Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала в течение

5 (пяти) лет и предоставляются по запросам экспертных советов ВАК.

6.11. Статья, направленная автором в редакцию после устранения замечаний, рассматривается в общем порядке (п.п. 4-6, 9). В регистрационном журнале делается отметка о дате поступления новой редакции статьи. Статья, требующая доработки после рецензирования снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 6 месяцев.

6.12. Привлечение внешних рецензентов возможно в том случае, когда отсутствует член редколлегии — признанный специалист, имеющий близкую к теме статьи научную специализацию; член редакционной коллегии отказывается подготовить рецензию; редакционная коллегия не соглашается с высказанным мнением в рецензии члена редколлегии; поступает статья от члена редакционной коллегии. На очередном заседании редакционной коллегии принимается решение об обращении с просьбой о рецензировании к ученому (доктор медицинских наук, профессор), имеющему научные работы по проблематике, заявленной в статье. От имени редакционной коллегии такому ученому направляется письмо с просьбой о рецензировании. К письму прилагаются статья, краткая информация об авторе, рекомендуемая форма рецензии.

6.13. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст статьи, не искажающих её смысла (литературная и технологическая правка). Окончательный текст согласовывается с автором при ознакомлении с корректурой.

6.14. Авторский гонорар не выплачивается.

6.15. Рукописи и диски авторам не возвращаются.

Материалы просим направлять в редакцию журнала по адресу и дублировать по электронной почте:

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, а/я 27.

КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

Ответственному секретарю журнала «Поволжский онкологический вестник»

Карпенко Луизе Гайнутдиновне

e-mail: klg5@mail.ru,

Тел. +7-987-290-23-36

Уважаемые коллеги!

В связи с уточнением требований к оформлению публикуемых материалов, а также в целях увеличения Ваших показателей цитируемости и видимости в международном научном сообществе просим Вас зарегистрироваться на сайте <https://orcid.org> и указать в статье идентификационный код (ORCID ID).

«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА» –

рецензируемый специализированный научно-практический журнал для широкого круга врачей и научных работников. Журнал выпускается с 2003 года. С октября 2010 г. издание входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ. Основная задача редакции журнала – публикация обзоров литературы и лекций на актуальные проблемы медицинской науки и практики, а также оригинальных статей по материалам научных исследований, и тем самым максимальное содействие росту профессионального уровня практикующих врачей. Авторами статей являются ведущие ученые, молодые специалисты и практикующие врачи учреждений здравоохранения РФ и ближнего зарубежья.



Тираж – 3 000 экземпляров
www.pmarhive.ru



Партнерские отношения с другими редакциями специализированных медицинских изданий

Медицинский издательский дом «Практика»
 420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26,
 корп. Д, офис 219, а/я 142
 тел. (843) 267-60-96
 e-mail: dir@mfmt.ru
www.mfmt.ru

Реклама

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

КАЗАНЬ

12-14 мая 2022

Очно-дистанционный формат

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ:

Фазлеева Лейла Ринатовна — заместитель премьер-министра Республики Татарстан;

Каприн Андрей Дмитриевич — президент ОНС «АОР», Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист онколог Минздрава России (ЦФО, ПФО, СКФО), академик РАН;

Садыков Марат Наилевич — министр здравоохранения Республики Татарстан;

Хасанов Рустем Шамильевич — заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины, директор КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог Минздрава России в ПФО, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор;

Хидиятов Ильгиз Ринатович — главный врач ГАУЗ «РКОД МЗ РТ», заслуженный врач Республики Татарстан, Отличник здравоохранения Российской Федерации.

ТЕМАТИКИ ПОВОЛЖСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ФОРУМА

- Организация онкологической помощи населению
- «Живая хирургия»
- Трансляционная медицина
- Реабилитация онкологических больных
- Инновационные решения в онкоурологии
- Современные тенденции в онкогинекологии
- Диагностика и лечение торакоабдоминальных опухолей
- Персонализированная медицина в онкологии
- Паллиативная помощь
- Диагностика и лечение лимфопролиферативных заболеваний
- Достижения в диагностике, лечении и реабилитации больных опухолями головы и шеи
- Новые направления в диагностике и лечении опухолей кожи, мягких тканей и костей
- Сестринское дело
- Детская онкология
- Опухоли эндокринной системы
- Секция РАТРО
- Колоректальный рак
- Клиническая фармакология
- Скрининг, ранняя диагностика и профилактика в онкологии

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ



**Казанская государственная
медицинская академия**

г. Казань ул. Бутлерова, д. 36

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

- 3 дня обсуждения самых актуальных вопросов в онкологии
- Конкурс молодых ученых и выступления победителей
- Казанский маммологический форум
- Участие ключевых лиц Ассоциации онкологов России
- Возможность участия в научной программе через подачу аннотаций
- Возможность интерактивного голосования во время трансляции
- Выставка медицинских препаратов и оборудования
- Живое общение

ОРГАНИЗАТОРЫ

