



ISSN: 2686-9039 Online

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
**Южно-Российский
онкологический журнал**

**South Russian
Journal of Cancer**

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL

ТОМ
vol. **4** № **4/2023**

www.cancersp.com

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
Южно-Российский онкологический журнал

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук.

«Южно-Российский онкологический журнал»: профессиональное медицинское издание. В нем публикуются новости медицинского и фармацевтического сообществ, научно-практические статьи для целевой аудитории – врачей-онкологов. Редакция журнала ставит своей задачей популяризацию научно-исследовательских работ и достижений онкологов Южного федерального округа, анализ процесса глубокой реорганизации здравоохранения в России. Редакция приглашает в качестве авторов всех, кто ищет и находит интересные решения многогранных задач, стоящих перед современной медициной, и хочет поделиться своими мыслями и наблюдениями с коллегами.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Кит Олег Иванович,
академик РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Максимов Алексей Юрьевич,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Дженкова Елена Алексеевна,
д.б.н., проф., ученый секретарь, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

КОРРЕКТОР

Эливанова Любовь Владимировна

ДИЗАЙНЕР

Ходосов Сергей Иванович,
Типография П-Центр, Москва, Россия

Издатель и учредитель:

Автономная некоммерческая организация
«Перспективы онкологии» (АНО «Перспективы онкологии»)

Адрес редакции и издателя:

344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63,
литер Г, комната 1
E-mail: edition@cancersp.com, info@cancersp.com
Телефон: +7 (903) 547-04-62, +7 (863) 295-53-62
Сайт: www.cancersp.com
Для корреспонденции: 111555, Москва, а/я 3

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 28.10.2019 г.,
ЭЛ № ФС 77-80665 – сетевое издание.
Периодичность: 4 номера в год.

Опубликовано 09.12.2023.

Цель: способствовать развитию онкологической медицины Юга России и внедрению её достижений в практику.

Задачи: освещать современные достижения онкологической службы Юга России; содействовать обмену опытом и передовыми знаниями между специалистами; информировать читателей об итогах крупных медицинских форумов.

В журнале размещаются публикации различных рубрик: обзоры литературы, мета-анализы, клинические исследования, наблюдения клинических случаев, обсуждения, анонсы и описания новых методов лечения.

Журнал принимает к публикации: оригинальные статьи, организации здравоохранения, лучевой диагностики, обмен опытом, обзоры, клинические наблюдения.

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Балдуева Ирина Александровна,
д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Владимирова Любовь Юрьевна,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Енгибарян Марина Александровна,
д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Златник Елена Юрьевна,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Семиглазова Татьяна Юрьевна,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Снежко Александр Владимирович,
д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Солдаткина Наталья Васильевна,
д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Солдатов Александр Владимирович,
д.ф.м.н., проф., директор, ФГАУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

Хитарьян Александр Георгиевич,
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РостГМУ», ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия

Шкурят Татьяна Павловна,
д.б.н., проф., ФГАУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

Журнал открытого доступа, весь контент находится в свободном доступе бесплатно для пользователя или учреждения.

За достоверность сведений, указанных в рекламных объявлениях, ответственность несут рекламодатели. Точка зрения редакции может не совпадать с мнением авторов.

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL
South Russian Journal of Cancer

The journal is included in the list of peer reviewed scientific journals and publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation for publishing the main scientific results of dissertations for the degree of candidate and Doctor of Sciences.

South Russian Journal of Cancer: professional medical publication. It publishes news from the medical and pharmaceutical communities, scientific and practical articles for the target audience-oncologists. The editorial board of the journal aims to popularize the research works and achievements of oncologists of the Southern Federal District, to analyze the process of deep reorganization of healthcare in Russia. The editorial board invites as authors all those who are looking for and find interesting solutions to the multifaceted problems facing modern medicine and want to share their thoughts and observations with colleagues.

Purpose: to promote the development of cancer medicine in the South of Russia and the introduction of its achievements into practice.

Tasks: to highlight the current achievements of the oncology service in the South of Russia; to promote the exchange of experience and advanced knowledge between specialists; to inform readers about the results of major medical forums.

The journal contains publications of various categories: literature reviews, meta-analyses, clinical studies, observations of clinical cases, discussions, announcements and descriptions of new treatment methods.

The journal accepts for publication: original articles, health organizations, radiation diagnostics, exchange of experience, reviews, clinical case reviews.

EDITOR-IN-CHIEF

Oleg I. Kit,

Academician of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Aleksei Yu. Maksimov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Elena A. Dzhenkova,

Dr. Sci. (Biol.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

PROOFREADER

Liubov V. Elivanova

DESIGNER

Sergei I. Khodosov,

Printed by "P-Center", Moscow, Russia

Founder and Publisher:

Autonomous Non-profit Organization "Perspectives of Oncology" (ANO "Perspectives of Oncology")

Editorial and publisher address:

63, G, room 1, 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russia

E-mail: edition@cancersp.com, info@cancersp.com

Phone: +7 (903) 547-04-62, +7 (863) 295-53-62

www.cancersp.com

For correspondence: 111555, Moscow, PO box 3

EDITORIAL BOARD

Irina A. Baldueva,

Dr. Sci. (Med.), N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Lyubov Yu. Vladimirova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Marina A. Engibaryan,

Dr. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Elena Yu. Zlatnik,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Tatyana Yu. Semiglazova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Aleksandr V. Snezhko,

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Natalya V. Soldatkina,

Dr. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Aleksandr V. Soldatov,

Dr. Sci. (Phys.-Math.), Prof., Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

Aleksandr G. Khitaryan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Rostov-on-Don, Russia

Tatyana P. Shkurat,

Dr. Sci. (Biol.), Prof., Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

Subscription: the journal is subscribed via the electronic editorial system on the website for free.

Advertisers are responsible for the accuracy of the information provided in the advertisements. The editorial board's point of view may not coincide with the authors opinion.

The journal is registered at the Roskomnadzor on 28.10.2019,

EL No. FS 77-80665 – online.

Frequency: 4 issues per year.

Published 09.12.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
СТАТЬИ

Место комбинированных хирургических вмешательств, в том числе с ангиохирургическим компонентом, в лечении злокачественных неорганных забрюшинных опухолей
О. И. Кит, А. А. Маслов, Е. Н. Колесников, О. В. Кательницкая, М. А. Кожушко, А. В. Снежко, Т. Б. Кациева, Р. Е. Мягков, С. В. Санамянц, А. Е. Анисимов, К. В. Коломиец 6

О вариабельности показателей крови и адаптационного статуса интактных мышей линии Balb/c разного пола
Г. В. Жукова, Е. М. Франциянц, А. И. Шихлярова, И. В. Каплиева, Л. К. Трепитаки, А. В. Галина 13

Микробиоценоз ткани аденокарциномы ободочной кишки в зависимости от варианта предоперационной подготовки больных
Н. И. Симоненко, Е. Ю. Златник, Н. И. Панова, О. Г. Шульгина, А. Ю. Максимов 23

Значение магнитно-резонансной томографии в диагностике и прогнозе течения раннего послеоперационного периода при хирургическом лечении больных раком поджелудочной железы
Е. Н. Колесников, Д. Я. Иозефи, О. И. Кит, А. Ю. Максимов 32

Особенности показателей крови и адаптационного статуса мышей линий Balb/c и C57BL/6 при отсутствии специальных воздействий
Г. В. Жукова, Е. М. Франциянц, А. И. Шихлярова, И. В. Каплиева, Л. К. Трепитаки, П. С. Качесова, А. В. Галина, Н. Д. Ушакова, Е. В. Шалашная, О. Г. Ишонина 44

ОБЗОРЫ

Синдром низкой передней резекции и методы его оценки (обзор литературы)
О. К. Бондаренко, Ю. А. Геворкян, Н. В. Солдаткина, М. А. Гусарева, Н. Г. Кошелева, А. А. Солнцева, М. Н. Дурицкий, Д. А. Савченко 57

Современные возможности терапии плоскоклеточного рака пищевода: смена парадигм?
Е. И. Смоленов, Д. Ю. Миронова, И. В. Колобаев, А. Б. Рябов, С. А. Иванов, А. Д. Каприн 72

ORIGINAL ARTICLES

- Area of combined surgical interventions, including those with an angiosurgical component, in terms of malignant non-organ retroperitoneal tumors' treatment
O. I. Kit, A. A. Maslov, E. N. Kolesnikov, O. V. Katelnitskaya, M. A. Kozhushko, A. V. Snezhko, T. B. Katsieva, R. E. Myagkov, S. V. Sanamyants, A. E. Anisimov, K. V. Kolomiets..... 6
- About the blood characteristics and adaptation status variability in intact Balb/c mice of different sex
G. V. Zhukova, E. M. Frantsiyants, A. I. Shikhlyarova, I. V. Kaplieva, L. K. Trepitaki, A. V. Galina 13
- Microbiocenosis of adenocarcinoma tissue in colon cancer patients with different preoperative preparation
N. I. Simonenko, E. Yu. Zlatnik, N. I. Panova, O. G. Shulgina, A. Yu. Maksimov..... 23
- Magnetic resonance imaging relevance in diagnosis and prognosis of early postoperative period following pancreatic cancer surgical treatment
E. N. Kolesnikov, D. Ya. Iozefi, O. I. Kit, A. Yu. Maksimov..... 32
- Features of blood parameters and adaptational status of Balb/c and C57Bl/6 mice lines in the absence of special influences
G. V. Zhukova, E. M. Frantsiyants, A. I. Shikhlyarova, I. V. Kaplieva, L. K. Trepitaki, P. S. Kachesova, A. V. Galina, N. D. Ushakova, E. V. Shalashnaya, O. G. Ishonina..... 44
- Low anterior resection syndrome and methods of its assessment (literature review)
O. K. Bondarenko, Yu. A. Gevorkyan, N. V. Soldatkina, M. A. Gusareva, N. G. Kosheleva, A. A. Solntseva, M. N. Duritsky, D. A. Savchenko..... 57
- Modern approaches to esophageal squamous cell carcinoma therapy: paradigm shift?
E. I. Smolenov, D. Yu. Mironova, I. V. Kolobaev, A. B. Ryabov, S. A. Ivanov, A. D. Kaprin 72

REVIEWS



МЕСТО КОМБИНИРОВАННЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ, В ТОМ ЧИСЛЕ С АНГИОХИРУРГИЧЕСКИМ КОМПОНЕНТОМ, В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕОРГАНЫХ ЗАБРЮШИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

О. И. Кит¹, А. А. Маслов¹, Е. Н. Колесников¹, О. В. Кательницкая¹, М. А. Кожушко¹,
А. В. Снежко^{1,2}, Т. Б. Кацьева¹, Р. Е. Мягков¹, С. В. Самаянц¹, А. Е. Анисимов¹, К. В. Коломиец^{1✉}

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ kolomiets_karina_99@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Анализ непосредственных результатов хирургического лечения злокачественных неорганных забрюшинных опухолей (НЗО).

Материалы и методы. В отделении абдоминальной онкологии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России хирургические операции по поводу злокачественных НЗО выполнены у 114 больных. Среди них мужчин было 48, женщин – 66. По гистологической структуре наиболее часто в 64 (56,1 %) наблюдениях выявлена липосаркома.

Результаты. Интраоперационная ревизия выявила распространение опухоли на смежные анатомические структуры в 67 (58,8 %) наблюдениях. Резекционные хирургические вмешательства удалось выполнить 109 пациентам, из них у 106 (97,2 %) больных операции были выполнены в объёме R0. Комбинированные хирургические вмешательства по поводу НЗО выполнены у 62 (54,4 %) больных, из них у 45 (72,6 %) пациентов они были мультивисцеральными. Резекция нижней полой вены выполнена у 12 пациентов. У 2 пациентов выполнена резекция верхней брыжеечной вены и у 2 больных – подвздошно-толстокишечной вены. В 1 наблюдении резецирована левая почечная вена с уширением бокового дефекта стенки сосуда. Осложнения во время операции и в раннем послеоперационном периоде отмечены у 14 (12,3 %) больных. Всего после операций умерли 2 больных, летальность составила 1,8 %.

Заключение. Опухолевая инвазия крупных магистральных кровеносных сосудов не является противопоказанием для хирургического лечения местно-распространенных злокачественных неорганных забрюшинных опухолей.

Ключевые слова: местно-распространенные опухоли, забрюшинные опухоли, неорганные опухоли, липосаркомы, забрюшинное пространство, мультивисцеральные резекции, комбинированные операции, протезирование, ангиохирургические вмешательства, резекция, краевая резекция, циркулярная резекция, осложнения, летальность, выживаемость, сосудистая инвазия, кровотечение

Для цитирования: Кит О. И., Маслов А. А., Колесников Е. Н., Кательницкая О. В., Кожушко М. А., Снежко А. В., Кацьева Т. Б., Мягков Р. Е., Самаянц С. В., Анисимов А. Е., Коломиец К. В. Место комбинированных хирургических вмешательств, в том числе с ангиохирургическим компонентом, в лечении злокачественных неорганных забрюшинных опухолей. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(4): 6-12. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-1>, <https://elibrary.ru/apgihl>

Для корреспонденции: Коломиец Карина Викторовна – ординатор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: kolomiets_karina_99@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3939-8410>

SPIN: 4608-6300, AuthorID: 1108400

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 22 от 05.07.2023 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 25.10.2022; одобрена после рецензирования 11.10.2023; принята к публикации 09.12.2023.

© Кит О. И., Маслов А. А., Колесников Е. Н., Кательницкая О. В., Кожушко М. А., Снежко А. В., Кацьева Т. Б., Мягков Р. Е., Самаянц С. В., Анисимов А. Е., Коломиец К. В., 2023

AREA OF COMBINED SURGICAL INTERVENTIONS, INCLUDING THOSE WITH AN ANGIOSURGICAL COMPONENT, IN TERMS OF MALIGNANT NON-ORGAN RETROPERITONEAL TUMORS' TREATMENT

O. I. Kit¹, A. A. Maslov¹, E. N. Kolesnikov¹, O. V. Katelnitskaya¹, M. A. Kozhushko¹, A. V. Snezhko^{1,2}, T. B. Katsieva¹, R. E. Myagkov¹, S. V. Sanamyants¹, A. E. Anisimov¹, K. V. Kolomiets^{1✉}

1. National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ kolomiets_karina_99@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To analyze the immediate outcomes following surgical treatment of locally advanced malignant non-organ retroperitoneal tumors (NRT).

Materials and methods. Surgical interventions for malignant NRTs were performed in 114 patients at Abdominal Oncology Department No. 1, National Medical Research Centre for Oncology. There were 48 males and 66 females among them. According to the histological structure, liposarcoma was commonly detected in 64 (56.1 %) cases.

Results. Intraoperative revision revealed the spread of the tumor to adjacent anatomical structures in 67 (58.8 %) cases. Resection surgical interventions were performed in 109 patients, of which 106 (97.2 %) patients had operations performed in an amount of R0. Combined surgical interventions for NRTs were performed in 62 (54.4 %) patients, and multiorgan happened to be in 45 (72.6 %) patients out of those. Resection of the inferior vena cava was performed in 12 patients. Resection of the superior mesenteric vein was performed in 2 patients and the iliac-colonic vein in 2 patients. In 1 observation the left renal vein was resected with suturing of the lateral defect of the vessel wall. Complications during surgery and in the early postoperative period were noted in 14 (12.3 %) patients. In total, 2 patients died after operations, the mortality rate was 1.8 %.

Conclusions. Tumor invasion of big main blood vessels is not a contraindication for surgical treatment of locally spread malignant non-organ retroperitoneal tumors.

Keywords: locally spread tumors, retroperitoneal tumors, non-organ tumors, liposarcomas, retroperitoneal space, multiorgan resections, combined operations, prosthetics, angiosurgical interventions, resection, marginal resection, circular resection, complications, mortality, survival rates, vascular invasion, bleeding

For citation: Kit O. I., Maslov A. A., Kolesnikov E. N., Katelnitskaya O. V., Kozhushko M. A., Snezhko A. V., Katsieva T. B., Myagkov R. E., Sanamyants S. V., Anisimov A. E., Kolomiets K. V. Area of combined surgical interventions, including those with an angiosurgical component, in terms of malignant non-organ retroperitoneal tumors' treatment. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(4): 6-12. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-1>, <https://elibrary.ru/apgihl>

For correspondence: Karina V. Kolomiets – resident, National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: kolomiets_karina_99@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3939-8410>
SPIN: 4608-6300, AuthorID: 1108400

Compliance with ethical standards: the research was carried out according to the ethical principles, set forth by World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee at the National Medical Research Center for Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 22 dated 07/05/2023. Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 25.10.2022; approved after reviewing 11.10.2023; accepted for publication 09.12.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Неорганные забрюшинные опухоли (НЗО) – это объединенная группа новообразований без органной принадлежности, локализующихся в собственном забрюшинном пространстве, между брюшинными листками брыжеек кишечника или подбрюшинно в полости малого таза. Гистогенетическим источником НЗО может быть жировая, соединительная, сосудистая или нервная ткань, а также эмбриональные элементы, расположенные в забрюшинном пространстве.

НЗО встречаются крайне редко и составляют от 0,03 до 1 % всех опухолевых заболеваний. Чаще встречаются у женщин молодого и среднего возраста. По данным различных исследователей до 85 % НЗО являются злокачественными [1; 2]. В России отсутствуют эпидемиологические данные о заболеваемости забрюшинными неорганными опухолями. Лечение злокачественных неорганных забрюшинных опухолей остается одной из трудных и сложных проблем современной клинической онкологии, при этом ввиду относительно низкой чувствительности НЗО к лучевой терапии и лечению цитостатиками [3], хирургический метод является основным.

Важными характеристиками практически всех морфологических форм НЗО являются частое рецидивирование и относительно редкое метастазирование. Частота рецидивирования вариабельна и зависит от многих факторов, важнейшими из которых являются морфологическая характеристика опухоли и степень радикальности проведенного хирургического лечения. Согласно данным ряда авторов, рецидивы после радикальных операций составляют 20–90 % [2; 4]. Операции по поводу НЗО являются технически сложными, что обусловлено распространенностью опухолевого процесса, глубоким расположением новообразований и относительно частой необходимостью

резекции соседних органов [5]. Особое место среди злокачественных НЗО занимают местнораспространенные опухоли с инвазией в магистральные сосуды вследствие того, что выполнение комбинированной радикальной операции в объеме R0 является технически возможным только при условии выполнения ангиохирургического вмешательства [6–9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2016 по 2021 гг. в отделении абдоминальной онкологии № 1 торакоабдоминального отдела Ростовского ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России хирургические операции по поводу злокачественных НЗО выполнены у 114 больных.

Среди них мужчин было 48, женщин 66, соотношение мужчин и женщин составило 1 к 1,4. Оперированные женщины были моложе, чем мужчины. Средний возраст мужчин составил 57,4 года (в интервале от 21 до 82 лет), и женщин – 49,4 года (в интервале от 18 до 79 лет).

По гистологической структуре исследований послеоперационный материал отличался значительным разнообразием. В результате морфологического исследования наиболее часто, в 64 (56,1 %) наблюдениях, выявлена липосаркома, второй по частоте злокачественной НЗО в 13 (11,4 %) случаях была лейомиосаркома. Несколько реже отмечались злокачественные шванномы и гастроинтестинальные стромальные опухоли (в 7 (6,1 %) и 6 (5,3 %) соответственно (табл. 1). Относительно редкими были такие опухоли, как рабдомиосаркома, ангиосаркома, фибросаркома, злокачественная параганглиома, злокачественная лимфома. Выявлены и такие крайне редкие случаи, как внекостная локализация остеогенной саркомы и рак мочевого пузыря с преимущественно внебрюшинным солидным компонентом. В 3 наблюдениях источником

Таблица 1. Гистологическая принадлежность НЗО

Гистологическая принадлежность	Количество (%)
Липосаркома	64 (56,1 %)
Лейомиосаркома	13 (11,4 %)
Шваннома	7 (6,1 %)
Гастринтестинальные стромальные опухоли	6 (5,3 %)
Другие	24 (21,1 %)

НЗО были метастазы злокачественных опухолей других локализаций.

У исследованной группы пациентов в 78 (68,4 %) случаях выявлена первичная опухоль, в 36 (31,6 %) наблюдениях – рецидивная. Среди больных с впервые установленным диагнозом НЗО I стадия была у 17 (21,8 %) пациентов, II и III стадии у 28 (35,9 %) и 30 (38,5 %) соответственно, и IV стадия у 3 (3,8 %) больных (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Интраоперационная ревизия выявила распространение опухоли на смежные анатомические структуры в 67 (58,8 %) наблюдениях. Чаще всего опухоль прорастала почку, ободочную кишку и её брыжейку, поджелудочную железу, селезёнку, тонкую кишку, а также различные костно-мышечные структуры (поясничные мышцы, мышцы брюшной стенки, крестец, диафрагму). Прорастание печени отмечено в 2 наблюдениях.

Резекционные хирургические вмешательства удалось выполнить 109 пациентам, из них у 106 (97,2 %) больных операции были выполнены в объёме R0. У 5 пациентов объём операции был диагностическим.

При местно-распространённых опухолях злокачественных НЗО выполнялись комбинированные хирургические вмешательства, из них у 45 (72,6 %) пациентов они были мультивисцеральными. Наиболее часто компонентами комбинированных хирургических вмешательств были правосторонняя или левосторонняя нефрадреналэктомия, правосторонняя или левосторонняя гемиколэктомия,

резекция диафрагмы, резекция поясничных мышц, спленэктомия, резекция поджелудочной железы. Из 32 операций по поводу рецидивных опухолей в 26 (82,3 %) наблюдениях выполнялись комбинированные вмешательства.

Комбинированные хирургические операции по поводу местно-распространённых неорганных забрюшинных опухолей с резекцией крупных венозных кровеносных сосудов выполнены 25 больным. Ангиохирургические вмешательства являлись, как правило, компонентом комбинированных мультивисцеральных резекций и выполнялись в связи с непосредственной опухолевой инвазией крупных кровеносных сосудов. У 4 пациентов с массивной опухолью и магистральным типом артериального кровоснабжения последней применена рентгенэндохирургическая эмболизация артериальных кровеносных сосудов опухоли за 24–48 часов до хирургического вмешательства для уменьшения интраоперационной кровопотери.

Резекция нижней полой вены выполнена у 12 пациентов, из них у 8 – краевая, и у 4 – циркулярная, резекция наружной подвздошной вены произведена в 8 наблюдениях. У 2 пациентов выполнена резекция верхней брыжеечной вены и у 2 больных – подвздошно-толстокишечной вены. В 1 наблюдении резецирована левая почечная вена с ушиванием бокового дефекта стенки сосуда.

Протезирование нижней полой вены выполнялось во всех случаях её резекции, у 8 пациентов с краевой резекцией дефект стенки сосуда замещён синтетической «заплаткой», у 4 больных с циркулярной резекцией дефект замещён полноценным трубчатым протезом.



Рис. 1. Стадии впервые выявленных НЗО.

Протезирование наружной подвздошной вены синтетическим трансплантатом после её резекции потребовалось в 3 наблюдениях из 8, в 3 случаях дефект в стенке сосуда удалось ушить, в 2 случаях в связи с хорошо выраженной сетью коллатералей произведена перевязка. Во всех 4 случаях резекции верхней брыжеечной и подвздошно-толстокишечной вен выполнялось их протезирование.

Значимые осложнения (II–V класса по Clavien-Dindo) во время операции и в раннем послеоперационном периоде отмечены у 14 (12,3 %) больных. Самым серьезным и частым осложнением было кровотечение, отмеченное у 3 больных непосредственно в ходе обширного комбинированного хирургического вмешательства, и у 2 пациентов в раннем послеоперационном периоде. Основной причиной возникновения кровотечений было повреждение патологически разветвленной сосудистой сети при недостаточном визуальном контроле во время технически сложной мобилизации местно-распространённых НЗО. В 2 наблюдениях с интраоперационным кровотечением удалось успешно справиться в ходе операции (Clavien-Dindo IIIB класс), однако у одной пациентки массивная одномоментная кровопотеря привела к развитию геморрагического шока, ДВС-синдрома, полиорганной недостаточности и смерти в первые сутки после операции, что по классификации Clavien-Dindo относится к V классу. Больные с кровотечением в послеоперационном периоде были успешно повторно оперированы. У 2 пациентов отмечена перфорация тонкой кишки, у 2 – спаечная кишечная непроходимость. Этим больным выполнены повторные лапаротомии (Clavien-Dindo IIA класс). В 2 наблюдениях отмечено развитие острого послеоперационного панкреатита, который был купирован консервативной терапией (Clavien-Dindo II класс).

Один пациент умер через 13 суток после операции от тромбоэмболии легочной артерии (Clavien-Dindo V класс).

В группе пациентов с комбинированными хирургическими операциями по поводу местно-распространённых НЗО с резекцией крупных кровеносных сосудов у 2 больных в раннем послеоперационном периоде отмечен тромбоз бедренной вены, что потребовало тромбэктомии (Clavien-Dindo IIIB класс). Летальных осложнений после выполненных ангиохирургических операций не отмечено.

Всего после операций умерли 2 больных, летальность составила 1,8 %.

Результаты лечения больных первичными неорганными опухолями забрюшинного пространства до сих пор остаются неудовлетворительными, а прогноз малоутешительным. Это связано с рядом обстоятельств, в частности со сложностью диагностики, выраженной склонностью к рецидивам в ближайшие полтора-два года, с давлением или прорастанием в смежные органы, в том числе распространением на жизненно важные структуры, что приводит к серьезным, смертельным осложнениям, тяжестью и травматичностью оперативных вмешательств, низкой чувствительностью наиболее частых морфологических вариантов злокачественных НЗО опухолей к стандартной лекарственной и/или лучевой терапии. Прорастание опухоли в крупные кровеносные сосуды значительно усложняет оперативное вмешательство и является отрицательным прогностическим фактором [10].

В настоящее время существуют четыре взгляда на проблему хирургического лечения НЗО с инвазией в магистральные кровеносные сосуды: отказ от попытки удаления опухоли, частичное удаление НЗО с оставлением опухолевой площадки на сосудистой стенке, резекция крупного сосуда без восстановления магистрального кровотока и удаление НЗО с резекцией и пластикой крупных кровеносных сосудов и восстановлением полноценного кровотока [1]. Мы считаем, что приоритетным должен быть вариант с резекцией и пластикой крупных сосудов. Первые 2 варианта могут быть использованы только в крайне редких случаях, обусловленных дефектами предоперационной диагностики, возможность выбора третьего варианта встречается также редко.

Необходимо отметить, что возможное прорастание опухоли в крупные вены во всех наблюдениях определялось до операции, что требовало использования широкого спектра инструментальных диагностических методов, в том числе и рентгенэндоваскулярных. Необходимо отметить эффективность применения эндоваскулярных методик, в частности эмболизации кровеносных сосудов опухоли, для уменьшения интраоперационной кровопотери.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение хирургических операций при местно-распространённых злокачественных неорганных

забрюшинных опухолях требует полноценного предоперационного обследования, определяющего возможную инвазию крупных кровеносных сосудов, технической готовности к выполнению ангиохирургических вмешательств, а также соответствующего материального обеспечения. Опухолевая инвазия

крупных магистральных кровеносных сосудов не является противопоказанием для хирургического лечения, однако выполнение вмешательства на крупных сосудах забрюшинного пространства должно быть рекомендовано только при условии онкологической радикальности операции.

Список источников

1. Расулов Р. И., Дворниченко В. В., Муратов А. А., Сонголов Г. И., Мозгунов Д. В. Неорганные забрюшинные опухоли: прошлое и настоящее. Сибирский медицинский журнал. 2015;7:5–14. EDN: VZGEUD
2. Gronchi A, Strauss DC, Miceli R, Bonvalot S, Swallow CJ, Hohenberger P, et al. Variability in Patterns of Recurrence After Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS): A Report on 1007 Patients From the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group. *Ann Surg.* 2016 May;263(5):1002–1009. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001447>
3. Gamboa AC, Ethun CG, Switchenko JM, Lipscomb J, Poultides GA, Grignol V, et al. Lung Surveillance Strategy for High-Grade Soft Tissue Sarcomas: Chest X-Ray or CT Scan? *J Am Coll Surg.* 2019 Nov;229(5):449–457. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2019.07.010>
4. Tseng WW, Wang SC, Eichler CM, Warren RS, Nakakura EK. Complete and safe resection of challenging retroperitoneal tumors: anticipation of multi-organ and major vascular resection and use of adjunct procedures. *World J Surg Oncol.* 2011 Nov 4;9:143. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-9-143>
5. Кит О. И., Касаткин В. Ф., Максимов А. Ю. Морошан А. Н. Хирургическое лечение неорганных забрюшинных опухолей. Паллиативная медицина и реабилитация. 2012;(1):27–29. EDN: NJILFO
6. Каприн А. Д., Рябов А. Б., Хомяков В. М., Черемисов В. В., Хороненко В. Э., Чиссов В. И. и др. Резекция нижней полой вены при местно-распространенных неорганных забрюшинных опухолях. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2017;6(1):28–38. <https://doi.org/10.17116/onkolog20176128-38>, EDN: ХХКWYR
7. Стилиди И. С., Абгарян М. Г., Никулин М. П., Калинин А. Е. Пластика подвздошных артерий и аорты у больных неорганной забрюшинной саркомой (с комментарием). Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2017;(5):14–22. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017514-22>, EDN: WDKRLE
8. Терешин О. С., Зотов С. П., Зайков А. А. Оперативное удаление опухолей забрюшинного пространства, вовлекающих магистральные сосуды. Онкохирургия. 2013;5(4):8–14. EDN: RVOIHR
9. Quinones-Baldrich W, Alktaifi A, Eilber F, Eilber F. Inferior vena cava resection and reconstruction for retroperitoneal tumor excision. *J Vasc Surg.* 2012 May;55(5):1386–1393. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.11.054>
10. Song TK, Harris EJ, Raghavan S, Norton JA. Major blood vessel reconstruction during sarcoma surgery. *Arch Surg.* 2009 Sep;144(9):817–822. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.149>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

Маслов Андрей Александрович – д.м.н., профессор, главный врач, заслуженный врач Российской Федерации, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7328-8074>, SPIN: 5963-5915, AuthorID: 817983

Колесников Евгений Николаевич – д.м.н., старший научный сотрудник, заведующий отделением Абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-7250>, SPIN: 8434-6494, AuthorID: 347457

Кательницкая Оксана Васильевна – к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7777-9943>, SPIN: 6459-0334, AuthorID: 834607

Кожушко Михаил Анатольевич – к.м.н., абдоминальный хирург, научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 9067-6410, AuthorID: 346250

Снежко Александр Владимирович – д.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>, SPIN: 2913-3744, AuthorID: 439135, Scopus Author ID: 6701854863

Кациева Танзила Бексултановна – к.м.н., врач-хирург, научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 2069-9778, AuthorID: 735754

Мягков Роман Евгеньевич – к.м.н., врач-хирург, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 6109-7094, AuthorID: 737500

Санамьянц Сергей Владимирович – к.м.н., врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5687-6229>

Анисимов Александр Евгеньевич – врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 5151-9405, AuthorID: 1194338

Коломиец Карина Викторовна ✉ – ординатор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3939-8410>, SPIN: 4608-6300, AuthorID: 1108400

Участие авторов:

Кит О. И. – концепция и дизайн исследования, написание текста, научное редактирование, обработка материала, техническое редактирование, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, выполнение операций;

Маслов А. А. – научное редактирование;

Колесников Е. Н. – написание текста, научное редактирование, обработка материала, техническое редактирование, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, выполнение операций;

Снежко А. В. – написание текста, обработка материала, выполнение операций, ассистирование на операциях;

Кательницкая О. В. – написание текста, обработка материала, выполнение операций, ассистирование на операциях;

Кожушко М. А. – написание текста, обработка материала, выполнение операций, ассистирование на операциях;

Кациева Т. Б. – выполнение операций, ассистирование на операциях;

Мягков Р. Е. – выполнение операций, ассистирование на операциях;

Санамьянц С. В. – выполнение операций, ассистирование на операциях;

Анисимов А. Е. – ассистирование на операциях, подготовка статьи;

Коломиец К. В. – ассистирование на операциях, подготовка статьи.

О ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ И АДАПТАЦИОННОГО СТАТУСА ИНТАКТНЫХ МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/C РАЗНОГО ПОЛА

Г. В. Жукова , Е. М. Франциянц, А. И. Шихлярова, И. В. Каплиева, Л. К. Трепитаки, А. В. Галина

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

 galya_57@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение величины и вариабельности традиционно определяемых показателей крови и некоторых показателей адапционного статуса у интактных половозрелых мышей линии Balb/c разного пола.

Материалы и методы. Исследования проведены на 20 половозрелых животных SPF-статуса, самцах (10) и самках (10). Были изучены цитологические и биохимические показатели крови и весовые характеристики органов иммунной системы и надпочечников (с учетом конституциональных особенностей мышей данной линии). При статистическом анализе использовали пакет программ Statistica 10.0. Определяли коэффициент вариации (CV). Значимость статистических различий оценивали с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты. Были выявлены половые различия по соотношению уровней альбумина и глобулина, содержанию мочевины и щелочной фосфатазы, относительному числу лимфоцитов и моноцитов в крови, количеству эритроцитов и содержанию гемоглобина в эритроцитах. Также были отмечены показатели, отличавшиеся сильной вариабельностью (CV до 51 %), число которых у самцов было большим, чем у самок. Информативность весовых характеристик исследованных органов была снижена вследствие конституциональных особенностей самок линии Balb/c. Результаты анализа показателей указывали на более высокий адапционный статус самок по сравнению с самцами и позволяли предположить различную активность Т-клеточных, В-клеточных и миелоидных звеньев иммунитета у животных разного пола.

Заключение. Изучение слабых и умеренных сдвигов традиционных лабораторных показателей, отражающих адапционный статус и характеристики крови половозрелых самцов и самок линии Balb/c в условиях физиологической нормы, позволило выявить половые особенности системных регуляторных процессов, которые могут иметь значение для устойчивости организма к злокачественному росту и эффективности противоопухолевых воздействий. Указаны актуальные направления дальнейших исследований.

Ключевые слова: индивидуальные и половые отличия, адапционный статус, общие неспецифические адаптационные реакции организма, гематологические показатели, иммунные процессы

Для цитирования: Жукова Г. В., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Галина А. В. О вариабельности показателей крови и адапционного статуса интактных мышей линии Balb/c разного пола. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(4): 13-22. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-2>, <https://elibrary.ru/dqdkii>

Для корреспонденции: Жукова Галина Витальевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: galya_57@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>

SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827

ResearcherID: Y-4243-2016

Scopus Author ID: 7005456284

Соблюдение этических стандартов: работу с животными проводили в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU), а также в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и Приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 11/115 от 01.03.2021 г.).

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 14.02.2023; одобрена после рецензирования 11.10.2023; принята к публикации 09.12.2023.

ABOUT THE BLOOD CHARACTERISTICS AND ADAPTATION STATUS VARIABILITY IN INTACT BALB/C MICE OF DIFFERENT SEX

G. V. Zhukova , E. M. Frantsiyants, A. I. Shikhlyarova, I. V. Kaplieva, L. K. Trepitaki, A. V. Galina

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

 galya_57@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Was to study the values and variability of traditionally determined blood parameters and index of the adaption status in intact mature Balb/c mice of different sex.

Materials and methods. Studies were carried out on 20 animals of mature age with spf-status, males (10) and females (10). Cytological and biochemical parameters of blood and weight characteristics of the organs of the immune system and adrenal glands were studied (considering the constitutional features of mice of this line). Statistica 10.0 software package was used for statistical analysis. The coefficient of variation (CV) was determined. The significance of statistical differences was assessed using the Mann-Whitney test.

Results. Sex differences were found in the ratio of albumins and globulins, the content of urea and alkaline phosphatase, the relative proportion of lymphocytes and monocytes in the blood count, the erythrocytes' count and the level of hemoglobin in erythrocytes. There were also indicators which had values of severe variability (CV up to 51 %), the number of those in males was higher than in females. The information content of the weight characteristics of the studied organs is reduced due to the constitutional features of Balb/c females. The identified sex differences indicated a higher adaptive status of female rodents compared to males and let to propose the prevalence of different activity of T-cell, B-cell and myeloid line in animals of different sexes.

Conclusion. The study of weak and moderate shifts in traditional laboratory parameters reflecting the adaptive status and characteristics of the blood of sexually mature males and females of the Balb/c line under physiological conditions made it possible to identify the sex characteristics of systemic regulatory processes that may be important for the body's resistance to malignant growth and the effectiveness of antitumor treatment. The current areas of further research are also indicated.

Keywords: individual and sex differences, adaptation status, general nonspecific adaptational reactions of the body, hematological parameters, immune processes

For citation: Zhukova G. V., Frantsiyants E. M., Shikhlyarova A. I., Kaplieva I. V., Trepitaki L. K., Galina A. V. About the blood characteristics and adaptation status variability in intact Balb/c mice of different sex. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(4): 13-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-2>, <https://elibrary.ru/dqdkii>

For correspondence: Galina V. Zhukova – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: galya_57@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>

SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827

ResearcherID: Y-4243-2016

Scopus Author ID: 7005456284

Compliance with ethical standards: work with animals was carried out in accordance with the rules of the «European Convention for the Protection of Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes» (Directive 2010/63/EU), as well as in compliance with the «International Recommendations for Biomedical Research Using Animals» and Order of the Ministry of Health of Russia No. 267 of June 19, 2003 «On Approval of the Rules of Laboratory Practice». The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (Protocol No. 11/115 of 03/01/2021).

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 14.02.2023; approved after reviewing 11.10.2023; accepted for publication 09.12.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время в экспериментальной онкологии, как и в других медицинских науках, для стандартизации результатов исследований и доклинических испытаний новых лечебных средств и технологий широко используются линейные животные. При этом генетическая близость объектов исследования способствует снижению вариабельности изменений, вызванных развитием опухолей и действием противоопухолевых факторов, но все же не может нивелировать ее полностью. На это указывают сведения об особенностях тех или иных линий экспериментальных животных, которые у разных особей могут проявляться в разной степени [1; 2]. Кроме того, у беспородных животных и лабораторных грызунов некоторых линий была отмечена зависимость целого ряда показателей как в нормальных условиях, так и при злокачественном процессе, от возраста [3; 4] и пола [5; 6].

На современном этапе при проведении экспериментов *in vivo* в большинстве случаев принято обращать внимание, прежде всего, на резкие изменения лабораторных показателей [7]. В связи с этим вопрос о выраженности индивидуальных и половых различий и факторах, обуславливающих гетерогенность состояния в физиологических условиях и при патологии для животных многих широко используемых линий, остается недостаточно изученным [2; 4]. Между тем, индивидуальные и половые различия в состоянии регуляторных систем и чувствительности организма к действию разнообразных противоопухолевых средств и факторов сопроводительной терапии, определяя адаптационный статус человека и животных, могут обусловить заметные вариации в динамике злокачественного процесса и эффективности комплексного противоопухолевого лечения [2; 8; 9]. При этом следует учитывать, что современные средства традиционного противоопухолевого лечения, помимо непосредственного повреждающего действия на опухоль, оказывают системное влияние на организм, тем самым, модулируя собственные прямые эффекты на малигнизированные клетки. Таким образом, выяснение вопроса об индивидуальных и половых различиях в адаптационном статусе необходимо для корректной интерпретации результатов исследований в условиях злокачественного роста, особенно, при сочетании злокачественного процесса и рас-

пространенных коморбидных патологий. Кроме того, оценка гетерогенности состояния животных позволит определить подходы к оптимизации противоопухолевого лечения и ускорить поиск эффективных, патогенетически обоснованных противоопухолевых средств.

В качестве объекта исследований такого рода интерес представляют мыши линии Balb/c, принадлежащей к числу «старых» по времени создания и наиболее широко используемых линий лабораторных животных [1], которая также дала начало первой линии иммунодефицитных мышей (Balb/c nude), способных поддерживать рост злокачественных опухолей человека [10; 11]. Как известно, мыши Balb/c отличаются хорошей способностью к обучению, размножению и вскармливанию потомства, а также низкой агрессивностью и наиболее высоким весовым коэффициентом головного мозга по сравнению с этим показателем у мышей других линий. В то же время, животных указанной линии характеризует высокая эмоциональность и низкая стрессоустойчивость, высокая чувствительность к действию ионизирующих излучений, канцерогенному действию некоторых веществ, желудочно-кишечным инфекциям, подверженность заболеваниям сердечно-сосудистой системы, развитию амилоидоза селезенки и проч. [1]. Таким образом, характерные особенности мышей линии Balb/c, проявляющиеся у разных особей в разной степени, создают основу для гетерогенности функционального состояния этих лабораторных животных и, как следствие, для вариаций в течении патологического процесса и ответа организма на лечебные воздействия. Между тем, в литературе отсутствуют сведения о всестороннем и последовательном изучении индивидуальных различий в функциональном состоянии мышей линии Balb/c в условиях физиологической нормы.

Неоднородность состояния лабораторных животных, как правило, в той или иной мере отражается на уровне характеристик крови и некоторых других простых системных параметров, которые могут быть использованы для объективизации результатов исследований. Это определяет целесообразность оценки вариаций таких показателей у линейных животных в физиологических и патологических условиях. Хотя обозначенная проблема шире вопроса о связи функциональных характеристик с половой принадлежностью лабораторных грызунов, тем не менее, при изучении ге-

терогенности исходного состояния мышей Balb/c анализ изменений показателей крови и других параметров необходимо проводить с учетом пола этих животных как наиболее явного конституционального отличия особей одной линии.

Цель исследования: изучение величины и вариабельности традиционно определяемых показателей крови и некоторых показателей адаптационного статуса у интактных половозрелых мышей линии Balb/c разного пола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на 20 интактных половозрелых мышах линии Balb/c собственной разведения вивария ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Исходная партия животных была получена в питомнике «Рапполово». До включения в исследование животные содержались в виварии SPF-статуса. Вес самцов ($n = 10$) колебался в диапазоне 22,5 – 30 г, вес самок ($n = 10$) – в диапазоне 27,5 – 34 г. Это соответствовало возрасту 9–11 недель у самцов и возрасту 14–16 недель – у самок [12]. Указанное возрастное различие между животными разного пола носило случайный характер и было обусловлено ограничением возможности выбора разнополых животных, точно совпадающих по возрасту. Таким образом, в целом, с учетом полового диморфизма, разница в возрасте самцов и самок для отдельных особей могла составлять от 3 до 7 недель. Согласно установленным стандартам, срокам жизни и условиям обитания исследованных мышей линии Balb/c следовало рассматривать как животных SPF-статуса в возрасте, соответствующем первой половине репродуктивного периода [12–14]. При проведении экспериментов соблюдали международные правила биоэтики.

В качестве исследуемых показателей были взяты показатели общего и биохимического анализа крови, определяемые инструментальными методами, а также вес и весовые коэффициенты органов иммунной системы (тимус, селезенка) и надпочечников, характеризующие адаптационный статус животных [15; 16]. Животных подвергали эвтаназии путем декапитации. Проводили некропсию, выделение и взвешивание органов. Для определения характеристик крови, полученной после эвтаназии, использовали гемоанализатор «Exigo EOS vet» (Boule Medical A. B., Швеция) и биохимический анализатор VetScanVS2 (ABAXIS Inc., Германия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Определяли размах вариаций исследованных показателей, их медианы, средние значения и ошибки средних, а также коэффициент вариации (CV). Для оценки различий вариационных рядов использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ исследованных показателей у интактных мышей Balb/c SPF-статуса в возрасте, соответствующим первой половине репродуктивного периода, позволил выявить ряд различий, связанных с половой принадлежностью животных. При этом также были отмечены особенности в вариабельности значений изученных параметров крови и характеристик адаптационного статуса у самцов и самок (табл. 1–3).

Различия мышей разного пола по характеристикам красного ростка крови были связаны с особенностями распределения гемоглобина (табл. 1). Уровень эритроцитов в крови самок статистически значимо превышал этот показатель у самцов на 23 %. При этом среднее содержание гемоглобина в эритроцитах самцов было несколько выше, чем у самок, так что уровни гемоглобина в крови в целом у животных разного пола статистически не различались. При этом большинство характеристик красного ростка крови демонстрировали среднюю вариабельность значений у животных обоего пола (от 10 до 20 %, табл. 1).

Более выраженные половые различия были отмечены для показателей белой крови мышей Balb/c (табл. 1). Так, у самок наблюдалось заметно более высокие (в 1,2 раза) значения относительного числа лимфоцитов и существенно более низкие (почти в 2 раза) значения относительного числа моноцитов, чем у самцов. При этом процентное число лимфоцитов в группе самок было удивительно стабильным (CV не превышал 5 %), тогда как общее число лейкоцитов у этих животных, напротив, характеризовалось сильной вариабельностью (CV более 40 %). У самцов, в отличие от самок, наиболее вариабельным показателем оказалось относительное число моноцитов (CV более 37 %).

Уровень тромбоцитов в крови животных разного пола был сходным. При этом сильная вари-

бельность данного показателя (CV более 36 %) была отмечена у самок (табл. 1).

В таблице 2 представлены сведения о доступных для инструментального определения биохимических показателях крови мышей Balb/c разного пола. Как видно из таблицы, у самок наблюдалась тенденция к некоторому повышению содержания общего белка по сравнению с отмеченным у самцов. При этом сравниваемые группы животных статистически значимо не отличались по содержанию глобулинов в крови. Уровень же альбуминов в крови самок почти в 1,5 раза превышал этот показатель у самцов, что обусловило выраженное различие между особями разного пола также и по величине альбумин-глобулинового индекса (в 1,6 раза). В свою очередь, у мышей-самцов наблюдались более высокие значения уровня щелочной фосфатазы и мочевины, чем у самок (соответственно, в 1,5 и 1,4 раза) (табл. 2). Следует отметить, что для значений большинства биохимических показателей, определяемых в крови самцов, была характерна сильная вариабельность (CV от 22,6 до 43,8 %), тогда как у самок нижняя граница значений CV, соответствующих сильной вариабельности показателей (20 %), была

преодолена только для содержания аланинаминотрансферазы и альбумин-глобулинового индекса (табл. 2).

В таблице 3 представлены сведения о массе и весовых коэффициентах органов иммунной системы и надпочечников. Как уже было отмечено, самки характеризовались большим весом, чем самцы, что указывало на разницу в возрасте животных сравниваемых групп. При этом вес самок в группе отличался слабой вариабельностью (CV менее 7 %). Обращала на себя внимание более значительная масса всех исследованных органов самок по сравнению с этими показателями у самцов (отличия в 1,5, 2 и 1,8 раза, соответственно, для тимуса, надпочечников и селезенки). На уровне весовых коэффициентов тимуса эта разница была нивелирована за счет более высокого веса самок. Значения соотношения массы тимуса и надпочечников не имели половых различий.

Весовые показатели тимуса (масса органа и его весовой коэффициент) характеризовались сильной вариабельностью у животных обоего пола (CV 32,7–41,7 %). У самцов очень сильной вариабельностью (CV до 50 %) отличались также и весовые показатели селезенки, тогда как в группе самок,

Таблица 1. Показатели ОАК у интактных половозрелых мышей линии Balb/c разного пола ($X_{cp} \pm m$, Me [$X_{min} - X_{max}$], CV %)

Показатель	Самцы, n = 10	Самки, n = 10
Эритроциты ($10^9/л$)	5,57 ± 0,42 5,8 [3,9–6,4] 22,6 %	6,9 ± 0,42 7,3 [3,8–8,2]* 18,4 %
Гемоглобин (г/л)	119,7 ± 6,8 120 [89–138] 13,9 %	132,3 ± 5,1 137 [97–47] 11,5 %
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг)	21,8 ± 0,8 21,4 [19,9–25,2] 11,0 %	19,5 ± 0,7 18,8 [17,5–25,5]* 11,2 %
Тромбоциты ($10^9/л$)	808,0 ± 79,7 736 [601–1301] 29,6 %	854,3 ± 103,9 832,5 [443–1363] 36,5 %
Лейкоциты ($10^9/л$)	4,8 ± 0,44 5,3 [3–6] 27,0 %	3,8 ± 0,54 3,35 [1,8–7] 42,6 %
Лимфоциты, %	69,6 ± 4,0 71,4 [49,4–84,7] 17,2 %	83,6 ± 1,33 84,2 [77,4–87,7]* 5,0 %
Моноциты, %	13,3 ± 1,7 1,9 [6,5–20,5] 38,3 %	7,24 ± 0,50 7,0 [5,4–10,2]* 20,6 %

Примечание: * – отличается от показателей у мышей-самцов, $p \leq 0,01$.

напротив, и масса, и весовой коэффициент этого органа варьировали незначительно (табл. 3).

Таким образом, по каждой из трех групп исследованных показателей (табл. 1–3) у мышей линии Balb/c были отмечены половые различия. При этом как у самцов, так и у самок ряд характеристик отличался сильной вариабельностью, что могло указывать на гетерогенность состояния животных внутри сравниваемых групп.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее в ходе многолетних исследований, проведенных на белых лабораторных крысах, беспородных и линейных (Вистар), а также у больных и здоровых людей, были выявлены критерии адаптационного статуса, отражающие характер и напряженность общих неспецифических адаптационных реакций организма (АР), которые имели различные значения у людей и животных [9; 13; 14]. При этом была показана связь ряда

гематологических показателей (в первую очередь, процентного числа лимфоцитов) с процессами в нейроэндокринной и иммунной системах, определяющими развитие той или иной АР, устойчивость организма к действию различных повреждающих факторов и отражающимися на таких простых характеристиках как весовые коэффициенты тимуса и надпочечников и отношение масс этих органов. Различия в характере и напряженности АР у животных, близких по возрасту и условиям существования, определяются различиями в индивидуальной чувствительности организма к действию экзогенных и эндогенных факторов [9; 14]. В патологических условиях такие различия могут обусловить различия в уровне неспецифической противоопухолевой резистентности организма, а, следовательно, в клиническом течении заболевания и эффективности лечения, что требует индивидуального подхода к определению параметров (режимов, доз, интенсивности и проч.) лечебного воздействия.

Таблица 2. Некоторые показатели биохимического анализа крови у интактных половозрелых мышей линии Balb/c разного поля ($X_{cp} \pm t$, $Me [X_{min} - X_{max}]$, CV %)

Показатель	Самцы, n = 10	Самки, n = 10
Общий белок (г/дл)	4,33 ± 0,23 4,2 [3,4–5,4] 15,9 %	5,01 ± 0,18 [†] 5 [3,8–5,5] 10,2 %
Альбумины (г/дл)	2,30 ± 0,22 2,5 [1,1–3,2] 28,7 %	3,37 ± 0,18 3,4 [2,4–4,0]* 15 %
Глобулины (г/дл)	2,00 ± 0,23 1,7 [1,3–3] 34,5 %	1,62 ± 0,10 1,5 [1,4–2,2] 17,6 %
Альбумин-глобулиновый индекс	1,30 ± 0,19 1,37 [0,37–2,00] 43,8 %	2,14 ± 0,18 2,20 [1,36 – 2,86]* 24,1 %
Щелочная фосфатаза (ед/л)	79,70 ± 6,00 83 [50–98] 22,6 %	53,44 ± 2,63 55 [47–61] 13,9 %
Аланинаминотрансфераза (ед/л)	38,8 ± 2,1 39 [29–48] 16,2 %	31,8 ± 2,3 32 [21–44] 20,6 %
Амилаза (ед/л)	929 ± 101 887 [543–1457] 32,6 %	1124 ± 72 1098 [875–1502] 18 %
Мочевина (мг/дл)	21,9 ± 1,9 20 [15–33] 26 %	1,8 ± 1,1 16 [11–21]* 19,2 %

Примечание: * – отличается от показателей у мышей-самцов, $p < 0,05-0,01$; [†] – отличается от значений у мышей-самцов на уровне тенденции, $p < 0,1$.

В отличие от лабораторных крыс, у мышей, беспородных и линейных, ранее не были проведены исследования по определению конкретных значений параметров, отражающих характер и напряженность АР. Тем не менее, учитывая универсальный характер системных адаптационных процессов, целесообразно попытаться использовать выявленные ранее информативные показатели адаптационного статуса для предварительной, ориентировочной, оценки отмеченных различий у интактных мышей линии Balb/c.

При определении массы и весовых коэффициентов исследованных органов обращало на себя внимание более значительная величина большинства этих показателей у самок по сравнению с самцами. При этом разница в массе тимуса была нивелирована при переходе к весовому коэффициенту этого органа, в отличие от аналогичных, но более выраженных различий в весовых характеристиках надпочечников и селезенки. Учитывая известные сведения об активном снижении

массы тимуса у лабораторных крыс и мышей в период 1,5–6 месяцев [17] а также несколько более значительный возраст у самок по сравнению с самцами, можно было бы ожидать снижение у них весовых характеристик тимуса по сравнению с показателями у самцов, чего, однако, не произошло. Это позволяет предположить высокий уровень лимфопролиферативной активности в тимусе мышей-самок.

При анализе весовых характеристик надпочечников исследованных животных необходимо отметить, что самки мышей линии Balb/c отличаются наиболее крупными надпочечниками среди остальных мышей широко используемых линий [1]. При этом нам не удалось найти сведений с прямым указанием на установленную или возможную причину увеличенных размеров данного органа у этих животных по сравнению с размерами надпочечников у самцов той же линии. Возможно, такое увеличение в определенной степени связано с повышенной продукцией альдостерона, характерной именно

Таблица 3. Вес и весовые коэффициенты некоторых внутренних органов у интактных половозрелых мышей линии Balb/c разного пола ($X_{cp.} \pm m$, Me [$X_{min} - X_{max}$], CV %)

Показатель		Самцы	Самки
Вес животных (г)		27,9 ± 1,5 27,7 [22,5–34] 13,2 %	32,2 ± 0,7 33 [27,5–34]* 6,8 %
Тимус	Масса (мг)	28,4 ± 3,6 30 [13–42] 38,0 %	42,1 ± 5,7 43 [24–68]* 35,7 %
	Весовой коэффициент ×10 ⁻⁴	10,1 ± 1,1 9,1 [5,8–14,2] 32,7 %	13,3 ± 2,1 13,2 [8,5–24,7] 41,7 %
Надпочечники	Масса (мг)	14,2 ± 1,15 15 [10–19] 24,3 %	28,9 ± 1,87 28 [21–32]* 18,4 %
	Весовой коэффициент ×10 ⁻⁴	5,1 ± 0,23 5,1 [4,4–5,9] 13,5 %	9,0 ± 0,6 8,3 [7,6–11,8]* 16,8 %
Масса тимуса/масса надпочечников		2,0 ± 0,19 2,1 [1,3–2,8] 28,5 %	1,6 ± 0,3 1,6 [0,6–3,2] 51,4 %
Селезенка	Масса (мг)	84,2 ± 14 94 [39,4–130] 50,0 %	156 ± 5,0 154 [131–179]* 9,5 %
	Весовой коэффициент ×10 ⁻⁴	29,4 ± 4,0 36,9 [14,3–39,3] 40,8 %	48,8 ± 1,9 49,7 [39,7–54,2]* 10,3 %

Примечание: * – отличается от показателей у мышей-самцов, $p < 0,05-0,001$.

для самок линии Balb/c [18]. Вследствие этой особенности весовой коэффициент надпочечников не может быть в полной мере использован в качестве показателя адаптационного статуса мышей-самок рассматриваемой линии, что также снижает информативность и другого показателя – отношения массы тимуса к массе надпочечников. Еще большее затруднение вызывает интерпретация половой разницы весовых характеристик селезенки у мышей линии Balb/c, которая, как известно [1], отличается крупными размерами, превышающими этот показатель у мышей большинства известных линий. Нам не удалось найти в литературе сведений, посвященных этому вопросу и проливающих свет на причину более крупного размера селезенки у самок Balb/c, кроме отдельных указаний на более высокую реактивность селезенки у этих животных по сравнению с самцами той же линии [19].

Несмотря на упомянутые сложности, связанные с неразработанностью критериев адаптационного статуса и половыми особенностями весовых характеристик органов иммунной системы и надпочечников у мышей линии Balb/c, полученные результаты, по нашему мнению, все же позволяют высказать ряд предположений относительно различий в состоянии интактных животных разного пола, принадлежащих к рассматриваемой линии. Как уже было отмечено, группа самок была несколько более однородна по величине исследованных показателей по сравнению с группой самцов и отличалась относительной стабильностью веса животных и меньшей вариабельностью целого ряда показателей по сравнению с характеристиками у самцов (табл. 1–3). По нашему мнению, в день обследования адаптационный статус самок был несколько выше, чем адаптационный статус самцов, поскольку несмотря на несколько более значительный возраст по сравнению с самцами, а также такой конституциональный признак самок Balb/c как увеличенный вес надпочечников, отношение массы тимуса к массе надпочечников у этих животных статистически значимо не отличалось от отношения массы указанных органов у самцов. Кроме того, самки демонстрировали более высокое и стабильное процентное содержание лимфоцитов в крови, чем самцы, соответствовавшее диапазону максимальных значений этого показателя для мышей Balb/c [1; 20]. Это позволяло сделать предположение о развитии у исследованной группы самок AP повышенной активации [9; 16].

На несколько более низкий адаптационный статус самцов по сравнению с отмеченным у самок указывали такие признаки, как статистически значимое уменьшение процентного содержания лимфоцитов в крови, моноцитоз, повышение содержания мочевины при тенденции к снижению уровня общего белка по сравнению с показателями у самок. При этом сдвиг альбумин-глобулинового индекса в сторону глобулинов, повышение уровня мочевины и щелочной фосфатазы, а также признаки умеренного моноцитоза могли быть связаны с некоторой напряженностью антистрессорных AP у самцов [2; 9; 16] и отражать активацию метаболических и иммунных процессов, имеющую компенсаторное значение. Причины такого снижения адаптационного статуса самцов по сравнению с самками могли быть связаны с их меньшей стрессоустойчивостью и большей зависимостью от социального положения в группе, чем у самок [1; 2; 21].

При комплексном рассмотрении полученных результатов создается впечатление о существовании половых различий в регуляторных механизмах, которые доминируют у самок и самцов в физиологических условиях. Можно предположить, что у самцов имеет место некоторый сдвиг иммунореактивности в сторону В-клеточных и миелоидных звеньев иммунитета по сравнению с регуляторным контуром у самок, у которых, вероятно, более активны Т-клеточные иммунные процессы. Об этом может свидетельствовать увеличение содержания иммуноглобулинов относительно альбуминов и повышение уровня щелочной фосфатазы, влияющей на активность В-лимфоцитов и нейтрофилов [22], в крови самцов по сравнению с самками в то время, как показатели состояния самок указывали на высокую лимфопролиферативную активность в тимусе, сопровождающуюся максимальным процентным содержанием лимфоцитов в крови. Данное предположение согласуется со сведениями литературы о связанных с полом особенностях иммунитета у людей и животных и большей выраженности Т-клеточных процессов у особой женского пола, а В-клеточных иммунных процессов – у особой мужского пола [6; 21; 22]. Высокая вариабельность ряда исследованных показателей (отмечаемая у самцов линии Balb/c чаще, чем у самок) может указывать на существование у животных одного пола различных вариантов интеграции

механизмов реактивности, что может влиять на эффективность системной регуляции при действии повреждающих факторов. Для выяснения данного вопроса необходима разработка критериев характера и напряженности АР, аналогично используемой у людей и белых лабораторных крыс [9; 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение слабых и умеренных сдвигов традиционных лабораторных показателей, отражающих адаптационный статус и характеристики крови половозрелых самцов и самок линии Balb/c в условиях физиологической нормы, позволило выявить индивидуальные и половые особенности системных регуляторных процессов, которые мо-

гут иметь значение для устойчивости организма к действию повреждающих факторов, включая злокачественный процесс. Для объективизации связи половых и индивидуальных отличий исследованных показателей с системными механизмами неспецифической, в том числе, противоопухолевой, резистентности целесообразно разработать критерии характера и напряженности АР, аналогичные используемым у людей и белых лабораторных крыс. Полученные результаты свидетельствуют об актуальности вопроса о половых различиях в реактивности Т-клеточных, В-клеточных и миелоидных звеньев иммунитета и влиянии выраженности иммунных процессов, доминирующих в физиологических условиях, на канцерогенез, что может способствовать разработке новых эффективных методов противоопухолевого лечения.

Список источников

1. Каркищенко В. Н., Шмидт Е. Ф., Брайцева Е. В. Исследователи предпочитают мышей BALB/c. Биомедицина. 2007;(1):57–70. EDN: NTSTLJ
2. Cait J, Cait A, Scott RW, Winder CB, Mason GJ. Conventional laboratory housing increases morbidity and mortality in research rodents: results of a meta-analysis. BMC Biol. 2022 Jan 13;20(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12915-021-01184-0>
3. Жукова Г. В. Использование принципов активационной терапии для повышения противоопухолевой эффективности электромагнитных воздействий в эксперименте. Дисс. ... докт. биол. наук. Ростов-на-Дону, 2006. EDN: NOASHR
4. Ермакова А. В., Кудяшева А. Г. Изменчивость гематологических показателей у разных видов лабораторных мышей. Известия Коми НЦ УрО РАН. 2021;5(51):13–19. <https://doi.org/10.19110/1994-5655-2021-5-13-19>, EDN: ОТУККИ
5. Кит О. И., Франциянц Е. М., Козлова Л. С., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Погорелова Ю. А. и др. Урокиназа и ее рецептор в меланоме кожи, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли, у мышей обоего пола в сравнительном аспекте. Вопросы онкологии. 2020;66(4):445–450. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-445-450>, EDN: HMDEUV
6. Jacobsen H, Klein SL. Sex Differences in Immunity to Viral Infections. Front Immunol. 2021;12:720952. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720952>
7. Амиров Д. Р., Тамимдаров Б. Ф., Шагеева А. Р. Клиническая гематология животных: Учебное пособие. Казань: Центр информационных технологий КГАВМ, 2020, 134 с. EDN: OBQJQO
8. Гаркави Л. Х., Михайлов Н. Ю., Жукова Г. В., Мащенко Н. М. Средства и методы для диагностики физиологического стресса. Известия ЮФУ. Технические науки. 2009;9(98):41–45. EDN: KXNXRX
9. Zhukova GV, Schikhlyarova AI, Barteneva TA, Shevchenko AN, Zakharyuta FM. Effect of Thymalin on the Tumor and Thymus under Conditions of Activation Therapy In Vivo. Bull Exp Biol Med. 2018 May 1;165(1):80–83. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4104-z>, EDN: XXKARF
10. Абрашова Т. В., Гущин Я. А., Ковалева М. А., Рыбакова А. В., Селезнева А. И., Соколова А. П. и др. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. СПб.: Изд-во «ЛЕМА», 2013, 116 с. EDN: PTSRUO
11. Асташкин Е. И., Ачкасов Е. Е., Фонин К. В., Берзин И. А., Бескова Т. Б., Болотских Л. А. и др. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. М.: Профиль – 2С, 2010, 358 с. EDN: UAOCKN
12. Котеров А. Н., Ушенкова Л. Н., Зубенкова Э. С., Вайнсон А. А., Бирюков А. П. Соотношение возрастов основных лабораторных животных. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018;63(1):5–27. https://doi.org/10.12737/article_5a82e4a3908213.56647014, EDN: YTGJHJ

13. Selye H. Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxications. *British Journal of Experimental Pathology*. 1936;17:234–248.
14. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1990, 224 с.
15. Faulkner JL, Harwood D, Bender L, Shrestha L, Brands MW, Morwitzer MJ, et al. Lack of Suppression of Aldosterone Production Leads to Salt-Sensitive Hypertension in Female but Not Male Balb/C Mice. *Hypertension*. 2018 Dec;72(6):1397–1406. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11303>
16. Krzych U, Thurman GB, Goldstein AL, Bressler JP, Strausser HR. Sex-related immunocompetence of BALB/c mice. I. Study of immunologic responsiveness of neonatal, weanling, and young adult mice. *J Immunol*. 1979 Dec;123(6):2568–2574.
17. George AJ, Ritter MA. Thymic involution with ageing: obsolescence or good housekeeping? *Immunol Today*. 1996 Jun;17(6):267–271. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(96\)80543-3](https://doi.org/10.1016/0167-5699(96)80543-3)
18. Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А., Западнюк Б. В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев: Вища школа, 3е изд-во, 1983, 383 с.
19. Маркова Е. В. Поведение и иммунитет. Новосибирск: Новосибирский государственный педагогический университет. 2013, 165 с. EDN: SCWHZP
20. Singh SB, Lin HC. Role of Intestinal Alkaline Phosphatase in Innate Immunity. *Biomolecules*. 2021 Nov 29;11(12):1784. <https://doi.org/10.3390/biom11121784>
21. Бахметьев Б. А. Возрастные и половые различия формирования иммунной системы: связь с антропометрическими данными. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016;(1):2. EDN: VPZKCV
22. Hensel JA, Khattar V, Ashton R, Ponnazhagan S. Characterization of immune cell subtypes in three commonly used mouse strains reveals gender and strain-specific variations. *Lab Invest*. 2019 Jan;99(1):93–106. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0137-1>

Информация об авторах:

Жукова Галина Витальевна ✉ – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827, ResearcherID: Y-4243-2016, Scopus Author ID: 7005456284

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, ResearcherID: Y-6275-2018, Scopus Author ID: 6507723229

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, ResearcherID: AAE-3540-2019, Scopus Author ID: 23994000800

Трепитакки Лидия Константиновна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359, ResearcherID: AAG-9218-2019

Галина Анастасия Владимировна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>, SPIN: 9171-4476, AuthorID: 1071933, Scopus Author ID: 57221460594

Участие авторов:

Жукова Г. В. – обработка и анализ результатов, анализ литературы, написание статьи;
Франциянц Е. М. – инициация исследований, научное редактирование, доработка текста;
Шихлярова А. И. – участие в анализе результатов и научном редактировании;
Каплиева И. В. – научное редактирование, доработка текста;
Трепитакки Л. К. – работа с экспериментальными животными, некропсия, участие в статистической обработке результатов;
Галина А. В. – непосредственное определение показателей крови.

МИКРОБИОЦЕНОЗ ТКАНИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ

Н. И. Симоненко², Е. Ю. Златник^{1✉}, Н. И. Панова¹, О. Г. Шульгина¹, А. Ю. Максимов¹

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. Онкодиспансер, г. Шахты, Российская Федерация

✉ elena-zlatnik@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка влияния включения препарата лактоглобулина в комплекс предоперационной подготовки больных раком ободочной кишки на состав микробиоты опухоли и ткани, взятой по линии резекции.

Материалы и методы. 40 больным раком ободочной кишки II–III стадий, у которых операция была первым этапом лечения, в курсе стандартной предоперационной подготовки вводили препарат антител против условно-патогенных микроорганизмов кишечника, полученный из молозива иммунизированных коров, по 2 г 2 раза в день перорально перед операцией в течение 3-х дней (суммарная доза 12 г) (основная группа); 40 больных получали стандартную антибиотикопрофилактику (контрольная группа). В образцах удаленной опухоли и ткани линии резекции определяли количественный состав микробиоты.

Результаты. У больных основной группы общая микробная обсемененность опухоли была в 9,2 раза ниже контрольной; частота выделения *E.coli* и *Clostridiaceae* была также статистически значимо ниже ($p = 0,004$ и $0,03$ соответственно). В опухолях больных основной группы из двенадцати исследованных представителей микроорганизмов количество шести было статистически значимо ниже контроля, а три из обнаруженных в контрольной группе не выявлялись. Поскольку они относились к потенциально патогенным (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, грибы рода *Candida*), микробный состав опухоли больных основной группы можно считать более благоприятным, чем контрольной. Подобные различия отмечены и в неопухоловой ткани кишки, в которой содержание *Enterobacter spp*, *Streptococci*, *Clostridiaceae*, *Peptostreptococci* было статистически значимо ниже, чем в контроле.

Заключение. Итак, пероральное применение антительного препарата лактоглобулина вызывает положительные изменения микробиоты опухоли и неопухоловой ткани кишки. Учитывая возможное влияние состава микробиоты на ответ больного на дальнейшую химио- и иммунотерапию, считаем целесообразным использование препарата для подготовки к адьювантному лечению.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, микробиота опухоли и интактной ткани кишечника, лактоглобулин

Для цитирования: Симоненко Н. И., Златник Е. Ю., Панова Н. И., Шульгина О. Г., Максимов А. Ю. Микробиоценоз ткани аденокарциномы ободочной кишки в зависимости от варианта предоперационной подготовки больных. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(4): 23-31. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-3>, <https://elibrary.ru/etosyk>

Для корреспонденции: Златник Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: elena-zlatnik@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>

SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457

ResearcherID: AAI-1311-2020

Scopus Author ID: 6603160432

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» (выписка из протокола заседания № 2 от 22.01.2021 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Благодарности: авторы выражают благодарность директору ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора д.м.н. Т. И. Твердохлебовой за предоставление лактоглобулина.

Статья поступила в редакцию 15.03.2023; одобрена после рецензирования 08.10.2023; принята к публикации 09.12.2023.

© Симоненко Н. И., Златник Е. Ю., Панова Н. И., Шульгина О. Г., Максимов А. Ю., 2023

MICROBIOCENOSIS OF ADENOCARCINOMA TISSUE IN COLON CANCER PATIENTS WITH DIFFERENT PREOPERATIVE PREPARATION

N. I. Simonenko², E. Yu. Zlatnik^{1✉}, N. I. Panova¹, O. G. Shulgina¹, A. Yu. Maksimov¹

1. National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Oncological Dispensary, Shakhty, Russian Federation

✉ elena-zlatnik@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To assess the effect of inclusion of lactoglobulin in complex preoperative preparation of colon cancer patients on their tumor and resection line tissue microbiota.

Materials and methods. 40 patients with colon cancer stages II–III, in whom the operation was the first stage of treatment, during standard preoperative preparation, were injected with a preparation of antibodies against opportunistic intestinal microorganisms obtained from colostrum of immunized cows, 2 g twice a day orally before surgery for 3 days (total dose of 12 g) (main group); 40 patients received standard antibiotic prophylaxis (control group). The quantitative composition of the microbiota was determined in the samples of the removed tumor and tissue of the resection line.

Results. The total microbial contamination of the tumor was 9.2 times lower in the main group relative to the control group; the frequency of *E. coli* and *Clostridia* excretion was also statistically significantly lower ($p = 0.004$ and 0.03 , respectively). In the tumors of patients of the main group out of twelve studied representatives of microorganisms, the number of six was statistically significantly lower than in control group, and three of those found in the control group were not detected. Since they were potentially pathogenic (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, fungi of the *Candida* spp.), the microbial composition of the tumor of patients in the main group can be considered more favorable than the control group. Similar differences were noted in non-tumor intestinal tissue, in which the content of *Enterobacter* spp, *Streptococcus*, *Clostridia*, *Peptostreptococci* was statistically significantly lower than in the control group.

Conclusion. Thus oral administration of colostrum antibodies caused positive changes in tumor and colon tissue microbiota. We suggest the application of lactoglobulin to be useful for surgical treatment of such patients taking into account the possible impact of microbiota in patients' response to chemo- and immunotherapy.

Keywords: colon cancer, tissue microbiota, tumor and intact colon tissue, lactoglobulin

For citation: Simonenko N. I., Zlatnik E. Yu., Panova N. I., Shulgina O. G., Maksimov A. Yu. Microbiocenosis of adenocarcinoma tissue in colon cancer patients with different preoperative preparation. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(4): 23-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-3>, <https://elibrary.ru/etosyk>

For correspondence: Elena Yu. Zlatnik – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher at the laboratory of tumor immunophenotyping, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: elena-zlatnik@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>

SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457

ResearcherID: AAI-1311-2020

Scopus Author ID: 6603160432

Compliance with ethical standards: the research was carried out according to the ethical principles, set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee at the National Medical Research Center for Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 2 dated 01/22/2021. Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Acknowledgments: the authors express their gratitude to the T. I. Tverdokhlebova, Dr. Sci. (Med.), CEO of the Rostov Scientific Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rospotrebnadzor, for providing lactoglobulin.

The article was submitted 15.03.2023; approved after reviewing 08.10.2023; accepted for publication 09.12.2023.

В последние годы внимание исследователей во всем мире привлекает к себе определение роли микробиоты при онкологической патологии. Все больше научных аргументов накапливается о том, что дисбаланс кишечной микробиоты способствует канцерогенезу и опухолевому росту; прежде всего это относится к колоректальному раку [1–3]. Показано влияние состава микробиоты на чувствительность колоректального рака к действию противоопухолевых иммунопрепаратов нового поколения – ингибиторов контрольных точек [4], а также цитостатиков [5; 6].

В связи с этим коррекция микробиоты у онкологических больных все чаще входит в актуальную повестку дня [7]. При развитии опухоли в толстой кишке выявляется избыточный рост условно-патогенных бактерий, накапливающиеся метаболиты которых могут стать причиной угнетения нормальной микрофлоры, что сопровождается изменением трофической, защитной, метаболической и иммунологической функций автохтонных микроорганизмов толстого кишечника [8]. В результате происходит усиление биохимической активности микрофлоры, изменение pH, что создает благоприятную среду для размножения условно-патогенных видов бактерий, усиления гнилостных процессов и воспаления в толстой кишке, т. е., возникает порочный круг. Формирование дисбиоза ведет к снижению иммунной реактивности организма и способствует прогрессированию опухолевого процесса [9; 10]. Несмотря на то, что опубликовано много работ, описывающих состав микробиоты толстой кишки при различной патологии, в т. ч., онкологической, публикаций по изучению микробиоты самой опухоли существенно меньше [11; 12].

Современные стандартные лечебные технологии подготовки больных раком толстой кишки не имеют цели устранить микробиологические нарушения. Напротив, ввиду назначения профилактического курса антибиотикотерапии, они могут способствовать усугублению дисбиоза. Между тем, присутствие в толстой кишке больных повышенного количества условно-патогенных микроорганизмов является неблагоприятным фоном послеоперационного течения заболевания. Этот недостаток можно нивелировать путем назначения пробиотиков в предоперационный период [13].

Лактоглобулин, не являясь в строгом смысле пробиотиком, предназначен для коррекции микробиоты. Такое действие он оказывает благодаря на-

личию в его составе молозивных антител к условно-патогенным микроорганизмам (*Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella thyphimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella dublin*), а также лактоферрина, бифидогенных факторов, вследствие чего он способствует угнетению условно-патогенных и стимулирует симбионтных микроорганизмов [14].

Цель исследования: оценка влияния включения препарата лактоглобулина в комплекс предоперационной подготовки больных раком ободочной кишки на состав микробиоты опухоли и ткани слизистой, взятой по линии резекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования явились образцы опухоли и ткани, взятой по линии резекции, при проведении операции по поводу рака ободочной кишки, у 80 больных, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Возраст больных составлял от 40 до 80 лет, средний возраст соответствовал $65,6 \pm 4,5$ лет, среди них было 32 мужчины и 48 женщин (40 и 60 % соответственно). У всех был диагностирован рак ободочной кишки II–III стадии, операция была первым этапом лечения. Во всех случаях по гистологическому строению опухоль представляла собой аденокарциному. 40 больных были включены в основную, и 40 – в контрольную группу; группы были сопоставимы по полу, возрасту, стадии заболевания. Контрольной группе больных проводили стандартную предоперационную подготовку, включая антибиотико-профилактику послеоперационных осложнений (цефтриаксон 1 г 2 раза в день, метрогил 500 мг 2 раза в день); основная группа больных, кроме того, получала 12 г лактоглобулина перед операцией в течение 3-х дней (по 2 г 2 раза в день перорально). Всем 80 больным в послеоперационном периоде проводилась стандартная антибиотикотерапия. В дальнейшем все больные получали адъювантную химиотерапию по схеме FOLFOX. Во время операции у больных для микробиологического исследования иссекали фрагмент из ткани опухоли и слизистую из интактной кишки, взятой по линии резекции, изучали микробиоценоз в тканях и проводили его сравнительный анализ между двумя группами больных.

Для оценки состава микробиоты применяли микробиологические методы количественного анализа на дисбактериоз (ОСТ 91500.11.0004-2003). Навеску ткани отмывали от просветной микрофлоры, отсекали и для дальнейшего исследования использовали ее внутренние части. Пробоподготовку проводили на аппарате Medimachine. Из полученной взвеси биологического материала готовили серийные разведения, которые засеивали по 0,1 мл на чашки Петри с дифференциально-диагностическими средами. Для посева использовали хромогенный Уриселект агар (Bio-Rad, Франция), кровяной агар (основа колумбийского агара/Columbia blood agar base) с добавлением 5 % дефибринированной лошадиной крови, желточно-солевой агар (солевой агар с маннитом/Mannitol Salt Agar), с добавлением эмульсии яичного желтка/Egg Yolk Emulsion), среду Сабуро (Агар Сабуро с глюкозой и хлорамфениколом/Sabouraud Chloramphenicol), а также среду для выделения лактобактерий лактобакагар, агар Вильсона-Блера для клостридий; все среды, кроме хромогенного Уриселектагара, были производства HiMedia Laboratories Pvt. Limited (Индия). Инкубацию в термостате при 37 °С проводили для аэробной микрофлоры в течение 24–48 час, для анаэробной в условиях анаэростана в течение 6–7 дней, кроме клостридий, которые выращивали в течение 24 часов. Далее проводили подсчет выросших колоний, при необходимости отсеивали для выделения чистой культуры и последующей идентификации микроорганизмов, которую проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе Vitek 2 (BioMerieux, Франция).

Микроорганизмы, относящиеся к условно-патогенным, идентифицировали до рода: *E.coli*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus*. Результаты выражали в lg/г ткани, а общую

микробную обсемененность выражали в колониеобразующих единицах (КОЕ/г ткани).

Для статистической обработки результатов использовали программы Statistica 12.0 (Stat Soft, США) и MedCalc 19.3.0 (MedCalc Software bv, США). Оценку распределения величин и нормальность распределения анализировали по критерию Шапиро-Уилка (модуль частотного анализа Statistica 12.0). При расчете вариационной статистики использовали модуль описательной статистики Statistica 12.0 с расчетом средней величины (M), ее ошибки (m), медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q_{25} ; Q_{75}]. При наличии нормального распределения показателей для оценки статистической значимости различий использовали критерий Стьюдента-Фишера, при отсутствии нормального распределения – критерий Манна-Уитни. При сравнении средних величин независимых выборок критерием значимости различий было значение $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

После проведения предоперационной подготовки с включением и без включения в нее лактоглобулина в исследованных тканях больных основной и контрольной групп наблюдались ряд количественных и качественных различий. В ткани опухоли больных обеих групп были обнаружены представители микрофлоры желудочно-кишечного тракта, однако, степень микробной обсемененности различалась. Так, в ткани опухоли у больных основной группы она варьировала от 10^3 до 10^5 ($M \pm m 1,2 \pm 0,3 \times 10^4/\text{г}$), а в контрольной группе – в пределах 10^4 до 10^7 ($M \pm m 1,1 \pm 0,2 \times 10^5/\text{г}$), то есть была в 9,2 раза выше (рис. 1).

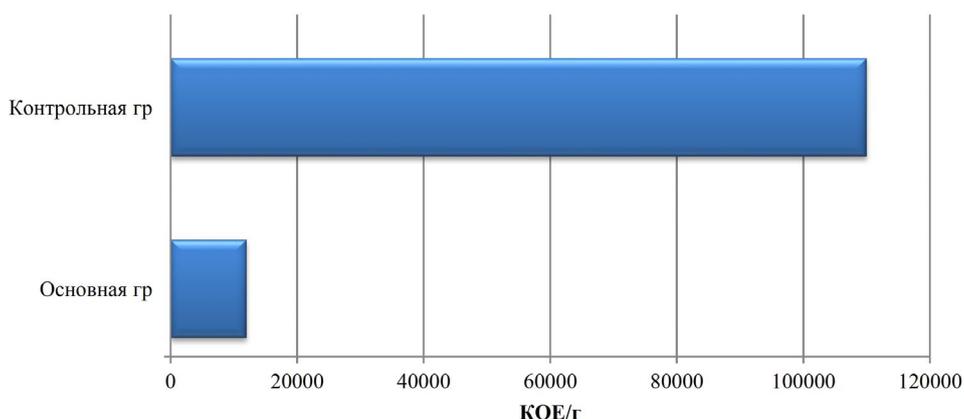


Рис. 1. Микробная обсемененность ткани опухоли (КОЕ/г) толстой кишки в основной и контрольной группах.

Обсемененность слизистой интактной кишки не превышала 10^3 и в основном колебалась в пределах 10^1-10^2 .

Частота выделения отдельных микроорганизмов в образцах исследованных тканей отражена в таблице 1, где представлена сравнительная характеристика опухолей больных обеих групп, а также опухолей и интактной кишки в каждой из них.

В ткани опухоли больных обеих групп чаще всего встречались из аэробов *E.coli*, а из анаэробов *Bacteroides spp* и *Clostridiae*. Статистически значимые отличия между группами отмечены только по содержанию в опухоли *E.coli* и *Clostridiae*, которые в ткани опухоли больных основной группы были представлены реже. Частота выявления остальных исследованных представителей микробиоты была также ниже в основной группе, хотя эти различия и не были статистически значимы. Из 12 идентифицированных микроорганизмов в опухоли больных основной группы обнаружено 9, в ткани интактной кишки – 6.

В слизистой толстой кишки, взятой по линии резекции, у больных основной группы почти в поло-

вине наблюдений выявляли бактерииды (47,5 %), в 10 % – *E.coli*, в незначительном проценте наблюдений – *Clostridiae*, *Peptostreptococci*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp*. В основной группе в ткани опухоли по сравнению с интактной кишкой статистически значимо чаще выявлялись *Bacteroides spp.*, тогда как в опухолях больных контрольной группы, кроме бактериидов, статистически значимо чаще обнаруживались *E.coli* и *Clostridiae*.

В контрольной группе в ткани опухоли спектр микроорганизмов был шире, чем в интактной кишке: в ткани опухоли идентифицировали 12 возбудителей, а в интактной кишке – 9 (табл. 1). Частота выявления микроорганизмов в ткани опухоли была статистически значимо выше по сравнению с интактной кишкой в отношении *E.coli*, *Bacteroides spp.*, *Clostridiae*. Обращает на себя внимания факт наличия *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и грибов рода *Candida* в ткани опухоли и отсутствие их слизистой интактной кишки, что не позволило оценить достоверность различий. В интактной кишке чаще других встречались *Bacteroides spp.* (37,5 %),

Таблица 1. Частота выявления микроорганизмов из тканей опухоли и слизистой интактной кишки у больных основной и контрольной групп

Показатель	Образцы тканей									
	Основная группа				p	Контрольная группа				p
	Ткань опухоли		Интактная кишка			Ткань опухоли		Интактная кишка		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
<i>E.coli</i>	6	15	4	10	> 0,05	19	47,5	7	17,5	0,04*
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	10	2	5	> 0,05	8	20	3	7,5	> 0,05
<i>Proteus spp.</i>	3	7,5	2	5	> 0,05	6	15	3	7,5	> 0,05
<i>Enterobacter spp.</i>	2	5	0	0	-	5	12,5	2	5,0	> 0,05
<i>Streptococci</i>	2	5	0	0	-	5	12,5	2	5,0	> 0,05
<i>Bacteroides spp</i>	33	82,5	19	47,5	0,002*	36	90	15	37,5	0,03*
<i>Clostridiae</i>	8	20	3	7,5	> 0,05	18	45	8	20,0	0,04*
<i>Peptostreptococci</i>	3	7,5	2	5	> 0,05	7	17,5	2	5,0	> 0,05
<i>Peptococci</i>	1	2,5	0	0	-	2	5	1	2,5	> 0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	0	-	3	7,5	0	0	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0	0	-	3	7,5	0	0	-
Грибы рода <i>Candida</i>	0	0	0	0	-	1	2,5	0	0	-

Примечание: * – статистически значимые различия между показателями ткани опухоли и линии резекции в каждой из сравниваемых групп ($p \leq 0,05$); “-” – p невозможно определить из-за фактического отсутствия представителей микробиоты в образцах ткани.

Clostridia (20 %), E.coli (17,5 %) и в единичных наблюдениях – кокковая микрофлора (Peptococci – 2,5 %, Peptostreptococci – 5 %, Streptococci – 5 %) (табл. 1).

Количественные показатели содержания различных микроорганизмов в исследуемых образцах тканей больных основной и контрольной групп отражены в таблице 2.

Как видно из табл. 2, в ткани опухоли количественное содержание почти всех исследованных микроорганизмов у больных основной группы было статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе (рис. 3). Сходная обсемененность ткани опухоли в основной и в контрольной группах была отмечена только для бактериоидов.

Таблица 2. Содержание микроорганизмов в ткани опухоли и слизистой интактной кишки у больных основной и контрольной групп (lgКОЕ/г, $M \pm m$)

Показатель	Образцы тканей					
	Основная группа		Контрольная группа		p 1–3	p 2–4
	Ткань опухоли	Интактная кишка	Ткань опухоли	Интактная кишка		
1	2	3	4			
E.coli	3,5 ± 0,3*	2,3 ± 0,2	6,3 ± 0,7	2,4 ± 0,02	0,015	> 0,05
	$p = 0,027$		$p < 0,001$			
Klebsiella pneumoniae	1,7 ± 0,2*	0,7 ± 0,08	4,6 ± 0,5	0,5 ± 0,02	0,002	> 0,05
	$p = 0,023$		$p < 0,001$		> 0,05	> 0,05
Proteus spp.	3,1 ± 0,4	2,2 ± 0,3	4,5 ± 0,8	2,0 ± 0,07	> 0,05	> 0,05
	$p = 0,046$		$p = 0,004$			
Enterobacter spp.	1,3 ± 0,1*	0,9 ± 0,05**	2,7 ± 0,4	1,3 ± 0,02	0,03	0,04
	$p = 0,048$		$p = 0,005$			
Streptococci	0,6 ± 0,1*	0,3 ± 0,09**	2,6 ± 0,3	0,7 ± 0,03	0,008	0,035
	$p = 0,067$		$p < 0,001$			
Bacteroides spp.	4,2 ± 0,7	2,5 ± 0,1	5,2 ± 0,4	2,4 ± 0,2	> 0,05	> 0,05
	$p = 0,02$		$p < 0,001$			
Clostridia	2,9 ± 0,3*	1,5 ± 0,06**	5,5 ± 0,5	2,0 ± 0,1	0,04	0,045
	$p = 0,01$		$p < 0,001$			
Peptostreptococci	0,3 ± 0,07*	0,2 ± 0,03**	1,7 ± 0,3	0,5 ± 0,08	0,009	0,04
	$p = 0,26$		$p < 0,01$			
Peptococci	1,0	0,1 ± 0,02	1,5 ± 0,2	1,0	-	-
	$p = 0,57$					
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0,4 ± 0,03	0,1 ± 0,03	-	-
			$p < 0,01$			
Staphylococcus aureus	0	0	1,1 ± 0,02	0,2 ± 0,001	-	-
			$p < 0,001$			
Грибы рода Candida	0	0	2,5 ± 0,2	0,5 ± 0,01	-	-
			$p < 0,001$			

Примечание: * – статистически значимые различия между показателями ткани опухоли; ** – статистически значимые различия между показателями ткани интактной кишки ($p \leq 0,05$); “-” – p невозможно определить из-за фактического отсутствия представителей микробиоты в образцах основной группы больных.

Следует отметить, что после предоперационного применения лактоглобулина из ткани опухоли больных не удалось выделить таких представителей условно-патогенной микрофлоры, как *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, грибов рода *Candida*, а количество других видов, в частности кокковой микрофлоры, оказалось существенно ниже по сравнению с показателями контрольной группы (*Peptococci* – в 1,5 раза, *Peptostreptococci* – на 82 %, *Streptococci* – на 77 %) (табл. 1, 2, рис. 2).

У больных контрольной группы обсеменённость микрофлорой ткани опухоли была достоверно выше по сравнению со слизистой интактной кишки для всех возбудителей. Основные различия сформировались для *Klebsiella pneumoniae* (в 9,2 раза выше по сравнению с интактной кишкой), *Pseudomonas aeruginosa* (в 4 раза), грибов рода *Candida* (в 5 раз) (табл. 2).

На рис. 2 представлено превышение титра микроорганизмов (в %) в ткани опухоли по сравнению с интактной кишкой по линии резекции у больных основной и контрольной группы. У больных контрольной группы эти различия были значительно выше по сравнению с основной группой; в основном, они были характерны для *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococci*, *Peptococci* (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, предоперационное введение препарата лактоглобулина против условно-патогенных микроорганизмов способствует формированию более благоприятного микробного пейзажа опухоли и ткани, взятой по линии резекции, у больных раком ободочной кишки, что проявляется в уменьшении общей микробной обсемененности исследованных образцов тканей, а также в снижении частоты выявления и количества ряда условно-патогенных микроорганизмов. Нами обнаружено высокое количество ряда исследованных представителей микробиоты в опухолевой ткани больных, что соответствует данным литературы об их потенциально проонкогенном действии, которое описано у *Klebsiella pneumoniae* [15], стрептококков [16], пептострептококков [17], клостридий [18; 19]. Поскольку среди механизмов ростостимулирующего действия этих микроорганизмов уделяется внимание продукции токсинов, поддержанию локального воспаления, дисбалансу иммунного микроокружения, представляется важной коррекция микробиоты с помощью иммунного препарата, что особенно относится к ткани линии резекции, так как она остается в организме больного после операции, и состав ее микробиоты может вносить вклад не только в послеоперационную регенерацию тканей, но и отразиться на дальнейшем течении заболевания.

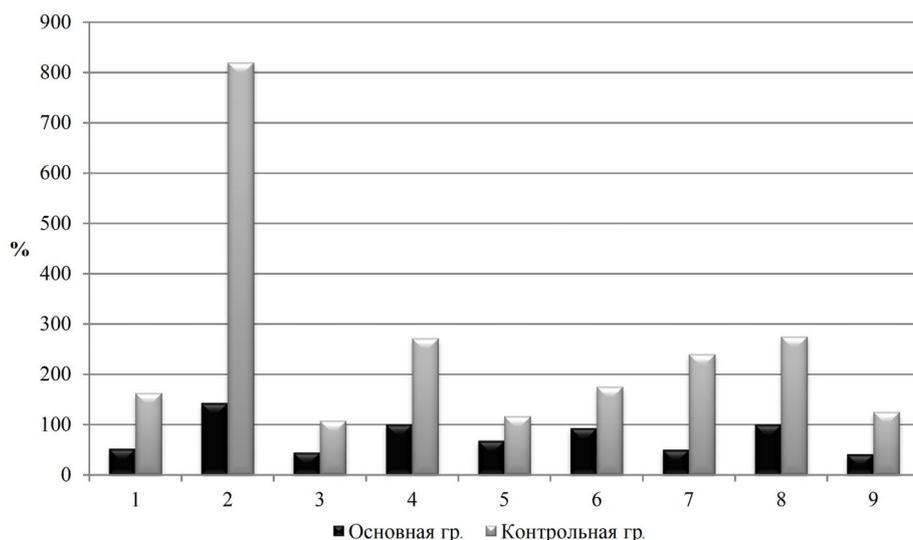


Рис. 2. Сравнительная характеристика содержания микроорганизмов в ткани опухоли у больных основной и контрольной группы (% в ткани опухоли по сравнению с тканью интактной кишки).
Примечание: 1 – *E.coli*, 2 – *Klebsiella pneumoniae*, 3 – *Enterobacter* spp., 4 – *Streptococci*, 5 – *Bacteroides* spp., 6 – *Clostridia*, 7 – *Peptostreptococci*, 8 – *Peptococci*, 9 – *Proteus* spp.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Abreu MT, Peek RM. Gastrointestinal malignancy and the microbiome. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1534–1546.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.001>
2. Багиров Н. С., Петухов И. Н., Дмитриев Н. В., Григорьевская З. В. Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы. *Злокачественные опухоли*. 2018;3s1:56–69. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-56-69>
3. Meng C, Bai C, Brown TD, Hood LE, Tian Q. Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2018 Feb;16(1):33–49. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2017.06.002>
4. Xu X, Ying J. Gut Microbiota and Immunotherapy. *Front. Microbiol*. 2022 July 1;13:945887. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.945887>
5. Lehouritis P, Cummins J, Stanton M, Murphy CT, McCarthy FO, Reid G, et al. Local bacteria affect the efficacy of chemotherapeutic drugs. *Sci Rep*. 2015 Sep 29;5:14554. <https://doi.org/10.1038/srep14554>
6. Leslie M. Microbiome. Microbes aid cancer drugs. *Science*. 2015 Nov 6;350(6261):614-615. <https://doi.org/10.1126/science.350.6261.614>
7. Ambalam P, Raman M, Purama RK, Doble M. Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Feb;30(1):119–131. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.009>
8. Zhao H, Wang D, Zhang Z, Xian J, Bai X. Effect of Gut Microbiota-Derived Metabolites on Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: Enemy or Friend? *Molecules*. 2022 Jul 27;27(15):4799. <https://doi.org/10.3390/molecules27154799>
9. Харченко Е. П., Соловьев И. А. Микробиота, иммунная система и колоректальный рак. *Онкологическая колопроктология*. 2017;7:11–19. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2017-7-4-11-19>
10. Bartolini I, Risaliti M, Ringressi MN, Melli F, Nannini G, Amedei A, et al. Role of gut microbiota-immunity axis in patients undergoing surgery for colorectal cancer: Focus on short and long-term outcomes. *World J Gastroenterol*. 2020 May 28;26(20):2498–2513. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i20.2498>
11. Mima K, Nishihara R, Qian ZR, Cao Y, Sukawa Y, Nowak JA, et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut*. 2016 Dec;65(12):1973–1980. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310101>
12. Repass J, Maherali N, Owen K, Reproducibility Project: Cancer Biology, Reproducibility Project Cancer Biology. Registered report: *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Elife*. 2016 Feb 11;5:e10012. <https://doi.org/10.7554/eLife.10012>
13. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *J Food Sci Technol*. 2015 Dec;52(12):7577–7587. <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1921-1>
14. Алешукина А. В., Вачаев Б. Ф., Юрьева И. Л., Яцкий А. Н. Иммуномодулирующее действие низкомолекулярных пептидов коровьего молозива. *Аллергология и иммунология*. 2009;2(10):301.
15. Chiang MK, Hsiao PY, Liu YY, Tang HL, Chiou CS, Lu MC, et al. Two ST11 *Klebsiella pneumoniae* strains exacerbate colorectal tumorigenesis in a colitis-associated mouse model. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1980348. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1980348>
16. Pe'richon B, Lichtl-Häfele J, Bergsten E, Delage V, Trieu-Cuot P, Sansonetti P, et al. Detection of *Streptococcus gallolyticus* and Four Other CRC-Associated Bacteria in Patient Stools Reveals a Potential “Driver” Role for Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:794391. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.794391>
17. Long X, Wong CC, Tong L, Chu ESH, Ho Szeto C, Go MYY, et al. *Peptostreptococcus anaerobius* promotes colorectal carcinogenesis and modulates tumour immunity. *Nat Microbiol*. 2019 Dec;4(12):2319–2330. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0541-3>
18. Chew SS, Lubowski DZ. *Clostridium septicum* and malignancy. *ANZ J Surg*. 2001 Nov;71(11):647–649. <https://doi.org/10.1046/j.1445-1433.2001.02231.x>
19. Hammond SP, Buckley MW, Petruzzello G, Koo S, Marty FM, Baden LR. Clinical characteristics and outcomes of clostridial bacteraemia in cancer patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014 Aug 1;20(8):752–757. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12462>

Информация об авторах:

Симоненко Николай Иванович – врач-онколог онкологического отделения г. Каменск-Шахтинский, ГБУ РО «Онкодиспансер», г. Шахты, Российская Федерация.

Златник Елена Юрьевна ✉ – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457, ResearcherID: AAI-1311-2020, Scopus Author ID: 6603160432

Панова Наталья Ивановна – врач-бактериолог лаборатории клинической микробиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8954-1046>, SPIN: 9180-2033, AuthorID: 735806

Шульгина Оксана Геннадьевна – младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6828-145X>, SPIN: 9668-3042, AuthorID: 886334

Максимов Алексей Юрьевич – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по перспективным научным разработкам, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>, SPIN: 7322-5589, AuthorID: 710705, Scopus Author ID: 56579049500

Участие авторов:

Симоненко Н. И. – проведение лечения больных, взятие образцов тканей;
Златник Е. Ю. – анализ результатов, написание статьи;
Панова Н. И. – выполнение микробиологических исследований;
Шульгина О. Г. – статистическая обработка данных, форматирование текста;
Максимов А. Ю. – разработка концепции.

ЗНАЧЕНИЕ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е. Н. Колесников, Д. Я. Иозефи, О. И. Кит, А. Ю. Максимов✉

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ rnioi@list.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Совершенствование результатов прогнозирования развития панкреатической фистулы при оперативном лечении рака поджелудочной железы путем внедрения новых диагностических алгоритмов магнитно-резонансной томографии (МРТ)-оценки предполагаемой ее культуры.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов МРТ-исследований 1136 пациентов из базы данных медицинской информации ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России за 2009–2020 гг. Разработана и применена оригинальная методика сканирования – транс- и кросспанкреатическая визуализация и методика МР-спектроскопии у пациентов раком поджелудочной железы. Выполнено ретроспективное сравнение предоперационных исследований: стандартный протокол МРТ без анатомического ориентирования серий; протокол МРТ с применением разработанной технологии.

Результаты. Генерализованный рак поджелудочной железы был у 717 пациентов. Поражение лимфатических узлов – у 302 больных среди 419 радикально оперированных. Все случаи были подтверждены морфологически. В группе 419 пациентов, перенесших резекцию ПЖ, на основании анализа морфологических и клинических данных, а также данных предоперационного МРТ мы разработали оригинальную предоперационную шкалу оценки риска развития панкреатического свища, которую сравнили по точности с интраоперационными шкалами: шкалой риска развития панкреатической фистулы (FRS) и модифицированной FRS. Из широкого спектра метаболитов выбраны лактат и липидный комплекс. Для доказательства точности исследования мы использовали протоколы операций и результаты гистологических исследований операционного материала. Общая точность методики в возможности предсказать развитие свища – 97,5 %. Для повышения точности разработанной шкалы использовались новые визуальные предикторы (симптом «домино» и «белое на белом»), основанные на данных МРТ.

Заключение. Разработанный метод использования модифицированной шкалы риска развития панкреатической фистулы позволяет уже на дооперационном этапе предсказать развитие ранних послеоперационных осложнений. При сравнении рассчитанных рисков развития панкреатической фистулы по разработанной шкале с результатами их оценки по известным шкалам (FRS и модифицированной FRS) статистический анализ показал достоверное отличие в лучшую сторону при сравнении с FRS ($p = 0,0477$), и тенденцию – при сравнении с модифицированной FRS ($p = 0,0544$).

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, МРТ-исследование, МРТ-оценка, опухолевая ткань, предполагаемая культура поджелудочной железы

Для цитирования: Колесников Е. Н., Иозефи Д. Я., Кит О. И., Максимов А. Ю. Значение магнитно-резонансной томографии в диагностике и прогнозе течения раннего послеоперационного периода при хирургическом лечении рака поджелудочной железы. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(4): 32-43. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-4>, <https://elibrary.ru/hetxqy>

Для корреспонденции: Максимов Алексей Юрьевич – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по ПНР, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: rnioi@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9471-3903>
SPIN: 7322-5589, AuthorID: 710705
Scopus Author ID: 56579049500

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 10 от 11.03.2019 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование за счет госзадания: регистрационный № 122032300207-0.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 07.08.2023; одобрена после рецензирования 06.10.2023; принята к публикации 09.12.2023.

MAGNETIC RESONANCE IMAGING RELEVANCE IN DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF EARLY POSTOPERATIVE PERIOD FOLLOWING PANCREATIC CANCER SURGICAL TREATMENT

E. N. Kolesnikov, D. Ya. Iozefi, O. I. Kit, A. Yu. Maksimov✉

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ rnioi@list.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Improvement of the prognostic outcomes for the pancreatic fistula development in surgical treatment for pancreatic cancer by implementation of new diagnostic algorithms for magnetic resonance imaging (MRI) assessment of supposed pancreatic stump.

Materials and methods. We performed a retrospective analysis of MRI results of 1136 patients from the medical data base of National Medical Research Centre for Oncology for 2009–2020. An original scanning technique, trans- and cross-pancreatic imaging and MR spectroscopy of the pancreas in patients with pancreatic cancer, was developed and applied. Preoperative examinations were compared retrospectively: a standard MRI protocol without anatomical orientation of the series; MRI protocol using the developed technology.

Results. 717 patients were diagnosed with advanced pancreatic cancer. Lymph nodes were affected in 302 patients among 419 patients with radical surgeries. All cases were confirmed morphologically. In the group of 419 patients with pancreatic resections, based on the analysis of morphological and clinical data and preoperative MRI data, we developed an original preoperative scale for assessing the risk of pancreatic fistula development and compared its accuracy with other intraoperative scales, FRS and modified FRS. Lactate and lipid complex were selected from a wide range of metabolites. The surgical protocols and results of histological examination of the surgical material were used to prove the accuracy of the study. The overall accuracy of the technique in predicting fistula development was 97.5 %. New visual predictors ("domino" and "white on white" symptoms) based on MRI data were used to improve the scale accuracy.

Conclusion. The developed method of using a modified scale for risk assessment of pancreatic fistula development allows predicting the onset of early postoperative complications already at the preoperative stage. When comparing the calculated risks of pancreatic fistula according to the developed scale with the results by the known scales (FRS and modified FRS), statistical analysis showed a significant difference for the better when compared with FRS ($p = 0.0477$), and a tendency when compared with modified FRS ($p = 0.0544$).

Keywords: pancreatic cancer, MRI, MRI assessment, tumor tissue, supposed pancreatic stump

For citation: Kolesnikov E. N., Iozefi D. Ya., Kit O. I., Maksimov A. Yu. Magnetic resonance imaging relevance in diagnosis and prognosis of early postoperative period following pancreatic cancer surgical treatment. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(4): 32-43. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-4>, <https://elibrary.ru/hetxqy>

For correspondence: Aleksey Yu. Maksimov – Dr. Sci. (Med.), professor, deputy CEO for advanced scientific research, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: rnioi@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9471-3903>

SPIN: 7322-5589, AuthorID: 710705

Scopus Author ID: 56579049500

Compliance with ethical standards: The research was carried out according to the ethical principles, set forth by World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee at the National Medical Research Center for Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 118 dated 03/11/2019). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this study was funded by a state assignment, registry number 122032300207-0.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 07.08.2023; approved after reviewing 06.10.2023; accepted for publication 09.12.2023.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость злокачественными новообразованиями в России растёт на протяжении десятилетий, за 2021 г. онкологические заболевания диагностированы более чем у 580 415 тысяч жителей. «Грубый» показатель заболеваемости раком поджелудочной железы (ПЖ) в России в 2021 г. оказался на уровне 13,1 на 100 000 населения, прирост этого показателя с 2011 г. составил 31,08 % при этом смертность на 100 000 населения составила 13,7, с приростом этого показателя на 26,01 % за 10 лет [1].

Диагностика рака поджелудочной железы играет все более существенную роль, позволяя быстро реагировать на степень распространения опухоли и выбирать разумную терапевтическую стратегию для пациентов. Различные способы визуализации, такие, как компьютерная томография – КТ [2; 3], магнитно-резонансная томография – МРТ [4], эндоскопическое ультразвуковое исследование [5] и позитронно-эмиссионная компьютерная томография – ПЭТ [6] становятся все более важными и широко используются для диагностики рака поджелудочной железы.

МРТ потенциально может быть достаточным методом для оценки фиброза поджелудочной железы, что подтверждается гистологическими исследованиями [4; 7] и крайне важно при планировании оперативного лечения. Таким образом, включение результатов МРТ в комплекс методик, определяющих риски течения послеоперационного периода у пациентов после радикальных резекций поджелудочной железы, является актуальной задачей.

Хирургический метод остается ведущим в лечении при резектабельных опухолях ПЖ [8]. Нами были проанализированы литературные источники, касающиеся расчета риска развития послеоперационных осложнений, особенно панкреатических свищей (ПС) после резекций ПЖ [9–14]. Так, например, Д. С. Горин (2022) [15] остановился на следующих основных факторах риска: характер опухолевого поражения, КТ-признаки «мягкой» ПЖ (коэффициент накопления больше 1); интраоперационная визуальная и пальпаторная оценка; доля функционирующих ацинарных структур при срочном гистологическом исследовании среза ПЖ и особенности ее ангиоархитектоники.

Известные на сегодняшний день шкалы позволяют прогнозировать риск развития панкреатического свища только в раннем послеоперационном периоде.

В то же время, если о риске развития свища можно было бы судить на дооперационном этапе, пациент в таком случае получал бы достаточную индивидуализированную предоперационную подготовку.

Цель исследования: совершенствование результатов прогнозирования развития панкреатической фистулы при оперативном лечении рака поджелудочной железы путем внедрения новых диагностических алгоритмов МРТ-оценки предполагаемой ее культи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов МРТ-исследований 1136 пациентов из базы данных медицинской информации ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в период с 01.01.2009 по 31.12.2020 гг. МРТ выполнялось как на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (78,6 %, 893 случая), так и на базе других лечебных учреждений. При выполнении больному и биопсии, и операции, он учитывался как один случай.

Панкреатическим свищом мы считали поступление по дренажу отделяемого с 3-х суток после операции, амилаза в котором была повышена в 3 раза относительно амилазы крови. В исследуемой группе 419 больных, которым были выполнены радикальные операции по поводу рака ПЖ панкреатические свищи развились у 102 больных (24,3 % случаев).

С учетом сложной анатомической структуры поджелудочной железы и пространственного расположения органа нами была разработана оригинальная методика сканирования, называемая транс- и кросспанкреатическая визуализация.

Мы проводили магнитно-резонансное исследование органов брюшной полости в T2-последовательностях для позиционирования поджелудочной железы и определения направления хода панкреатического и общего желчного протоков. Особенность протокола заключалась в том, что мы применяли методику, включающую транс- и кросспанкреатическую T2-взвешенную последовательность, срезы которой закладывали через поджелудочную железу параллельно и перпендикулярно расположению Вирсунгова протока (рис. 1).

Для получения оптимального изображения поджелудочной железы и Вирсунгова протока использовали косое T2-взвешенное изображение с TE в диапазоне 80–90, TR 9400–9500, разрешение матрицы не ниже 320 × 192, при этом толщина

срезы должна составлять 3–4 мм, а расстояние между срезами устанавливали 0 мм. Использовали функцию запуска сбора данных на совпадающих фазах дыхания либо задержку дыхания на выдохе, количество срезов было достаточным для визуализации основного массива паренхимы поджелудочной железы. Получали T2-взвешенное изображение ПЖ с главным панкреатическим (Вирсунговым) протоком. Затем аналогичным образом диагонально закладывали изовоксельную диффузионную последовательность (DWI) с $b = 0 \text{ с/мм}^2$ и $b = 1000 \text{ с/мм}^2$ параллельно Вирсунгову протоку. Далее математической суммацией полихромных диффузионно-взвешенных изображений с монохромными T2 – изображениями на рабочей станции томографа получали суммационное (FUSION) изображение ПЖ, используя изображения DWI-последовательности и транспанкреатическую T2 последовательность.

Определялась локализация опухоли ПЖ, часто нарушающей проходимость Вирсунгова протока с его супрастенотическим расширением каудальнее опухоли, расширение мелких протоков, состояние предполагаемой культы ПЖ.

В понятие «предполагаемая культя поджелудочной железы» мы вкладываем следующее. После определения положения опухоли в поджелудочной железе мы ориентировались на мезентерико-портальный ствол. При расположении опухоли проксимально вправо от него в качестве предполагаемой культы мы анализировали дистальные

отделы железы влево от него (хвост и тело). При расположении опухоли дистально влево от мезентерико-портального ствола в качестве предполагаемой культы мы анализировали дистальные отделы железы вправо от него (головка ПЖ).

В качестве дополнительного критерия диагностики рака ПЖ и оценки предполагаемой ее культы использовался критерий «домино». Данный критерий нами сначала был разработан для дифференциальной диагностики опухолей ПЖ, а затем при ретроспективном анализе изображений мы стали наблюдать его и в перифокальной зоне. Визуализационный паттерн представляет мелкие округлые гиперинтенсивные в T2 множественные участки расширенных коллатеральных панкреатических протоков на фоне изоинтенсивной опухоли в условиях обструкции Вирсунгова протока. Протоковая система поджелудочной железы включает в себя мелкие дольковые протоки, впадающие в основной и добавочный протоки, гиперинтенсивные в T2, гипоинтенсивные в T1 за счет жидкостного компонента в их просвете. Паттерн «домино», введенный нами, встречается по нашим данным в 92 % случаев аденокарцином в головке ПЖ.

Методика МР-спектроскопии поджелудочной железы

Из широкого спектра метаболитов доступных к определению в условиях напряжённости магнитного поля 1,5 Тл в ходе предварительной исследо-

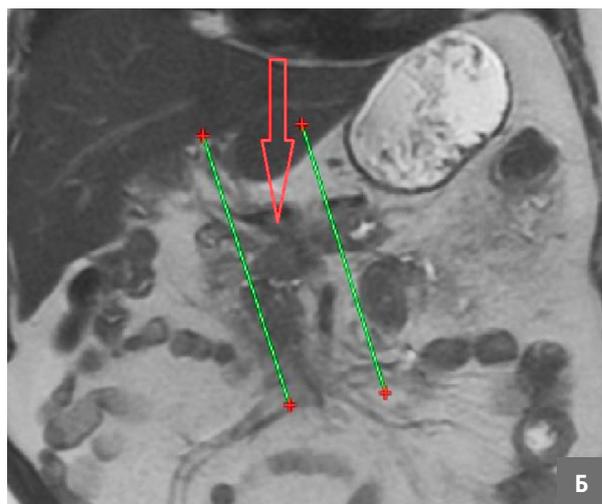
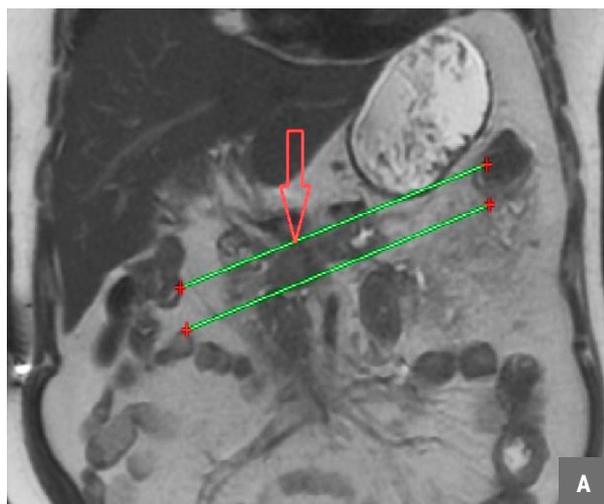


Рис. 1. А – Направление срезов при планировании аксиальных транспанкреатических серий параллельно оси Вирсунгова протока. Красная стрелка указывает на опухоль, зеленые линии – границы наиболее важной зоны визуализации. Б – Направление срезов при планировании кросспанкреатических серий перпендикулярно ходу Вирсунгова протока. Красная стрелка указывает на опухоль, зеленые линии – границы наиболее важной зоны визуализации.

вательской работы, были выбраны лактат и липидный комплекс. Нами оценивалась как опухолевая ткань, так и предполагаемая культя поджелудочной железы.

Методику осуществляли следующим образом: после укладки пациента в положении лежа на спине на абдоминальную катушку диагностического стола томографа, проводили разметочные (локалайзер) и калибровочную серии. Проводили T2-взвешенные серии в трех плоскостях, пересекающие поджелудочную железу, и аксиальные T1FS LAVA и ДВИ ($b = 0$, $b = 1000$) и T1 двойное градиентное эхо в фазе и противофазе (dual gradient echo in-phase/out-of-phase) позволяющие оценить ее анатомию. В программном комплексе RadiAnt выделяли область наиболее выраженных изменений (в нормальных железах исследовались показатели для головки или тела органа). Эта область обводилась овальной или круглой границей, рассчитывался коэффициент структурной гетерогенности (КГ) как отношение значения стандартного отклонения (stdO или SD) к средней интенсивности сигнала (СИ), по формуле: $КГ = \text{stdO}/СИ$. Измеряют количество липидов в dual-echo. Количественную оценку содержания липидов производили на основе метода Диксона (Dixon). Для оценки использовали последовательность двойное градиентное эхо в фазу и противофазу (dual gradient echo in-phase/out-of-phase). Использовали показатели интенсивности сигнала от паренхимы поджелудочной железы и селезенки в соответствующих зонах на изображениях в фазу (SIP) и противофазу (SOP) и последующие вычисления по формуле Диксона: Жировая фракция = $(SIP - SOP) / 2 * (SIP)$, где SIP-отношение сигнала поджелудочной железы к сигналу селезенки на изображениях в фазу; SOP-отношение сигнала поджелудочной железы к сигналу селезенки на изображениях в противофазу.

Также для лучшей диагностики распространенности опухолевого процесса выполняли протонную одновоксельную спектроскопию той же области подозрительных в отношении рака изменений. Данные передавали на компьютер с установленной программой для обработки спектров. Определяли значения пиков спектра в программе Tarquin и измеряли значение сигнала лактата (Lactate) в атомных единицах а.у. Измеряли значение исчисляемого коэффициента диффузии (ADC) по ДВИ.

Для оценки статистической достоверности результатов использовались критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора включения исследованных разработанных методик: критерий Хи-квадрат, точный критерий Фишера (двусторонний).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Генерализованный рак ПЖ был обнаружен у 717 пациентов, среди которых у 3-х были выявлены метастазы в кости. Поражение лимфатических узлов было диагностировано у 302 пациентов среди 419 радикально оперированных. Все случаи были подтверждены морфологически.

По данным нашего исследования, операции по поводу опухолей головки поджелудочной железы преобладали над корпорокаудальными резекциями (254 против 165), при этом биопсии чаще выполнялись по поводу рака тела поджелудочной железы, чем по поводу головки (386 против 287). Преобладала умеренная дифференцировка опухолей в большинстве гистологических заключений.

В нашей выборке больше всего было пациентов от 50 до 79 лет, причем среди них от 60 до 69 лет – 471 больной (41,46 %).

Таблица 1. Распределение пациентов раком ПЖ по классификации TNM (n = 1136)

TNM	Стадия	Количество пациентов	Доля пациентов
T2N0M0	IB	25	2,20
T3N0M0	IIA	92	8,1
T1-3N1M0	IIB	128	11,26
T1-3N2M0	III	174	15,32
T4ЛюбаяM0	III	132	11,62
ТлюбаяNлюбаяM1	IV	585	51,50

В анализируемой группе раком головки ПЖ чаще болели мужчины 295 (25,97 %), чем женщины 246 (21,65 %). При локализации опухоли в теле ПЖ чаще женщины – 265 (23,32 %), чем мужчины 232 – (20,43 %). При локализации опухоли в хвосте железы женщины (71; 6,25 %) достоверно преобладали над мужчинами (27; 2,37 %) ($\chi^2=18,94$; $p < 0,00001$).

Больные были распределены по классификации TNM (8 издание), в нашем исследовании преобладала IV стадия процесса – 585 (51,5 %), результаты приведены в таблице 1.

Для изучения диагностической ценности методики анатомически ориентированных серий выполнено ретроспективное сравнение предоперационных исследований: стандартный протокол МРТ без анатомического ориентирования серий (205 случаев с 2009 по 2014 гг. включительно); протокол МРТ с применением указанной выше технологии (с 2014 по 2020 гг. включительно 214 случаев). Для доказательства точности исследования мы использовали протоколы операций и результаты гистологических исследований операционного материала.

Общая точность методики диагностики распространенности рака ПЖ с использованием анатомически ориентированных серий, которая сравнивалась со стандартными методиками, интраоперационной картиной и результатами послеоперационного морфологического исследования, достигает 97,5 %, $p < 0,005$.

В последующем, мы применили разработанную методику и на 205 оперированных пациентах, которых ранее мы исследовали стандартным методом. Благодаря предложенной методике нами были подробно оценены и описаны 20 дополнительных эпизодов периневральной экстрапанкреатической инвазии, уточнен характер и степень контакта опухоли с магистральными сосудами. Статистический анализ подтверждает преимущества метода. Достоверность преимуществ высокой точности метода подтверждается низкой суммой ложноположительных и ложноотрицательных результатов при применении анатомически ориентированных серий по сравнению со стандартными методиками в отношении местной распространенности опухоли. Точный критерий Фишера (двусторонний) составляет 0,03169.

Изучение диагностической ценности определения степени местного распространения опухоли методом МР-спектроскопии, выполненное путем ретроспективного сравнения предоперационных исследований по стандартному протоколу МРТ (205

случаев с 2009 по 2014 гг. включительно) и протоколу МРТ с применением разработанной нами технологии МРС (с 2014 по 2020 гг. включительно 214 случаев) показало общую точность 98,75 %.

Метод добавления МР-спектроскопии демонстрирует высокие показатели точности в оценке опухоли, превосходящие стандартный протокол сканирования по основным показателям диагностической значимости (размер опухоли, сосудистая и периневральная инвазия, ретропанкреатическое распространение) – общая точность, чувствительность и специфичность, что подтверждается статистически (критерий Фишера; $p = 0,00917$).

Метод метаболически ориентированной визуализации, определения доли липидов по химическому сдвигу и лактатного пика при спектроскопии требует наличия объемного образования солидного строения с однородной структурой без полостей распада, некроза, натечников общими размерами не менее 20 × 20 × 20 мм в связи с особенностями МР-спектроскопии.

При стандартном исследовании МРТ поджелудочной железы у 28 больных визуализировалась изоинтенсивная ткань со сглаженной дольчатой структурой, что не позволяло однозначно указать на наличие опухоли в поджелудочной железе. Исчисляемый коэффициент диффузии ADC находился в диапазоне 0,0013–0,0021 мм²/с. При МР-спектроскопии значения ρ_{Lac} в диапазоне 850 а.е., указывают на активные процессы анаэробного гликолиза. По данным измеряемых коэффициентов интенсивности сигнала (СИ) и гетерогенности в T2 СИ 750; SD 141,4; КГ 0,185, по T1FS СИ 611; SD 61,8 КГ 0,101. Доля липидов по методу Диксона (Dixon) находилась в диапазоне 1,61–1,72 %, что значительно меньше, чем в нормальной паренхиме и при воспалительных изменениях. Таким образом, пациентам был поставлен диагноз рака ПЖ, что впоследствии было подтверждено морфологическим исследованием дооперационных пунктатов и удаленной опухоли.

Методика также позволяла дифференцировать образования, располагающиеся вне опухоли в зоне предполагаемой культы железы. Ниже приводится пример, когда была диагностирована небольшая опухоль головки ПЖ (14 мм в диаметре) и нечеткое образование в ее теле, которое первоначально воспринималось как метастаз либо вторая опухоль. Однако, по данным измеряемых коэффициентов интенсивности сигнала и гетерогенности СИ T2 445;

SD 81; КГ 0,182; СИ T1FS 674 SD 57 КГ 0,084, доля липидов по методу Диксона (Dixon) 22,2 %, повышена, что не характерно для опухолевой патологии. При спектроскопии Lac 0.0000 а.у. (рис. 2).

Вышеуказанные изменения были расценены нами как стеатоз поджелудочной железы без значимого расширения Вирсунгова протока, что было подтверждено при последующем оперативном лечении в ходе интраоперационной ревизии и УЗИ.

В ходе работы над спектрами метаболитов ткани поджелудочной железы при различных состояниях нами было сделано интересное наблюдение. «Липидный комплекс» пиков Lip 13a на 1,25–1,28 ppm обусловлен присутствием аналогов глицерина и триацилглицеридов. При аденокарциноме сред-

нее значение этого пика достигает 6,9 а.у., при панкреатите – 4,4 а.у. в нормальной железе – 1,4 а.у.

Литературных источников, посвященных их значению для диагностики панкреатической аденокарциномы на настоящее время не найдено, однако опыт работы с нейроонкологическими спектрами демонстрирует присутствие этого пика в спектрах церебральных метастазов, аналогичных полученным в исследованиях V. Sawlani, M. D. Patel, N. Davies (2020) [16], выполненных на магнитно-резонансном томографе с напряжённостью магнитного поля 3Тл. Эти изменения были использованы нами для изучения состояния перифокальной зоны опухоли и планируемой культы поджелудочной железы. Для выбора хирургической тактики уже на

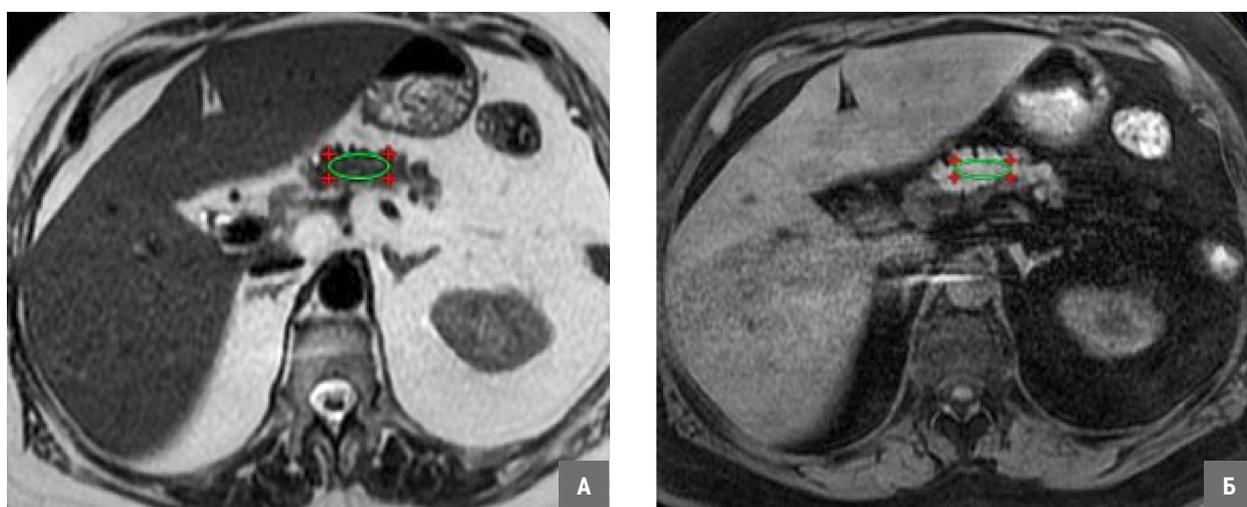


Рис. 2. А – Маркером в T2 отмечена область измерения гетерогенности и область размещения вокселя для МР-спектроскопии; Б – Маркером в T2 fatsat отмечена область измерения гетерогенности и область размещения вокселя для МР-спектроскопии.

Таблица 2. Средние значения параметров визуализации для различных состояний культы поджелудочной железы у исследуемых больных (n = 419)

Показатель	Культя поджелудочной железы		
	Неизменная ткань (n = 114)	Воспалительные и дистрофические изменения (n = 127)	Фиброзные индуративные изменения (n = 178)
Интенсивность сигнала в T2	654,71 ± 6,7	690,29 ± 9,8	640,52 ± 8,6
Значение КГ в T2	0,0744 ± 0,005	0,1117 ± 0,003	0,0653 ± 0,004
Интенсивность сигнала в T1FS	1282,27 ± 10,3	461,40 ± 12,8	1476,11 ± 7,4
Значение КГ в T1FS	0,0792 ± 0,003	0,2234 ± 0,04	0,0543 ± 0,005
Диффузия (SD/ADC мм ² /с)	0,00035/0,0015	0,0004/0,0018	0,00027/0,00011
Доля липидов, %	11,22	16,47	8,12
Лактат Lactate, а.у.	0	0,1	0

дооперационном этапе необходимо иметь суждение о «плотности ткани» поджелудочной железы. Угрожающие жизни осложнения при панкреатодуоденальных резекциях (панкреатит культи, кровотечения, несостоятельность швов анастомоза) развиваются как раз при «неизменной» железе. Их профилактика должна проводиться как дооперационно, так и интраоперационно [11; 17].

На основании разработанных нами диагностических приемов мы выделили ряд новых признаков, определение которых в ходе оценки предполагаемой культи поджелудочной железы как при панкреатодуоденальных, так и дистальных резекциях позволяет уже на дооперационном этапе предположить возможную интраоперационную ситуацию, которая будет влиять на хирургическую тактику: расположение протока ПЖ в зависимости от зоны резекции, характер дренирования протока (наружное или внутреннее), вероятность прорезывания накладываемых швов. Для того, чтобы определиться в их действительном значении, мы сверяли получаемые данные с морфологическими микропрепаратами перифокальной зоны опухоли

и интраоперационным макроскопическим описанием культи, которая выполнялась нами совместно с хирургической бригадой (табл. 2).

Признаки фиброзных индуративных изменений предполагаемой культи поджелудочной железы

Чаще всего признаки фиброзных индуративных изменений предполагаемой культи поджелудочной железы на дооперационном этапе мы считали положительными, поскольку формируемый в ходе операции панкреатический анастомоз был надежным (в следствие отсутствия прорезывания нитей). Одним из наиболее характерных проявлений фиброза и индурации было наличие симптома «домино». В тех случаях, когда МРТ-картина укладывалась в симптомокомплекс индурации, хирурги накладывали панкреатические анастомозы на «потеряном» дренаже. Чаще всего оператором уверенно обнаруживался расширенный панкреатический проток, информация о расположении которого также была получена при МРТ-исследовании. Проток вшивался в просвет тонкой кишки. В предполагаемой культе

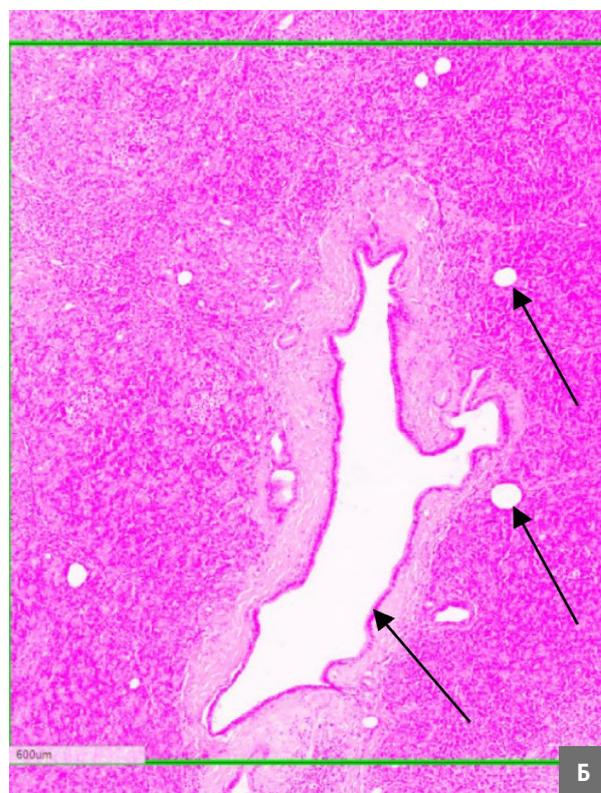
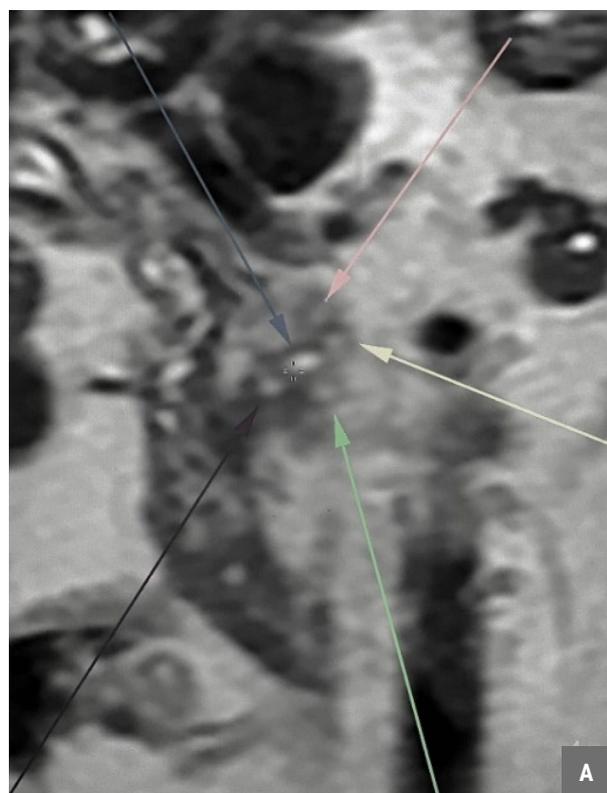


Рис. 3. Симптом «домино» в перифокальной зоне опухоли. В ткани поджелудочной железы вне опухоли определяются участки фиброзной ткани с кистозным расширением протока. Окраска гематоксилином и эозино, $\times 200$.

ПЖ определялись области гетерогенного сигнала (на рисунке 3А отмечены стрелками). При микроскопическом исследовании определяется расширенный панкреатический проток, кистозно измененные мелкие протоки на фоне фиброза в ткани поджелудочной железы (рис. 3Б).

МРТ-картина воспалительных и дистрофических изменений предполагаемой культи поджелудочной железы

Данный симптомокомплекс характеризовался наличием размытых контуров предполагаемой культи ПЖ, затеков, воспалительных изменений, либо невозможностью определения ее границ от подлежащей жировой ткани, когда визуально при описании МРТ-исследования зона интереса воспринималась нами как «белое на белом». Симптом «белое на белом» в большей степени был характерен для дистрофических изменений, когда и сама ткань ПЖ замещалась жировыми клетками (рис. 4).

В дальнейшем в ходе совместной с хирургами интраоперационной оценки мы сталкивались с рыхлой, воспаленной железой. Возможность определения в культе панкреатического протока

была затруднена, что приводило к необходимости формирования анастомоза либо со всем срезом железы (23 случая), либо при установке дренажа в проток выполнением наружного дренирования через энтеростому. Данные случаи сопровождались наибольшим числом осложнений (38 %). Крайне неблагоприятно протекали случаи, когда при МРТ-исследовании в дооперационном периоде контуры железы не определялись, а интраоперационно хирурги при ревизии ПЖ характеризовали ее плотность как «мягкая».

Разработка шкалы расчета риска развития панкреатического свища после радикальных резекций поджелудочной железы на основании данных МРТ-исследования

В 2013 г. на основании многоцентрового исследования, руководителем которого был М. Callery, и включавшего результаты лечения 445 больных, перенесших панкреато-деодунальные резекции (ПДР), была разработана и принята 10-балльная прогностическая шкала возникновения послеоперационного панкреатического свища (Fistula Risk Score) [11]. Факторами риска по этой шкале были

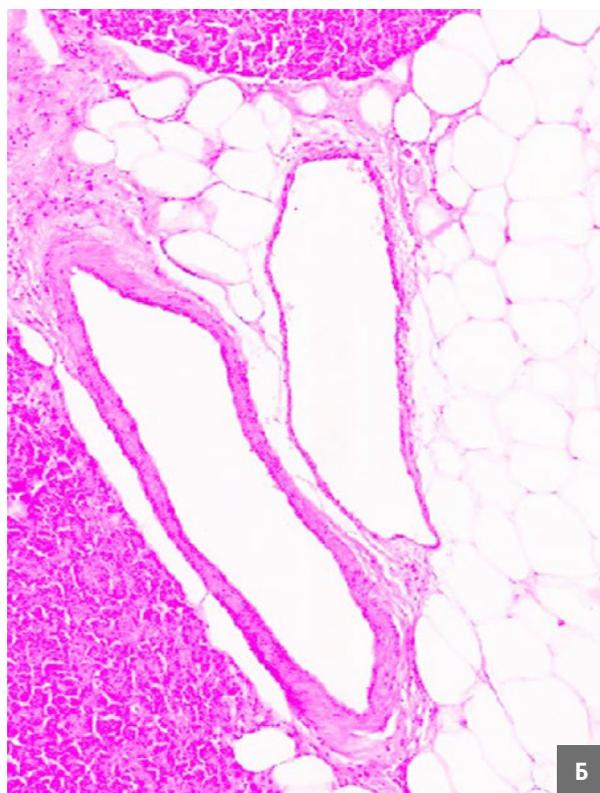
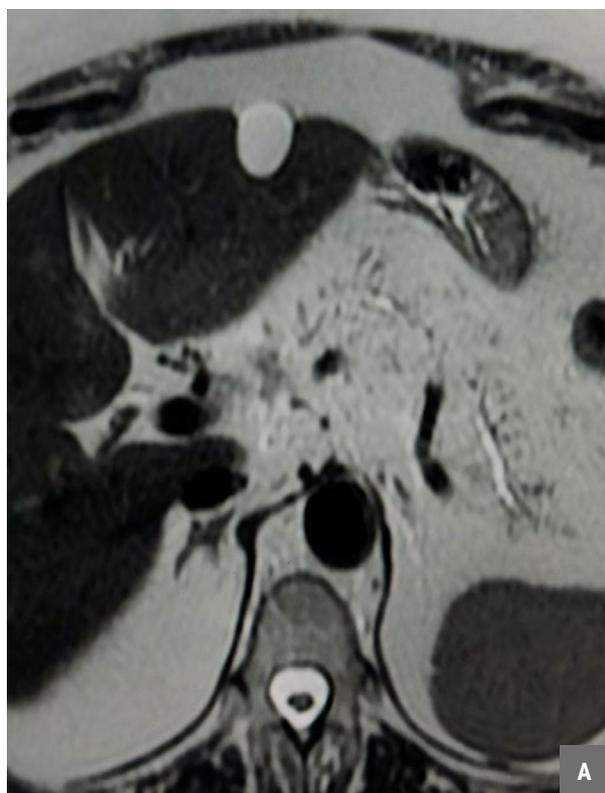


Рис. 4. Симптом «белое на белом». Отмечается почти полное отсутствие контуров поджелудочной железы, ткань которой как бы сливается с окружающей жировой тканью. Окраска гематоксилином и эозином, × 200.

мягкая текстура железы, патоморфологические данные – ампулярный или дуоденальный рак, – нейроэндокринные неоплазии, кистозные опухоли; диаметр панкреатического протока менее 5 мм, интраоперационная кровопотеря более 400 мл. Американскими хирургами-панкреатологами в 2017 г. шкала риска была модифицирована: осталась текстура железы и диаметр панкреатического протока, и добавился пол, индекс массы тела и уровень билирубина [17]. Все вышеописанные шкалы могут применяться только интраоперационно. Однако, профилактика послеоперационного панкреатита культуры железы и панкреатического свища должна начинаться в предоперационном периоде.

При использовании известных шкал стратификация по рискам возможна только интраоперационно, что не позволяет использовать дооперационные методы профилактики образования свища. Это в том числе касается и назначения синтетических аналогов соматостатина в предоперационном периоде, длительности предоперационной подготовки. Разработанная нами шкала, включающая МРТ-критерии позволяет строить прогноз течения послеоперационного периода на дооперационном

этапе. Предложенные нами МРТ-симптомокомплексы (фиброзные индуративные изменения культуры ПЖ, неизменная ткань ПЖ, воспалительные и дистрофические изменения культуры ПЖ) имеют четкое морфологическое подтверждение. В ходе предоперационного периода возможно повторное МРТ-исследование для объективизации эффективности терапевтической подготовки (снижение картины воспаления) и ее влияния на структуру предполагаемой культуры поджелудочной железы (табл. 3). Шкала не требует статистических расчетов, что делает ее доступной в применении. Опыт использования таких шкал показывает, что их популярность среди практических врачей связана с отсутствием сложных математических расчетов и понятностью получаемых результатов.

Для прогноза возможного развития панкреатического свища ретроспективно нами были применены 3 шкалы риска для каждого пациента. При этом в случае расчета по шкале FRS несовпадения прогноза произошло у 52 пациентов (12,41 %), по шкале модифицированной FRS – у 45 (10,74 %), а по шкале оценки рисков по результатам МРТ – у 48 (11,45 %) больных. В дальнейшем нами был про-

Таблица 3. Модифицированная шкала риска развития панкреатической фистулы по результатам дооперационных исследований

	Фактор риска	Баллы
Пол	Мужской	2
	Женский	0
Индекс массы тела, кг/м ²	< 25	0
	≥ 25	1
Уровень общего билирубина, мкмоль/л	< 20	0
	≥ 20	1
Диаметр панкреатического протока, определяемый при МРТ, мм	< 3	4
	3–6	3
	≥ 6	0
Текстура паренхимы железы, определяемая при МРТ	Фиброзные индуративные изменения культуры ПЖ	0
	Неизменная ткань ПЖ	1
	Воспалительные и дистрофические изменения культуры ПЖ	2
Риск, сумма баллов	Минимальный	0–2
	Низкий	3–6
	Промежуточный	7–8
	Высокий	9–10

анализирован каждый конкретный случай несоответствия прогноза. При использовании шкалы FRS у 15 (3,58 %) пациентов фистулы не развивались хотя были предсказаны, у 37 (8,83 %) развились, хотя не были предсказаны; при модифицированной FRS – у 13 (3,1 %) и 32 (7,66 %), соответственно. В случае использования МРТ для прогнозирования у 31 (7,4 %) больных фистулы не развились, хотя были предсказаны, у 17 (4,06 %) развились, но предсказаны не были. Поскольку нас в большей степени интересовала чувствительность расчета в пользу прогнозирования тяжелого осложнения, анализируя вышеприведенные цифры, расчет риска оказался точнее при использовании показаний МРТ: при первых двух шкалах несоответствие 37 (8,83 %) и 32 (7,64 %), при третьей – 17 (4,06 %). Дальней-

ший статистический анализ показал достоверное отличие (критерий χ^2) при сравнении первой (FRS) и третьей (МРТ) шкал ($p = 0,0477$), и тенденцию – при сравнении второй (модифицированной FRS) и третьей (МРТ) ($p = 0,0544$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная нами шкала с помощью дополнительных МРТ-критериев, основанных на более четком описании перифокальной зоны опухоли и всей ткани поджелудочной железы, может быть использована для последующего выбора способов хирургического лечения, что в целом снижает число хирургических осложнений за счет сокращения количества панкреатических свищей.

Список источников

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 239 с.
2. Tamburrino D, Partelli S, Crippa S, Manzoni A, Maurizi A, Falconi M. Selection criteria in resectable pancreatic cancer: a biological and morphological approach. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 28;20(32):11210–11215. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i32.11210>
3. Schima W, Böhm G, Rösch CS, Klaus A, Függer R, Kopf H. Mass-forming pancreatitis versus pancreatic ductal adenocarcinoma: CT and MR imaging for differentiation. *Cancer Imaging*. 2020 Jul 23;20(1):52. <https://doi.org/10.1186/s40644-020-00324-z>
4. Zhu X, Lu N, Zhou Y, Xuan S, Zhang J, Giampieri F, et al. Targeting Pancreatic Cancer Cells with Peptide-Functionalized Polymeric Magnetic Nanoparticles. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 19;20(12):2988. <https://doi.org/10.3390/ijms20122988>
5. Hijjoka S, Hara K, Mizuno N, Imaoka H, Bhatia V, Mekky MA, et al. Diagnostic performance and factors influencing the accuracy of EUS-FNA of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Gastroenterol*. 2016 Sep;51(9):923–930. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1164-6>
6. Wilson JM, Mukherjee S, Brunner TB, Partridge M, Hawkins MA. Correlation of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Parameters with Patterns of Disease Progression in Locally Advanced Pancreatic Cancer after Definitive Chemoradiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017 Jun;29(6):370–377. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2017.01.038>
7. Bieliuniene E, Frøkjær JB, Pockevicius A, Kemesiene J, Lukosevicius S, Basevicius A, et al. Magnetic Resonance Imaging as a Valid Noninvasive Tool for the Assessment of Pancreatic Fibrosis. *Pancreas*. 2019 Jan;48(1):85–93. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001206>
8. Байчоров М. Э. Предупреждение осложнений после лапароскопической панкреатодуоденальной резекции: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2021, 26 с.
9. Горин Д. С., Кригер А. Г., Галкин Г. В., Калинин Д. В., Глотов А. В., Калдаров А. Р. и др. Прогнозирование возникновения панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2020;(7):61–67. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202007161>, EDN: OURZWR
10. Коваленко З. А., Ефанов М. Г. Шкалы прогноза панкреатической фистулы после операции Уиппла. Аналитический обзор литературы. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2021;(7):71–76. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202107171>, EDN: ZRAZZQ
11. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer CM. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2013 Jan;216(1):1–14. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002>

12. Miller BC, Christein JD, Behrman SW, Drebin JA, Pratt WB, Callery MP, et al. A multi-institutional external validation of the fistula risk score for pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2014 Jan;18(1):172–179. <https://doi.org/10.1007/s11605-013-2337-8>
13. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* 2017 Mar;161(3):584–591. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.014>
14. Mungroop TH, van Rijssen LB, van Klaveren D, Smits FJ, van Woerden V, Linnemann RJ, et al. Alternative Fistula Risk Score for Pancreatoduodenectomy (a-FRS): Design and International External Validation. *Ann Surg.* 2019 May;269(5):937–943. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002620>
15. Горин Д. С. Специфические осложнения в хирургии опухолей поджелудочной железы: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2022.
16. Sawlani V, Patel MD, Davies N, Flinham R, Wesolowski R, Ughratar I, et al. Multiparametric MRI: practical approach and pictorial review of a useful tool in the evaluation of brain tumours and tumour-like lesions. *Insights Imaging.* 2020 Jul 17;11(1):84. <https://doi.org/10.1186/s13244-020-00888-1>
17. Kantor O, Talamonti MS, Pitt HA, Vollmer CM, Riall TS, Hall BL, et al. Using the NSQIP Pancreatic Demonstration Project to Derive a Modified Fistula Risk Score for Preoperative Risk Stratification in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg.* 2017 May;224(5):816–825. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.01.054>

Информация об авторах:

Колесников Евгений Николаевич – д.м.н., доцент, заведующий отделением Абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-709X>, SPIN: 8434-6494, AuthorID: 347457, Scopus Author ID: 57190297598

Иозефи Дмитрий Ярославич – заведующий отделением магнитно-резонансной томографии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5519-1113>, SPIN: 9650-8237, AuthorID: 799176

Кит Олег Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

Максимов Алексей Юрьевич ✉ – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по перспективным научным разработкам, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>, SPIN: 7322-5589, AuthorID: 710705, Scopus Author ID: 56579049500

Участие авторов:

Колесников Е. Н. – научное руководство, сбор и обработка материала;

Иозефи Д. Я. – сбор и обработка материала, написание исходного текста;

Кит О. И. – идея исследования, итоговые выводы;

Максимов А. Ю. – обработка материала, доработка и научное редактирование текста.

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ И АДАПТАЦИОННОГО СТАТУСА МЫШЕЙ ЛИНИЙ BALB/C И C57BL/6 ПРИ ОТСУТСТВИИ СПЕЦИАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

Г. В. Жукова[✉], Е. М. Франциянц, А. И. Шихлярова, И. В. Каплиева, Л. К. Трепитаки,
П. С. Качесова, А. В. Галина, Н. Д. Ушакова, Е. В. Шалашная, О. Г. Ишонина

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ galya_57@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Сравнительный анализ показателей крови и некоторых характеристик адаптационного статуса интактных мышей линий Balb/c и C57Bl/6 обоего пола.

Материалы и методы. Исследования проводили у интактных мышей обоего пола линий C57Bl/6 ($n = 18$) и Balb/c ($n = 20$). Возрастные характеристики животных соответствовали первой половине репродуктивного периода. Изучали показатели общего и биохимического анализа крови, весовые характеристики тимуса, селезенки и надпочечников. Оценивали характер и напряженность общих неспецифических адаптационных реакций организма (АР). При статистическом анализе использовали коэффициент вариации (CV), t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни.

Результаты. У мышей обеих изученных линий было отмечено доминирование самок над самцами по весовым характеристикам тимуса и селезенки и частоте развития наиболее благоприятной антистрессорной АР повышенной активации. Вариабельность изученных показателей в целом у самок была ниже, чем у самцов. При этом у мышей линии C57Bl/6 животные разного пола имели сходный характер АР (АР повышенной активации), но отличались признаками напряженности этой реакции, указывающими на разный диапазон уровней реактивности, на которых развивалась эта АР у самцов и самок. У мышей линии Balb/c животные разного пола различались характером преобладавших антистрессорных АР. Сравнение биохимических показателей крови самок разных линий указывало на более активный углеводный обмен у мышей линии Balb/c и более активный белковый обмена – у мышей линии C57Bl/6. Животные линии C57Bl/6 имели преимущество над мышами Balb/c (особенно выраженное у самок) по некоторым показателям адаптационного статуса.

Заключение. Результаты исследования указывали на возможное различие в соотношении углеводного и белкового обмена у самок Balb/c и C57Bl/6 и свидетельствовали о более благоприятном состоянии регуляторных систем у мышей линии C57Bl/6 по сравнению с животными линии Balb/c. Выявленные регуляторные и метаболические межлинейные различия могут обусловить особенности в реакции организма животных, принадлежащих к разным линиям, на злокачественный процесс и эффективность противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: гематологические показатели, адаптационный статус, антистрессорные адаптационные реакции, метаболизм

Для цитирования: Жукова Г. В., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Качесова П. С., Галина А. В., Ушакова Н. Д., Шалашная Е. В., Ишонина О. Г. Особенности показателей крови и адаптационного статуса мышей линий Balb/c и C57Bl/6 при отсутствии специальных воздействий. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(4): 44-56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-5>, <https://elibrary.ru/hogdam>

Для корреспонденции: Жукова Галина Витальевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: galya_57@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>

SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827

ResearcherID: Y-4243-2016

Scopus Author ID: 7005456284

Соблюдение этических стандартов: работу с животными проводили в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU), а также в соответствии с «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и Приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 11/115 от 01.03.2021 г.).

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 25.05.2023; одобрена после рецензирования 25.10.2023; принята к публикации 09.12.2023.

© Жукова Г. В., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Качесова П. С., Галина А. В., Ушакова Н. Д., Шалашная Е. В., Ишонина О. Г., 2023

FEATURES OF BLOOD PARAMETERS AND ADAPTATIONAL STATUS OF BALB/C AND C57BL/6 MICE LINES IN THE ABSENCE OF SPECIAL INFLUENCES

G. V. Zhukova[✉], E. M. Frantsiyants, A. I. Shikhlyarova, I. V. Kaplieva, L. K. Trepitaki, P. S. Kachesova, A. V. Galina, N. D. Ushakova, E. V. Shalashnaya, O. G. Ishonina

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ galya_57@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. A comparative analysis of blood parameters and some characteristics of the adaptation status of intact Balb/c and C57Bl/6 mice of both sexes.

Materials and methods. We investigated intact mice of both sexes belonging to the C57Bl/6 ($n = 18$) and Balb/c ($n = 20$) lines. The age characteristics of these animals corresponded to the first half of the reproductive period. We studied the parameters of the complete and biochemical blood tests, the weight characteristics of the thymus, spleen and adrenal glands. The character and tension of general nonspecific adaptational reactions of the body (AR) were assessed as well. In statistical analysis we used the coefficient of variation (CV), Student's t-test, Mann-Whitney test.

Results. In mice of both studied lines, the dominance of females over males was noted in terms of the weight characteristics of the thymus and spleen, the development of the most favorable antistress AR, and the number of indicators with low variability. At the same time, in C57Bl/6 mice, animals of different sexes had a similar nature of AR (AR of elevated activation), but differed in signs of tension, this might indicate the difference in the range of levels of reactivity, appropriate to AR in males and females C57Bl/6. Unlike C57Bl/6, mice Balb/c mice of different sexes were distinguished with the predominant antistress AR. Differences between C57Bl/6 mice and Balb/c mice in terms of amylase and ALT activity indicated a shift towards carbohydrate metabolism in Balb/c mice and a shift towards protein metabolism in C57Bl/6 mice. Animals of the C57Bl/6 line had an advantage over Balb/c mice (especially pronounced in females) in some indicators of the adaptation status.

Conclusion. The results of the study indicated possible difference in the ratio of carbohydrate and protein metabolism in the animals of the studied lines and testified a more favorable state of the regulatory systems in C57Bl/6 mice compared to animals of the Balb/c line. The revealed regulatory and metabolic interlinear differences can determine the features in the reaction of the body of animals belonging to different lines to the malignant process and efficiency of antitumor therapy.

Keywords: hematological parameters, adaptation status, antistress adaptational reactions, metabolism

For citation: Zhukova G. V., Frantsiyants E. M., Shikhlyarova A. I., Kaplieva I. V., Trepitaki L. K., Kachesova P. S., Galina A. V., Ushakova N. D., Shalashnaya E. V., Ishonina O. G. Features of blood parameters and adaptational status of Balb/c and C57Bl/6 mice lines in the absence of special influences. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(4): 44-56. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-5>, <https://elibrary.ru/hogdam>

For correspondence: Galina V. Zhukova – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: galya_57@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>

SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827

ResearcherID: Y-4243-2016

Scopus Author ID: 7005456284

Compliance with ethical standards: work with animals was carried out in accordance with the rules of the «European Convention for the Protection of Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes» (Directive 2010/63/EU), as well as in compliance with the «International Recommendations for Biomedical Research Using Animals» and Order of the Ministry of Health of Russia No. 267 of June 19, 2003 «On Approval of the Rules of Laboratory Practice». The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (Protocol No. 11/115 of 03/01/2021).

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 25.05.2023; approved after reviewing 25.10.2023; accepted for publication 09.12.2023.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования на животных моделях направлены на выявление фундаментальных механизмов канцерогенеза и экспериментальное обоснование новых средств и методов лечения. При этом возникает необходимость идентификации и разделения универсальных закономерностей и особенностей реакций опухоли и организма, обусловленных молекулярно-генетическими характеристиками, состоянием регуляторных систем конкретных особей [1; 2], полом [3–5] и возрастом животных [6; 7], их линейной принадлежностью [5; 8]. Мыши линий Balb/c и C57Bl/6 относятся к числу лабораторных грызунов, наиболее широко используемых в медико-биологических исследованиях, в том числе, при доклинических испытаниях новых средств и технологий противоопухолевого лечения [1; 9]. Имеются сведения о целом ряде анатомических, репродуктивных и поведенческих особенностей этих животных, которые необходимо учитывать при проведении экспериментальных исследований [10–12]. При этом остается мало изученным вопрос о межлинейных различиях в функционировании их регуляторных систем и адаптационном статусе, что, с учетом разной стрессоустойчивости этих животных [1; 13; 14] и высоковероятном их происхождении от разных подвидов мышей *Mus musculus* [15; 16], представляется весьма важным при разработке эффективных методов противоопухолевых воздействий и выявлении универсальных патогенетически значимых процессов. Актуальность указанного вопроса усиливается в связи с достаточно длительным существованием рассматриваемых линий экспериментальных животных, поскольку нарастание числа близкородственных скрещиваний могло привести к усилению или, напротив, к ослаблению ранее известных иммунологических и физиологических особенностей мышей этих линий [15].

Информативность биохимических и цитологических показателей крови для общей оценки состояния организма, а также корреляция адаптационного статуса с процессами в органах иммунной и нейроэндокринной систем [17; 18] позволяет использовать гематологические показатели и сдвиги весовых характеристик внутренних органов для объективизации результатов исследований и выявления универсальных системных перестроек при

действии повреждающих факторов. Одним из этапов решения этих задач является сравнительный анализ показателей, отражающих состояние регуляторных систем, адаптационный статус и особенности метаболизма животных указанных линий в условия физиологической нормы.

Цель исследования: сравнительный анализ показателей крови и некоторых характеристик адаптационного статуса интактных мышей линий Balb/c и C57Bl/6 обоего пола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучали показатели, характеризующие состояние интактных мышей обоего пола, принадлежавших линиям C57Bl/6 ($n = 18$) и Balb/c ($n = 20$). Использовали животных собственной разводки вивария ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, первоначально приобретенных в питомнике «Рапполово». Каждая из четырех групп (контрольная и основная группы животных двух исследованных линий) включала 9–10 животных. Их возрастные характеристики соответствовали первой половине репродуктивного периода. Согласно известным зависимостям между весом и продолжительностью жизни лабораторных грызунов различных линий [9; 19] возраст мышей линии C57Bl/6 составил 9–12 недель, а у мышей линии Balb/c этот показатель соответствовал 9–16 неделям. Различия в продолжительности жизни носили случайный характер, были обусловлены ограничением выбора мышей с совпадающими весовыми характеристиками возможностями собственной разводки и не были критичны в отношении их принадлежности к категории молодых животных, способных к интенсивному размножению [9].

Для оценки особенностей общего состояния и адаптационного статуса интактных животных разных линий было проведено изучение общего анализа крови (ОАК) и биохимического анализа крови, а также весовых характеристик тимуса, селезенки и надпочечников (масса и весовые коэффициенты указанных органов). При этом особое внимание обращали на процентное содержание лимфоцитов в крови, массы и весовые коэффициенты тимуса и надпочечников, а также на соотношение масс этих органов как на показатели характера и напряженности общих неспецифических адаптационных реакций организма AP [17; 18]. Проводили некропсию, выделение и взвешивание органов живот-

ных, подвергнутых эвтаназии путем декапитации. Весовой коэффициент органа представлял собой отношение массы органа к массе животного в граммах, умноженное на 10^4 . Для определения показателей крови, полученной после эвтаназии, использовали гемоанализатор «Exigo EOS vet» (Boule Medical A. B., Швеция) и биохимический анализатор VetScanVS2 (ABAXIS Inc., Германия). При этом в случае мышей C57Bl/6 биохимические показатели крови определяли только у самок (в силу технических сложностей, помешавших определению этих показателей у самцов). Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Определяли размах вариаций изученных показателей, их медианы, средние значения и ошибки средних, а также коэффициент вариации (CV). Для оценки статистических различий вариационных рядов использовали t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении значений показателей) и непараметрический критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате сравнительного анализа исследованных гематологических показателей, весовых характеристик органов иммунной системы и надпочечников, а также соотношения массы тимуса и надпочечников у животных обоего пола были выявлены особенности характера и выраженности половых различий, а также ряд межлинейных различий в значении отдельных показателей у мышей одного пола. В таблице 1 представлены те показатели, которые имели половые различия у животных исследованных линий.

Ранее мы обсуждали половые различия цитологических и биохимических показателей крови и весовых характеристик внутренних органов иммунной системы и надпочечников интактных мышей линии Balb/c [20] (табл. 1). У этих животных при близких значениях уровня гемоглобина в крови в целом имелись половые различия в количестве эритроцитов и насыщении их гемоглобином. На уровне весовых характеристик исследованных органов отличия мышей-самок от мышей-самцов этой линии заключались в несколько более активной пролиферации в тимусе (выявленной по весу органа с учетом несколько большего, чем у самцов, возраста мышей-самок), заметно более крупных надпочечниках (что являлось известной консти-

туциональной особенностью мышей-самок линии Balb/c) [1] и селезенке (табл. 1). Эти различия, наряду с отличительными особенностями биохимических показателей крови и заметно более высоким процентным содержанием лимфоцитов, позволили сделать предположение о более выраженной активизации Т-клеточного звена иммунитета и более высоком адаптационном статусе самок, развитию у них AP повышенной активации. Как известно, именно эта AP отличается наиболее заметными повышением активности регуляторных систем и уровня неспецифической резистентности организма [18]. В то же время, комбинация признаков, отмеченная у мышей-самцов, могла указывать на развитие AP тренировки и спокойной активации [2; 18] и относительно более высокую по сравнению с наблюдаемым у самок активность В-клеточного звена и нейтрофилов (сдвиг альбумин-глобулинового индекса в сторону глобулинов, более высокая, чем у самок, активность щелочной фосфатазы, способной оказывать влияние на состояние В-лимфоцитов и нейтрофилов) [21; 22].

Как видно из таблицы 1, у мышей линии C57Bl/6 аналогично отмеченному для животных линии Balb/c, имелись половые отличия по весовому коэффициенту селезенки и надпочечников, а также по насыщенности эритроцитов гемоглобином. Относительный вес селезенки мышей-самок обеих линий не менее чем в 1,5 раза превышал этот показатель у самцов, тогда как различия по двум другим показателям имели противоположную направленность. Так, самки линии Balb/c отличались от самцов более крупными надпочечниками (известная конституциональная особенность этих животных) [1] и меньшим средним уровнем гемоглобина в эритроците. Противоположно этому, у мышей-самок линии C57Black/6, относительный вес надпочечников был ниже, а насыщенность эритроцитов гемоглобином – несколько выше, чем у самцов (табл. 1).

Кроме того, мыши-самцы линии C57Bl/6 отличались от самок более высоким содержанием тромбоцитов и более крупными надпочечниками. При этом весовые коэффициенты тимуса и соотношение массы тимуса и надпочечников самок значительно превышали эти показатели у самцов (соответственно, в 1,9 и в 2,8 раза), тогда как процентное содержание лимфоцитов в обоих случаях соответствовало максимальным значениям референсного интервала для данной линии и не имело половых различий (табл. 1). Таким образом у жи-

Таблица 1. Показатели крови и весовые характеристики внутренних органов, отличающиеся у мышей линий C57Bl/6 и Balb/c разного пола. ($X_{cp.} \pm m$, Me [$X_{min} - X_{max}$], CV %)

Показатель	Самцы	Самки
Вес тимуса	35,2 ± 5,7	56,2 ± 7,7 [†] $p = 0,064$
	32 [23–59]	58 [41–79]
	32,5 % $n = 9$	27,3 % $n = 9$
Весовой коэффициент тимуса	14,4 ± 2,4	27,6 ± 3,4* $p = 0,016$
	13,1 [9,6–19,6]	27,3 [20–38,5]* $p < 0,01$
	33 %	24,9 %
Вес надпочечников	18,1 ± 1,1	10,5 ± 0,7* $p = 0,00006$
	17 [16–21]	11 [8,5–12]* $p < 0,01$
	12,4 %	12,6 %
Весовой коэффициент надпочечника	7,5 ± 0,8	5,2 ± 0,2* $p < 0,001$
	6,9 [5,9–9,5]	5 [4,6–5,8]* $p < 0,01$
	21,0 %	8,8 %
C57Bl/6 Вес селезенки	81,6 ± 4,0	102,4 ± 7,1* $p = 0,038$
	80 [71–91]	99 [88–126]* $p < 0,05$
	9,8 %	14,3 %
Весовой коэффициент селезенки	33,4 ± 2,2	51,3 ± 6,4* $p = 0,03$
	32,3 [27,8–38,3]	46,8 [42,9–74,1]* $p < 0,01$
	12,9 %	25,1 %
Масса тимуса/масса надпочечника	1,9 ± 0,4	5,4 ± 0,55* $p < 0,001$
	1,6 [1–3,1]	5,1 [4,8–7,2]* $p < 0,01$
	42,8 %	20,6 %
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг)	17 ± 0,3	18,6 ± 0,4* $p = 0,015$
	16,8 [16,6–17,9]	18,5 [17,3–19,7]* $p = 0,01$
	3,2 %	4,7 %
Число тромбоцитов, ($10^9/л$)	994 ± 18,5	735 ± 77,5* $p = 0,014$
	1006 [943–1030]	755 [515–905]* $p < 0,01$
	3,7 %	21,1 %
Вес тимуса	28,4 ± 5,3	4,1 ± 5,7 [†] $p = 0,098$
	30 [13–42]	43 [24–68]
	37,3 % $n = 10$	35,7 % $n = 10$
Весовой коэффициент тимуса	10,1 ± 1,6	13,3 ± 2,1
	9,1 [5,8–14,2]	13,2 [8,5–24,7]
	32,8 %	41,7 %
Вес надпочечника	14,2 ± 1,7	28,9 ± 1,9* $p = 0,00003$
	15 [10–19]	28 [21–32]* $p < 0,01$
	24,1 %	18,4 %
Весовой коэффициент надпочечника	5,1 ± 0,23	9,0 ± 0,6* $p = 0,00003$
	5,1 [4,4–5,9]	8,3 [7,6–11,8]* $p < 0,01$
	13,5 %	16,8 %
Balb/c Вес селезенки	84,2 ± 14	156 ± 5,0* $p = 0,0002$
	94 [39,4 – 130]	154 [131–179]* $p < 0,01$
	50,0 %	9,5 %
Весовой коэффициент селезенки	29,4 ± 4,0	48,8 ± 1,9* $p = 0,00003$
	36,9 [14,3–39,3]	49,7 [39,7–54,2]* $p < 0,01$
	40,8 %	10,3 %
Уровень эритроцитов ($10^9/л$)	5,57 ± 0,42	6,9 ± 0,42* $p = 0,042$
	5,8 [3,9–6,4]	7,3 [3,8–8,2]* $p < 0,01$
	22,6 %	18,4 %
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг)	21,8 ± 0,8	19,5 ± 0,7* $p = 0,048$
	21,4 [19,9–25,2]	18,8 [17,5–25,5]* $p < 0,01$
	11,0 %	11,2 %
Лимфоциты, %	69,6 ± 4,0	83,6 ± 1,33* $p = 0,0050$
	71,4 [49,4–84,7]	84,2 [77,4–87,7]* $p < 0,01$
	17,2 %	5,0 %
Моноциты, %	13,3 ± 1,7	7,24 ± 0,50* $p = 0,0041$
	12,9 [6,5–20,5]	7,0 [5,4–10,2]* $p < 0,01$
	38,3 %	20,6 %

Примечание: * – статистически значимо отличается от показателей у мышей-самцов; [†] – отличие от показателя у мышей самцов на уровне тенденции ($p < 0,1$).

вотных линии C57Bl/6 более четко, чем у мышей линии Balb/c, было выражено доминирование самок над самцами по весовым характеристикам тимуса, что могло отражать более высокий уровень лимфо-пролиферативной активности в тимусе самок.

В таблице 2 представлены показатели, различающиеся у мышей-самцов исследованных линий. Самцы C57Bl/6 превосходили однополых мышей линии Balb/c по весу надпочечников, уровню лейкоцитов и процентному содержанию лимфоцитов в крови. Менее значительное по сравнению с самцами Balb/c содержание гемоглобина в эритроцитах крови самцов C57Bl/6 было компенсировано более высоким числом эритроцитов в крови этих животных, что обусловило тенденцию к более высокому уровню гемоглобина у этих животных по сравнению с самцами Balb/c (табл. 2).

Обращала на себя внимание более низкая вариабельность ряда показателей у самцов линии C57Bl/6 по сравнению с мышами Balb/c того же пола. Так, все три характеристики эритроцитарного ростка крови и относительное содержание лимфоцитов у самцов C57Bl/6 имели значения CV ниже 10 %. При этом процентное число лимфоцитов

у этих животных, аналогично отмеченному ранее для самок Balb/c [20] было, практически, постоянным (CV % = 2,2 %, табл. 2), находилось в диапазоне максимальных значений данного показателя у животных рассматриваемой линии [10] (табл. 2) и могло указывать на развитие у этих самцов AP повышенной активации [18].

Сведения о межлинейных различиях показателей мышей-самок исследованных линий представлены в таблице 3. Следует отметить, что у самок эти различия были выражены в большей степени, чем у самцов. Так, мыши-самки C57Bl/6 отличались значительно более крупным тимусом и существенно более мелкими надпочечниками, чем самки Balb/c. Вследствие этого отношение массы тимуса и надпочечников у самок C57Bl/6 в 3,4 раза превысило данный показатель у мышей-самок Balb/c (табл. 3).

Кроме того, у самок C57Bl/6 значительно более высокие значения были отмечены также и для таких показателей, как уровень лейкоцитов в крови, а также активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (в 1,4 и 2,7 раз, соответственно). В то же время показатель активности амилазы в крови этих животных был

Таблица 2. Исследованные показатели, различающиеся у мышей-самцов линий C57Bl/6 и Balb/c. ($X_{cp.} \pm m, Me [X_{min} - X_{max}], CV \%$)

Показатели	Balb/c, n = 10	C57Bl/6, n = 9
Весовой коэффициент надпочечников	5,1 ± 0,34 5,1 [4,4–5,9] 13,4 %	7,5 ± 0,8* p = 0,0280 6,9 [5,9–9,5]* p < 0,01 21,0 %
Уровень гемоглобина в крови (г/л)	119,7 ± 6,8 120 [89–138] 13,9 %	135,2 ± 3,3 [†] p < 0,07 136 [128–143] 4,9 %
Число эритроцитов в крови (10 ⁹ /л)	5,57 ± 0,42 5,8 [3,9–6,4] 18,4 %	7,9 ± 0,3* p = 0,0014 8,2 [7,2–8,5]* p < 0,01 6,9 %
Среднее содержание гемоглобина в эритроците крови (пг)	21,8 ± 0,8 21,4 [19,9–25,2] 8,6 %	17 ± 0,3* p = 0,00033 16,8 [16,6–17,9]* p < 0,01 3,2 %
Уровень лейкоцитов в крови (10 ⁹ /л)	4,8 ± 0,5 5,3 [3–6] 27,6 %	10,7 ± 1,0* p = 0,0005 10,8 [8,2–12,2]* p < 0,01 18,5 %
Относительное число лимфоцитов, %	69,6 ± 4,8 71,4 [49,4–84,7] 17 %	85,8 ± 1,0* p = 0,0092 86,3 [83–87,8]* p < 0,01 2,2 %
Относительное число моноцитов, %	13,3 ± 2,02 12,9 [6,5–20,5] 37,3 %	6,5 ± 0,4* p = 0,0092 6,2 [5,8–7,6]* p < 0,01 12,5 %

Примечание: * – статистически значимо отличается от показателей у мышей-самцов линии Balb/c; [†] – отличается от показателей у мышей-самцов линии Balb/c на уровне тенденции, p < 0,1.

почти в 2 раза ниже, чем у мышей-самок линии Balb/c (табл. 3). Межлинейные различия в активности амилазы и АЛТ могли указывать на отличительные особенности метаболизма у мышей Balb/c и C57Bl/6 – более высокого уровня углеводного обмена у мышей-самок Balb/c и сдвиг в сторону белкового обмена – у животных линии C57Bl/6.

У мышей-самок изученных линий наблюдались стабильные (CV 3,1 и 5,0 %, соответственно, у животных линий C57Bl/6 и Balb/c) близкие к максимальным и, практически, совпадающие значения процентного содержания лимфоцитов в крови (84,0 и 83,6 %, соответственно), что могло свидетельствовать о развитии у этих животных АР повышенной активации [2; 18]. При этом, как и в случае сравнения самцов разных линий, обращала на себя внимание, в целом, более низкая вариабельность показателей у животных линии C57Bl/6 (табл. 3). Так, у самок указанной линии значения CV показателей адаптационного статуса не превышали 25 %, тогда как у однополых с ними мышей линии Balb/c высокой вариабельностью (CV 41,7–56 %) отличались 3 из 7 показателей, представленных в таблице 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, адаптационный статус человека и животных может быть оценен путем определения характера и напряженности АР, имеющих интегральный характер и отражающих состояние регуляторных систем организма [2; 17; 18]. Процентное содержание лимфоцитов в крови, весовые коэффициенты органов иммунной и эндокринной системы, соотношение масс тимуса и надпочечников позволили дать ориентировочную оценку адаптационного статуса животных изученных линий. Максимальные для данной линии и стабильные значения процентного содержания лимфоцитов у мышей C57Bl/6 (CV 2,2 и 3,1 %, соответственно, у самцов и самок) указывали на развитие у животных обоего пола АР повышенной активации. При этом существенно более крупный тимус у самок и одновременно заметно более мелкие надпочечники по сравнению с этими показателями у самцов могли указывать на более высокий по сравнению с самцами уровень реактивности, на котором развивалась АР повышенной активации у самок линии C57Bl/6 [2; 18]. Как известно, понятие уров-

Таблица 3. Исследованные показатели, различающиеся у мышей-самок C57Bl/6 и Balb/c. ($X_{cp.} \pm m$, Me [$X_{min} - X_{max}$], CV %)

Показатели	Balb/c, n = 10	C57Bl/6, n = 9
Весовой коэффициент тимуса	13,3 ± 2,1 13,2 [8,5–24,7] 41,7 %	27,6 ± 3,4* p = 0,016 27,3 [20–38,5]* p < 0,01 24,9 %
Весовой коэффициент надпочечника	9,0 ± 0,6 8,3 [7,6–11,8] 18 %	5,2 ± 0,2* p = 0,001 5,0 [4,6–5,8]* p < 0,01 8,8 %
Вес тимуса/вес надпочечника	1,6 ± 0,3 1,6 [0,6–3,2] 56 %	5,4 ± 0,55* p = 0,000016 5,1 [4,8–7,2]* p < 0,01 20,6 %
Уровень лейкоцитов (10 ⁹ /л)	3,8 ± 0,54 3,35 [1,8–7] 42,6 %	10,3 ± 1,1* p = 0,000071 10,5 [7,6–13] * p < 0,01 22,4 %
Щелочная фосфатаза	53,44 ± 2,63 55[47–61] 13,9 %	104 ± 11* p = 0,00095 100 [83–123] * p < 0,01 21,2 %
АЛТ	31,8 ± 2,3 32 [21–44] 20,6 %	46,4 ± 3,8* p = 0,0072 49 [38–56] * p < 0,01 16,6 %
Амилаза	1124 ± 72 1098 [875–1502] 19 %	586 ± 33* p = 0,00003 606 [495–662] * p < 0,01 11 %

Примечание: * – статистически значимо отличается от показателей у мышей-самцов.

ня реактивности АР связано с выявленной ранее периодической закономерностью развития этих реакций, заключающейся в зависимости характера и напряженности АР от абсолютной и относительной величины вызывающего их воздействия [18]. Было показано, что по мере повышения или снижения интенсивности действующего фактора тетрады АР (АР тренировки – АР спокойной активации – АР повышенной активации – АР стресс) закономерно повторяются. При этом одноименные АР разных уровней реактивности, вызываемые воздействиями разной интенсивности, наряду со сходными чертами (процентное содержание лимфоцитов, соотношение эффектов глюко- и минералокортикоидных гормонов и некот. др.), имеют отличия в выраженности признаков напряженности в функционировании регуляторных систем организма. При этом наиболее физиологичные антистрессорные АР, в наибольшей степени способствующие активации системных механизмов неспецифической резистентности, развиваются в ответ на низкоинтенсивные воздействия различной природы, то есть на высоких уровнях реактивности организма.

Более низкие уровни реактивности, на которых развивалась АР повышенной активации у самцов линии C57Bl/6, по сравнению с уровнями реактивности одноименной АР у самок, могли быть обусловлены психосоматическим состоянием, формирующимся у самцов по достижении ими полового созревания и обуславливающим их агрессивное поведение. Как известно, такое поведение сопровождается активацией эрготропных процессов, повышением уровня катехоламинов и тестостерона в крови и тканях, а также более значительным уровнем клеточной энергетики [23; 24].

Как было описано ранее у мышей линии Balb/c отмечались половые различия в процентном содержании лимфоцитов и некоторых других показателях [20]. По совокупности этих изменений можно было судить о половых различиях в адаптационном статусе, связанных с характером АР – развитии АР повышенной активации у самок и развитии АР тренировки и спокойной активации, в том числе, с признаками напряженности этих АР у самцов. Как уже указывалось ранее, такие различия в характере АР у животных разного пола могли быть обусловлены зависимостью психосоматического состояния самцов от их социального положения в группе, а также могли отражать и наличие каких-либо иных конституциональных особенностей, связанных с понижен-

ной по сравнению с самками стрессоустойчивостью самцов линии Balb/c [1; 5; 25].

Характерной чертой животных обеих изученных линий было весьма значительное превышение весового коэффициента селезенки самок аналогичного показателя у самцов. К сожалению, нам не удалось найти в литературе развернутого объяснения указанного полового различия, кроме сведений о более значительной, чем у самцов, функциональной активности селезенки самок линий Balb/c [10; 26]. Еще одной общей особенностью животных изученных линий явилось наличие признаков, указывающих на более выраженную лимфопролиферативную активность в тимусе самок по сравнению с тем, что наблюдалось у самцов. Эти результаты согласуются с имеющимися в литературе представлениями о разном соотношении активности Т- и В-клеточных процессов у животных разного пола – сдвиге соотношения в сторону Т-клеточных механизмов у самок и сдвиге соотношения в сторону В-клеточных процессов у самцов [5; 27; 28].

Результаты сравнения изученных показателей у однополых животных линий C57Bl/6 и Balb/c свидетельствовали о большей выраженности межлинейных различий у самок по сравнению с самцами. Помимо конституциональных различий в общем содержании лейкоцитов, у самцов изученных линий были отмечены особенности в процентном содержании мононуклеаров (лимфоцитов и моноцитов) в крови, а также в характеристиках красного ростка крови. По нашему мнению, эти особенности, могли отражать более высокий адаптационный статус животных линии C57Bl/6, отличающихся, как известно, большей стрессоустойчивостью по сравнению с мышами линии Balb/c [1; 13; 14]. При этом более низкая вариабельность показателей у мышей-самцов линии C57Bl/6 могла быть обусловлена тем, что у всех этих животных развивалась АР повышенной активации, тогда как у самцов линии Balb/c спектр антистрессорных АР был шире.

Межлинейные различия, выявленные у самок, также указывали на более высокий адаптационный статус животных линии C57Bl/6. При этом максимальные значения процентного содержания лимфоцитов в крови самок обеих линий в комбинации с доминированием мышей линии C57Bl/6 над животными линии Balb/c по весовым характеристикам тимуса и отношению масс тимуса и надпочечников свидетельствовали о том, что у самок линии C57Bl/6 развитие АР повышенной активации

ции происходило в диапазоне более высоких уровней реактивности организма, чем у самок Balb/c. Умеренная и низкая вариабельность показателей у мышей линии C57Bl/6 могла отражать высокую степень совпадения уровней реактивности этих животных внутри диапазона, тогда как высокая вариабельность показателей у самок линии Balb/c могла, напротив, указывать на заметные различия в уровнях реактивности, на которых развивалась АР повышенной активации у мышей-самок этой линии. Вероятно, различия в диапазонах уровней реактивности АР самок C57Bl/6 и Balb/c могли в определенной степени влиять и на стрессоустойчивость животных изученных линий.

Более низкая вариабельность показателей адаптационного статуса у мышей обоего пола линии C57Bl/6 по сравнению вариабельностью этих показателей у животных линии Balb/c могла отражать наличие более устойчивых регуляторных взаимоотношений у мышей линии C57Bl/6. Согласно нелинейной динамике сложных открытых (диссипативных) систем, к которым относятся биологические системы, такие устойчивые состояния характеризуются оптимизацией регуляторных и метаболических процессов, что обеспечивает энергоэкономный режим их функционирования [29; 30].

Интерес представляют результаты сравнительного анализа биохимических показателей крови мышей-самок линии C57Bl/6 и Balb/c. Они указывают на особенности обмена исследованных животных, которые могут иметь значение для реакции мышей разных линий на противоопухолевую терапию. Так, межлинейные различия в активности АЛТ и амилазы могли отражать особенности соотношения углеводного и белкового обмена у животных, принадлежащих к разным линиям. Известно, что наибольшей скоростью отличается углеводный обмен. При этом головной мозг, характеризующийся высокой интенсивностью энергетического обмена и обедненный по сравнению с другими тканями запасами глюкозы и гликогена, потребляет не менее 50 % свободной глюкозы из артериальной крови [31]. В связи с этим сдвиг в сторону углеводного обмена у мышей линии Balb/c, очевидно, способствует достижению высокого уровня энергетического обмена мозга и реализации такой известной особенности мышей линии Balb/c, как хорошая обучаемость [1].

Более высокая, чем у животных линии Balb/c, активность АЛТ у мышей-самок линии C57Bl/6 при заметно сниженном уровне активности амилазы

указывала на сдвиг метаболизма этих животных в сторону белкового обмена. Таким образом, у мышей линии C57Bl/6 наблюдалось снижение обеспеченности мозга энергетическими субстратами при повышении пластических ресурсов организма по сравнению с тем, что наблюдалось у мышей-самок линии Balb/c. При этом снижение общей потребности организма в «быстрой» энергии, получаемой в результате метаболизма углеводов, могло быть связано с установлением устойчивых энергоэкономных режимов регуляции, о которых было сказано выше. Данное предположение согласуется с известными сведениями об относительно невысоком энергетическом обмене и плохой обучаемости мышей линии C57Bl/6 [32], отличающихся при этом более интенсивной двигательной активностью и более активным поведением, чем мыши линии Balb/c [11; 33], а также отмеченной нами выше относительно низкой вариабельностью показателей адаптационного статуса. При этом доминирование самок линии C57Bl/6 над мышами линии Balb/c по активности щелочной фосфатазы и АЛТ, наряду с более высоким уровнем у этих животных лимфопролиферативных процессов в тимусе, могло указывать на усиление активности всех звеньев иммунной системы (как Т-клеток, так и В-клеток и нейтрофилов) [21; 22], и иметь значение для более высокой стрессоустойчивости этих животных по сравнению со стрессоустойчивостью мышей линии Balb/c [1; 13; 14].

Выявленные особенности системной регуляции могут оказывать заметное влияние на механизмы неспецифической противоопухолевой резистентности и эффективность противоопухолевого лечения. Так, характер и напряженность наиболее устойчивых для того или иного организма АР, уровень реактивности, на котором они развиваются, могут в заметной степени определять функциональное состояние центров вегетативной регуляции и периферических звеньев нейроэндокринной и иммунной систем, модулируя состояние тканей. В свою очередь, соотношение симпатических и парасимпатических влияний в тканевых локусах, комбинация и активность биохимических факторов нейроэндокринной и иммунной систем, продуктов метаболизма могут способствовать или, напротив, препятствовать развитию злокачественного процесса [34; 35].

Особенности обмена могут иметь значение в связи с важной ролью энергетического гомеостаза злокачественных клеток и окружающих тканей в онкогенезе и реализации эффектов про-

водимой терапии. В связи с этим в последние годы возрастает внимание к вопросу о метаболической сопроводительной терапии онкологических заболеваний [36; 37]. Было показано, что метаболический фон, наличие и вид энергетических субстратов могут иметь существенное значение для эффективности противоопухолевой химиотерапии [38; 39]. При этом, средства метаболической терапии, используемые при ряде тяжелых хронических заболеваний, могут оказывать ингибирующее влияние на злокачественный процесс. В частности, целый ряд исследований свидетельствует об онкопротекторном действии метформина, являющегося препаратом первой линии для лечения диабета 2 типа [39; 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования интактных мышей линий C57Bl/6 и Balb/c обоего пола, наряду с половыми различиями сходного характера (доминированием мышей-самок над самцами по весовым характеристикам тимуса и селезенки, развитию наиболее благоприятных антистрессорных АР и числу показателей с низкой вариабельностью), был выявлен целый ряд межлинейных особенностей адаптационного статуса и биохимических показателей крови. Межлинейные особенности адаптационного статуса указывали на то, что у мышей линии C57Bl/6 животные разного пола имели сходный характер АР (АР повышен-

ной активации), которые, однако, развивались на разных уровнях реактивности, тогда как у мышей линии Balb/c животные разного пола различались характером преобладавших антистрессорных АР (у самок – АР повышенной активации, у самцов, очевидно – АР спокойной активации и тренировки). При этом, в целом, выявленные межлинейные различия свидетельствовали о более благоприятном состоянии регуляторных систем у мышей линии C57Bl/6, что дополняет известные сведения о более высокой стрессоустойчивости этих животных по сравнению с мышами линии Balb/c. Межлинейные особенности изученных биохимических показателей крови свидетельствовали об отличии самок мышей линии C57Bl/6 от самок мышей линии Balb/c по соотношению углеводного и белкового обмена. Полученные данные указывают на более активный углеводный обмен у мышей линии Balb/c и более интенсивный белковый обмен – у мышей линии C57Bl/6.

Результаты анализа позволяют сделать предположение о некоторых механизмах, способствующих или препятствующих стрессоустойчивости и обучаемости изученных животных. Выявленные межлинейные различия позволяют определить направления дальнейшего изучения регуляторно-метаболических характеристик линейных мышей, которые необходимо учитывать при выборе адекватных экспериментальных моделей для разработки эффективных методов комплексного противоопухолевого лечения.

Список источников

1. Каркищенко В. Н., Шмидт Е. Ф., Брайцева Е. В. Исследователи предпочитают мышей Balb/c. Биомедицина. 2007;(1):57–70. EDN: NTSTLJ
2. Zhukova GV, Schikhlyarova AI, Barteneva TA, Shevchenko AN, Zakharyuta FM. Effect of Thymalin on the Tumor and Thymus under Conditions of Activation Therapy In Vivo. Bull Exp Biol Med. 2018 May 1;165(1):80–83. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4104-z>, EDN: XXKARF
3. Кит О. И., Франциянц Е. М., Козлова Л. С., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Погорелова Ю. А. и др. Урокиназа и ее рецептор в меланоме кожи, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли, у мышей обоего пола в сравнительном аспекте. Вопросы онкологии. 2020;66(4):445–450. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-445-450>, EDN: HMDEUV
4. Макарова О. В., Постовалова Е. А., Гао Ю., Добрынина М. Т. Половые различия субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при экспериментальном остром и хроническом язвенном колите. Медицинская иммунология. 2020;22(1):157–164. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-SDO-1661>
5. Hensel JA, Khatrar V, Ashton R, Ponnazhagan S. Characterization of immune cell subtypes in three commonly used mouse strains reveals gender and strain-specific variations. Lab Invest. 2019 Jan;99(1):93–106. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0137-1>

6. Pinchuk LM, Filipov NM. Differential effects of age on circulating and splenic leukocyte populations in C57BL/6 and BALB/c male mice. *Immun Ageing*. 2008 Feb 11;5:1. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-5-1>
7. Ahsani DN, Fidiansih I. Age-related changes of malondialdehyde, body weight and organ weight in male mice. *Universa Medicina*. 2018 Jun 25;37(2):115–126. <https://doi.org/10.18051/UnivMed.2018.v37.115-126>
8. Ермакова А. В., Кудяшева А. Г. Изменчивость гематологических показателей у разных видов лабораторных мышей. *Известия Коми НЦ УрО РАН*. 2021;5(51):13–19. <https://doi.org/10.19110/1994-5655-2021-5-13-19>, EDN: ОТЫККИ
9. Абрашова Т. В., Гушин Я. А., Ковалева М. А., Рыбакова А. В., Селезнева А. И., Соколова А. П. и др. *Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных*. СПб.: Изд-во «ЛЕМА», 2013, 116 с. EDN: PTSRUO
10. Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А., Западнюк Б. В. *Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте*. Киев: Вища школа, 3е изд-во, 1983, 383 с.
11. Кашкин В. А. Различия в поведении мышей двух линий C57Bl/6 и Balb/c в тесте открытого поля на фоне введения прегабалина. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2020;4. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-04-09>
12. Wirth-Dzięciołowska E, Karaszewska J, Sadowski T, Pyśniak K, Gajewska M. Selected blood serum biochemical indicators in twelve inbred strains of laboratory mice. *Animal Science Papers and Reports*. 2009;27(2):159–167. Available at: <https://www.yumpu.com/en/document/read/22548022/selected-blood-serum-biochemical-indicators-in-twelve-inbred->, Accessed: 27.03.2023.
13. Семенов Х. Х., Каркищенко Н. Н., Казакова Л. Х., Бескова Т. Б., Лушникова З. С., Егорова И. Ю. и др. Межлинейные различия в чувствительности к острой гипобарической гипоксии у инбредных мышей коллекционного фонда. *Биомедицина*. 2013;1(1):78–82. EDN: RTGJEJ
14. Flint MS, Tinkle SS. C57BL/6 mice are resistant to acute restraint modulation of cutaneous hypersensitivity. *Toxicol Sci*. 2001 Aug;62(2):250–256. <https://doi.org/10.1093/toxsci/62.2.250>
15. Pialek J, Vyskocilová M, Bímová B, Havelková D, Piálková J, Dufková P, et al. Development of unique house mouse resources suitable for evolutionary studies of speciation. *J Hered*. 2008;99(1):34–44. <https://doi.org/10.1093/jhered/esm083>
16. Амстиславская Т. Г., Новиков С. Н. Активация эндокринной системы семенников мышей линии C57BL/6J в ответ на сексуальный стимул. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2018;3. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-03-01>
17. Selye H. Thymus and adrenals in the response of the organisms to injuries and intoxication. *British Journal of Experimental Pathology*. 1936;17:234–224.
18. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Кузьменко Т. С., Шихлярова А. И. *Антистрессорные реакции и активационная терапия*. Екатеринбург: Филантроп, 2002, 196 с. EDN: ХМҮРҮТ
19. Асташкин Е. И., Ачкасов Е. Е., Фонин К. В., Берзин И. А., Бескова Т. Б., Болотских Л. А. и др. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях*. М.: Профиль – 2С, 2010, 358 с. EDN: УАОСКН
20. Жукова Г. В., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Трепитакки Л. К., Галина А. В. Показатели крови и адаптационного статуса интактных мышей линии Balb/c разного пола. *Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer*. 2023;4(4):13-22. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-2>, EDN: DQDKII
21. Singh SB, Lin HC. Role of Intestinal Alkaline Phosphatase in Innate Immunity. *Biomolecules*. 2021 Nov 29;11(12):1784. <https://doi.org/10.3390/biom11121784>
22. Manchia M, Comai S, Pinna M, Pinna F, Fanos V, Denovan-Wright E, et al. Biomarkers in aggression. *Adv Clin Chem*. 2019;93:169–237. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.07.004>
23. Макушкина О. А., Гурина О. И., Голенкова В. А. Биологические основы агрессивного поведения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):76–82. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-76-82>, EDN: VWKKYA
24. Маркова Е. В. *Поведение и иммунитет*. Новосибирск: Новосибирский государственный педагогический университет. 2013, 165 с. EDN: SCWHZP
25. Krzych U, Thurman GB, Goldstein AL, Bressler JP, Strausser HR. Sex-related immunocompetence of BALB/c mice. I. Study of immunologic responsiveness of neonatal, weanling, and young adult mice. *J Immunol*. 1979 Dec;123(6):2568–2574.
26. Jacobsen H, Klein SL. Sex Differences in Immunity to Viral Infections. *Front Immunol*. 2021;12:720952. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720952>

27. Бахметьев Б. А. Возрастные и половые различия формирования иммунной системы: связь с антропометрическими данными. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016;(1):2. EDN: VPZKCV
28. Пономаренко Г. Н., Турковский И. И. Биофизические основы физиотерапии: Учебное пособие. М.: ОАО «Издательство «Медицина». 2006, 176 с.
29. Kondepudi D, Prigogine I. *Modern Thermodynamics: From Heat Engines to Dissipative Structures*. Second Edition. John Wiley and Sons. 2014, 560 p.
30. Fehm HL, Kern W, Peters A. The selfish brain: competition for energy resources. *Prog Brain Res*. 2006;153:129–140. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)53007-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)53007-9)
31. Линейные лабораторные мыши C57Bl/6. БиоПитомник Стезар. [Internet] Доступно по: <https://biopitomnik.ru/laboratornye-zhivotnye/linejnye-laboratornye-myshi-c57black-6.html>. Дата обращения: 25.03.2023.
32. Tang X, Xiao J, Parris BS, Fang J, Sanford LD. Differential effects of two types of environmental novelty on activity and sleep in BALB/cJ and C57BL/6J mice. *Physiol Behav*. 2005 Jul 21;85(4):419–429. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.05.008>
33. Hutchings C, Phillips JA, Djamgoz MBA. Nerve input to tumours: Pathophysiological consequences of a dynamic relationship. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2020 Dec;1874(2):188411. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188411>
34. Kamiya A, Hiyama T, Fujimura A, Yoshikawa S. Sympathetic and parasympathetic innervation in cancer: therapeutic implications. *Clin Auton Res*. 2021 Apr;31(2):165–178. <https://doi.org/10.1007/s10286-020-00724-y>
35. Костюченко Л. Н., Кузьмина Т. Н. Стратегия сопроводительной нутриционной поддержки при опухолях пищеварительного тракта: ремаксолв структуре нутриционно-метаболической терапии больных с обширными резекциями печени. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2020;9(1):34–39. <https://doi.org/10.17116/onkolog2020901134>
36. Moore FA, Phillips SM, McClain CJ, Patel JJ, Martindale RG. Nutrition Support for Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2017 Apr;32(1_suppl):121S–127S. <https://doi.org/10.1177/0884533616687502>
37. Чубенко В. А., Моисеенко В. М. Предклинические и клинические доказательства перспективности метаболической терапии рака. *Практическая онкология*. 2022;23(1):51–60. <https://doi.org/10.31917/2301051>
38. Lugtenberg RT, de Groot S, Kaptein AA, Fischer MJ, Kranenbarg EMK, Carpentier MD de, et al. Quality of life and illness perceptions in patients with breast cancer using a fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy in the phase 2 DIRECT (BOOG 2013-14) trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Feb;185(3):741–758. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05991-x>
39. Шатова О. П., Каплун Д. С., Зинкович И. И. Применение метформина – целевая метаболическая терапия в онкологии. *Злокачественные опухоли*. 2017;7(2):83–89. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-2-83-89>, EDN: ZXJOCL
40. Vancura A, Bu P, Bhagwat M, Zeng J, Vancurova I. Metformin as an Anticancer Agent. *Trends Pharmacol Sci*. 2018 Oct;39(10):867–878. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.07.006>

Информация об авторах:

Жукова Галина Витальевна ✉ – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827, ResearcherID: Y-4243-2016, Scopus Author ID: 7005456284

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, ResearcherID: Y-6275-2018, Scopus Author ID: 6507723229

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, ResearcherID: AAЕ-3540-2019, Scopus Author ID: 23994000800

Трепитаки Лидия Константиновна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359, ResearcherID: AAG-9218-2019

Качесова Полина Сергеевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500

Галина Анастасия Владимировна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>, SPIN: 9171-4476, AuthorID: 1071933, Scopus Author ID: 57221460594

Ушакова Наталья Дмитриевна – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594, Scopus Author ID: 8210961900

Шалашная Елена Владимировна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7742-4918>, SPIN: 2752-0907, AuthorID: 476968, ResearcherID: AAE-4085-2022, Scopus Author ID: 55144159900

Ишонина Оксана Георгиевна – к.б.н., заведующий отделом подготовки и переподготовки специалистов, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5300-1213>, SPIN: 4051-5165, AuthorID: 612417, Scopus Author ID: 37115461900

Участие авторов:

Жукова Г. В. – статистическая обработка и анализ результатов, анализ литературы, написание статьи;
Франциянц Е. М. – инициация исследований, анализ результатов, научное редактирование;
Шихлярова А. И. – анализ результатов, научное редактирование;
Каплиева И. В. – научное редактирование;
Трепитакки Л. К. – работа с экспериментальными животными, некропсия, участие в статистической обработке результатов;
Качесова П. С. – участие в анализе литературы и результатов исследования биохимических показателей крови;
Галина А. В. – непосредственное определение показателей крови;
Ушакова Н. Д. – анализ литературы о гетерогенности состояния онкологических больных со сходным диагнозом;
Шалашная Е. В. – анализ литературы о вариабельности биохимических показателей у онкологических больных;
Ишонина О. Г. – патентный поиск по теме диагностического значения вариабельности гематологических показателей у онкологических больных.

СИНДРОМ НИЗКОЙ ПЕРЕДНЕЙ РЕЗЕКЦИИ И МЕТОДЫ ЕГО ОЦЕНКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О. К. Бондаренко[✉], Ю. А. Геворкян, Н. В. Солдаткина, М. А. Гусарева, Н. Г. Кошелева,
А. А. Солнцева, М. Н. Дурицкий, Д. А. Савченко

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ bondarenkoo.olga@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Синдром низкой передней резекции является распространенной проблемой в связи с повышенной заболеваемостью раком прямой кишки и высокой частотой развития аноректальной дисфункции при сфинктеросохраняющих оперативных вмешательствах. Влияние функциональных расстройств на качество жизни пациентов и изменение социальной адаптации позволяет отнести синдром низкой передней резекции к актуальным и обсуждаемым вопросам. Цель исследования: рассмотреть особенности развития аноректальной дисфункции у больных раком прямой кишки путем изучения факторов риска и патогенетических аспектов развития синдрома низкой передней резекции, а также оценить роль объективных исследований в оценке синдрома по данным опубликованной литературы.

Этиология синдрома низкой передней резекции многофакторна. Среди факторов риска выделяют немодифицируемые и модифицируемые предикторы. К немодифицируемым факторам относят женский пол и возраст старше 65 лет. Среди модифицируемых предикторов отрицательное влияние на аноректальную функцию оказывает проведение лучевой терапии, оперативного вмешательства, тип сформированного колоректального анастомоза и развитие его несостоятельности, а также выведение кишечной стомы. Тем не менее наибольшую роль в его развитии играют органосохраняющее оперативное вмешательство с тотальной мезоректумэктомией, проведение лучевой терапии и формирование превентивной илеостомы. Сложность патофизиологического механизма синдрома обуславливает необходимость детального изучения аноректальной функции и изменения ее параметров у пациентов в процессе лечения по поводу рака прямой кишки. Функциональные расстройства при синдроме низкой передней резекции варьируются по степени тяжести. В изучении выраженности клинических проявлений синдрома имеет значение использование шкалы LARS, а при развитии анальной инконтиненции – применение шкалы Wexner. Однако наиболее точную оценку позволяют осуществить объективные методы исследования, такие как аноректальная манометрия высокого разрешения. Данный метод исследования позволяет контролировать функцию запирающего аппарата прямой кишки на разных этапах комбинированного лечения и открывает возможности поиска новых предикторов синдрома низкой передней резекции.

Ключевые слова: колоректальный рак, синдром низкой передней резекции прямой кишки, аноректальная манометрия высокого разрешения

Для цитирования: Бондаренко О. К., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Гусарева М. А., Кошелева Н. Г., Солнцева А. А., Дурицкий М. Н., Савченко Д. А. Синдром низкой передней резекции и методы его оценки (обзор литературы). Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(4): 57-71. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-6>, <https://elibrary.ru/lhdwfc>

Для корреспонденции: Бондаренко Ольга Константиновна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: bondarenkoo.olga@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9543-4551>

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 10.02.2023; одобрена после рецензирования 11.10.2023; принята к публикации 09.12.2023.

© Бондаренко О. К., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Гусарева М. А., Кошелева Н. Г., Солнцева А. А., Дурицкий М. Н., Савченко Д. А., 2023

LOW ANTERIOR RESECTION SYNDROME AND METHODS OF ITS ASSESSMENT (LITERATURE REVIEW)

O. K. Bondarenko[✉], Yu. A. Gevorkyan, N. V. Soldatkina, M. A. Gusareva, N. G. Kosheleva, A. A. Solntseva,
M. N. Duritsky, D. A. Savchenko

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ bondarenkoo.olga@yandex.ru

ABSTRACT

Low anterior resection syndrome is a common problem due to the increased incidence of rectal cancer and the high incidence of anorectal dysfunction during sphincter-preserving surgical interventions. The influence of functional disorders on the quality of life of patients and changes in social adaptation makes it possible to attribute the syndrome of low anterior resection to topical and discussed issues.

Purpose of the study: to consider the features of the development of anorectal dysfunction in patients with rectal cancer by studying risk factors and pathogenetic aspects of the development of low anterior resection syndrome, as well as to evaluate the role of objective studies in assessing the syndrome according to published literature.

The etiology of low anterior resection syndrome is multifactorial. Unmodified and modified predictors are distinguished among the risk factors. Unmodified factors include female gender and age over 65 years. Among the modifiable predictors, radiation therapy, surgical intervention, the type of formed colorectal anastomosis and the development of its insolvency, as well as the elimination of intestinal stoma have a negative effect on anorectal function. Nevertheless, the greatest role in its development is played by organ-preserving surgery with total mesorectectomy, radiation therapy and the formation of a preventive ileostomy. The complexity of the pathophysiological mechanism of the syndrome necessitates a detailed study of anorectal function and changes in its parameters in patients during treatment for rectal cancer. Functional disorders in low anterior resection syndrome vary in severity. In the study of the severity of clinical manifestations of the syndrome, the use of the LARS scale is important, and in the development of anal incontinence, the use of the Wexner scale is important. However, the most accurate assessment can be carried out by objective research methods, such as high-resolution anorectal manometry. This research method allows to control the function of the rectal obturator apparatus at different stages of combined treatment and unravels the possibility of searching for new predictors of low anterior resection syndrome.

Keywords: colorectal cancer, low anterior rectal resection syndrome, high-resolution anorectal manometry

For citation: Bondarenko O. K., Gevorkyan Yu. A., Soldatkina N. V., Gusareva M. A., Kosheleva N. G., Solntseva A. A., Duritsky M. N., Savchenko D. A. Low anterior resection syndrome and methods of its assessment (literature review). South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(4): 57-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-6>, <https://elibrary.ru/lhdwfc>

For correspondence: Olga K. Bondarenko – PhD student, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: bondarenkoo.olga@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9543-4551>

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 10.02.2023; approved after reviewing 11.10.2023; accepted for publication 09.12.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Функциональные последствия, связанные с формированием низкого колоректального анального анастомоза, оказывают неблагоприятное воздействие на качество жизни больных, перенесших данное вмешательство [1; 2]. Изменение аноректальной функции может проявляться в виде увеличения императивных позывов к дефекации и частоты стула (до 6 раз в сутки и более), нарушения чувствительности и связанных с ним расстройств эвакуации, чувства неполного опорожнения, развития анальной инконтиненции. Описанный симптомокомплекс называется синдромом низкой передней резекции (СНПР) [3; 4]. Проявления данного синдрома наблюдаются у 41–90 % пациентов после низкой передней резекции [5–8]. Широкая вариабельность распространенности СНПР в разных исследованиях отражает несоответствия в его оценке и диагностике [5].

Проблема аноректальной дисфункции остается актуальной в настоящее время, поскольку СНПР оказывает влияние на качество жизни пациентов и изменяет социальную адаптацию. Изучение факторов риска возможных функциональных нарушений может помочь в прогнозировании СНПР, улучшении способов его профилактики и коррекции.

Цель исследования: рассмотреть особенности развития аноректальной дисфункции у больных раком прямой кишки путем изучения факторов риска и патогенетических аспектов синдрома низкой передней резекции, а также оценить роль объективных исследований в оценке данного синдрома по данным опубликованной литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен систематический поиск литературных источников в базах данных eLibrary.ru, PubMed с использованием ключевых слов: «синдром низкой передней резекции», «аноректальная дисфункция», «рак прямой кишки», «тотальная мезоректумэктомия», «LARS score». Рассматривались работы, посвященные изучению факторов риска развития СНПР и методов исследования, позволяющих оценить выраженность аноректальной дисфункции у пациентов, перенесших комбинированное лечение по поводу рака прямой кишки. Публикации, посвященные возникновению СНПР при других нозологиях, были исключены. Отобранные статьи

были опубликованы в течение последних 5 лет на русском и английском языках.

Первоначальный поиск выявил 105 статей. На следующем этапе поиска были исключены обзоры литературы, неоригинальные статьи, в результате чего было проанализировано 38 оригинальных исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота развития СНПР у пациентов, прошедших лечение по поводу рака прямой кишки, варьирует в широких пределах, а проявления аноректальной дисфункции разнообразны [1; 5–8]. В большинстве современных исследований СНПР наблюдается в среднем в 64,8 % случаев, при этом более чем у половины больных развивается выраженная клиническая картина [8]. В исследовании Bao-Jia Luo et al. (2021 г.) у 27 % пациентов частота стула составляла более 5 раз в день, а у 30 % больных возникали императивные позывы, связанные с изменением эвакуаторной функции сфинктерного аппарата [9]. При этом длительность функциональных нарушений может быть кратковременной и продолжаться в течение 6–12 месяцев или долгосрочной с сохранением симптоматики более 1 года [10; 11]. В работе Bryant C. L. et al. до 71 % наблюдаемых отмечали недержание кишечного содержимого, а 12–74 % пациентов сообщали о нарушениях эвакуации [12]. Также существуют сведения о том, что нарушение ректальной чувствительности, проявляющееся в ухудшении распознавания газов и кишечного содержимого, встречается чаще, чем недержание, и в большей степени влияет на качество жизни пациентов [13].

С точки зрения нормальной физиологии функционирование аноректальной области представляет собой тонкий баланс между уровнем давления в прямой кишке и тонусом анальных сфинктеров. Дефекация осуществляется при скоординированном сокращении мышц тазового дна и передней брюшной стенки и расслаблении наружного анального сфинктера и пуборектальной мышцы в ответ на повышение ректального давления [3; 8; 14]. Соматическая иннервация наружного сфинктера и пуборектальной мышцы осуществляется половыми нервами, а мышц тазового дна – двигательными и сенсорными нервами сегментов S3–5. Вегетативная иннервация прямой кишки и внутреннего анального сфинктера обеспечивается нижним

подчревным и тазовыми сплетениями. Нервы идут переднелатерально по отношению к прямой кишке между заднелатеральной границей предстательной железы или влагалища и нижнемедиальной частью мышцы, поднимающей задний проход, доходя до аноректального соединения [15].

Одним из основных компонентов эвакуаторной функции является ректоанальный ингибиторный рефлекс (РАИР), координируемый нейрорегуляцией интрамуральных сплетений [16]. Рефлекс участвует в распознавании и удержании кишечного содержимого за счет изменения ректоанального градиента давления [17]. Физиологически механизм представляет собой рефлекторную релаксацию внутреннего анального сфинктера после растяжения стенок прямой кишки и сокращение наружного сфинктера, что позволяет осуществить контакт чувствительной переходной зоны с кишечным содержимым и дифференцировать его качество: оформленный или жидкий стул, газы [16].

Патофизиологические механизмы СНПР

Различные физиологические последствия как хирургического вмешательства, так и лучевой терапии позволяют предположить, что патофизиология СНПР является многофакторной и включает анатомические, сенсорные и функциональные изменения. Патофизиологические механизмы СНПР включают в себя дисфункцию внутреннего анального сфинктера, сниженную чувствительность анального канала, нарушение РАИР, снижение вместимости и эластичности культи прямой кишки [3; 14].

Согласно опубликованным исследованиям низкая передняя резекция приводит к изменению функционирования внутреннего анального сфинктера, ответственного за поддержание давления покоя и участвующего в осуществлении РАИР. Увеличение коэффициента релаксации внутреннего анального сфинктера регистрируется в 40 % случаев недержания в виде снижения давления в анальном канале [16]. Изменения данной структуры изучались путем эндосонографического исследования, при этом у всех 39 больных отмечались признаки повреждения после хирургического лечения, у 7 пациентов сохранялись через 2 года наблюдения [17].

Послеоперационные изменения могут затрагивать не только функцию внутреннего анального сфинктера, но и сенсорную способность анального канала. Функционирование аноректальной области обеспечивается информацией от слизистой

оболочки дистальнее анастомоза и боковых стенок таза. Повреждение афферентной иннервации под действием лучевой терапии приводит к измененному восприятию позывов к дефекации [18]. Исследование Tomita R. и соавторов (2008 г.) продемонстрировало статистически значимое снижение чувствительности рецептов анального канала у пациентов с клиническими проявлениями СНПР. При этом чувствительность коррелирует с расстоянием между уровнем колоректального анастомоза и краем анального отверстия с тенденцией к большому нарушению распознавания газов и стула при более низких уровнях анастомоза [19]. Кроме того, в работе Haas S. и соавторов (2020 г.) была зарегистрирована аномальная интеграция аноректальных стимулов на энцефалограммах у пациентов после комбинированного лечения рака прямой кишки, что так же может играть роль в патогенезе СНПР [20].

Снижение РАИР является независимым предиктором ухудшения функционального состояния аноректальной области после проведения оперативного вмешательства по поводу рака прямой кишки. Наблюдение пациентов на разных этапах лечения позволило отметить снижение РАИР у четверти больных через год после низкой передней резекции. Тем не менее у 85 % исследуемых рефлекс присутствовал спустя 2 года, что вероятно связано с восстановлением иннервации колоректального анастомоза. Изучая РАИР и максимальный пороговый объем, Kupsch J. и соавторы (2018 г.) путем применения аноректальной манометрии и баллонной проктометрии, отметили наиболее удовлетворительные функциональные результаты у пациентов с длиной оставшейся прямой кишки > 4 см [21].

Емкость неоректума также вносит вклад в развитие СНПР. По данным некоторых исследований, большая вместимость неоректума была связана со значительным снижением количества дефекаций в день. Однако проведение химиолучевой терапии и передней резекции уменьшает емкость и эластичность прямой кишки, что в свою очередь приводит учащению ложных позывов [19].

Факторы риска

По данным рассмотренных публикаций в настоящее время выделяется существенное количество предикторов, увеличивающих риск развития СНПР [8; 11; 14; 18; 22; 23]. После проведенного обзора литературы был выявлен ряд модифицируемых и немодифицируемых факторов риска. К немо-

дифицируемым факторам риска относятся женский пол и возраст старше 65 лет. Среди модифицируемых факторов в первую очередь отрицательное влияние на аноректальную функцию оказывает проведение лучевой терапии и оперативного вмешательства. Тип сформированного колоректального анастомоза, развитие его несостоятельности, формирование превентивной илеостомы, индекс массы тела пациента более 30 кг/м² также рассматриваются некоторыми авторами, как возможные предикторы [18; 24–29].

Низкая передняя резекция прямой кишки с выполнением тотальной мезоректумэктомии приводит к изменению резервуарной функции и нарушению эвакуации кишечного содержимого [3; 18]. В 2019 г. Keiji Koda et al. показали, что повреждение внутреннего анального сфинктера в результате удаления большей части прямой кишки может играть роль в развитии СНПР [23]. Особенности оперативного вмешательства в виде дилатации анального жома может затрагивать как наружный, так и внутренний сфинктер с транзитной зоной и «геморроидальной подушкой» [30].

Расположение опухоли и соответственно уровень колоректального анастомоза после сфинктерсохраняющих оперативных вмешательств был одним из наиболее частых анализируемых факторов. Доля больных, страдающих этим СНПР, увеличивается по мере приближения уровня анастомоза к анальному сфинктеру. Анализ высоты колоректального анастомоза выявил, что фактором риска развития СНПР может считаться анастомоз на уровне до 5–6,5 см от анального края [8; 13; 22].

К потенциальным патофизиологическим механизмам СНПР относят также нарушение вегетативной иннервации вследствие разрыва внутривисцеральных нейрональных связей между ампулой прямой кишки и внутренним сфинктером, вызывающее потерю РАИР и нарушение дифференцировки стула. В числе причин СНПР рассматривают удаление ампулы прямой кишки, потерю резервуарной и эвакуаторной функции прямой кишки, что в свою очередь приводит к ускоренному транзиту неоформленного кишечного содержимого [3; 31].

Комбинированное лечение по результатам рандомизированных исследований связано с более высокой частотой дефекации по сравнению с выполнением только тотальной мезоректумэктомии [10; 15; 32]. Несмотря на использование в настоящее время конформной лучевой терапии,

направленной на уменьшение площади облучения, ее воздействие вызывает ишемические и фиброзные изменения сосудов, тазового и мышечно-кишечного нервных сплетений, мышечных волокон сфинктерного аппарата [18; 32–34].

Формирование превентивной илеостомы и возникновение диверсионного колита вследствие бактериальной реколонизации толстой кишки также рассматриваются некоторыми авторами как возможные факторы развития СНПР [35]. Энтеральная депривация питательных веществ, связанная с формированием превентивной илеостомы, приводит к дефициту питательных веществ. Среди структурно-функциональных изменений могут возникнуть атрофия мускулатуры анального сфинктера, атрофия ворсинок и воспаление слизистой оболочки, приводящее к дисфункциональному колиту. Этот фактор оказывает неблагоприятное воздействие на метаболизм и микрофлору толстой кишки за счет изменения окисления бутирата и повышенного образования свободных радикалов [36]. Послеоперационный дисбиоз с тенденцией к значительному уменьшению разнообразия кишечной микробиоты коррелирует с повышенной частотой воспалительного процесса. Согласно некоторым источникам, учащение дефекации возникает при дисбалансе состава микробиоты со снижением относительного количества Bacteroidetes и увеличением Enterobacteriaceae [37].

Методы оценки СНПР

Сложность патофизиологического механизма СНПР обуславливает необходимость детального изучения аноректальной функции и изменения ее параметров у пациентов в процессе лечения по поводу рака прямой кишки. Для изучения степени выраженности симптомов аноректальной дисфункции наиболее используемым и проверенным методом является шкала LARS [38]. Данный опросник отдельно рассматривает частоту дефекации, императивные позывы, случаи недержания газов и жидкого стула. Согласно шкале, тяжесть функциональных нарушений классифицируется как отсутствие СНПР (0–20 баллов), малый СНПР (21–29 баллов) и большой СНПР (30–42 балла) [26].

Среди анализируемых источников некоторые авторы связывают женский пол с более высокими показателями СНПР [18; 25]. Juul T. et al. (2019 г.) продемонстрировали, что в общей популяции Да-

нии значительная симптоматика (≥ 30 баллов по шкале LARS) наблюдалась у женщин в возрастной группе от 50 до 79 лет по сравнению с мужчинами ($p = 0,001$). В данной статье возраст пациентов не был связан с нарушением аноректальной функции, однако работа Sandberg S. et al. (2020 г.) показала, что среди 334 исследуемых в течение 2 лет после завершения лечения у пожилых пациентов отмечалась более выраженная клиника СНПР [18]. В исследовании Venli S et al. (2021 г.) возраст (более или менее 65 лет) и пол не оказывали влияние на частоту развития СНПР ($p = 0,14$, $p = 0,69$, соответственно) [39].

В исследовании Bohlok et al. (2020 г.), проводимым среди 43 больных раком прямой кишки после комбинированного лечения, индекс массы тела более 30 кг/м^2 являлся прогностическим предиктором выраженного СНПР ($p = 0,047$) [26]. Однако в других анализируемых источниках не было обнаружено статистической значимости отрицательного влияния данного фактора [8; 39]. По результатам работы Нафедзова И. О. (2021 г.) также не было выявлено влияния на возникновение выраженного СНПР таких параметров, как пожилой возраст (ОШ = 0,99 (95 % ДИ: 0,95–1,02), $p = 0,44$), пол (ОШ = 1,04 (95 % ДИ: 0,74–1,47), $p = 0,82$) и повышенный индекс массы тела (ОШ = 0,99 (95 % ДИ: 0,9–1,08), $p = 0,8$) [8].

Шкала LARS использовалась также в исследовании Trenti L. et al. (2018 г.), проведенном в Испании среди 152 пациентов, для оценки аноректальной функции в течение года после сфинктерсохраняющего вмешательства по поводу рака прямой кишки. В соответствии с полученными авторами данными, риск развития выраженной клинической симптоматики у 80 % исследуемых увеличивался при меньшем расстоянии анастомоза от анального края ($p < 0,05$). Многофакторный анализ выявил статистическую значимость низкого уровня колоректального анастомоза (ОШ = 3,82 (95 % ДИ: 1,46–12,01; $p = 0,005$) и неoadъювантной лучевой терапии (ОШ = 2,38 (95 % ДИ: 0,98–5,96; $p = 0,048$) как независимых факторов риска СНПР [13].

В соответствии с анализом ROC-кривой ретроспективного исследования Miacci FLC et al. (2020 г.) пороговое расстояние между колоректальным анастомозом и анальным краем, увеличивающее риск развития аноректальной дисфункции, составляет 6,5 см ($p < 0,001$). Изучение аноректальной функции с помощью шкалы LARS позволило выделить

среди статистически значимых предикторов помимо уровня колоректального анастомоза ($p < 0,001$) так же и проведение лучевой терапии ($p = 0,0014$) и формирование илеостомы ($p = 0,0023$) [22]. В то же время такие изучаемые параметры, как пол, возраст, наличие вредных привычек, тип сформированного анастомоза не оказывали значимого влияния на развитие СНПР.

В работе Нафедзова И. О. (2021 г.) также была продемонстрирована связь уровня колоректального анастомоза ниже 5 см от наружного края анального канала увеличением частоты развития СНПР в 2,6 раз (ОШ = 2,61 (95 % ДИ: 1,47–4,62), $p = 0,001$) [8].

В работе Расулова и соавторов (2021 г.) оценивали степень аноректальной дисфункции после тотальной мезоректумэктомии с различными способами реконструкции прямой кишки. В соответствии со шкалой LARS наименее выраженные проявления СНПР были отмечены в группе пациентов с формированием J-образного резервуара в сравнении с анастомозами «конец-в-конец» и «бок-в-бок». Сохранение функционального преимущества J-резервуарной конструкции наблюдалось и через 12 месяцев в послеоперационном периоде [27]. Однако в других исследованиях, проводивших сравнение аноректальной функции у больных с формированием анастомоза бок-в-конец и конец-в-конец, статистической значимости выявлено не было ($p > 0,05$) [26; 28; 33].

Существуют также данные о влиянии несостоятельности колоректального анастомоза на послеоперационные функциональные результаты [3; 15; 35]. Работа Hain E et al. (2017 г.) показала, что возникновение несостоятельности анастомоза ассоциировано с выраженной клинической симптоматикой аноректальной дисфункции по шкале LARS у 46 исследуемых пациентов после лапароскопической низкой передней резекции ($p = 0,02$) [28]. Результаты других исследований также демонстрируют статистическую значимость несостоятельности анастомоза в повышении риска развития СНПР ($p < 0,001$) [8; 29; 33].

Воздействие лучевой терапии на функционирование аноректальной зоны достигло статистической значимости не только в работах Trenti L. et al. (2018 г.) и Miacci FLC et al. (2020 г.), но и в большинстве анализируемых публикаций [11; 15; 22]. Исследование датских ученых Hughes D. L. et al. (2017 г.) показало, что применение неoadъювантной лучевой терапии у 85 больных было связано с почти 20-крат-

ным увеличением риска СНПР ($p < 0,01$) [11]. В 18 % случаев симптомы были незначительны, а в 56 % случаев были выявлены признаки большого СНПР. Средний балл по шкале LARS через год после проведенного лечения составил 35,5, через 4 года – 27,9. Однако разница в данных показателях не достигла значимости ($p = 0,19$), что демонстрирует сохранение отрицательного влияния лучевой терапии на аноректальную функцию в долгосрочном периоде.

По результатам исследования, проведенного van der Sande M. E. et al. (2019 г.), была отслежена взаимосвязь между дозой проводимой лучевой терапии и степенью выраженности аноректальной дисфункции у больных раком прямой кишки ($p < 0,01$). Через 2 года после лучевой терапии у 11 пациентов наблюдалась выраженная клиническая симптоматика аноректальной дисфункции (30–39 баллов по шкале СНПР), у 10 больных – незначительные проявления СНПР (21–29 баллов) [40]. Исходя из вышеупомянутого, оперативная травма значима в раннем послеоперационном периоде, однако негативное воздействие оперативного вмешательства на аноректальную функцию нивелируется в отдаленном периоде, чего нельзя сказать о лучевой терапии.

Применение комбинированного лечения рака прямой кишки улучшает онкологические результаты, однако пациенты в долгосрочном периоде могут быть обременены персистирующей симптоматикой аноректальной дисфункции. Проявления СНПР могут уменьшаться в течение первых 2 лет, однако почти у 60 % пациентов симптомы сохраняются более 24 месяцев [41]. Достоверно известно, что качество жизни коррелирует с тяжестью данного синдрома [15].

Комбинированное лечение по результатам рандомизированных исследований связывают с более высокой частотой дефекации по сравнению с выполнением только тотальной мезоректумэктомии [9; 15; 26; 42]. В работе Sun W et al. (2019 г.) в течение 40 месяцев после комбинированного лечения 119 (54,1 %) из 220 наблюдаемых сообщали о возникновении большого СНПР. При этом в группе больных без проведения лучевой терапии наблюдалось меньшее количество признаков функциональных нарушений по сравнению с группой больных, прошедших комбинированное лечение (38,6 и 64,4 % соответственно, $p < 0,001$). Влияние неoadъювантного облучения (ОШ = 2,20 (95 % ДИ: 1,24–3,91), $p = 0,007$) на аноректальную функцию являлось

статистически значимым предиктором развития выраженного СНПР [34].

Логистический регрессионный анализ, проведенный в работе Luo B. et al. (2021 г.), показал, что предоперационная химиолучевая терапия ($p = 0,003$) и близость нижнего края опухоли к зубчатой линии ($p = 0,015$) являются независимыми факторами риска СНПР [38].

Benli S. et al. (2021 г.) анализировали клинические проявления аноректальной дисфункции по шкале LARS у 276 пациентов после комбинированного лечения рака прямой кишки. Авторы представляют низкий уровень анастомоза (ОШ = 42,40 (95 % ДИ: 11,14–161,36), $p < 0,0001$) и проведение лучевой терапии (ОШ = 2,51 (95 % ДИ: 1,38–4,57), $p = 0,003$), как важные предикторы развития СНПР (ОШ = 42,40 (95 % ДИ: 11,14–161,36), $p < 0,0001$). В дополнение к вышеуказанным данным исследование позволило выделить среди статистически значимых предикторов аноректальной дисфункции формирование превентивной илеостомы (ОШ = 12,83 (95 % ДИ: 6,58–25,0), $p < 0,0001$). При этом срок закрытия илеостомы (ранний менее 6 месяцев и поздний более 6 месяцев не оказывал влияние на частоту развития СНПР ($p = 0,56$) [39].

Шкала LARS помогла продемонстрировать отрицательное влияние превентивной илеостомы на послеоперационные функциональные результаты сфинктерного аппарата прямой кишки и в других источниках. Sun W et al. (2019 г.) описывают илеостому, как независимый фактор риска выраженного СНПР (ОШ = 2,59 (95 % ДИ: 1,27–5,30), $p = 0,009$) [37]. В исследовании Hughes D. L. et al. (2017 г.) наличие илеостомы в течение 6 месяцев после завершения лечения было связано с 3,7-кратным увеличением риска СНПР ($p = 0,03$) [42]. Формирование превентивной илеостомы в мета-анализе, проведенном Нафедзовым И. О. (2021 г.), было ассоциировано с трёхкратным повышением риска развития тяжелых функциональных проблем после операции (ОШ = 3,32 (95 % ДИ: 1,99–5,55), $p < 0,00001$) [8].

Nuytens F. et al. (2018 г.) оценивали влияние времени выполнения реконструктивной операции на тонкой кишке у 100 пациентов в течение 50 месяцев. Однако в исследовании не было выявлено взаимосвязи между сроком закрытия илеостомы и тяжестью симптомов аноректальной дисфункции ($p = 0,38$) [33].

Расширить понимание аноректальной дисфункции при возникновении признаков недержания по-

зволяет шкала Wexner. Данный опросник оценивает выраженность анальной инконтиненции за счет изучения частоты недержания газов, жидкого или твердого кишечного содержимого. Оценка варьирует от 0 до 20 баллов.

В исследовании Медведникова А. А. и соавторов (2020 г.) проводилась оценка функциональной активности аноректальной зоны после низкой передней резекции прямой кишки у 100 пациентов [41]. В течение года после оперативного лечения при анализе степени инконтиненции I степень недостаточности отмечалась у 15 % больных (до 5 баллов по шкале Wexner), II степень недостаточности – у 33 % (6–10 баллов по шкале Wexner), III степень – в 52 % случаев (11–20 баллов по шкале Wexner). Через год сфинктерсохраняющего вмешательства наблюдалось улучшение аноректальной функции, а у 45 % пациентов не было выявлено значимых нарушений запирающей функции ($p < 0,01$).

В отношении типа анастомоза шкала Wexner демонстрирует лучшие показатели анального держания через 6 месяцев после оперативного вмешательства при формировании J-образного резервуара по сравнению с анастомозами «конец-конец» и «бок-в-бок» ($p = 0,01$). Однако к 12 месяцам клинические проявления анальной инконтиненции уменьшались и становились одинаковыми между рассматриваемыми группами ($p > 0,05$) [40].

Еще одной шкалой инконтиненции, применение которой встречалось в литературных источниках, является шкала Vaizey, состоящая из 7 пунктов, включающих недержание твердого и жидкого стула, метеоризм, тяжесть изменения образа жизни, необходимость ношения прокладок, использование антидиарейных препаратов. Оценка выстраивается путем суммирования каждого пункта (диапазон от 0 до 24), где 0 указывает на отсутствие недержания, а 24 – на полное недержание кишечного содержимого [21].

В работе Trenti L. et al. (2018 г.) медианный показатель инконтиненции по шкале Vaizey был выше у пациентов с колоректальным анастомозом на 5 см и меньше по сравнению с более высоким его уровнем (7,5, диапазон 3–12; $p = 0,036$) [13].

В исследовании Kupsch J. et al. (2018 г.) шкала Vaizey использовалась в качестве дополнительного показателя к шкале LARS в оценке аноректальной функции у больных, проходивших лечение по поводу рака прямой кишки [21]. Среди 144 (55,2 %) исследуемых были отмечены признаки малого (51 паци-

ент (19,5 %) или большого (93 пациента (35,6 %) СНПР. В группе больных, проходивших лучевую терапию, было набрано более 20 баллов по шкале LARS (64,6 %), что отражало менее удовлетворительные функциональные показатели аноректальной зоны по сравнению с пациентами, которым лучевая терапия не проводилась (43,1 %) ($p = 0,001$). Шкала Vaizey также продемонстрировала достоверные различия между группами 10,0 ($\pm 6,7$) и 6,3 ($\pm 6,1$) соответственно ($p < 0,001$), что коррелировало с данными шкалы LARS ($r = 0,81$, $p < 0,001$).

Однако данные опросники основаны исключительно на оценке пациентом выраженности симптомов и не принимают изменение функциональных параметров аноректальной зоны. Для полноценного консультирования в план обследования должны быть включены объективные методы исследования.

Первые методы изучения тонической и нервно-рефлекторной деятельности аноректальной области были основаны на использовании ректальных баллонов, регистрирующих давление и РАИР, создаваемые внутренним и наружным сфинктерами [16].

На сегодняшний день объективным методом в оценке послеоперационной аноректальной функции и диагностике функциональных нарушений является аноректальная манометрия [43; 44]. В течение долгого времени в оснащении аноректальной манометрии находилось два типа систем: воздушный (баллонные катетеры) и водно-перфузионный (метод открытых катетеров) [3]. Улучшить точность диагностики позволило появление аноректальной манометрии высокого разрешения (АМВР).

АМВР является комплексным методом исследования, предоставляющим возможность создания пространственно-временной модели распределения давления. Преимущество АМВР заключается в использовании более высокого физиологического разрешения, создаваемого увеличенной плотностью чувствительных датчиков и их расположением по окружности [45; 46; 47]. Система АМВР может состоять из миниатюрных полупроводниковых индикаторов давления на 2D и 3D-твердотельных катетерах диаметром 4 мм, способных предоставлять функциональные и морфологические показатели аноректальной области [48]. АМВР отображает изменения аноректальной активности в покое и при различных функциональных пробах в виде цветного контурного графика.

Согласно рекомендациям Международной рабочей группы экспертов по аноректальной физиологии обследование больных проводят в положении лежа на левом боку с согнутыми под прямым углом тазобедренными и коленными суставами [49]. В литературе также существует мнение об эффективности определения анального давления покоя и давления сжатия в литотомическом положении. Однако данная модификация на данный момент не введена в клиническую практику, поскольку не отразила пользы для мониторинга ректальной чувствительности [50].

Рекомендуемые измерения аноректальной манометрии оценивают следующие параметры: давление анального покоя, давление в анальном канале и время утомляемости при волевом сокращении, давление в прямой кишке при натуживании и кашлевым толчке, ректальную чувствительность, РАИР, ректальная емкость и растяжимость [49].

По данным аноректальной манометрии, анальное давление покоя поддерживается работой внутреннего сфинктера. В то время как параметр максимального давления сжатия зависит от функционирования наружного сфинктера и ответственен за удержание кишечного содержимого при повышении внутрибрюшного давления в стрессовых условиях. В литературе описывается значительное снижение обоих показателей в послеоперационном периоде [22; 30].

АМВР также может отражать миогенную активность гладкомышечных клеток анального сфинктера, оценивая ритмические колебания давления, называемые медленными и сверхмедленными волнами. Медленные волны в анальном сфинктере возникают из интерстициальных клеток Кахаля, и у здоровых людей регистрируются с частотой примерно 16–18 циклов в минуту [51].

В соответствии с данными анализируемых исследований, показатели аноректальной манометрии высокого разрешения связаны со степенью выраженности СНПР [15; 32]. У пациентов, перенесших сфинктеросохраняющую операцию по поводу рака прямой кишки, снижаются показатели анального давления в покое и максимального ректального объема, при этом РАИР может отсутствовать в 80 % случаев через месяц после завершения лечения [52]. Было также отмечено, что дисфункция дефекации, проявляющаяся нарушением ректальной чувствительности, встречается чаще, чем недержание, и в большей степени влияет на качество жизни [13].

В исследовании Luo B. et al. (2021 г.) наблюдалось снижение физиологических параметров аноректальной зоны после низкой передней резекции прямой кишки у 146 пациентов [9]. Наибольшие изменения проявлялись в снижении показателей анального давления покоя, максимального давления сжатия, максимально переносимого объема ($p < 0,001$). Пороговый объем первого ощущения был значительно выше у здоровых людей, чем в хирургической группе ($p < 0,001$).

Liu L. et al. (2017 г.) для оценки влияния лапароскопической передней резекции на аноректальную функцию у 51 пациента выполняли аноректальную манометрию высокого разрешения. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от уровня анастомоза более и менее 5 см от края ануса. Через 3 месяца после операции в обеих группах было зарегистрировано снижение анального давления покоя и максимального давления сжатия ($p < 0,05$), при этом через 6 и 9 месяцев наблюдалось улучшение показателей до дооперационного уровня. Межгрупповое сравнение показало более высокие значения в группе пациентов с высоким уровнем анастомоза: максимальное давление сжатия было значительно выше через 3 месяца после оперативного вмешательства ($p < 0,05$), а через 6 месяцев наблюдался более высокий уровень среднего и максимального давления в покое ($p < 0,05$). В отношении изменения объема прямой кишки также наблюдалась аналогичная тенденция, однако все эти параметры оставались достоверно ниже по сравнению с дооперационными значениями через 9 месяцев [53].

Работа Fratta C. et al. (2022 г.), проведенная среди 48 пациентов, получивших курс неоадьювантной лучевой терапии, демонстрирует снижение манометрических показателей анального давления в покое и среднего давления сжатия ($p < 0,05$). При этом статистически значимых изменений между исходными показателями максимального давления сжатия и их значением после проведения лучевой терапии не наблюдалось ($p = 0,05$). Со стороны клинических проявлений авторами сообщается о более высокой частоте жидкого стула и позывов к дефекации после лучевой терапии, однако оценка степени инконтиненции по шкале Wexner также не выявила значимых отличий ($p > 0,05$) [43].

По данным работы Байчорова А. Б. (2019 г.) пролонгированная лучевая терапия приводит к достоверному снижению манометрических показате-

лей: давления покоя и сокращения, выносливости сфинктерного аппарата прямой кишки ($p < 0,05$) [54].

В исследовании Ihnát P. et al. среди 65 пациентов влияние комбинированного лечения проявлялось в виде изменения нормального соотношения манометрических параметров: наблюдалось достоверное повышение порогового уровня первого ощущения и значительное снижение анального давления в покое и при максимальном сокращении, растяжимости и максимального объема прямой кишки ($p < 0,001$) [32].

В литературе также имеются сведения о корреляции манометрических показателей с клинической картиной СНПР через 3 и 6 месяцев после оперативного вмешательства. Более высокий показатель СНПР отмечался у пациентов с очаговыми дефектами давления в анальном канале и с появлением спастических перистальтических волн от колоректального анастомоза к анусу. Спастическая гипермобильность культи прямой кишки вероятно вызванная внешней денервацией, связана с выраженностью императивных позывов к дефекации [15]. Пациенты, у которых в послеоперационном периоде развились спастические перистальтические сокращения, имели более высокую частоту стула как через 3, так и через 6 месяцев после операции.

Аноректальная профилометрия, являющаяся разновидностью аноректальной манометрии, основана на работе тонкого водно-перфузионного катетера с радиальным расположением каналов и регистрирует давление по каждому каналу на всем протяжении в процессе перемещения датчика. Клиническая ценность данного метода заключается в быстрой и объективной оценке активности структур внутреннего анального сфинктера и сократительной способности мышц тазового дна, особенно у пациентов с возникновением болезненных ощущений при использовании сфинктероманометрического датчика [31]. Аноректальная сфинктерометрия, как один из методов исследования аноректальной зоны, позволяет провести диагностику работы мышц тазового дна с учетом изучения показателей резервуарной и эвакуаторной функции.

С целью измерения абсолютной величины давления, создаваемого запирающим аппаратом прямой кишки используют сегментарный сфинктерометр [55]. Исследование проводят путем определения тонуса анального жома в расслабленном состоянии и при максимальном сжатии. Датчик

прибора повышает точность результатов измерения давления за счет регистрации показателей с сегментов сфинктерного аппарата.

В современной литературе встречаются данные об использовании аноректальной сфинктерометрии и профилометрии для изучения аноректальной функции при формировании разных типов анастомозов. Расуловым и соавторами (2021 г.) были отмечены достоверно более высокие показатели неоректальной чувствительности, первого и постоянного позывов к дефекации у пациентов с J-образным резервуаром [27]. Большая способность данного типа анастомоза к накоплению и удерживанию кишечного содержимого отражается в наибольшем показателе максимально переносимого объема (к 12 месяцам послеоперационного периода – 224, 204 и 190 мл в группах с J-образным резервуаром, анастомозами «бок-в-конец» и «конец-в-конец» соответственно, $p < 0,0001$). В отношении показателей максимального давления покоя и сокращения не было достоверных различий между сравниваемыми группами ($p > 0,05$).

Еще одним способом изучения функционального состояния аноректальной зоны является дефетофлуометрия с весовым оптическим датчиком, отражающим показания в виде кривой на экране монитора. Данный метод позволяет оценить резервуарную функцию за счет регистрации порогов чувствительности и позывов на дефекацию при медленном введении наполнителя, а также оценить эвакуаторную функцию по остаточному объему [56].

В исследовании Ssu-Chi Chen et al. (2021 г.) проводилась оценка физиологических переменных у пациентов с СНПР с помощью устройства Fesobionic. Тестирование проводили во время эвакуации баллона с тремя датчиками, расположенными спереди, сзади и внутри, что позволило измерять не радиальное давление в фиксированном положении, а аксиальное во время дефекации. Получение индекса дефекации позволяет параметрам аноректальной манометрии лучше коррелировать со шкалой Wexner и проявлениями СНПР, что в перспективе может обеспечить более подробный анализ аноректальной дисфункции [26].

В работе Liu L. et al. (2017 г.) использовали проведение эндоанального ультразвукового исследования, которое позволило отметить тенденцию к снижению толщины внутреннего и наружного сфинктеров и к уменьшению объема прямой кишки после оперативного вмешательства [53].

Внутрианальная электромиографиография является одним из распространенных методов и позволяет получить количественную и качественную оценку работы наружного анального сфинктера и мышц тазового дна [57]. Путем изучения фоновой и произвольной биоэлектрической активности исследование отражает показатели суммарной сократительной способности запирающего аппарата прямой кишки. Измерение проводят в состоянии покоя и произвольного сокращения, а также при пробах с натуживанием и при повышении внутрибрюшного давления. Тоническая активность наружного сфинктера в покое составляет $15,2 \pm 2,1$ мкВ, а при сокращении и повышении внутрибрюшного давления возрастает до $74,3 \pm 13,7$ мкВ. Нормальная физиологическая реакция при натуживании наблюдается при синхронном ингибировании биоэлектрической активности наружного сфинктера и мышц тазового дна, в то время как увеличение этого показателя расценивается как парадоксальная реакция пуборектальной мышцы [58].

Исследование Vollebregt P. F. et al. (2021 г.) расширило представление о функциональной деятельности аноректальной области, сравнив частоту медленных волн анального канала у 21 пациента, перенесших переднюю резекцию прямой кишки, с 37 здоровыми испытуемыми. Авторы смогли продемонстрировать снижение анальной медленно-волновой активности у первой группы пациентов. У 52,4 % больных в послеоперационном периоде была отмечена частота медленных волн 6–8 циклов в минуту без активности на более высоких частотах. Изменения наблюдаемой активности давления могут отражать повреждение тазовых нервов, иннервирующих клетки гладкой мускулатуры заднего прохода [51].

Battersby N. J. et al. (2018 г.) разработали предоперационную номограмму POLARS для прогнозирования выраженности аноректальной дисфункции после низкой передней резекции прямой кишки. Она включает в себя анализ номограммы – графического представления функции изучаемых пере-

менных, основанного на анализе таких параметров, как пол и возраст пациента, высота расположения опухоли, проведение лучевой терапии, выполнение частичной или тотальной мезоректумэктомии, формирование илеостомы. После ввода данных программа подсчитывает количество прогнозируемых баллов по шкале LARS [59].

В работе Нафедзова И. О. (2021 г.) на основании проанализированных предикторов нарушения аноректальной функции, создали номограмму, позволяющую прогнозировать возникновение выраженного СНПР у больных в послеоперационном периоде. Был произведен расчет вероятности развития значимых функциональных нарушений при сочетании разных факторов риска: химиолучевой терапии, высоты уровня анастомоза, несостоятельности анастомоза, выведения превентивной илеостомы и проведения химиотерапии. Авторы обращают внимание на необходимость информирования пациентов с высокой вероятностью выраженного СНПР по данным номограммы при формировании низкого колоректального анастомоза с целью проведения консервативной реабилитации в виде комплексной БОС-терапии и тиббиальной модуляции [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СНПР является социально значимой проблемой в связи с увеличивающейся заболеваемостью и высокой частотой развития при низких сфинктеросохраняющих оперативных вмешательствах. Оперативное лечение и лучевая терапия позволяют улучшить онкологические результаты больных раком прямой кишки. Однако проведение лучевой терапии и формирование низкого колоректального анастомоза являются независимыми факторами риска функциональных нарушений, оказывающие наибольшее влияние на развитие СНПР. Более тщательное изучение СНПР на разных этапах лечения пациентов может помочь в поиске новых подходов в профилактике аноректальной дисфункции.

Список источников

1. Pape E, Pattyn P, Van Hecke A, Somers N, Van de Putte D, Ceelen W, et al. Impact of low anterior resection syndrome (LARS) on the quality of life and treatment options of LARS – A cross sectional study. *Eur J Oncol Nurs*. 2021 Feb;50:101878. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2020.101878>
2. Кит О. И., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Харатегзов Д. А., Милакин А. Г., Дашков А. В. и др. Конверсия лапароскопического доступа в хирургии колоректального рака. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2019;3(1):32–41. <https://doi.org/10.17116/khirurgia201903132>, EDN: FQCJOC

3. Кит О. И., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Колесников Е. Н., Аверкин М. А., Гусарева М. А. и др. Аноректальная манометрия высокого разрешения в исследовании аноректальной функции после комбинированного лечения рака прямой кишки. *Вопросы онкологии*. 2020;66(4):385–390. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-385-390>
4. Кит О. И., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В. Пути улучшения результатов применения аппаратного анастомоза в хирургии рака прямой кишки. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2013;(12):37–42. EDN: RTPMXX
5. Kay DI, Theiss LM, Chu DI. Epidemiology and pathophysiology of low anterior resection syndrome. *Seminars in Colon and Rectal Surgery*. 2021 Dec 1;32(4):100844. <https://doi.org/10.1016/j.scrs.2021.100844>
6. Pieniowski EHA, Nordenvall C, Palmer G, Johar A, Tumlin Ekelund S, Lagergren P, et al. Prevalence of low anterior resection syndrome and impact on quality of life after rectal cancer surgery: population-based study. *BJS Open*. 2020 Oct;4(5):935–942. <https://doi.org/10.1002/bjs5.50312>
7. Christensen P, Im Baeten C, Espín-Basany E, Martellucci J, Nugent KP, Zerbib F, et al. Management guidelines for low anterior resection syndrome – the MANUEL project. *Colorectal Dis*. 2021 Feb;23(2):461–475. <https://doi.org/10.1111/codi.15517>
8. Нафедзов И. О. Синдром низкой передней резекции у больных после тотальной мезоректумэктомии: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2021.
9. Luo BJ, Zheng MC, Xia Y, Ying Z, Peng JH, Li LR, et al. Assessment of defecation function after sphincter-saving resection for mid to low rectal cancer: A cross-sectional study. *Eur J Oncol Nurs*. 2021 Dec;55:102059. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2021.102059>
10. Christensen P, Im Baeten C, Espín-Basany E, Martellucci J, Nugent KP, Zerbib F, et al. Management guidelines for low anterior resection syndrome - the MANUEL project. *Colorectal Dis*. 2021 Feb;23(2):461–475. <https://doi.org/10.1111/codi.15517>
11. Kim MJ, Park JW, Lee MA, Lim HK, Kwon YH, Ryoo SB, et al. Two dominant patterns of low anterior resection syndrome and their effects on patients' quality of life. *Sci Rep*. 2021 Feb 11;11(1):3538. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82149-9>
12. Bryant CLC, Lunniss PJ, Knowles CH, Thaha MA, Chan CLH. Anterior resection syndrome. *Lancet Oncol*. 2012 Sep;13(9):e403–408. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70236-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70236-X)
13. Trenti L, Galvez A, Biondo S, Solis A, Vallribera-Valls F, Espin-Basany E, et al. Quality of life and anterior resection syndrome after surgery for mid to low rectal cancer: A cross-sectional study. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Jul;44(7):1031–1039. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.03.025>
14. Серебряный А. Б., Хомяков Е. А., Нафедзов И. О., Фоменко О. Ю., Рыбаков Е. Г. Качество жизни больных после хирургического лечения рака прямой кишки (обзор литературы). *Колопроктология*. 2021;20(1):59–67. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-1-59-67>, EDN: FMOZJJ
15. Nguyen TH, Chokshi RV. Low Anterior Resection Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020 Aug 4;22(10):48. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00785-z>
16. Фоменко О. Ю., Подмаренкова Л. Ф., Титов А. Ю., Алешин Д. В., Вязьмин Д. О. Роль изменений параметров ректоанального ингибиторного рефлекса в патогенезе анальной инконтиненции. *Колопроктология*. 2012;3(41):20–27. EDN: PYODSZ
17. Фоменко О. Ю., Титов А. Ю., Ачкасов С. И., Алешин Д. В., Белоусова С. В. Роль дисфункции внутреннего сфинктера в патогенезе функциональной недостаточности анального сфинктера. Анализ результатов аноректальной манометрии высокого разрешения. *Колопроктология*. 2015;(S1(51)):52–52. EDN: TVXWIL
18. Sandberg S, Asplund D, Bisgaard T, Bock D, González E, Karlsson L, et al. Low anterior resection syndrome in a Scandinavian population of patients with rectal cancer: a longitudinal follow-up within the QoLiRECT study. *Colorectal Dis*. 2020 Oct;22(10):1367–1378. <https://doi.org/10.1111/codi.15095>
19. Tomita R, Igarashi S, Fujisaki S. Studies on anal canal sensitivity in patients with or without soiling after low anterior resection for lower rectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(85):1311–1314.
20. Haas S, Faaborg PM, Gram M, Lundby L, Brock C, Drewes AM, et al. Cortical processing to anorectal stimuli after rectal resection with and without radiotherapy. *Tech Coloproctol*. 2020 Jul;24(7):721–730. <https://doi.org/10.1007/s10151-020-02210-z>
21. Kupsch J, Jackisch T, Matzel KE, Zimmer J, Schreiber A, Sims A, et al. Outcome of bowel function following anterior resection for rectal cancer-an analysis using the low anterior resection syndrome (LARS) score. *Int J Colorectal Dis*. 2018 Jun;33(6):787–798. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3006-x>
22. Miacci FLC, Guetter CR, Moreira PH, Sartor MC, Savio MC, Baldin Júnior A, et al. Predictive factors of low anterior resection syndrome following anterior resection of the rectum. *Rev Col Bras Cir*. 2020;46(6):e20192361. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20192361>

23. Koda K, Yamazaki M, Shuto K, Kosugi C, Mori M, Narushima K, et al. Etiology and management of low anterior resection syndrome based on the normal defecation mechanism. *Surg Today*. 2019 Oct;49(10):803–808. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01795-9>
24. Sun W, Dou R, Chen J, Lai S, Zhang C, Ruan L, et al. Impact of Long-Course Neoadjuvant Radiation on Postoperative Low Anterior Resection Syndrome and Quality of Life in Rectal Cancer: Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Ann Surg Oncol*. 2019 Mar;26(3):746–755. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-07096-8>
25. Juul T, Elfeki H, Christensen P, Laurberg S, Emmertsen KJ, Bager P. Normative Data for the Low Anterior Resection Syndrome Score (LARS Score). *Ann Surg*. 2019 Jun;269(6):1124–1128. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002750>
26. Bohlok A, Mercier C, Bouazza F, Galdon MG, Moretti L, Donckier V, et al. The burden of low anterior resection syndrome on quality of life in patients with mid or low rectal cancer. *Support Care Cancer*. 2020 Mar;28(3):1199–1206. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04901-2>
27. Расулов А. О., Байчоров А. Б., Мерзлякова А. М., Овчинникова А. И., Семьянихина А. В. Реконструкция прямой кишки после тотальной мезоректумэктомии: функциональные результаты и качество жизни. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(3):195–202. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-3-195-202>
28. Hain E, Manceau G, Maggiori L, Mongin C, Prost À la Denise J, Panis Y. Bowel dysfunction after anastomotic leakage in laparoscopic sphincter-saving operative intervention for rectal cancer: A case-matched study in 46 patients using the Low Anterior Resection Score. *Surgery*. 2017 Apr;161(4):1028–1039. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.09.037>
29. Hughes DL, Cornish J, Morris C, LARRIS Trial Management Group. Functional outcome following rectal surgery-predisposing factors for low anterior resection syndrome. *Int J Colorectal Dis*. 2017 May;32(5):691–697. <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2765-0>
30. Фоменко О. Ю., Кашников В. Н., Алексеев М. В., Веселов А. В., Белоусова С. В., Алешин Д. В. и др. Реабилитационная программа для больных раком прямой кишки с синдромом низкой передней резекции. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2020;97(5):52–59. <https://doi.org/10.17116/kurort20209705152>
31. Шельгин Ю. А., Фоменко О. Ю., Морозов С. В., Маев И. В., Никитюк Д. Б., Алешин Д. В. и др. Междисциплинарный консенсус по использованию русскоязычной терминологии методов аноректальной сфинктерометрии и профилометрии. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):128–135. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000766>, EDN: ZBTJYC
32. Ihnát P, Vávra P, Prokop J, Pelikán A, Ihnát Rudinská L, Penka I. Functional outcome of low rectal resection evaluated by anorectal manometry. *ANZ J Surg*. 2018 Jun;88(6):E512–E516. <https://doi.org/10.1111/ans.14207>
33. Nuytens F, Develtere D, Sergeant G, Parmentier I, D’Hoore A, D’Hondt M. Perioperative radiotherapy is an independent risk factor for major LARS: a cross-sectional observational study. *Int J Colorectal Dis*. 2018 Aug;33(8):1063–1069. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3043-5>
34. Christensen P, Im Baeten C, Espín-Basany E, Martellucci J, Nugent KP, Zerbib F, et al. Management guidelines for low anterior resection syndrome - the MANUEL project. *Colorectal Dis*. 2021 Feb;23(2):461–475. <https://doi.org/10.1111/codi.15517>
35. Yoon BJ, Oh HK, Lee J, Cho JR, Kim MJ, Kim DW, et al. Effects of probiotics on bowel function restoration following ileostomy closure in rectal cancer patients: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis*. 2021 Apr;23(4):901–910. <https://doi.org/10.1111/codi.15463>
36. Turpin W, Kelly O, Borowski K, Boland K, Tyler A, Cohen Z, et al. Mucosa-Associated Microbiota in Ileoanal Pouches May Contribute to Clinical Symptoms, Particularly Stool Frequency, Independent of Endoscopic Disease Activity. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019 May 22;10(5):1–7. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000038>
37. Luo BJ, Zheng MC, Xia Y, Ying Z, Peng JH, Li LR, et al. Assessment of defecation function after sphincter-saving resection for mid to low rectal cancer: A cross-sectional study. *Eur J Oncol Nurs*. 2021 Dec;55:102059. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2021.102059>
38. Шельгин Ю. А., Пикунов Д. Ю., Хомяков Е. А., Рыбаков Е. Г. Валидация русскоязычной версии опросника по оценке выраженности синдрома низкой передней резекции прямой кишки. *Колопроктология*. 2016;(4(58)):7–14. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2016-0-4-7-14>, EDN: XBJOTN
39. Benli S, Çolak T, Türkmenoğlu MÖ. Factors influencing anterior/low anterior resection syndrome after rectal or sigmoid resections. *Turk J Med Sci*. 2021 Apr 30;51(2):623–630. <https://doi.org/10.3906/sag-2007-145>
40. Van der Sande ME, Hupkens BJP, Berbée M, van Kuijk SMJ, Maas M, Melenhorst J, et al. Impact of radiotherapy on anorectal function in patients with rectal cancer following a watch and wait programme. *Radiother Oncol*. 2019 Mar;132:79–84. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.11.017>

41. Медведников А. А., Шелехов А. В., Дворниченко В. В., Расулов Р. И., Пленкин С. М., Попов Н. В. и др. Отдаленные результаты сфинктеросохраняющих операций при средне- и нижеампулярном раке прямой кишки: качество жизни и выживаемость пациентов. Сибирский онкологический журнал. 2020;19(1):97–102. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-1-97-102>, EDN: FFJPWN
42. Jimenez-Gomez LM, Espin-Basany E, Trenti L, Martí-Gallostra M, Sánchez-García JL, Vallribera-Valls F, et al. Factors associated with low anterior resection syndrome after surgical treatment of rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2017 Sep 29. <https://doi.org/10.1111/codi.13901>
43. Zhao Y, Ren X, Qiao W, Dong L, He S, Yin Y. High-resolution Anorectal Manometry in the Diagnosis of Functional Defecation Disorder in Patients With Functional Constipation: A Retrospective Cohort Study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019 Apr 30;25(2):250–257. <https://doi.org/10.5056/jnm18032>
44. Шельгин Ю. А., Фоменко О. Ю., Титов А. Ю., Веселов В. В., Белоусова С. В., Алешин Д. В. Сфинктерометрические показатели давления в анальном канале в норме. *Колопроктология.* 2016;(2(56)):32–36. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2016-0-2-32-36>
45. Mariotto R, Herbella FAM, Andrade VLÂ, Schlottmann F, Patti MG. Validation of a new water-perfused high-resolution manometry system. *Arq Bras Cir Dig.* 2021;33(4):e1557. <https://doi.org/10.1590/0102-672020200004e1557>
46. Фоменко О. Ю., Порядин Г. В., Шельгин Ю. А., Кашников В. Н., Салмаси Ж. М., Веселов А. В. и др. Комплексная сфинктерометрия как метод оценки функционального состояния запирающего аппарата прямой кишки. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. Учебное пособие, 2021, 96 с. EDN: EAKWIM
47. Шельгин Ю. А., Фоменко О. Ю., Морозов С. В., Маев И. В., Никитюк Д. Б., Алешин Д. В. и др. Аноректальная манометрия высокого разрешения. Рекомендации по русскоязычной терминологии на основе междисциплинарного консенсуса. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;174(2):55–64. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-55-64>
48. Andrianjafy C, Luciano L, Bazin C, Baumstarck K, Bouvier M, Vitton V. Three-dimensional high-resolution anorectal manometry in functional anorectal disorders: results from a large observational cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 2019 Apr;34(4):719–729. <https://doi.org/10.1007/s00384-019-03235-z>
49. Фоменко О. Ю., Морозов С. В., Scott S. M., Knowles H. Ch., Морозов Д. А., Шельгин Ю. А. и др. Протокол функционального обследования аноректальной зоны и классификаций нарушений: международный консенсус и Российские рекомендации. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):105–119. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200472>, EDN: QKGOSC
50. Kadam-Halani PK, Pahwa AK, Koelper NC, Arya LA, Sammel MD, Andy UU. Comparison of Anorectal Manometry Testing in Left Lateral and Lithotomy Positions. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2020 Oct;26(10):630–634. <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000620>
51. Vollebregt PF, Wiklendt L, Ang D, Venn ML, Mekhael M, Christensen P, et al. Altered anal slow-wave pressure activity in low anterior resection syndrome: short case series in two independent specialist centres provide new mechanistic insights. *Colorectal Dis.* 2021 Feb;23(2):444–450. <https://doi.org/10.1111/codi.15502>
52. Attari A, Chey WD, Baker JR, Ashton-Miller JA. Comparison of anorectal function measured using wearable digital manometry and a high-resolution manometry system. *PLoS One.* 2020;15(9):e0228761. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228761>
53. Liu LG, Yan XB, Shan ZZ, Yan LL, Jiang CY, Zhou J, et al. Anorectal functional outcome following laparoscopic low anterior resection for rectal cancer. *Mol Clin Oncol.* 2017 Apr;6(4):613–621. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1183>
54. Байчоров М. Э. Предупреждение осложнений после лапароскопической панкреатодуоденальной резекции: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2021.
55. Патент на полезную модель № 185442 U1 Российская Федерация, МПК А61В 5/22, А61В 10/00. Сегментарный сфинктерометр: № 2018132392: заявл. 11.09.2018: опубл. 05.12.2018. Шалыгин В. С., Шельгин Ю. А., Фоменко О. Ю. Заявитель ООО «Научно-Медицинская Фирма МБН», ФГБУ «Государственный Научный Центр Колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России.
56. Шельгин Ю. А., Шалыгин В. С., Фоменко Ю. А., Белоусова С. В., Алешин Д. В., Мудров А. А. и др. Дефекофлоуметрия – новый метод функциональной диагностики нарушений эвакуаторной и резервуарной функции аноректальной зоны. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;(5(165)):135–143. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-165-5-135-143>, EDN: RCVGEM

57. Фоменко О. Ю., Шелыгин Ю. А., Титов А. Ю., Белоусова С. В. Нормативные показатели функционального состояния мышц запирающего аппарата прямой кишки по данным нейрофизиологического исследования. Нервно-мышечные болезни. 2017;7(4):39–43. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-4-39-43>, EDN: XQYPYQ
58. Фоменко О. Ю., Рыбаков Е. Г., Пикунов Д. Ю., Белоусова С. В. Роль функциональных методов исследования запирающего аппарата прямой кишки в выборе хирургической тактики при раке нижнеампулярного отдела прямой кишки. Колопроктология. 2016;(2(56)):73.
59. Battersby NJ, Bouliotis G, Emmertsen KJ, Juul T, Glynne-Jones R, Branagan G, et al. Development and external validation of a nomogram and online tool to predict bowel dysfunction following restorative rectal cancer resection: the POLARS score. Gut. 2018 Apr;67(4):688–696. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312695>

Информация об авторах:

Бондаренко Ольга Константиновна ✉ – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9543-4551>

Геворкян Юрий Артушевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1957-7363>, SPIN: 8643-2348, AuthorID: 711165

Солдаткина Наталья Васильевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0118-4935>, SPIN: 8392-6679, AuthorID: 440046

Гусарева Марина Александровна – к.м.н., заведующая радиологическим отделением, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>, SPIN: 9040-5476, AuthorID: 705242

Кошелева Наталия Геннадьевна – врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7630-1502>

Солнцева Анна Анатольевна – к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4052-3597>

Дурицкий Максим Николаевич – врач-онколог, заведующий консультативно-диагностическим отделением, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7912-6957>

Савченко Дмитрий Александрович – врач-онколог консультативно-диагностического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2496-2728>

Участие авторов:

Геворкян Ю. А. – научное редактирование, концепция и дизайн исследования;
Бондаренко О. К. – научное редактирование, подготовка, концепция и дизайн исследования;
Солдаткина Н. В. – сбор, анализ и интерпретация данных, обработка материала;
Гусарева М. А. – оформление текста;
Кошелева Н. Г., Солнцева А. А. – сбор, анализ и интерпретация данных;
Дурицкий М. Н., Савченко Д. А. – обработка материала.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПИЩЕВОДА: СМЕНА ПАРАДИГМ?

Е. И. Смоленов^{1✉}, Д. Ю. Миронова¹, И. В. Колобаев¹, А. Б. Рябов³,
С. А. Иванов^{1, 2}, А. Д. Каприн^{2, 3, 4}

1. МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация
 2. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация
 3. МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
 4. НМИЦ радиологии, г. Обнинск, Российская Федерация
- ✉ e.smolenov@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Рак пищевода (РП) является одним из самых агрессивных злокачественных новообразований, занимая шестое место среди онкологических причин смертности. По данным GLOBOCAN, более полумиллиона человек ежегодно умирает от данного заболевания, а к 2040 г. ожидается увеличение данного показателя практически в 2 раза. У большинства больных рак пищевода диагностируется на III–IV стадиях заболевания. В настоящее время, стандартом лечения неоперабельных больных РП является одновременная химиолучевая терапия.

Одним из основных методов лечения пациентов с неметастатическим поражением пищевода остается оперативное вмешательство в объеме эзофагэктомии с радикальной лимфодиссекцией, сопровождающееся довольно частыми серьезными послеоперационными осложнениями. Однако, результаты только хирургического лечения местно-распространенного рака пищевода остаются неудовлетворительными, и показатель пятилетней выживаемости составляет менее 20 %. В целях улучшения онкологических результатов лечения используются различные комбинации лекарственной и лучевой терапии (предоперационная химиотерапия или химиолучевая терапия, самостоятельная химиолучевая терапия). На сегодняшний день, рекомендации по лечению местно-распространенного рака пищевода различаются в разных странах. Тримодальная терапия (предоперационная химиолучевая до СОД – 46 Гр с 5 циклами еженедельной ПХТ по схеме карбоплатин + паклитаксел с последующим хирургическим лечением) является стандартом у операбельных пациентов с неметастатическим плоскоклеточным раком пищевода в нашей и европейских странах. В азиатских странах предпочтение отдается неоадьювантной химиотерапии, базируясь на данных исследования JCOG1109 (NEXТ), в котором было показано, что добавление доцетаксела к неоадьювантной терапии цисплатином и фторурацилом сопровождается улучшением показателей общей выживаемости и приемлемой токсичностью, по сравнению со схемой CF и химиолучевой терапией.

Отдельным вопросом стоит место спасительной эзофагэктомии у больных, получивших курс радикального химиолучевого лечения. К сожалению, по данным ряда исследователей, рецидивирующий или персистирующий рак пищевода остается актуальной проблемой с риском развития рецидива заболевания до 60 % случаев.

Мы изучили данные российской и общемировой литературы, касающиеся вопроса лечения плоскоклеточного рака пищевода.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, рак пищевода, комбинированное лечение, неоадьювантное лечение, химиотерапия, иммунотерапия, химиолучевая терапия, эзофагэктомия

Для цитирования: Смоленов Е. И., Миронова Д. Ю., Колобаев И. В., Рябов А. Б., Иванов С. А., Каприн А. Д. Современные возможности терапии плоскоклеточного рака пищевода: смена парадигм? Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(4): 72-84. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-7>, <https://elibrary.ru/ymqzsm>

Для корреспонденции: Смоленов Евгений Игоревич – к.м.н., научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация.

Адрес: 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

E-mail: e.smolenov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>

SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 10.05.2023; одобрена после рецензирования 18.10.2023; принята к публикации 09.12.2023.

© Смоленов Е. И., Миронова Д. Ю., Колобаев И. В., Рябов А. Б., Иванов С. А., Каприн А. Д., 2023

MODERN APPROACHES TO ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA THERAPY: PARADIGM SHIFT?

E. I. Smolenov^{1✉}, D. Yu. Mironova¹, I. V. Kolobaev¹, A. B. Ryabov³, S. A. Ivanov^{1,2}, A. D. Kaprin^{2,3,4}

1. A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation

2. Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

3. P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

4. National Medical Research Centre for Oncology, Obninsk, Russian Federation

✉ e.smolenov@gmail.com

ABSTRACT

Esophageal cancer (EC) is one of the most aggressive malignant neoplasms, ranking sixth among oncological causes of death. According to GLOBOCAN, more than half a million people die from this disease every year, and by 2040 this indicator is expected to increase almost twice. In most patients, esophageal cancer is diagnosed at stages III–IV of the disease. Currently, the standard of treatment for inoperable patients with EC is simultaneous chemoradiotherapy.

One of the main methods of treatment of patients with non-metastatic esophageal lesion remains surgical intervention in the volume of esophagectomy with radical lymph dissection, accompanied by quite frequent serious postoperative complications. However, the results of surgical treatment of locally advanced esophageal cancer alone remain unsatisfactory, and the five-year survival rate is less than 20 %. In order to improve the oncological results of treatment, various combinations of drug and radiation therapy are used (preoperative chemotherapy or chemoradiotherapy, independent chemoradiotherapy). To date, recommendations for the treatment of locally advanced esophageal cancer vary from country to country. Trimodal therapy (preoperative chemoradiotherapy up to TFD – 46 Gy with 5 cycles of weekly chemotherapy according to the carboplatin + paclitaxel scheme followed by surgical treatment) is the standard in operable patients with non-metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus in our and European countries. In Asian countries, preference is given to neoadjuvant chemotherapy, based on the data of the JCOG1109 (NExT) study, in which it was shown that the addition of docetaxel to neoadjuvant therapy with cisplatin and fluorouracil is accompanied by an improvement in overall survival and acceptable toxicity, compared with the CF regimen and chemoradiotherapy.

A separate issue is the place of lifesaving esophagectomy in patients who have received a course of radical chemoradiotherapy. Unfortunately, according to several researchers, recurrent or persistent esophageal cancer remains an urgent problem with a risk of relapse of the disease in up to 60 % of cases.

We have studied the data of the Russian and global literature concerning the treatment of squamous cell carcinoma of the esophagus.

Keywords: squamous cell carcinoma, esophageal cancer, combined treatment, neoadjuvant treatment, chemotherapy, immunotherapy, chemoradiotherapy, esophagectomy

For citation: Smolenov E. I., Mironova D. Yu., Kolobaev I. V., Ryabov A. B., Ivanov S. A., Kaprin A. D. Modern approaches to esophageal squamous cell carcinoma therapy: paradigm shift? South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(4): 72-84. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-7>, <https://elibrary.ru/ymqzsm>

For correspondence: Evgeny I. Smolenov – Cand. Sci. (Med.), researcher at the department of radiation and surgical treatment of thoracic region diseases, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.

Address: 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

E-mail: e.smolenov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>

SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 10.05.2023; approved after reviewing 18.10.2023; accepted for publication 09.12.2023.

ВВЕДЕНИЕ

Рак пищевода занимает 9-е место по количеству выявленных новых случаев и 6-е место по смертности от онкологических заболеваний. В настоящее время неоадьювантная полихимиотерапия и химиолучевая терапия являются стандартом лечения местно-распространенного рака пищевода в сочетании с последующим хирургическим вмешательством. Тем не менее, на сегодняшний день, так и не выработан оптимальный режим, и доза облучения, а также период времени между окончанием неоадьювантного лечения и оперативным вмешательством, а частота рецидивов остается высокой. В настоящее время в общеклиническую практику активно внедряется иммунотерапия. Многие авторы предполагают, что включение данного компонента в неоадьювантный режим лечения может позволить увеличить показатели выживаемости и повысить частоту патоморфологического ответа у больных с местно-распространенным раком пищевода.

Наиболее частыми гистологическими подтипами рака пищевода являются плоскоклеточный рак и аденокарцинома. Заболеваемость аденокарциномой пищевода удвоилась за последние десятилетия и превалирует в структуре заболеваемости данной локализации в Северной Америке и Европейских странах. В азиатских странах и Российской Федерации на сегодняшний день ведущим гистологическим типом является плоскоклеточный рак.

Цель исследования: изучение современных возможностей терапии локализованного и местно-распространенного плоскоклеточного рака пищевода, на основе анализа публикаций в российской (eLibrary) и общемировых (PubMed; Cochrane) базах литературы.

Стандарты лечения локализованного и местно-распространенного плоскоклеточного рака пищевода.

На сегодняшний день, согласно международной классификации болезней, принято разделять рак пищевода на заболевание шейного отдела и внутригрудного. Под понятием «рак шейного отдела пищевода» подразумевается расположение опухоли в пределах 5 см от *m. cricopharyngeus*. Однако это определение было расширено до любой опухоли пищевода, располагающейся выше верхней апертуры грудной клетки. Рак шейного отдела

составляет от 2 до 10 % случаев рака пищевода, с преобладающей гистологической картиной плоскоклеточного типа [1].

При комбинированном лечении шейного отдела рака пищевода исторически локальными методами воздействия являлись дистанционная лучевая терапия или хирургическое вмешательство. Однако в ряде исследований были продемонстрированы эквивалентные результаты между химиолучевой терапией и операцией, что изменило парадигму лечения [2]. Трехлетняя выживаемость больных раком шейного отдела пищевода колеблется от 50 до 65 % [3]. На сегодняшний день выполнение хирургического этапа лечения при раке шейного отдела пищевода рассматривается как спасительная операция при развитии рецидива после радикального химиолучевого лечения. Дополнительные проблемы с хирургическим лечением рака шейного отдела пищевода связаны с распространением опухоли на близлежащие структуры, что может требовать расширения операции, например, до фаринголарингэктомии [4].

До сих пор нет оптимальных режимов и схем химиотерапии как компонента химиолучевой терапии при опухолях шейного отдела пищевода. Наилучшие результаты, по-видимому, дает дуплет на основе препаратов платины при одновременной лучевой терапии [5]. Экстраполяция данных литературы по опухолям головы и шеи продемонстрировала, что можно применять дозы облучения до 60–70 Гр, однако, при использовании более высоких доз облучения не наблюдалось увеличения показателей выживаемости [6; 7].

У больных с ранними формами плоскоклеточного рака пищевода (внутригрудного отдела), включающих в себя карциному *in-situ* (Tis) и опухоли, прорастающие в собственную пластинку слизистой и мышечной оболочек (T1a) без поражения лимфатических узлов, рекомендовано проведение эндоскопических резекций слизистой оболочки (EMR) или эндоскопической диссекции подслизистого слоя (ESD) [8].

ESD позволяет выполнить резекцию слизистого и подслизистого слоя единым блоком, что позволяет добиться более высокой частоты резекции R0, что отражается на удовлетворительных показателях долгосрочной выживаемости [8]. Проведение адьювантной химиолучевой терапии, целесообразно у пациентов с плохими прогностическими факторами, такими как низкодифференцированные опухоли, положительные края резекции [9]. У паци-

ентов после эндоскопической резекции слизистой и подслизистого слоев пищевода, при морфологической верификации инвазии до подслизистого слоя (T1b), в дальнейшем показана дополнительное лечение, такое как эзофагэктомия или химиолучевая терапия [10].

Пациентам с отсутствием поражения лимфатических коллекторов, без распространения опухоли до собственно мышечной оболочки ($\leq T2N0$) и низким риском прогрессирования, может быть предложено выполнение хирургического лечения на первом этапе в объеме эзофагэктомии с лимфодиссекцией [11]. Однако стоит отметить, что согласно данным литературы, опухоли пищевода, с инвазией в глубокую слизистую оболочку (эндосонографически соответствует поражению M3), имеют примерно 10 %-й риск метастазирования в регионарные лимфатические узлы. Плоскоклеточные опухоли, проникающие за пределы верхней трети подслизистой оболочки, имеют частоту метастазирования в лимфатические узлы от 36 до 55 % [12].

При распространении опухоли на собственно мышечную оболочку и глубже ($\geq T2$), или при поражении лимфатических коллекторов (N+), пациентам показана мультимодальная терапия. В 2012 г. были опубликованы результаты исследования CROSS (химиолучевая терапия рака пищевода с последующим хирургическим вмешательством), в котором было показано улучшение общей выживаемости и частоты полного патоморфологического ответа у пациентов как с аденокарциномой, так и плоскоклеточным раком пищевода, по сравнению только с хирургическим вариантом лечения. Это послужило шагом к внесению неoadъювантной химиолучевой терапии с последующим хирургическим этапом лечения в клинические рекомендации лечения местно-распространенного рака пищевода. В когорте пациентов CROSS частота полного патоморфологического ответа после индукционных 2 циклов химиотерапии составила 23 % для аденокарциномы и 49 % – для плоскоклеточного рака. Следует учесть, что у 75 % пациентов в данном исследовании была аденокарцинома. Также стоит отметить, что пациенты с распространением опухоли на уровень T4 не были включены в испытание [13]. После завершения неoadъювантного лечения и при отсутствии прогрессирования, по результатам контрольного обследования, пациентам может быть предложен хирургический этап лечения, в объеме эзофагэктомии (операция McKeown или операция

IvorLewis) с выполнением стандартной двух- или трехзональной лимфодиссекции [14].

Рядом авторов был проведен сравнительный анализ результатов лечения пациентов, получивших радикальный курс химиолучевой терапии с больными, которым было проведено комбинированное лечение совместно с хирургическим этапом лечения. Так, во французском исследовании FFCD 9102, включавшем 259 пациентов с местнораспространенным раком внутригрудного отдела пищевода, не выявлено существенной разницы в общей выживаемости между этими двумя группами. Необходимо отметить, что в 88,8 % случаев зарегистрирован плоскоклеточный гистологический вариант рака пищевода. Однако, авторами отмечено, что эзофагэктомия после индукционной химиолучевой терапии, снижает частоту локорегионарных рецидивов при сравнении с радикальным курсом химиолучевого лечения [15]. Данное исследование подвергалось критике, так как пациентам не проводилась эндосонография, и суммарная доза лучевой терапии (ЛТ) составила 30 Гр, что меньше стандартной индукционной дозы. Также следует отметить исключение из исследования неответивших на лечение пациентов [16].

В исследовании от Memorial Sloan Kettering, куда было включено 232 пациента с плоскоклеточным раком пищевода, Barbetta et al. продемонстрировали улучшение общей выживаемости у пациентов, перенесших тримодальную терапию (неoadъювантная химиолучевая терапия с последующим хирургическим лечением), по сравнению только с радикальной химиолучевой терапией [17].

При анализе клинических рекомендаций США (NCCN), Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Российской Федерации и Японии, виден ряд различий в подходе к лечению местнораспространенного рака внутригрудного отдела пищевода. В рекомендациях NCCN предпочтения отдаются тримодальной терапии с предоперационной химиолучевой терапией [18], что пересекается с клиническими рекомендациями Российской Федерации, в рекомендациях ESMO указывается, что неoadъювантная химиолучевая терапия с последующей эзофагэктомией по результатам эквивалентна радикальной химиолучевой терапии [19]. Согласно клиническим рекомендациям в Японии, рекомендуется проведение индукционной химиотерапии с последующим хирургическим лечением при отсутствии противопоказаний у пациентов [20].

Есть ли место спасительной эзофагэктомии после радикального курса химиолучевой терапии?

Анализируя рекомендации европейских и азиатских стран, можно сделать вывод, что большинство авторов придерживаются следующей тактики: проведение неоадьювантной терапии с последующей операцией, либо выполнение радикального химиолучевого лечения для пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком пищевода. Рецидивирующий или персистирующий рак пищевода остается актуальной проблемой с риском развития рецидива заболевания до 60 % случаев [21].

Одним из вариантов лечения больных при персистирующей или рецидивирующей форме заболевания после проведенного радикального химиолучевого лечения является спасительная эзофагэктомия, при условии удовлетворительного общесоматического статуса пациента в течение 6–12 недель после окончания лечения при возникновении рецидива.

Авторы многоцентрового ретроспективного исследования Markar S. et al., провели сравнительный анализ результатов лечения больных ($n = 308$), получивших спасительную эзофагэктомию, с группой пациентов ($n = 540$), получивших хирургический этап после индукционной химиолучевой терапии. В данной работе показана аналогичная периоперационная смертность, при этом частота несостоятельности анастомоза (17,2 % против 10,7 %; $p = 0,007$) и инфекционных осложнений была выше в группе, где был проведен радикальный курс химиолучевой терапии (ХЛТ). Общая трехлетняя выживаемость была идентична и составила 43,3 % против 40,1 % ($p = 0,542$) соответственно [22].

В мета-анализе четырех исследований, включавших 219 пациентов, продемонстрировано преимущество спасительной эзофагэктомии в отношении выживаемости по сравнению с повторной химиолучевой терапией (ОР: 0,42; 95 % доверительный интервал: 0,21–0,86, $p = 0,017$). Летальность в послеоперационном периоде составила 10,3 % (3 из 36 прооперированных случая). Авторами отмечено, что спасительная эзофагэктомия имеет значительный выигрыш в долгосрочной выживаемости по сравнению с повторной химиолучевой терапией, но потенциально связана с высокой послеоперационной летальностью [21; 22]. Представленные выше данные базируются на нерандомизированных исследованиях, что может указывать на высокий

риск ошибки отбора (selection bias), так как хирургическое лечение получали больные с заведомо лучшими исходными характеристиками.

Обращает на себя внимание исследование FFCD 9102, включающее 451 пациента, получавших индукционную терапию с запланированным последующим хирургическим этапом лечения. Стоит отметить, что 191 (42,3 %) пациент из 451 не ответил на индукционную терапию и не был в дальнейшем рандомизирован. В 112 случаях данной когорты больных выполнено спасительное хирургическое вмешательство. У этих 112 больных, медиана общей выживаемости не отличалась от группы рандомизированных пациентов – 17,3 месяца против 18,9 месяцев ($p = 0,58$).

При анализе подгрупп нерандомизированных больных, медиана общей выживаемости была выше в когорте больных, перенесших операцию, по сравнению с неоперированными пациентами, и составила 17 против 5,5 месяцев (ОР = 0,39; 95 % ДИ: 0,25–0,61; $p < 0,0001$) [23]. Таким образом, представленные данные Vincent J. et al. указывают на преимущества выполнения спасительной эзофагэктомии у пациентов с неполным ответом после выполненного неоадьювантного химиолучевого лечения.

В ретроспективном исследовании Broderick R. C. (2021), включавшем 97 больных с местнораспространенным раком пищевода, был проведен сравнительный анализ результатов лечения пациентов, получивших плановую (менее 90 дней от окончания неоадьювантного лечения) минимальноинвазивную эзофагэктомию (МИЕ) с группой спасительной МИЕ (резекция по поводу рецидивирующего или персистирующего заболевания после полного ответа на лечение или операция, выполненная более, чем через 90 дней после завершения неоХЛТ). Broderick et al. не показали существенных различий в 30-дневной послеоперационной летальности, несостоятельности анастомоза и продолжительности госпитализации. Общая выживаемость ($p = 0,39$), и безрецидивная выживаемость ($p = 0,71$) были эквивалентны между двумя группами [24].

Согласно вышеприведенным исследованиям, большинство авторов придерживаются проведения неоадьювантной терапии с последующей операцией, либо выполнения радикального химиолучевого лечения для пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком пищевода. В ряде работ было показано, что общая и безрецидивная выживаемость у пациентов после спасительной эзофаг-

эктомии выше, чем у пациентов после повторной химиолучевой терапии, особенно у больных с рецидивирующим плоскоклеточным раком пищевода.

Неoadъювантная терапия в лечении операбельного местно-распространенного рака пищевода

Отсутствие современных рандомизированных исследований, сравнивающих различные схемы только лекарственной терапии с химиолучевым лечением с последующим хирургическим этапом лечения, создает дилемму выбора оптимальной тактики лечения у больных с удовлетворительным общесоматическим статусом и операбельной опухолью пищевода [25]. На сегодняшний день стандартом лечения плоскоклеточного местно-распространенного внутригрудного рака пищевода остается индукционная химиолучевая терапия, согласно данным, полученным по результатам исследования CROSS и опубликованных в 2012 г. и имеющих ряд ограничений, описанных выше. Недавно было проведено несколько клинических испытаний по неoadъювантному лечению резектабельного рака пищевода.

В исследовании JCOG1109 (NExT), запущенном в 2012 г., авторами проводился сравнительный анализ результатов лечения больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком пищевода, которым проводилась различная предоперационная терапия. В первую группу включены больные, которым проводилось 2 цикла неoadъювантной химиотерапии препаратами цисплатин 80 мг/м² в 1 день и 5-фторурацил 800 мг/м² с 1 по 5 дни, цикл каждый 21 день (CF), во второй группе применялось 3 цикла ПХТ по схеме DCF (доцетаксел 70 мг/м² в 1 день; цисплатин 70 мг/м² в 1 день; 5-фторурацил 750 мг/м² с 1 по 5 дни, цикл каждый 21 день) и в третьей группе – проводилась химиолучевая терапия 23 фракциями до 41,4 Гр в качестве неoadъювантного лечения с 2 циклами радиомодификации по схеме: цисплатин 75 мг/м² в 1 день и 5-фторурацил 1000 мг/м² с 1 по 4 дни, цикл каждый 21 день [26].

В 2022 г. на конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) по заболеваниям желудочно-кишечного тракта впервые были сообщены основные результаты этого исследования. Были проанализированы результаты лечения 601 пациента. В группу с использованием CF включено 199 больных, в группу DCF – 202, и 200 пациентов зарегистрировано в группе химиолучевой терапии

в период с декабря 2012 г. по июль 2018 г. Медиана возраста составила 65 лет (30–75 лет), пациенты с клинической стадией III составили 62,6 %.

Среднее время наблюдения составило 4,2 года (0–8,5 лет). Медиана общей выживаемости в группе CF равнялась – 4,6 года, в группе химиолучевой терапии – 6 лет, в группе с DCF не была достигнута, трехлетняя общая выживаемость составила 62,6 %, 68,3 % и 72,1 %, соответственно (log-rank test: $p = 0,006$ для CF по сравнению с DCF и $p = 0,12$ для CF по сравнению с CF-RT). Согласно стратифицированному регрессионному анализу Кокса для показателя общей выживаемости, отношения рисков 0,68 [95 % ДИ: 0,50–0,92] в группах сравнения CF с DCF и 0,84 [0,63–1,12] для CF по сравнению с химиолучевой терапией с радиомодификационной схемой CF.

При анализе нежелательных явлений отмечается, что нейтропения 3–4 степени, фебрильная нейтропения и гипонатриемия чаще встречались в группе DCF, чем в группах CF и химиолучевой терапии. Эзофагит 3–4 степени чаще встречался в группе химиолучевой терапии, чем в группах неoadъювантной химиотерапии (табл. 1).

Таким образом, исследователи отмечают, что добавление доцетаксела к неoadъювантной терапии цисплатином и фторурацилом сопровождается улучшением показателей общей выживаемости и приемлемой токсичностью, по сравнению со схемой CF. Авторы полагают, что данная схема может являться новым стандартом лечения местно-распространенного внутригрудного плоскоклеточного рака пищевода [27].

В 2021 г. Wang et al. опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного исследования, изучавшего сравнительный анализ безопасности и эффективности неoadъювантной химиотерапии с химиолучевой терапией с последующей минимально инвазивной эзофагэктомией. В исследование было включено 264 пациента с плоскоклеточным раком пищевода и распространенностью опухоли cT3-T4aN0/1M0, получивших химиотерапию препаратами паклитаксел и цисплатин. Общая доза лучевой терапии составила 40 Гр (20 фракциями по 2 Гр), начиная с первого дня химиотерапии.

Авторами отмечается, что не было существенной разницы по частоте послеоперационных осложнений между обеими группами: 47,4 % в группе с неoadъювантной химиолучевой терапией (неоХЛТ) (54 из 114) и 42,6 % в группе с неoadъювантной химиотерапией (неоХТ) (46 из 108; $p = 0,48$); степень осложнений,

согласно классификации Clavien-Dindo, была одинаковой. Послеоперационная летальность составила 3,5 % (4 из 114) в группе неoadъювантной химиолучевой терапии и 2,8 % (3 из 108) в группе только химиотерапевтического лечения ($p = 0,94$). При оценке результатов удаленного операционного препарата у пациентов в группе химиолучевого лечения, чаще встречался полный морфологический ответ (35,7 % против 3,8 %; $p < 0,001$), а также меньшее количество пораженных лимфатических узлов (урN0: 66,1 % против 46,2 %; $p = 0,03$), что непосредственно сказывается на показателях выживаемости.

Авторы приходят к выводу, что разница в профиле безопасности между неoadъювантной химиотерапией и химиолучевой терапией незначительна, однако в группе неоХЛТ показатели патоморфологического ответа регистрировались чаще [28]. Из различных схем химиотерапии в качестве неoadъювантного компонента наиболее предпочтительна схема DCF, сопровождающаяся улучшением показателей общей выживаемости, что может войти в новые стандарты лечения плоскоклеточного местнораспространенного рака пищевода.

Возможности адъювантной терапии и внедрение иммунотерапии

Хотя неoadъювантная терапия связана с улучшением выживаемости по сравнению только с хирургическим вмешательством, у большинства пациентов не наблюдается полного патоморфологического ответа, что непосредственно сказывается на прогнозах развития рецидива.

В ретроспективном исследовании, включавшем 118 пациентов, проходивших лечение с 2000 по 2016 гг. с плоскоклеточным раком, получивших

неoadъювантную ($n = 59$) или периоперационную химиотерапию ($n = 59$), Yan et al. не обнаружили различий в безрецидивной или общей выживаемости [29]. В другом рандомизированном исследовании, изучавшем результаты лечения 346 пациентов с плоскоклеточным раком пищевода, проходивших лечение в больницах Сианьского университета Цзяотун с января 2005 г. по апрель 2007 г., оценивалась эффективность предоперационной и периоперационной химиотерапии с применением схемы PCF (паклитаксел 100 мг/м² и цисплатин 60 мг/м² в 1-й день с последующей инфузией 5-фторурацила (700 мг/м² мг в сутки на протяжении 5 дней). Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в группу А ($n = 175$) включены больные, получавшие периоперационную химиотерапию (2 + 2), в группу В ($n = 171$) – 4 неoadъювантных цикла.

Медиана наблюдения составила 60 и 61 месяц в группах А и В, соответственно. Развитие локорегионарного рецидива было диагностировано у 25 больных (14,2 %) в группе А и у 35 (20,5 %) – в группе В, отдаленное метастазирование – в 41 (23,4 %) и 62 (36,3 %) случаях, соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости составила 23 месяца в группе А по сравнению с 15 в группе В. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 35,0 % (95 % ДИ: 26,1–47,2) в группе периоперационной химиотерапии по сравнению с 19,1 % (95 % ДИ: 15,3–28,7) в группе только неoadъювантной терапии ($p < 0,01$). У пациентов, получавших периоперационную химиотерапию улучшение пятилетней выживаемости составило 16 % (38 % vs 22 %; $p < 0,01$) [30].

Прорывным исследованием, открывающим новую опцию адъювантной терапии больных с радикально оперированным местнораспространенным плоско-

Таблица 1. Результаты исследования JCOG1109 (NEXT)

	CF ($n = 199$)	DCF ($n = 202$)	ХЛТ ($n = 200$)
Медиана БРВ	2,7 лет	Не достигнута	5,3 года
Трехлетняя БРВ	47,7 %	61,8 %	58,5 %
Нежелательные явления			
Нейтропения > 3 степени	23,4 %	85,2 %	44,5 %
Фебрильная нейтропения	1 %	16,3 %	4,7 %
Гипонатриемия	6,2 %	26,0 %	11,0 %
Эзофагит > 3 степени	1 %	1 %	8,9 %
Летальность	3 (1,5 %)	4 (2,0 %)	2 (1,0 %)

клеточным раком пищевода, стало исследование Checkmate 577. Данное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включало в себя результаты лечения 794 пациентов со II или III стадией, которым было проведено радикальное хирургическое лечение (R0) с неполным патоморфологическим ответом (ypT1 или ypN1) после индукционной химиолучевой терапии. Больные были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы получавших ингибитор PD-1 (ниволумаб) ($n = 532$) или плацебо ($n = 262$). Пациентам проводилась терапия: ниволумаб в дозе 240 мг каждые 2 недели / плацебо в течение 16 недель с переходом на 4 недельное введение 480 мг ниволумаба или плацебо [31].

По результатам исследования было показано, что добавление ниволумаба в адъювантном режиме сопровождается удовлетворительным профилем безопасности: нежелательные явления 3–4 степени наблюдались у 71 из 532 пациентов (13 %) в группе ингибитора контрольной точки PD-1, а в группе плацебо данный показатель составил 6 % (15 из 260). Наиболее частыми нежелательными явлениями любой степени тяжести, являлись утомляемость, диарея, зуд и сыпь у пациентов в группе ниволумаба; диарея, утомляемость – у пациентов в группе плацебо. При оценке качества жизни, процент пациентов, ответивших «Меня совсем не беспокоят побочные эффекты лечения» в опроснике, был одинаковым в обеих группах. Показатель качества жизни (опросники FACT-E и EQ-5D-3L) сохранялся удовлетворительным в течение всего периода лечения.

Было зарегистрировано 396 случаев рецидива заболевания или смерти. Частота появления отдаленных очагов была ниже в группе ниволумаба (у 154 из 532 пациентов – 29 %), чем в группе плацебо (у 103 из 262 пациентов – 39 %), как и развитие локорегионарных рецидивов (12 % против 17 %, соответственно). Авторами отмечается, что риск отдаленного рецидива или смерти был на 26 % ниже при проведении адъювантной терапии препаратом ниволумаб, чем в группе – плацебо (ОР 0,74; 95 % ДИ: 0,60–0,92). Медиана безрецидивной выживаемости в группе ниволумаба составила 22,4 месяца (95 % ДИ: 16,6–34,0) по сравнению с 11,0 месяцами (95 % ДИ: 8,3–14,3) получавших плацебо ($p < 0,001$) [31].

Результаты данного исследования позволяют рекомендовать адъювантную терапию ниволумабом всем пациентам с плоскоклеточным раком пищевода и неполным морфологическим ответом после индукционной терапии и эзофагэктомии [18].

Также, стоит отметить, что количество исследований, изучающих применение ингибиторов контрольных точек, как одного из компонента неоадъювантного лечения больных с раком пищевода, растет.

В 2022 г. Liu J. et al. опубликовали результаты Многоцентрового однокрупного исследования II фазы ChiCTR1900026240, изучавшего добавление производимого в Китае ингибитора PD-1 (камрелизумаба) к химиотерапии по схеме карбоплатин + паклитаксел в неоадъювантном лечении больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком пищевода с пораженными медиастинальными лимфатическими коллекторами. Всем пациентам было проведено 2 цикла неоадъювантной терапии, включающей в себя 200 мг камрелизумаба, наб-паклитаксел 100 мг/м² (день 1, 8, 15) и карбоплатин AUC-5 в 1 день, каждые 3 недели.

В исследование было включено 60 больных, из которых полный курс лечения был завершен у 55 (91,7 %) пациентов. У 58 больных (96,7 %) были диагностированы нежелательные явления, связанные с лечением, наиболее часто из которых была отмечена гематологическая токсичность (лейкопения) – 86,7 % случаев. Необходимо отметить, что у 34 пациентов (56,7 %) зафиксированы нежелательные явления 3-й степени или выше, в 1 (1,7 %) случае пациент умер от пневмонии и острой дыхательной недостаточности. Хирургический этап лечения получил 51 больной, резекция R0 достигнута в 50 случаях. Послеоперационные осложнения диагностированы в 47,1 % случаев (24/51). Госпитальной и послеоперационной 30 и 90-дневной летальности зафиксировано не было.

Примечательным фактором является то, что это исследование проводилось на пациентах с клинически определяемым поражением лимфатических узлов N2–3. По результатам удаленного операционного материала, полный патоморфологический ответ (ypT0N0) достигнут у 20 (39,2 %) пациентов, а у 5 (9,8 %) пациентов наблюдался полный ответ первичной опухоли, однако с наличием опухолевых клеток в лимфатических узлах (ypT0N+). Авторы также отмечают, что не было выявлено значимой корреляции между статусом PD-L1 и патологическим ответом при плоскоклеточном раке пищевода, независимо от метода оценки экспрессии PD-L1 [32].

Согласно исследованию CROSS, присоединение лучевой терапии к химиотерапии в неоадъювантном режиме может значительно способствовать

Таблица 2. Сравнительный анализ исследований, изучавших неоадьювантную химиоиммунолучевую терапию

Исследование	N	Схема лечения	пПО	% пПО
PALACE-1	20	Пембролизумаб + CROSS	10/18	55,6
NCT02844075	28	Пембролизумаб + CROSS	12/26	46,2
CROSS	41	ДЛТ + ПХТ по схеме TC	18/37	48,6

Таблица 3. Сравнительный анализ исследований, изучавших неоадьювантную химиоиммунотерапию [37]

Исследование	Фаза	Первичная конечная точка	Медиана наблюдения	N	Неоадьювантная терапия	pCR	Резекции R0	AEs Grade 3-4 (%)	CTCAE
ChiCTR1900026240 (Liu, 2022)	2	pCR	-	60	Камрелизумаб + TC	20/51	50/51	34/60	5,0
TD-NICE (Yan, 2022)	2	MPR	-	45	Тислелизумаб + TC	18/36	29/36	19/45	-
ESONICT-1 (Zhang, 2021)	2	pCR, AEs	6 м	30	Синтилимаб + наб-паклитаксел + цисплатин	4/23	23/23	1/30	5,0
Shen, 2021	-	Безопасность, выполнимость	6 м	28	Ингибитор PD-1 + TC	9/27	26/27	2/28	5,0
Zhang, 2020	2	MPR	7,9 м	24	Торипалимаб + наб-паклитаксел + S-1	3/18	-	-	-
ChiCTR2000028900 (Yang, 2022)	1	Безопасность, выполнимость	13,8 м	23	Камрелизумаб + TC	5/20	20/20	11/23	5,0
SIN-ICE (Duan, 2021)	NA	pCR	-	23	Синтилимаб + платин-содержащая химиотерапия	6/17	16/17	7/23	4,03
NCT04177797 (He, 2022)	2	Безопасность, выполнимость и MPR	-	20	Торипалимаб + TC	3/16	14/16	4/20	4,03
KEEP-G 03 (Gu, 2020)	1/2	Безопасность, осуществимость	-	17	Синтилимаб + липо-паклитаксел + цисплатин + S-1	4/15	15/15	6/17	5,0
Li, 2020	2	pCR, MPR	4,5 м	17	Торипалимаб + TC	2/12	12/12	2/17	-
Yang, 2021	-	pCR	-	16	Камрелизумаб + TC	5/16	15/16	-	5,0
NCT03985670 (Xing, 2021)	2	pCR	-	15	Торипалимаб (день 3) + TP (день 1)	4/11	11/11	3/15	5,0
				15	Торипалимаб (день 1) + TP (день1)	1/13	13/13	7/15	
FRONTIER (Yamamoto, 2021; Matsuda, 2022)	1	Токсичность	-	6	Ниволумаб + CF (группа А)	2/6	6/6	-	4,03
				12	Ниволумаб + DCF (группа С и D)	4/12	11/12	-	

Примечание: pCR – полный патоморфологический ответ; AEs Grade 3–4 – нежелательные явления 3–4 степени; MPR – наибольший патоморфологический ответ; TC – химиотерапия по схеме: карбоплатин + паклитаксел.

уменьшению размера опухоли и увеличению частоты полного патоморфоза [13]. По мнению ряда исследователей, иммунохимиолучевая терапия может усилить ответ организма на опухоль и повысить частоту полного патоморфологического ответа по сравнению со стандартным химиолучевым лечением [33; 34]. На сегодняшний день были проведены ряд исследований, изучающих присоединение к лучевой терапии иммунохимиотерапии (табл. 2).

Исследованием, изучающим влияние присоединения ингибитора контрольной точки (Пембролизумаба) к химиолучевой терапии по схеме CROSS, является одноцентровое, проспективное, одноступенчатое исследование PALACE-1. Из 20 пациентов, включенных в исследование, 19 (95 %) получили полный курс предоперационного лечения, одному пациенту из-за явлений гематологической токсичности не был проведен курс ХТ. В 18 (90 %) случаях пациентам проведен хирургический этап лечения (у 1 пациента выявлено метастатическое поражение после окончания неoadъювантной терапии и в 1 случае произошла смерть из-за аррозивного кровотечения).

По результатам морфологического исследования, частота полного патоморфологического ответа составила 55,6 % для неoadъювантной терапии пембролизумабом в сочетании с химиолучевой терапией [35].

В исследовании NCT02844075, из 28 включенных пациентов, получивших Пембролизумаб с химиолучевой терапией в неoadъювантном режиме в 26 случаях выполнена эзофагэктомия. Полный патоморфологический ответ в первичной опухоли был достигнут у 46,1 % больных, перенесших резекцию (95 % ДИ: 28,8–64,6). Показатели общей выживаемости через 6, 12 и 18 месяцев составили 89,3 %, 80,8 % и 73,1 % соответственно [36].

Анализируя проспективные исследования, изучающие присоединение моноклональных антител в неoadъювантном режиме пациентам с тримодальной терапией, Zhu J. et al. (2022) показали, что иммунотерапия значимо не улучшает частоту полных патоморфологических ответов при плоскокле-

точном раке пищевода, но приводит к увеличению частоты нежелательных явлений 3–4 степени [37].

Начавшиеся многоцентровые рандомизированные исследования III фазы должны показать влияние в отношении неoadъювантной иммунотерапии в долгосрочной выживаемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день рекомендации по лечению местно-распространенного рака пищевода различны в разных странах. Так, согласно рекомендациям ESMO предпочтение отдается радикальному курсу химиолучевого лечения в США и Российской Федерации – тримодальной терапии с предоперационной химиолучевой терапией. Клинические рекомендации азиатских стран рекомендуют проведение индукционной химиотерапии с последующим хирургическим лечением у операбельных пациентов. Помимо экономических факторов, ведущее значение имеет гистологический тип опухоли. В исследовании CROSS показана эффективность химиолучевой терапии с последующим хирургическим этапом лечения у больных с раком пищевода, однако стоит отметить, что опухоли T4 не были включены в испытание. Таким образом, при распространении опухоли на смежные структуры и при потенциальной операбельности, показано проведение неoadъювантной полихимиотерапии по схеме DCF.

За последнее десятилетие в лечении больных раком пищевода активное место занимает иммунотерапия моноклональными антителами, блокирующее взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Так, добавление ниволумаба в адъювантном режиме у больных с неполным патоморфологическим ответом после тримодальной терапии сопровождается удовлетворительным профилем безопасности и улучшением показателей выживаемости, что послужило к включению данного варианта лечения в клинические рекомендации.

Список источников

1. Buckstein M, Liu J. Cervical Esophageal Cancers: Challenges and Opportunities. *Curr Oncol Rep*. 2019 Apr 4;21(5):46. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0801-7>
2. Chen P, Zhao X, Zhou F, Song X, Hu S, Jin Y, et al. Characterization of 500 Chinese patients with cervical esophageal cancer by clinicopathological and treatment outcomes. *Cancer Biol Med*. 2020 Feb 15;17(1):219–226. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0268>

3. Zenda S, Kojima T, Kato K, Izumi S, Ozawa T, Kiyota N, et al. Multicenter Phase 2 Study of Cisplatin and 5-Fluorouracil With Concurrent Radiation Therapy as an Organ Preservation Approach in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Cervical Esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Dec 1;96(5):976–984. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.08.045>
4. Takebayashi K, Tsubosa Y, Kamijo T, Iida Y, Imai A, Nagaoka M, et al. Comparison of Salvage Total Pharyngolaryngectomy and Cervical Esophagectomy Between Hypopharyngeal Cancer and Cervical Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017 Mar;24(3):778–784. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5474-y>
5. Li HX, Liu J, Cheng Y, Liu MN, Fang WT, Lv CX. Concurrent chemoradiotherapy for cervical esophageal squamous cell carcinoma: treatment results from a prospective observational study. *Dis Esophagus.* 2018 May 1;31(5). <https://doi.org/10.1093/dote/dox144>
6. McDowell LJ, Huang SH, Xu W, Che J, Wong RKS, Brierley J, et al. Effect of Intensity Modulated Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy on Survival for Patients With Cervical Esophageal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 May 1;98(1):186–195. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.01.003>
7. De B, Rhome R, Doucette J, Buckstein M. Dose escalation of definitive radiation is not associated with improved survival for cervical esophageal cancer: a National Cancer Data Base (NCDB) analysis. *Dis Esophagus.* 2017 Apr 1;30(4):1–10. <https://doi.org/10.1093/dote/dow037>
8. Di Pietro M, Canto MI, Fitzgerald RC. Endoscopic Management of Early Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Screening, Diagnosis, and Therapy. *Gastroenterology.* 2018 Jan;154(2):421–436. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.041>
9. Lorenzo D, Barret M, Leblanc S, Terris B, Beuvon F, Coriat R, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for early oesophageal squamous cell neoplasia at a Western centre. *United European Gastroenterol J.* 2019 Oct;7(8):1084–1092. <https://doi.org/10.1177/2050640619852260>
10. Tanaka T, Ueno M, Iizuka T, Hoteya S, Haruta S, Udagawa H. Comparison of long-term outcomes between esophagectomy and chemoradiotherapy after endoscopic resection of submucosal esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus.* 2019 Dec 31;32(12):doz023. <https://doi.org/10.1093/dote/doz023>
11. Gemmill EH, McCulloch P. Systematic review of minimally invasive resection for gastro-oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2007 Dec;94(12):1461–1467. <https://doi.org/10.1002/bjs.6015>
12. Othman MO, Lee JH, Wang K. Clinical Practice Update on the Utility of Endoscopic Submucosal Dissection in T1b Esophageal Cancer: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Oct;17(11):2161–2166. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.045>
13. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012 May 31;366(22):2074–2084. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112088>
14. Рябов А. Б., Хомяков В. М., Соболев Д. Д., Колобаев И. В., Чайка А. В., Вашакмадзе Л. А., и др. Непосредственные результаты хирургического и комбинированного лечения больных раком грудного отдела пищевода. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена.* 2021;10(6):19–28. <https://doi.org/10.17116/onkolog20211006118>
15. Vellayappan BA, Soon YY, Ku GY, Leong CN, Lu JJ, Tey JC. Chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 22;8(8):CD010511. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010511.pub2>
16. Pasquali S, Yim G, Vohra RS, Mocellin S, Nyanhongo D, Marriott P, et al. Survival After Neoadjuvant and Adjuvant Treatments Compared to Surgery Alone for Resectable Esophageal Carcinoma: A Network Meta-analysis. *Ann Surg.* 2017 Mar;265(3):481–491. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001905>
17. Barbetta A, Hsu M, Tan KS, Stefanova D, Herman K, Adusumilli PS, et al. Definitive chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery for stage II to III esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Jun;155(6):2710–2721.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.01.086>
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology–Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (Version 3.2023) Fort Washington: National Comprehensive Network (NCCN). 2023.
19. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v50–v57. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw329>
20. Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, Kato K, Kato H, Kawakubo H, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: part 2. *Esophagus.* 2019 Jan;16(1):25–43. <https://doi.org/10.1007/s10388-018-0642-8>

21. Kumagai K, Mariosa D, Tsai JA, Nilsson M, Ye W, Lundell L, et al. Systematic review and meta-analysis on the significance of salvage esophagectomy for persistent or recurrent esophageal squamous cell carcinoma after definitive chemoradiotherapy. *Dis Esophagus*. 2016 Oct;29(7):734–739. <https://doi.org/10.1111/dote.12399>
22. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Théreaux J, du Rieu MC, et al. Salvage Surgery After Chemoradiotherapy in the Management of Esophageal Cancer: Is It a Viable Therapeutic Option? *J Clin Oncol*. 2015 Nov 20;33(33):3866–3873. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.9092>
23. Vincent J, Mariette C, Pezet D, Huet E, Bonnetain F, Bouché O, et al. Early surgery for failure after chemoradiation in operable thoracic oesophageal cancer. Analysis of the non-randomised patients in FFCD 9102 phase III trial: Chemoradiation followed by surgery versus chemoradiation alone. *Eur J Cancer*. 2015 Sep;51(13):1683–1693. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.027>
24. Broderick RC, Lee AM, Blitzer RR, Zhao B, Lam J, Cheverie JN, et al. It's not always too late: a case for minimally invasive salvage esophagectomy. *Surg Endosc*. 2021 Aug;35(8):4700–4711. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07937-2>
25. Montagnani F, Fornaro L, Frumento P, Vivaldi C, Falcone A, Fioretto L. Multimodality treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the oesophagus: A comprehensive review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Jun;114:24–32. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.024>
26. Nakamura K, Kato K, Igaki H, Ito Y, Mizusawa J, Ando N, et al. Three-arm phase III trial comparing cisplatin plus 5-FU (CF) versus docetaxel, cisplatin plus 5-FU (DCF) versus radiotherapy with CF (CF-RT) as preoperative therapy for locally advanced esophageal cancer (JCOG1109, NExT study). *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Jul;43(7):752–755. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyt061>
27. Kato K, Ito Y, Daiko H, Ozawa S, Ogata T, Hara H, et al. A randomized controlled phase III trial comparing two chemotherapy regimen and chemoradiotherapy regimen as neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal cancer, JCOG1109 NExT study. *J Clin Oncol*. 2022;40(4_suppl):238. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.238
28. Wang H, Tang H, Fang Y, Tan L, Yin J, Shen Y, et al. Morbidity and Mortality of Patients Who Underwent Minimally Invasive Esophagectomy After Neoadjuvant Chemoradiotherapy vs Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*. 2021 Mar 17;156:444–451. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0133>
29. Yan W, Zhao P, Fu H, Lin Y, Li Z, Dai L, et al. Survival After Induction Chemotherapy and Esophagectomy Is Not Improved by Adjuvant Chemotherapy. *Ann Thorac Surg*. 2019 Nov;108(5):1505–1513. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.04.106>
30. Zhao Y, Dai Z, Min W, Sui X, Kang H, Zhang Y, et al. Perioperative versus Preoperative Chemotherapy with Surgery in Patients with Resectable Squamous Cell Carcinoma of Esophagus: A Phase III Randomized Trial. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1349–1356. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000612>
31. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384(13):1191–1203. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032125>
32. Liu J, Yang Y, Liu Z, Fu X, Cai X, Li H, et al. Multicenter, single-arm, phase II trial of camrelizumab and chemotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2022 Mar;10(3):e004291. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004291>
33. Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, Fu YX. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Jun;14(6):365–379. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.211>
34. Yan Y, Feng X, Li C, Lerut T, Li H. Treatments for resectable esophageal cancer: from traditional systemic therapy to immunotherapy. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Sep 20;135(18):2143–2156. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002371>
35. Li C, Zhao S, Zheng Y, Han Y, Chen X, Cheng Z, et al. Preoperative pembrolizumab combined with chemoradiotherapy for oesophageal squamous cell carcinoma (PALACE-1). *Eur J Cancer*. 2021 Feb;144:232–241. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.11.039>
36. Lee S, Ahn BC, Park SY, Kim DJ, Lee CG, Cho J, et al. A phase II trial of preoperative chemoradiotherapy and pembrolizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *Ann Oncol* (2019) 30:v754. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz266.018>
37. Zhu J, Leng X, Gao B, Wang B, Zhang H, Wu L, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy in resectable esophageal or gastroesophageal junction carcinoma: A pooled analysis of prospective clinical trials. *Front Immunol*. 2022 Dec 16;13:1041233. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1041233>

Информация об авторах:

Смоленов Евгений Игоревич ✉ – к.м.н., научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>, SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954

Миронова Диана Юрьевна – аспирант, онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6665-5355>, SPIN: 3585-5146, AuthorID: 1066046

Колобаев Илья Владимирович – к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3573-6996>, SPIN: 1382-5529, AuthorID: 878091

Рябов Андрей Борисович – д.м.н., заведующий отделом торакоабдоминальной онкохирургии, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>, SPIN: 9810-5315, AuthorID: 710147

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; директор, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, д.м.н., профессор, директор МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, ResearcherID: K-1445-2014, Scopus Author ID: 6602709853

Участие авторов:

Смоленов Е. И. – написание текста, обработка материала, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

Миронова Д. Ю. – написание текста, обработка материала, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

Колобаев И. В. – научное редактирование;

Рябов А. Б. – научное редактирование;

Иванов С. А. – критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Каприн А. Д. – критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.



Федеральное государственное бюджетное учреждение
**НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ**
Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
**Южно-Российский
онкологический журнал**

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
South Russian Journal of Cancer

www.cancersp.com

