



ISSN: 2687-0533 Print  
ISSN: 2686-9039 Online

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
**ЮЖНО-РОССИЙСКИЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
**SOUTH RUSSIAN JOURNAL  
OF CANCER**

**Том 1, № 4, 2020**  
**Vol. 1, № 4, 2020**

[www.cancersp.com](http://www.cancersp.com)



PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
**SOUTH RUSSIAN JOURNAL  
OF CANCER**

**EDITOR-IN-CHIEF**

**Oleg I. Kit,**  
Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov-on-Don, Russia

**DEPUTY CHIEF EDITOR**

**Aleksei Yu. Maksimov**  
Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov-on-Don, Russia

**EXECUTIVE SECRETARY**

**Elena A. Dzhenkova**  
Dr. Sci. (Biol.), associate Prof., Rostov-on-Don, Russia

**EDITORIAL BOARD**

**Irina A. Baldueva,**  
Dr. Sci. (Med.), Saint Petersburg, Russia  
**Lyubov Yu. Vladimirova,**  
Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov-on-Don, Russia  
**Marina A. Engibaryan,**  
Dr. Sci. (Med.), Rostov-on-Don, Russia  
**Elena Yu. Zlatnik,**  
Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov-on-Don, Russia  
**Tatyana Yu. Semiglazova,**  
Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg, Russia  
**Aleksandr V. Snezhko,**  
Dr. Sci. (Med.), associate Prof., Rostov-on-Don, Russia  
**Natalya V. Soldatkina,**  
Dr. Sci. (Med.), Rostov-on-Don, Russia  
**Aleksandr V. Soldatov,**  
Dr. Sci. (Phys.-Math.), Prof., Rostov-on-Don, Russia  
**Aleksandr G. Khitryan,**  
Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov-on-Don, Russia  
**Tatyana P. Shkurat,**  
Dr. Sci. (Biol.), Prof., Rostov-on-Don, Russia

Designer: **Sergei I. Khodosov**  
Corrector: **Lyubov V. Elivanova**

**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,  
Russian Federation  
E-mail: info@cancersp.com  
Pfone: +7 903-547-04-62, +7 863-295-53-62  
www.cancersp.com

**Registration number:**  
PI No. FS 77-77100, 28 Oct. 2019.

Printed by "P-Center"  
13 Akademika Koroljova, 129515 Moscow, Russia  
Circulation of 50 copies, quarterly. Free price.

Submitted for publication 01.12.2020

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
**ЮЖНО-РОССИЙСКИЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Кит О.И.,**  
чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

**Максимов А.Ю.,**  
д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

**Дженкова Е.А.,**  
д.б.н., доцент, Ростов-на-Дону, Россия

**РЕДКОЛЛЕГИЯ**

**Балдуева И.А.,**  
д.м.н., Санкт-Петербург, Россия  
**Владимирова Л.Ю.,**  
д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия  
**Енгибарян М.А.,**  
д.м.н., Ростов-на-Дону, Россия  
**Златник Е.Ю.,**  
д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия  
**Семиглазова Т.Ю.,**  
д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия  
**Снежко А.В.,**  
д.м.н., доцент, Ростов-на-Дону, Россия  
**Солдаткина Н.В.,**  
д.м.н., Ростов-на-Дону, Россия  
**Солдатов А.В.,**  
д.ф.-м.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия  
**Хитарьян А.Г.,**  
д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия  
**Шкурят Т.П.,**  
д.б.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия

Дизайнер: **Ходосов С.И.**  
Корректор: **Эливанова Л.В.**

**Издатель и учредитель:**  
Автономная некоммерческая организация  
«Перспективы онкологии» (АНО «Перспективы онкологии»)

**Адрес редакции и издателя:**  
344037, Российская Федерация, Ростовская область,  
г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63, литер Г, комната 1  
E-mail: info@cancersp.com  
Телефон: +7 903-547-04-62, +7 863-295-53-62  
www.cancersp.com

**Регистрационный номер:**  
ПИ № ФС 77 - 77100 от 28 октября 2019 г.

Отпечатано в типографии «П-Центр»  
129515, Россия, Москва ул. Академика Королева, 13  
Тираж 50 экз., ежеквартально. Цена свободная.

Подписано в печать 01.12.2020

## ORIGINAL ARTICLE

- The first results of combined treatment  
of giant cell tumor of bone  
*A.A.Barashev, V.V.Mozulyaka, T.V.Ausheva, Yu.R.Vinnik, L.N.Vashchenko,  
E.M.Nepomnyashchaya, P.V.Chernogorov* ..... 6
- An integrated approach to the diagnosis  
of bacterial and fungal bloodstream  
infections in cancer patients  
*O.Yu.Kutsevalova, Yu.Yu.Kozel, V.V.Dmitrieva, O.V.Kozuk, I.B.Lysenko*..... 15
- Minimally invasive surgery for obstructive jaundice  
caused by malignant tumors  
*E.N.Kolesnikov, S.S.Mezentsev, A.V.Snezhko, M.N.Chernyak,  
F.N.Grechkin, T.M.Kecheryukova, O.Yu.Kaimakchi*..... 22
- Novalis Tx radiosurgical platform experience in National Medical  
Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russian  
*O.I.Kit, V.I.Voshedskii, P.G.Sakun, M.A.Gusareva, S.G.Vlasov,  
K.N.Museiko, M.A.Komandirov, Yu.A.Kultysheva* ..... 32
- The effects of combined action of low-intensity  
electromagnetic radiation of the millimeter range and complexes  
of essential amino acids in tumor-bearing rats of old age  
*G.V.Zhukova, A.I.Shikhlyarova,  
L.N.Loginova, T.P.Protasova* ..... 38
- Rare clinical observation of primary tracheal cancer  
*N.A.Chertova, Yu.V.Ulianova, M.A.Engibaryan, V.L.Volkova, I.V.Aedinova*..... 47
- PET-CT monitoring in the treatment  
of pancreatic cancer  
*G.E.Roitberg, O.Yu.Anikeeva* ..... 54

CLINICAL CASE  
REPORTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ  
СТАТЬИ

|                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Первые результаты комбинированного лечения<br>гигантоклеточной опухоли кости<br><i>А.А.Барашев, В.В.Мозуляка, Т.В.Аушева, Ю.Р.Винник, Л.Н.Ващенко,<br/>Е.М.Непомнящая, П.В.Черногоров</i> .....                                                                               | 6  |
| Комплексный подход к диагностике бактериальных<br>и грибковых инфекций кровотока у пациентов<br>онкологического профиля<br><i>О.Ю.Куцевалова, Ю.Ю.Козель, В.В.Дмитриева, О.В.Козюк, И.Б.Лысенко</i> .....                                                                     | 15 |
| Миниинвазивные хирургические операции при обтурационной<br>желтухе, вызванной злокачественными опухолями<br><i>Е.Н.Колесников, С.С.Мезенцев, А.В.Снежко, М.Н.Черняк,<br/>Ф.Н.Гречкин, Т.М.Кечерюкова, О.Ю.Каймакчи</i> .....                                                  | 22 |
| Опыт применения радиохирургического комплекса Novalis Tx<br>в практике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России<br><i>О.И.Кит, В.И.Вошедский, П.Г.Сакун, М.А.Гусарева, С.Г.Власов,<br/>С.Н.Мусейко, М.А.Командиров, Ю.А.Култышева</i> .....                                     | 32 |
| Эффекты комбинированного воздействия низкоинтенсивного<br>электромагнитного излучения миллиметрового диапазона<br>и комплексов незаменимых аминокислот<br>у крыс-опухоленосителей старческого возраста<br><i>Г.В.Жукова, А.И.Шихлярова, Л.Н.Логинова, Т.П.Протасова</i> ..... | 38 |
| Редкое клиническое наблюдение первичного рака трахеи<br><i>Н.А.Чертова, Ю.В.Ульянова, М.А.Енгибарян, В.Л.Волкова, И.В.Аединова</i> .....                                                                                                                                      | 47 |
| Роль ПЭТ-КТ в выборе тактики лечения при раке<br>поджелудочной железы: клиническое наблюдение<br><i>Г.Е.Ройтберг, О.Ю.Аникеева</i> .....                                                                                                                                      | 54 |

КЛИНИЧЕСКИЕ  
НАБЛЮДЕНИЯ

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

# ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ КОСТИ

А.А.Барашев, В.В.Мозуляка, Т.В.Аушева\*, Ю.Р.Винник, Л.Н.Ващенко, Е.М.Непомнящая,  
П.В.Черногоров

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,  
344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить эффективность и возможность широкого клинического использования препарата деносумаб в неоадьювантном режиме у больных с гигантоклеточной опухолью костей для упрощения выполнения операции за счёт уменьшения размеров опухоли, консолидации патологических переломов, улучшения качества жизни, восстановления функции смежных суставов, путём проведения 2-х курсов деносумаба в качестве неоадьювантной таргетной терапии больным с гигантоклеточными опухолями костей, а также оценки морфологических изменений в опухоли.

**Материалы и методы.** Учитывая данные об эффективности деносумаба, всем 10 пациентам было проведено 2 курса деносумаба 120 мг подкожно 1 раз в месяц в качестве неоадьювантной таргетной терапии по поводу гигантоклеточной опухоли кости перед проведением хирургического лечения. Осуществлено изучение морфологической картины до и после лечения, а также оценены клинко-рентгенологические результаты.

**Результаты.** Во всех 10 наблюдениях была отмечена однотипная клиническая картина, выражавшаяся в уменьшении болевого синдрома, восстановлении функции конечности. Рентгенологические изменения позволили констатировать развитие склеротических процессов в очагах литической деструкции. В местах патологических переломов наблюдали их консолидацию. Основные изменения, обуславливающие клинко-рентгенологические характеристики были связаны с морфологическими процессами, происходящими в опухоли под действием деносумаба. Морфологическая картина в удаленных операционных препаратах костей была связана с развитием фиброзносклеротических процессов, приводящих к консолидации патологических переломов. Гистологические изменения были оценены на светооптическом уровне. При этом происходило замещение опухолевых клеток (остеобластов и остеокластов) фиброзной тканью разной степени зрелости. То есть под действием деносумаба наблюдался ответ от проводимой терапии (патоморфоз в опухоли).

**Заключение.** Данный способ применения деносумаба в качестве неоадьювантной таргетной терапии больных с гигантоклеточными опухолями костей перед проведением хирургического лечения позволяет добиться уменьшения размеров опухоли, консолидации патологических переломов. Под действием препарата в ходе лечения происходило восстановление функции смежных суставов. Было отмечено улучшение качества жизни пациентов. Доказательством клинко-рентгенологического эффекта проводимой терапии являлись морфологические изменения, происходящие в опухоли. Всё вышеизложенное давало возможность выполнения оперативного вмешательства.

### Ключевые слова:

гигантоклеточная опухоль кости, деносумаб, таргетная терапия, терапевтический патоморфоз, склероз опухоли, моноклональное человеческое антитело.

### Для корреспонденции:

Аушева Татьяна Валерьевна – к.м.н., врач-онколог отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы № 1, 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: tatanaaauseva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>

SPIN: 5069-4010, AuthorID: 264138, Researcher ID: AAQ-9943-2020

**Информация о финансировании:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Для цитирования:

Барашев А.А., Мозуляка В.В., Аушева Т.В., Винник Ю.Р., Ващенко Л.Н., Непомнящая Е.М., Черногоров П.В. Первые результаты комбинированного лечения гигантоклеточной опухоли кости. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(4): 6-14. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-1>

Получено 21.01.2020, Рецензия (1) 02.07.2020, Рецензия (2) 07.07.2020, Принята к печати 01.12.2020



## THE FIRST RESULTS OF COMBINED TREATMENT OF GIANT CELL TUMOR OF BONE

A.A.Barashev, V.V.Mozulyaka, T.V.Ausheva\*, Yu.R.Vinnik, L.N.Vashchenko, E.M.Nepomnyashchaya, P.V.Chernogorov

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,  
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

### ABSTRACT

**Purpose of the study.** To evaluate the effectiveness and possibility of wide clinical use of denosumab in neoadjuvant mode in patients with giant-cell bone tumors to simplify the operation by reducing the size of the tumor, consolidating pathological fractures, improving the quality of life, restoring the function of adjacent joints, by conducting 2 courses of denosumab as neoadjuvant targeted therapy for patients with giant-cell bone tumors, as well as evaluating morphological changes in tumor.

**Materials and methods.** Considering the data on the efficacy of denosumab, all 10 patients underwent 2 courses of Denosumab 120 mg subcutaneously 1 time per month, as a neoadjuvant targeted therapy for a giant cell bone before performing a surgical treatment. The morphological picture was analyzed before and after the start of treatment, and the clinical and radiological results were evaluated.

**Results.** A similar clinical picture was observed in all 10 cases involving pain relief and restoration of support ability of the bone. X-ray changes demonstrated the development of sclerotic processes in the foci of lytic destruction. Consolidation of pathological fractures was observed. The main changes determining the clinical and radiological characteristics were associated with the morphological processes occurring in the tumor under the influence of denosumab. The morphological picture in the surgically removed bone samples was associated with the development of fibrosclerotic processes leading to the consolidation of pathological fractures.

The histological changes were assessed at the light-optical level. Tumor cells (osteoblasts and osteoclasts) were replaced with fibrous tissue of varying maturity. That is, a response to the therapy (pathomorphosis in the tumor) was observed under the action of denosumab.

**Conclusions.** Denosumab in neoadjuvant targeted therapy for patients with giant cell bone tumors prior to surgical treatment allows reduction in tumor sizes and consolidation of pathological fractures. The functions of adjacent joints were restored during Denosumab treatment. Improvements in the quality of life of patients were registered. The clinical and radiological effect of the therapy corresponded to the morphological changes occurring in the tumor. All of the above made it easier to perform surgery.

### Keywords:

giant cell tumor of bone, denosumab, targeted therapy, therapeutic pathomorphosis, tumor sclerosis, a monoclonal human antibody.

### For correspondence:

Tatyana V. Ausheva – Cand. Sci. (Med.), oncologist at the Department of bone, skin, soft tissue and breast tumors № 1, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, Russian Federation.

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

E-mail: [tatanaauseva@gmail.com](mailto:tatanaauseva@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>

SPIN: 5069-4010, AuthorID: 264138, Researcher ID: AAQ-9943-2020

**Information about funding:** no funding of this work has been held.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Barashev A.A., Mozulyaka V.V., Ausheva T.V., Vinnik Yu.R., Vashchenko L.N., Nepomnyashchaya E.M., Chernogorov P.V. The first results of combined treatment of giant cell tumor of bone. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(4): 6-14. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-1>

## ВВЕДЕНИЕ

Опухоли костей являются одним из наиболее сложных разделов в диагностическом аспекте, благодаря чему занимают особое место в патологии человека.

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) — опухоль скелета, относящаяся к опухолям с неопределенным потенциалом злокачественности. В середине 20 века J. C. Bloodgood считал эту опухоль абсолютно доброкачественной, однако в настоящее время этот взгляд пересмотрен, так как по данным ряда авторов описаны первично-злокачественные варианты (до 5% случаев) и способность данной опухоли к озлокачествлению (в 1,5–13% случаев) [1]. Пик заболеваемости ГКО выявляется в возрастной группе от 18 до 40 лет, у детей до 12 лет практически не встречается. В настоящее время в связи с применением иммуногистохимических (ИГХ) методов исследования из группы злокачественных гигантоклеточных опухолей стало возможным выделение злокачественных фиброзных гистиоцитом, которые имеют схожую микроскопическую картину, и составляют группу злокачественных гигантоклеточных опухолей. Наиболее частая локализация гигантоклеточной опухоли — эпиметафизы длинных трубчатых костей, несколько реже — кости таза, позвоночник, лопатка, ребра [2].

Клинические проявления при гигантоклеточной опухоли неспецифичны. Заболевание манифестирует дискомфортом и умеренными болями в покое. Больные обращаются в поликлинику, при отсутствии достаточного обследования им назначают нестероидные противовоспалительные препараты, физиотерапию, блокады на начальных этапах с положительным клиническим эффектом. При отсутствии адекватного лечения клиническая симптоматика прогрессирует, болевой синдром становится стойким. Возможно также установление диагноза гигантоклеточной опухоли кости при обращении к врачу после предшествовавшей травмы, где при выполнении рентгенологического исследования диагностируют патологический перелом на фоне гигантоклеточной опухоли [1].

Рентгенологическая картина при гигантоклеточной опухоли характеризуется эксцентрически расположенным очагом деструкции округлой формы, характерно вздутие кости, кортикальный слой истончен, местами может вообще не прослеживаться. У половины больных очаг поражения достаточно

четко отграничен от здоровой кости, что принимает вид склеротического ободка. При локализации опухоли в костях таза, ребрах, позвоночнике, грудине, лопатке контуры как правило нечеткие [1, 3–6].

До настоящего времени методом выбора в лечении гигантоклеточной опухоли был хирургический, однако с углублением знаний о патогенезе развития и молекулярно-генетических особенностях гигантоклеточной опухоли было предложено использование в ее лечении таргетного воздействия на RANKL ингибирующего моноклонального антитела — деносумаба. Большинство описанных в доступной литературе случаев указывают на применение деносумаба в лечении гигантоклеточной опухоли губчатых костей в качестве единственного метода лечения, не предполагающего на одном из этапов хирургического удаления опухоли в силу её нерезектабельности [1, 7].

Молекулярные патофизиологические аспекты гигантоклеточной опухоли характеризуются пролиферацией мезенхимальных стромальных клеток-предшественников кости, которые служат пусковым механизмом и поддерживают остеокластогенез вместо дифференциации на остеобласты и остеоциты. Из этого следует, что основным компонентом опухоли являются стромальные клетки. Резорбирующие гигантские клетки являются продуктом взаимодействия между стромальными клетками и привлеченными моноцитами, которые трансформируются в опухолевые клетки. Клеточные маркеры дают положительную реакцию с CD45 в многоядерных гигантских клетках, это говорит об их принадлежности к моноцитам. Помимо этого, выявляется гиперэкспрессия рецепторов к лиганду активаторов ядерного фактора-В (RANKL) и стромального фактора SDF-1. Стромальные клетки продуцируют хемоаттрактанты, которые способны привлекать моноциты и трансформировать их в резорбирующие гигантские клетки. Так же стромальные клетки секретируют различные хемокины, белки-хемоаттрактанты моноцитов и SDF-1 фактор, которые привлекают моноциты из кровеносного русла и способствуют их миграции в опухолевую ткань. Эти моноциты в итоге превращаются в остеокласто-подобные многоядерные гигантские клетки. Моноциты экспрессируют RANK, это необходимо для дифференцировки зрелых остеокластов и их активации в присутствии ко-фактора, макрофагального колоние-стимулирующего фактора M-CSF. Эти остеокласто-подобные гигантские многоядерные клетки резорбируют костную ткань приводя к остеолизу [8].



Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора  $\alpha$ В (RANKL) и препятствующее активации единственного рецептора RANKL — активатора ядерного фактора  $\kappa$ В (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Лиганд RANK представляет собой белок, присутствующий в организме в виде мембранно-связанной и растворимой форм. RANKL является основным медиатором метаболического пути, необходимого для формирования, функционирования и выживания остеокластов — единственного типа клеток, ответственных за резорбцию кости. Повышенная активность остеокластов, индуцированная RANKL, является основной причиной деструкции костной ткани при метастазах солидных опухолей в костную ткань и при множественной миеломе. Предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и выживаемость остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и деструкцию костной ткани, вызванную злокачественными новообразованиями [9–11].

**Цель исследования:** Оценить эффективность и возможность широкого клинического использования препарата деносумаб в неоадьювантном режиме у больных с гигантоклеточной опухолью костей для упрощения выполнения операции за счёт уменьшения размеров опухоли, консолидации патологических переломов, восстановления функции смежных суставов, морфологических изменений,

происходящих в опухолевой ткани путём проведения 2 курсов деносумаба в качестве неоадьювантной таргетной терапии больным с гигантоклеточными опухолями костей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованиями авторов установлено, что проведение 2-х курсов деносумаба в качестве неоадьювантной таргетной терапии больных с гигантоклеточной опухолью кости перед проведением хирургического лечения сокращает размеры опухоли (рис. 1А, Б), способствует сращению патологических переломов, способствует восстановлению функции смежных суставов, вызывает склеротические процессы в опухолевой ткани (рис. 2 А-Г) [12].

Всем больным осуществляли комплексное обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное обследование, общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, ЭКГ, лучевые методы диагностики (рентгенография, спиральная компьютерная томография).

В биопсийном материале опухоли имели обычное гистологическое строение, характерное для гигантоклеточной опухоли с разрушением костных балок, очаговыми кровоизлияниями, наличием остеобластов и остеокластов (рис. 2А). После лечебного воздействия во всех наблюдениях были обнаружены выраженные признаки лечебного патоморфоза. Между сохранившимися костными балками опухолевая ткань подвергалась выраженным дистро-

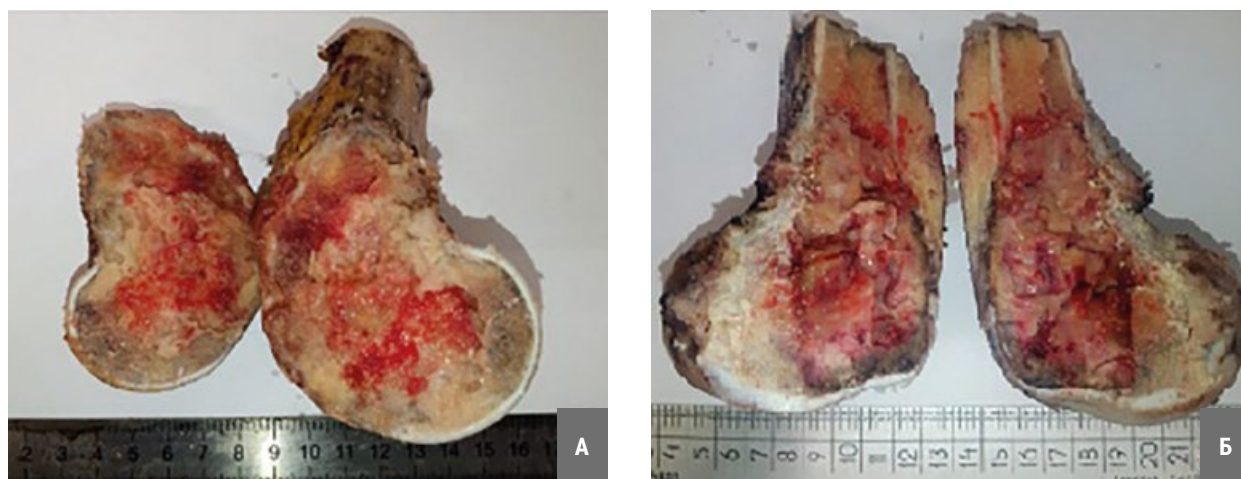


Рис. 1. Вид макропрепаратов на распиле после проведения неоадьювантной таргетной терапии деносумабом и при отсутствии лечения. А – нижняя треть бедренной кости после проведения 2-х курсов неоадьювантной таргетной терапии деносумабом, значительное сокращение размеров опухоли, склероз опухолевой ткани. Б – нижняя треть бедренной кости с опухолью до проведения неоадьювантной таргетной терапии деносумабом, опухоль больших размеров, жидкая.

фическим изменениям с отеком, исчезновением гигантских многоядерных клеток, образованием соединительной ткани. Встречались участки кровоизлияний, но гораздо большую площадь занимали очаги фиброза, иногда с наличием гемосидерина (рис. 2Б, В). В отдельных наблюдениях опухолевая ткань полностью отсутствовала и была представлена рыхлой и плотной волокнистой соединительной тканью с небольшим количеством остеобластов (рис. 2Г).

Таким методом нами было пролечено 10 больных с гигантоклеточными опухолями костей различной локализации. Проведена оценка клинической, рентгенологической и морфологической динамики после 2-х курсов лечения деносумабом. В ходе нашего исследования у всех пациентов наблюдался клинический эффект от проведенного лечения.

По полу больные распределены одинаково: 5 мужчин и 5 женщин.

Средний возраст  $36 \pm 3,14$  лет. Локализация опухолей была следующей: верхняя треть большеберцовой кости — 3, нижняя треть большеберцовой кости — 3, подвздошная кость, пяточная кость, нижняя треть бедренной кости и нижняя треть плечевой кости — по одному наблюдению. Операции, проводимые после неoadъювантной терапии, были следующими: реконструкция костного дефекта с применением костной пластики при краевых резекциях и эндопротезирование при сегментарных резекциях.

До начала лечения и включения больных для проведения лечения все пациенты подписывали информированное согласие.

Приводим клинические примеры применения данного метода лечения.

1. Больной А. 51 год. В июне 2017 года получил травму в быту, получал консервативное лечение с временным положительным эффектом. По месту

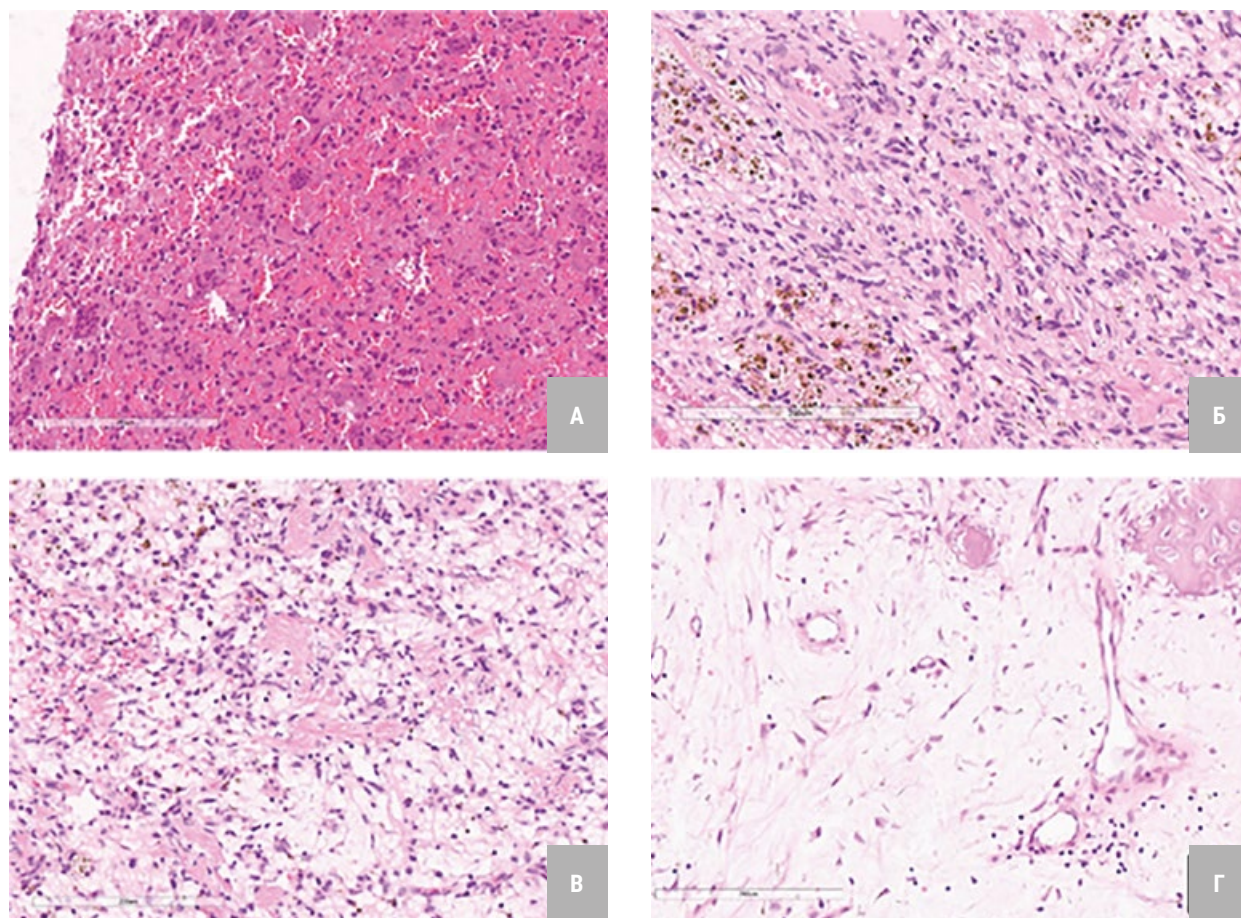


Рис. 2. Морфологические изменения в гигантоклеточной опухоли до и после лечения. А – гигантоклеточная опухоль с кровоизлияниями – биопсия. Б, В – фиброзированная опухолевая ткань с очаговыми кровоизлияниями, отложением гемосидерина. Г – выраженный фиброз опухоли между сохранившимися костными балками. Окраска: Г-Э. Увеличение:  $\times 200$ .



жительства обследован лучевыми методами диагностики: R-гр от 11.12.2017 года — признаки остеолитического образования проксимального отдела правой бедренной кости, патологический перелом (рис. 3А). Самостоятельно обратился в РНИОИ, обследован. Выполнена трепан-биопсия. В трепан-биоптате обширные пласты гигантоклеточной опухоли с отложением гемосидерина, разрушением костных балок. Поставлен диагноз — гигантоклеточная опухоль верхней трети правой бедренной кости. Было проведено три курса неoadъювантной терапии деносуабом (120 мг 1 раз в месяц). После чего у пациента отмечалось снижение болевого синдрома, он полностью отказался от обезболивающих препаратов, частичное восстановление опороспособности. Рентгенологически мы наблюдали склерозирование очага литической деструкции, признаки консолидации патологического перелома (рис. 3Б). Далее была выполнена операция в объеме сегментарной резекции верхней трети правой бедренной кости с опухолью, замещения дефекта эндопротезом тазобедренного сустава (рис. 3В). При исследовании операционного материала — макроскопически полная консолидация патологического перелома верхней трети бедренной кости. На распиле патологический очаг заполнен плотной белесоватой тканью. При гистологическом исследовании операционного материала между

костными балками фиброзная ткань с кровоизлияниями и очагами миксоматоза. Выраженный ответ на проводимую терапию.

2. Больная Г. 45 лет. С октября 2016 года беспокоят боли в левом локтевом суставе. Болевой синдром постепенно нарастал, появилось ограничение разгибания. Наблюдалась у ортопеда по месту жительства, получала консервативную терапию без эффекта. В мае 2017 года обратилась в РНИОИ, обследована. Выполнено СРКТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза — патология не выявлена. На рентгенограмме левого локтевого сустава в дистальном метаэпифизе плечевой кости очаг литической деструкции (рис. 4А). Выполнена трепан-биопсия. В биоптате среди кровяных сгустков, одиночных костных балок пласты гигантоклеточной опухоли. Поставлен диагноз — гигантоклеточная опухоль нижней трети левой плечевой кости. Проведено два курса неoadъювантной таргетной терапии деносуабом (120 мг 1 раз в месяц). Выполнена повторная рентгенография левого локтевого сустава, на которой наблюдалось склерозирование очага литической деструкции (рис. 4Б). У пациентки наблюдалось купирование болевого синдрома, восстановление полного объема движений в левом локтевом суставе. После чего была выполнена операция в объеме: сегментарная резекция нижней трети

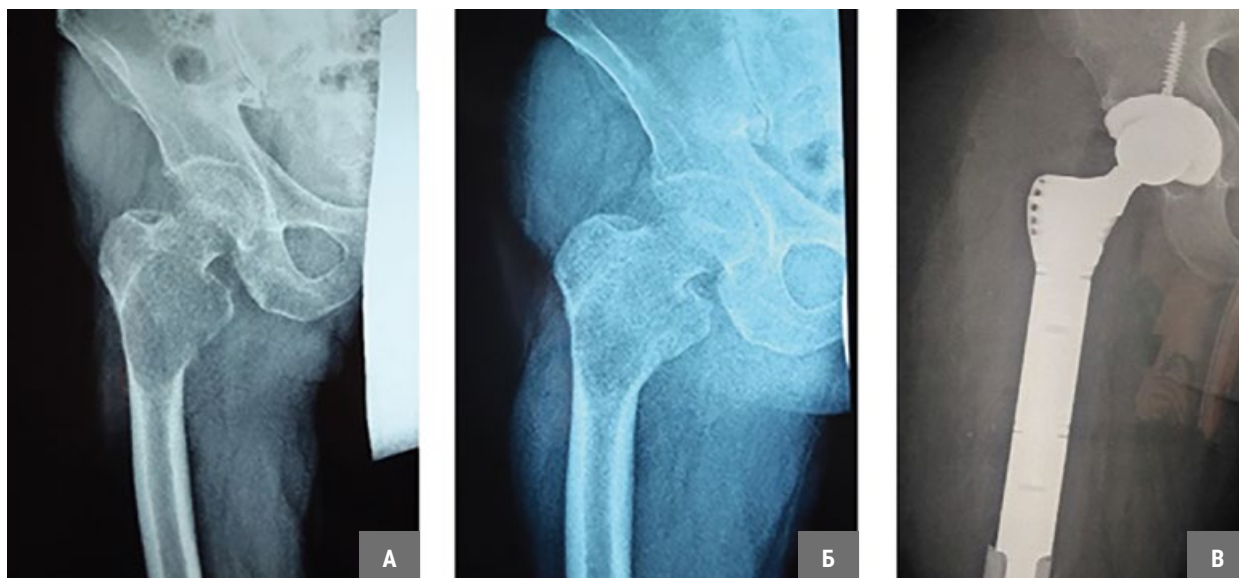


Рис. 3. Рентгеновские снимки больного. А — до начала неoadъювантной терапии деносуабом, признаки остеолитического образования проксимального отдела правой бедренной кости, патологический перелом. Б — после завершения неoadъювантной терапии деносуабом, склерозирование очага литической деструкции, признаки консолидации патологического перелома. В — состояние после сегментарной резекции верхней трети правой бедренной кости с опухолью, замещение дефекта эндопротезом тазобедренного сустава.

левой плечевой кости с опухолью, замещение дефекта эндопротезом локтевого сустава (рис. 4 В, Г). При макроскопической оценке операционного материала — нижняя треть левой плечевой кости с бугристой опухолью костной плотности в области мыщелка, на распиле — патологический очаг заполнен плотной белесоватой тканью. При гистологическом исследовании операционного материала в препаратах после проведенного лечения — обширные поля фиброзной ткани с немногочисленными клеточными элементами, что может быть расценено как ответ на проводимую терапию (терапевтический патоморфоз).

3. Больной К. 68 лет. Боли в правом лучезапястном суставе отмечает в течение 6 мес.. Получал консервативное лечение с временным эффектом. По месту жительства выполнена рентгенография, выявлено объемное образование дистальной

трети лучевой кости справа (рис. 5А). Обратился на консультацию в РНИОИ. Была выполнена трепан-биопсия нижней трети правой лучевой кости. В трепан-биоптате обширные поля гигантоклеточной опухоли среди кровяных сгустков. На СРКТ костей предплечий и кистей КТ-признаки вероятнее всего ячеисто-трабекулярной фазы гигантоклеточной опухоли. СРКТ органов грудной полости, брюшной полости и малого таза от 20.10.2018 года — без патологии. Поставлен диагноз — гигантоклеточная опухоль дистальной трети правой лучевой кости. Было проведено три курса неoadъювантной таргетной терапии деносумабом (120 мг 1 раз в месяц). После которого у больного наблюдалось снижение болевого синдрома, что позволило более чем в два раза снизить дозу принимаемых анальгетиков. Рентгенологически — склерозирование очага деструкции (рис. 5Б). Далее была выполнена операция



Рис. 4. Рентгеновские снимки больной. А — перед началом неoadъювантной таргетной терапии деносумабом, на снимке определяется наличие очага литической деструкции. Б — после завершения курса неoadъювантной таргетной терапии деносумабом, сокращение размеров и склерозирование очага литической деструкции. В, Г — состояние после сегментарной резекции нижней трети левой плечевой кости с опухолью, замещение дефекта эндопротезом локтевого сустава в прямой и боковой проекциях.



Рис. 5. Рентгеновские снимки больного. А — до начала неoadъювантной таргетной терапии деносумабом, объемное образование дистальной трети лучевой кости справа. Б — после завершения неoadъювантной таргетной терапии деносумабом, определяется склерозирование очага литической деструкции. В — состояние после сегментарной резекции нижней трети правой лучевой кости с опухолью, замещение дефекта эндопротезом лучезапястного сустава.

в объеме: сегментарная резекция нижней трети правой лучевой кости с опухолью, замещение дефекта эндопротезом лучезапястного сустава (рис. 5В). При макроскопической оценке операционного материала — нижняя треть правой лучевой кости неровная, бугристая, на распиле — заполнение патологического очага плотной белесоватой тканью. При гистологическом исследовании операционного материала в опухоли обширные поля, представленные фиброзной тканью. Встречаются поля опухоли, состоящие из рыхлой волокнистой соединительной ткани с множественным миксоматозом, небольшим количеством клеточных элементов. Гистологическая картина гигантоклеточной опухоли с выраженным терапевтическим патоморфозом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный способ применения деносумаба в качестве неоадьювантной таргетной терапии больных

с гигантоклеточными опухолями костей перед проведением хирургического лечения позволяет добиться уменьшения размеров опухоли, консолидации патологических переломов. Под действием препарата в ходе лечения происходило восстановление функции смежных суставов. Было отмечено улучшение качества жизни пациентов. Клинико-морфологический эффект от проводимой терапии соответствовал морфологическим изменениям, происходящим в опухоли.

Длительность и количество курсов в литературе обсуждается. Однако однозначного мнения на этот счет не существует. В связи с этим, наблюдаемые нами клинико-рентгенологические данные, наступающие при проведении 2-х курсов, позволили осуществлять данную методику. При этом результат оказался аналогичен при терапии 2-х курсов. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы о морфологических изменениях, наступающих при применении деносумаба.

### Участие авторов:

Барашев А.А. – сбор, анализ и интерпретация данных, выполнение операций, подготовка статьи.

Мозуляка В.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала.

Аушева Т.В. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Винник Ю.Р. – ассистенция на операциях, подготовка статьи.

Ващенко Л.Н. – научное редактирование.

Непомнящая Е.М. – морфологическое исследование, научное редактирование.

Черногоров П.В. – научное редактирование.

### Список литературы

1. Зацепин С.Т. Костная патология взрослых: руководство для врачей. М.: Медицина, 2001, 640 с.
2. Снетков А.И., Франтов А.Р., Морозов А.К., Берченко Г.Н., Батраков С.Ю., Анисимов М.В. Диагностика и лечение доброкачественных опухолей и опухолеподобных заболеваний костей у детей. Под ред. Миронова С.П. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017, 352 с.
3. Ward WG, Li G. Customized treatment algorithm for giant cell tumor of bone: report of a series. Clin Orthop Relat Res. 2002 Apr;(397):259–270.  
<https://doi.org/10.1097/00003086-200204000-00030>
4. Соловьев Ю.Н. Патология опухолей костей: Практическое руководство. М.: Практическая медицина. 2019, 272 с.
5. Нейштадт Э.Л., Маркочев А.Б. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. С.Пб.: Фолиант. 2007, 344 с.
6. Берченко Г.Н., Морозов А.К., Семенова Л.А., Франтов А.Р. Диагностика гигантоклеточной репаративной гранулемы костей кистей и стоп. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. 2001;2:87–92.
7. Махсон А.Н., Щупак М.Ю., Бондарев А.В. Деносумаб. Опыт применения в качестве консервативной терапии гигантоклеточной опухоли кости. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2014;(2):24–28.
8. Владимиров Л.Ю., Абрамова Н.А., Лянова А.А., Сторожакова А.Э., Попова И.Л., Тихановская Н.М. и др. Деносумаб в лечении костных метастазов солидных опухолей. Фарматека. 2018;7(360):76–81.
9. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России, 2017.
10. Barkowska A, Goryń T, Pieńkowski A, Wągródzki M, Jagiełło-Wieczorek E, Rogala P, et al. Denosumab

treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone. *Oncol Lett.* 2016 Dec;12(6):4312–4318. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5246>

11. Traub F, Singh J, Dickson BC, Leung S, Mohankumar R, Blackstein ME, et al. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumor of the bone. *Eur J Cancer.* 2016;59:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.01.006>

12. Кит О.И., Барашев А.А., Мозуляка В.В., Непомнящая Е.М., Ващенко Л.Н., Аушева Т.В. и др.

Способ комбинированного лечения гигантоклеточной опухоли кости. Патент RU 2696097 C1, МПК А61К; А61Р; Патентообладатели: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). Заявка: №2018127819 от 27.07.2018, опубликовано 31.07.2019. Бюл. №22.

---

#### Информация об авторах:

Барашев Артём Андреевич – к.м.н., врач травматолог-ортопед отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7242-6938>, SPIN: 4590-5745, AuthorID: 697517

Мозуляка Виктория Васильевна – врач-ординатор детский онколог, отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Аушева Татьяна Валерьевна\* – к.м.н., врач-онколог отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>, SPIN: 5069-4010, AuthorID: 264138, Researcher ID: AAQ-9943-2020

Винник Юлия Романовна – врач-ординатор онколог, отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Ващенко Лариса Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7302-7031>, SPIN: 5573-4396, AuthorID: 286598

Непомнящая Евгения Марковна – д.м.н., профессор, врач патологоанатом патологоанатомического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0521-8837>, SPIN: 8930-9580, AuthorID: 519969

Черногоров Павел Витальевич – врач травматолог-ортопед отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 4643-4485, AuthorID: 922419



ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ И ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ КРОВотоКА У ПАЦИЕНТОВ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

О.Ю.Куцевалова\*, Ю.Ю.Козель, В.В.Дмитриева, О.В.Козюк, И.Б.Лысенко

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,  
344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить диагностическую значимость ускоренной и доступной верификации возбудителя инфекции кровотока с помощью биомаркеров: прокальцитонина и маннанового антигена Platelia™ Candida Ag Plus.

**Пациенты и методы.** Обследовано 349 онкологических больных в течение 2019 года с фебрильной лихорадкой из 6 лечебно-диагностических стационаров онкологического профиля Южного Федерального округа Российской Федерации. Пациенты в возрасте от 1 года до 85 лет находились в отделениях реанимации, детской онкологии и онкогематологии. Информированные согласия пациентов на исследования получены. Диагностический алгоритм включал исследование крови с помощью автоматического анализатора BasT/ALERT 3D и параллельное исследование уровня биомаркеров иммуноферментным методом. Идентификацию штаммов и их чувствительность к антимикробным препаратам проводили на автоматическом анализаторе Vitek 2 (BioMerieux, Франция). Одновременно определяли уровень прокальцитонина с помощью наборов Прокальцитонин – ИФА-БЕСТ (Россия) и маннанового антигена *Candida spp.* – Platelia Candida Ag (Франция) соответственно. Учитывали значения прокальцитонина более 10 нг/мл для определения развития бактериального воспаления. Результат определения маннанового антигена расценивался как положительный при концентрации  $\geq 125$  пг/мл. Маннановый антиген *Candida spp.* позволил судить о причастности к инфекционному процессу грибов *Candida spp.*

**Результаты.** Комплексный подход к диагностике инфекций кровотока увеличил процент выявления патогенов до 58,7%. Следует принять во внимание, что тестирование бактериальной инфекции как методом гемокультивирования, так и методом определения прокальцитонина в сыворотке крови выявило их почти одинаковое диагностическое значение. Тестирование маннанового антигена *Candida spp.* значительно улучшило раннюю диагностику кандидозной инфекции несмотря на отрицательную гемокультуру, что, вероятно, связано с длительным культивированием *Candida spp.* в крови (от 2 до 5 суток). Включение тестирования биомаркеров в алгоритм диагностики при подозрении на инфекцию кровотока позволило выявить возбудителя как можно раньше и начать адекватную антибактериальную или противогрибковую терапию.

**Заключение.** Комплексный подход к диагностике инфекций кровотока позволил улучшить и, что не менее важно, существенно ускорить верификацию возбудителя. Если в случае бактериальной инфекции результаты гемокультивирования и тестирования биомаркеров были сопоставимы, то в случае кандидозной инфекции ключевым в диагностическом плане представляется исследование маннанового антигена *Candida spp.*, т.к. именно оно оказалось значительно чувствительнее, чем результат посева крови, и позволило идентифицировать этиологию лихорадки неясного генеза у существенной части пациентов.

### Ключевые слова:

прокальцитонин, маннан, инфекции кровотока, *Candida spp.*, диагностика сепсиса, биомаркеры.

### Для корреспонденции:

Куцевалова Ольга Юрьевна – к.б.н., заведующая лабораторией клинической микробиологии, врач-бактериолог 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: Olga\_kutsevalova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7452-6994>, SPIN: 6271-1942, AuthorID: 363005, ResearcherID: AAM-9837-2020

**Информация о финансировании:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Для цитирования:

Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Дмитриева В.В., Козюк О.В., Лысенко И.Б. Комплексный подход к диагностике бактериальных и грибковых инфекций кровотока у пациентов онкологического профиля. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(4): 15-21.

<https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-2>

Получено 06.04.2020, Рецензия (1) 08.07.2020, Рецензия (2) 19.10.2020, Принята к печати 01.12.2020

## AN INTEGRATED APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF BACTERIAL AND FUNGAL BLOODSTREAM INFECTIONS IN CANCER PATIENTS

O.Yu.Kutsevalova\*, Yu.Yu.Kozel, V.V.Dmitrieva, O.V.Kozuk, I.B.Lysenko

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,  
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

### ABSTRACT

**Purpose of the study.** To evaluate the diagnostic significance of accelerated and affordable verification of a bloodstream infection pathogen using biomarkers: procalcitonin and the Platelia™ Candida Ag Plus mannan antigen.

**Patients and methods.** 349 cancer patients with febrile fever were examined from 6 medical and diagnostic oncological hospitals in the Southern Federal District of the Russian Federation during 2019. Patients aged from 1 to 85 years were hospitalized in intensive care, pediatric oncology and hematology oncology departments. Patient informed consent for the study was obtained. The diagnostic algorithm included: a blood test using an automatic BacT /ALERT 3D analyzer and a parallel study of the level of biomarkers with enzyme immunoassay. Identification of strains and determination of sensitivity to antimicrobial agents was determined on a Vitek 2 automatic analyzer (BioMerieux, France). Procalcitonin levels greater than 10 ng/ml were registered to determine the development of bacterial inflammation. Procalcitonin was determined with Procalcitonin – ELISA-BEST kits (Russia). Mannan antigen was determined using Platelia Candida Ag kits (France). The result was considered positive at the antigen concentration of  $\geq 125$  pg/ml. Candida mannan antigen allowed us to decide on the involvement of Candida spp. in the infectious process.

**Results.** An integrated approach to the diagnosis of bloodstream infections increased the percentage of detection of pathogens up to 58.7%. Bacterial infection testing both with the blood culture method and the procalcitonin determination in blood serum revealed similar diagnostic values. Candida mannan antigen testing significantly improved the early diagnosis of Candidal infection, despite negative blood culture, which was probably associated with prolonged cultivation of Candida spp. in the blood (from 2 to 5 days). The inclusion of biomarker testing in the diagnostic algorithm in cases of suspected bloodstream infection allowed early pathogen identification and starting an adequate antibacterial or antifungal therapy.

**Conclusion.** An integrated approach to the diagnosis of bloodstream infections improved and, just as importantly, significantly accelerated the pathogen verification. Bacterial infection cases showed comparable results of hemoculturing and biomarker testing; however, in case of candidal infection, determination of Candida mannan antigen appears critical, as it was significantly more sensitive than the result of blood culture and allowed to identify the etiology of fever of unknown origin in many patients.

### Keywords:

procalcitonin, mannan, bloodstream infection, *Candida* spp., diagnosis of sepsis, biomarkers.

### For correspondence:

Olga Yu. Kutsevalova – Cand. Sci. (Biol.), head of the laboratory of clinical Microbiology, bacteriologist National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: [Olga\\_kutsevalova@mail.ru](mailto:Olga_kutsevalova@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7452-6994>

SPIN: 6271-1942, AuthorID: 363005

ResearcherID: AAM-9837-2020

**Information about funding:** no funding of this work has been held.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Kutsevalova O.Yu., Kozel Yu.Yu., Dmitrieva V.V., Kozuk O.V., Lysenko I.B. An integrated approach to the diagnosis of bacterial and fungal bloodstream infections in cancer patients. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(4): 15-21. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-2>

Received 06.04.2020, Review (1) 08.07.2020, Review (2) 19.10.2020, Accepted 01.12.2020

## ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире рак является второй по значимости причиной смертности и уносит ежегодно жизни около 8,8 миллионов человек, согласно статистике Всемирной организации здравоохранения ([www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297)). Тяжелые инфекции кровотока и сепсис осложняют лечение и исход выздоровления, противоопухолевое лечение, оказывают существенное негативное влияние на продолжительность жизни и стоимость лечения онкологических больных. Быстрая диагностика сепсиса и начало лечения — ключевой фактор уменьшения летальности и у онкологических больных [1–5]. Инфекционно-опосредованная летальность в период химио-индуцированной иммуносупрессии является актуальным вопросом, требующим изучения факторов риска и разработки стратегий снижения уровня смертности путем оптимизации методов диагностики и сопроводительной терапии [6]. В этиологии инфекции кровотока наиболее часто встречаются бактерии как грамположительные, так и грамотрицательные. Немалую роль играют дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Используя современное оборудование получить возбудителя из крови по-прежнему проблематично. Кроме того, для этого требуется от суток до нескольких дней. В сложившейся ситуации биомаркеры явились объективной и надежной возможностью быстрого реагирования клинициста на возможное развитие инфекционного осложнения [7–8].

Совершенно случайно было обнаружено, что при бактериальной инфекции повышается концентрация прокальцитонина в крови. Этот факт способствовал тому, что прокальцитонин стали использовать в качестве маркера бактериальных инфекций. В отличие от всех известных маркеров воспаления, метод определения прокальцитонина более чувствителен и высокоспецифичен для тяжелой бактериальной инфекции [9–14]. Дрожжевые грибы рода *Candida spp* — одни из самых распространенных возбудителей инвазивных микозов. Диагностика инвазивного кандидоза вызывает затруднения в связи с неспецифичностью клинических симптомов и недостаточной чувствительностью метода гемокультивирования. Один из доступных биомаркеров инвазивного кандидоза, позволяющих судить о наличии инвазивного кандидоза, является маннан — один из антигенов *Candida spp.*, представляющий собой растворимый полисахарид, связанный со стенками дрожжевых клеток [15].

Итак, разработка и применение новых и усовершенствование имеющихся методов определения возбудителя, позволяющих ускорить и уточнить этиологический фактор инфекции кровотока для максимально раннего начала специфического лечения, является актуальной задачей современной медицины.

**Цель исследования:** оценить диагностическую значимость ускоренной и доступной верификации возбудителя инфекции кровотока с помощью биомаркеров: прокальцитонина и антигена маннана.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 349 онкобольных в течение 2019 года с фебрильной лихорадкой из 6 лечебно-диагностических стационаров онкологического профиля Южного Федерального округа Российской Федерации. Пациенты (мужчины и женщины) в возрасте от 1 года до 85 лет находились в отделениях реанимации, детской онкологии и онкогематологии. Имеются информированные согласия пациентов на исследование.

Диагностический алгоритм включал исследование крови с помощью автоматического анализатора BacT/ALERT 3D. На один септический эпизод использовали два комплекта флаконов. Каждый комплект включал: для пациентов с массой тела более 36 кг: флакон для аэробного и анаэробного культивирования и объем крови 10 мл в каждый флакон. Для детей с массой тела до 36 кг (включительно) два педиатрических флакона и объем крови от 0,5 до 5,0 мл во флакон, так же в зависимости от массы тела. Каждый посев крови параллельно сопровождался исследованием уровня биомаркеров иммунферментным методом. Идентификацию штаммов и их чувствительность к антимикробным препаратам производили на автоматическом анализаторе Vitek 2 (BioMerieux, Франция). Одновременно с посевом проводили забор в вакуумную пробирку для иммунферментного исследования (определения уровня прокальцитонина и маннанового антигена *Candida spp*). Учитывали значения прокальцитонина более 10 нг/мл для определения развития бактериального воспаления. Маннановый антиген *Candida spp.*, как один из доступных биомаркеров инвазивного кандидоза, позволил судить о причастности к инфекционному процессу грибов *Candida spp*. Результат расценивался как положительный при концентрации антигена  $\geq 125$  пг/мл. Учитывая низкую специфичность исследования маннанового

антигена *Candida spp.*, полученные результаты сопоставляли с факторами риска развития инвазивного кандидоза (перфорация или хирургия желудочно-кишечного тракта, инфицированный панкреонекроз, центральный венозный катетер, антибиотики широкого спектра действия, сахарный диабет, полное парентеральное питание, тяжелое состояние больного, стероиды, иммуносупрессоры, острая почечная недостаточность, колонизация *Candida spp.* более 2 локусов) [16]. Исследование уровня прокальцитонина проводили на наборах Прокальцитонин – ИФА-БЕСТ (Россия). Определение мананного антигена – с помощью наборов Platelia *Candida* Ag (Франция). Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета STATISTICA 13.3 (StatSoft Inc., США). Для сравнения данных использовали критерий Хи-квадрат Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате микробиологического исследования положительные посевы крови были получены у 84 больных, что составило 24,1%. Возбудители распределились следующим образом: бактерии составили 73,8% (65 штаммов), дрожжеподобные грибы рода *Candida spp.* составили 22,6% (19 изолятов). В 3 (3,6%) наблюдениях у особо тяжелых больных были выявлены бактериально-кандидозные ассоциации, что существенно утяжеляло состояние пациентов.

При параллельном исследовании биомаркеров (прокальцитонина и мананного антигена *Candida spp.*), повышенный уровень одного из них был у 205 (58,7%) пациентов (рис. 1). Значения прокальцитонина 10 нг/мл и более наблюдались у 68 (33,2%) пациентов, что свидетельствовало в пользу тяжелого бактериального воспаления. Положительный результат мананного антигена *Candida spp.* был у 118 (57,6%) больных. Результаты позволили при наличии соответствующей клиники и факторов риска развития инвазивного кандидоза предположить кандидозную инфекции кровотока. У 19 (9,2%) больных были повышены два биомаркера, что свидетельствовало о возможной микст-инфекции. Полученные результаты при сравнении характеристики информативности двух методов диагностики инфекции кровотока продемонстрировали статистически значимые показатели ( $p < 0,0001$ ).

Полученные результаты позволили оптимизировать тактику лечения и начать своевременно адекватную этиотропную терапию.

В сравнительном анализе исследования с помощью биомаркеров и гемокультивирования в отношении бактерий были получены практически сопоставимые значения: положительная гемокультура у 65 (73,8%) пациентов и 68 (33,2%) пациентов с уровнем прокальцитонина 10 нг/мл и более. По критерию Хи<sup>2</sup> Пирсона разница достоверна,  $p = 0,0001$ . Несколько другие результаты были получены в отношении дрожжеподобных грибов р. *Candida*. Кандиды из кро-

Таблица 1. Характеристика пациентов

| Характеристика       | Абс числа                | Проценты |
|----------------------|--------------------------|----------|
| Пол                  | мужской                  | 140      |
|                      | женский                  | 209      |
| Возраст, годы        | 1-7 лет                  | 5        |
|                      | 8-12 лет                 | 12       |
|                      | 13-17 лет                | 42       |
|                      | 18-40 лет                | 40       |
|                      | 41 и более               | 250      |
| Основное заболевание | онкогематологическое     | 212      |
|                      | опухоли ЖКТ              | 89       |
|                      | опухоли легкого          | 48       |
| Проводимое лечение   | хирургическое            | 122      |
|                      | полихимиотерапевтическое | 227      |



ви были выделены только у 19 (9,2%) пациентов, в то время, как уровень маннанового антигена р. *Candida* был повышен у 118 (57,6%) пациентов (По критерию Хи2 Пирсона разницa достоверна,  $p=0,0006$ ). С учетом клинических проявлений и факторов риска, несмотря на отрицательный результат посева крови, что, вероятно, связано с длительным культивированием *Candida spp.* всем была назначена противогрибковая терапия и получена положительная динамика. Положительные результаты при использовании биомаркеров позволили предположить наличие бактериально-кандидозных ассоциации у 19 (9,2%) пациентов, в то время, как при посеве ассоциации были получены только у трех (по критерию Хи2 Пирсона разницa в этом случае не достоверна,  $p=0,12$ ). Все эти пациенты находились после хирургических вмешательств в отделениях анестезиологии и реанимации. Их состояние оценивалось как крайне тяжелое. В данном случае исследование маннанового антигена *Candida spp.* при сопоставлении с факторами риска развития инвазивного кандидоза позволило предположить инвазивную кандидозную инфекцию и своевременно назначить адекватную терапию. Полученные данные представлены на рисунке 2.

При диагностике бактериального возбудителя кровотока, культуральный метод показал преимущество и составил 73,8%. Использование биомаркера в данном исследовании составило 33,2%. Преимуществом культурального метода явились идентификация возбудителя и определение антибиотикочувствительности. Тем не менее, культуральный метод диагностики бактериального возбудителя был достоверно сопоставим с результатами исследования уровня прокальцитонина ( $p=0,0001$ ).

При диагностике кандидозной инфекции лучший результат был получен при использовании маннанового антигена *Candida spp.* и составил 57,6%, а в гемокультуре — 22,6%, что является статистически достоверным показателем ( $p=0,0006$ ). Результат можно объяснить сложностью культивирования грибов в гемокультуре.

При бактериально-кандидозной ассоциации диагностика с помощью биомаркеров составила 9,2%, а при культивировании крови — 3,6%. При статистической обработке разницa не явилась достоверно значимой ( $p=0,12$ ). Результат объясним малым количеством случаев бактериально-кандидозной ассоциации.

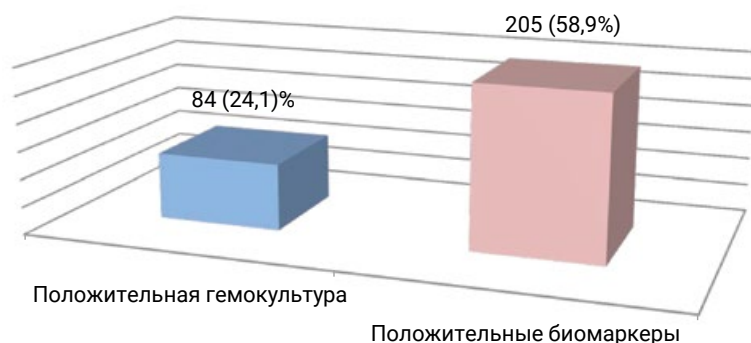


Рис.1. Сравнительная характеристика информативности двух методов диагностики инфекции кровотока.

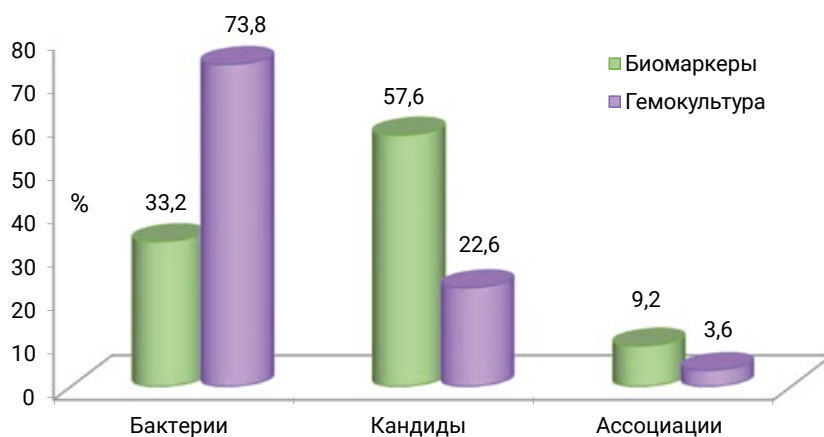


Рис. 2. Сравнительные значения диагностики бактерий и кандид двумя методами диагностики в процентах.

Для 60 (17,2%) больных с отрицательной гемокультурой и уровнем биомаркеров в пределах нормы были проведены дополнительные и/или повторные клинико-лабораторные исследования.

В результате этих исследований значительно позже, но возбудитель был верифицирован еще у 10 больных. Положительный уровень биомаркеров был у всех 10 больных, из которых у 4 — повышенный уровень прокальцитонина, у 6 — положительные значения маннанового антигена *Candida spp.* При повторных посевах крови у 6 больных был получен еще и рост гемокультуры (из 4 проб выделили бактерии, из 2 проб — кандиды).

У 26 больных с сохраняющейся фебрильной лихорадкой состояние расценили как проявление онкологического заболевания.

У 24 пациентов была констатирована лихорадка неясного генеза (при дополнительных исследованиях инфекционный возбудитель не выявлен, данных за прогрессию и рецидив онкологического процесса не выявлено).

Таким образом, культуральный метод исследования гемокультуры позволил верифицировать возбудителя инфекции кровотока у 24,1% больных онкологического профиля при первичном исследовании и при дополнительных повторных посевах крови еще у 6 больных. Многократное (в динамике)

исследование уровня биомаркеров в данной диагностике позволило улучшить результат до 61,6% с достоверной разницей  $p < 0,0001$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В случае бактериальной инфекции кровотока, культуральный метод показал преимущество в идентификации возбудителя и позволил определить антибиотикочувствительность в сравнении с использованием биомаркера, но определение прокальцитонина позволило сократить сроки получения результата, что является крайне важным для определения направленности возбудителя инфекции кровотока у онкологических пациентов.

Использование в диагностике маннанового антигена *Candida spp.* продемонстрировало значительно большую чувствительность, чем результат гемокультуривирования, что, вероятно, связано с увеличенным сроком культивирования кандид в крови.

Комплексный подход с исследованием уровня биомаркеров в диагностике инфекций кровотока у пациентов онкологического профиля позволил улучшить и существенно ускорить верификацию возбудителя, что в свою очередь, способствовало своевременной адекватной антибактериальной или противогрибковой терапии.

### Участие авторов:

Куцевалова О.Ю. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала.

Козель Ю.Ю. – научное редактирование, обработка материала.

Дмитриева В.В. – сбор, анализ и интерпретация данных.

Козюк О.В. – сбор, анализ и интерпретация данных.

Лысенко И.Б. – концепция и дизайн исследования.

### Список литературы

1. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. 4-е изд., доп. и перераб. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2017.
2. Чирский В.С., Андреева Е.А., Юзвинкевич А.К., Гайворонский И.В. Патологоанатомические характеристики при грамотрицательном и грамположительном сепсисе. Вятский медицинский вестник. 2020;1(65):56–62.
3. Курмуков И.А., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Пронина А.М., Юнаев Г.С. Первичная диагностика сепсиса у пациентов, получающих лекарственное лечение по поводу онкологического заболевания: сравнение критериев SIRS и SOFA. Трансляционная медицина. 2017;4(2):46–51.
4. Анисимова Н.Ю., Громова Е.Г., Кузнецова Л.С., Киселевский М.В. Содержание бактериального эндотоксина и цитокинов в крови онкологических больных с послеоперационными осложнениями. Аллергология и иммунология. 2010;11(4):310–313.
5. Обухова О.А., Курмуков И.А., Боровкова Н.Б., Головня Е.Г., Петухова И.Н., Пронина А.М. и др. Диагностическая чувствительность биомаркеров сепсиса при тяжелой инфекции у онкологических больных, получивших противоопухолевое лечение. Онкогинекология. 2018;2(26):54–61.
6. Тошина Ю.К., Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Егоров А.С., Червонюк Ю.Е., Засульская А.А. и др. Анализ инфекционных осложнений у детей с онкогематологи-

ческими заболеваниями: данные одного. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019;6(S1):118.

7. Носкова О.А., Агапова Е.Д., Батурина Е.А., Гвак Г.В. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями в детском многопрофильном стационаре. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(5):122–126. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.5.19>

8. Гусаров В.Г., Лашенкова Н.Н., Петрова Н.В., Деметриенко М.В., Шилкин Д.Н., Нестерова Е.Е. и др. Протоколы эмпирической антимикробной терапии как инструмент улучшения качества неотложной медицинской помощи пациентам с инфекцией в многопрофильном хирургическом стационаре. Медицинской алфавит. 2016;4(33):24–28.

9. Багирова Н.С., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Терещенко И.В., Дмитриева Н.В. Преимущества и недостатки использования прокальцитонина в клинике. Злокачественные опухоли. 2019;9(3-S1):32–42.

10. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Инвазивный кандидоз у детей с онкологическими заболеваниями: эпидемиология, диагностика (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2018;20(4):3–9.

11. Чеботкевич В.Н., Бессмельцев С.С., Киселева Е.Е., Стижак Н.П., Кайтанджан Е.И., Бурылев В.В. Клини-

ко-микробиологическая характеристика инфекций кровотока у онкогематологических больных. Онкогематология. 2016;11(3):58–67. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2016-11-3-851-863>

12. Kit OI, Shikhlyarova AI, Maryanovskaya GY, Barsukova LP, Kuzmenko TS, Zhukova GV и др. Theory of health: successful translation into the real life. General biological prerequisites. *Cardiometry*. 2015;(7):11-17. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.1117>

13. Билякова К.И., Аринова А.Ж., Темирбаева Ж.С. Инфекции кровотока у гематологических больных. Проблемы медицинской микологии. 2015;17(3):19–21.

14. Kit OI, Shikhlyarova AI, Zhukova GV, Maryanovskaya GY, Barsukova LP. Activation therapy: theoretical and applied aspects. *Cardiometry*. 2015;(7):22–29. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.2229>

15. Кит О.И., Куцевалова О.Ю., Лысенко И.Б., Дмитриева В.В. Способ определения этиологии лихорадки неясного генеза у онкологических больных. Патент на изобретение RU 2647456 10.04.2017 г.

16. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации. Отв. ред. Н.Н.Климко. 2-е изд. доп. и перераб. М.: Фармтек. 2015, 96 с.

#### Информация об авторах:

Куцевалова Ольга Юрьевна\* – к.б.н., заведующая лабораторией клинической микробиологии, врач-бактериолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7452-6994>, SPIN: 6271-1942, AuthorID: 363005, ResearcherID: AAM-9837-2020

Козель Юлия Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN: 6923-7360, AuthorID: 732882

Дмитриева Виктория Викторовна – к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2124-3218>, SPIN: 4416-7947, AuthorID: 312405

Козюк Ольга Владимировна – врач-детский онколог отделения детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0676-7398>, SPIN: 1962-1920, AuthorID: 734366

Лысенко Ирина Борисовна – д.м.н., профессор, заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>, SPIN: 9510-3504, AuthorID: 794669

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## МИНИИНВАЗИВНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ОБТУРАЦИОННОЙ ЖЕЛТУХЕ, ВЫЗВАННОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Е.Н. Колесников, С.С. Мезенцев\*, А.В. Снежко, М.Н. Черняк, Ф.Н. Гречкин, Т.М. Кечерюкова,  
О.Ю. Каймакчи

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,  
344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** На основе накопленного опыта оптимизировать подходы к предоперационной подготовке, техническим аспектам выполнения рентгенохирургических антеградных миниинвазивных эндобилиарных вмешательств, схемам рационального послеоперационного ведения пациентов для снижения послеоперационных осложнений, улучшения результатов лечения и качества жизни пациентов.

**Материалы и методы.** В статье проведен анализ 1610 чрескожных чреспечёночных эндобилиарных хирургических операций с раздельным исследованием рентгенохирургических наружных чрескожных дренирований желчных протоков печени (РЧДЖП) — 1186 случая и антеградных эндобилиарных стентирований жёлчных путей (АСЖП) — 424 случая.

**Результаты.** Осложнения при РЧДЖП развились у 9 (0,76%) пациентов: кровотечение, связанное непосредственно с манипуляцией, отмечено в 3 (0,25%) наблюдениях, вызванное прогрессированием печеночной дисфункции, гипокоагуляцией — в 6-и (0,5%) случаях. В этой группе умерло 3 пациента (0,25%). Осложнения при АСЖП отмечены у 35 (8,3%) больных: острый послеоперационный панкреатит — в 24 (5,7%) случаях, прогрессирование печёночной недостаточности, гипокоагуляции в 9 (2,1%), дуоденальный опухолевый стеноз — в 2-х (0,47%) случаях. В этой группе умер 1 больной (0,24%). Снижение количества осложнений при выполнении РЧДЖП и АСПЖ напрямую связано с техникой выполнения операций, применением специального инструментария, тактикой ведения пациентов.

**Закключение.** Профилактика осложнений, исход лечения и качество жизни пациентов при выполнении интервенционных антеградных эндобилиарных операций неразрывно связаны с техническими аспектами выполнения вмешательств, используемого инструментария и материалов для их изготовления, необходимостью коррекции эндогенного токсикоза, панкреатита, печёночной дисфункции и нарушений системы гемостаза. Необходимым представляется постоянный мониторинг результатов использования новых технологий с целью анализа накопленного опыта для возможной коррекции и оптимизации тактических подходов и схем для более эффективного лечения пациентов с этой тяжёлой патологией.

### Ключевые слова:

интервенционные вмешательства в онкологии, обтурационная желтуха, стентирование желчных протоков, дренирование желчных протоков, опухоли гепатодуоденальной зоны, рак поджелудочной железы.

### Для корреспонденции:

Мезенцев Станислав Станиславович — к.м.н., врач специалист по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению 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: [stas@mezentsev.me](mailto:stas@mezentsev.me)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4041-7535>

SPIN: 2580-5712, AuthorID: 794786

ResearcherID: AA0-5612-2020

**Информация о финансировании:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Для цитирования:

Колесников Е.Н., Мезенцев С.С., Снежко А.В., Черняк М.Н., Гречкин Ф.Н., Кечерюкова Т.М., Каймакчи О.Ю. Миниинвазивные хирургические операции при обтурационной желтухе, вызванной злокачественными опухолями. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(4): 22-31. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-3>

Получено 28.05.2020, Рецензия (1) 25.06.2020, Рецензия (2) 30.10.2020, Принята к печати 01.12.2020

## MINIMALLY INVASIVE SURGERY FOR OBSTRUCTIVE JAUNDICE CAUSED BY MALIGNANT TUMORS

E.N.Kolesnikov, S.S.Mezentsev\*, A.V.Snezhko, M.N.Chernyak, F.N.Grechkin, T.M.Kecheryukova, O.Yu.Kaimakchi

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,  
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

### ABSTRACT

**Purpose of the study.** On the basis of the accumulated experience to optimize approaches to the preoperative preparation, technical aspects of X-ray surgical antegrade minimally invasive endobiliary interventions, rational postoperative management of patients in order to reduce postoperative complications, improving treatment outcomes and quality of life of patients.

**Materials and methods.** We analyzed 1610 percutaneous transhepatic endobiliary surgeries with separate examination of 1186 X-ray surgical procedures of percutaneous external biliary drainage (PEBD) and 424 cases of antegrade endobiliary stenting (AEBS)

**Results.** Complications after PEBD were developed in 9 (0.76%) patients: the procedure-related bleeding was noted in 3 (0.25%) cases, and bleeding caused by the progression of hepatic failure, hypocoagulation in 6 (0.5%) cases. 3 patients (0.25%) of this group died. Complications after AEBS were registered in 35 (8.3%) patients: acute postoperative pancreatitis in 24 (5.7%) cases, progression of liver failure, hypocoagulation in 9 (2.1%), tumor-induced duodenal stenosis in 2 (0.47%) cases. One patient (0.24%) of this group died. Reduction in complications after PEBD and AEBS is directly associated with surgery techniques, the use of special tools, and tactics of patient management.

**Conclusion.** The prevention of complications, treatment outcomes, and the quality of life of patients receiving interventional antegrade endobiliary surgery are inextricably associated with the technical aspects of interventions, the tools and tool materials, necessary correction of endogenous toxicosis, pancreatitis, hepatic failure, and hemostatic system disorders. Constant monitoring of the results of new technologies is necessary to analyze gathered experience for possible correction and optimization of tactical approaches and schemes for more effective treatment of patients with this severe pathology.

### Keywords:

oncological interventions, obstructive jaundice, biliary stenting, biliary drainage, hepatoduodenal tumors, pancreatic cancer.

### For correspondence:

Stanislav S. Mezentsev – Cand. Sci. (Med.), specialist in X-Ray endovascular diagnostics and treatment National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: [stas@mezentsev.me](mailto:stas@mezentsev.me)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4041-7535>

SPIN: 2580-5712, AuthorID: 794786

ResearcherID: AA0-5612-2020

**Information about funding:** no funding of this work has been held.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Kolesnikov E.N., Mezentsev S.S., Snezhko A.V., Chernyak M.N., Grechkin F.N., Kecheryukova T.M., Kaimakchi O.Yu. Minimally invasive surgery for obstructive jaundice caused by malignant tumors. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(4): 22-31. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-3>



## АКТУАЛЬНОСТЬ

Сегодня чрескожные чреспечёночные эндобилиарные операции (ЧЧЭО) – это важный раздел интервенционной радиологии, особенно в приложении к лечению больных с обтурационной желтухой (ОЖ), вызванной злокачественными новообразованиями (ЗНО). Совокупность миниинвазивных хирургических вмешательств предоставляет возможность решения большого количества возникающих лечебно-диагностических задач при этой тяжёлой патологии. Такого рода операции, как правило, характеризуются низкой степенью травматичности и малым количеством осложнений в сравнении с традиционной «открытой» хирургией. В практике лечения злокачественных опухолей, осложнённых ОЖ, общеупотребительными методиками ЧЧЭО являются операции антеградной холангиостомии. Разнообразие клинических ситуаций определяет особенности использования различных технических вариантов ЧЧЭО с целью решения широкого спектра задач, стоящих перед клиницистом. Крупные многопрофильные лечебные учреждения нашей страны обладают богатым опытом использования миниинвазивных чрескожных операций, в настоящее время их выполнение в хирургической практике достаточно хорошо отработано, методики ЧЧЭО стали повседневными и рутинными [1–3].

После выполнения ЧЧЭО осложнения, связанные с самой манипуляцией, у пациентов развиваются в интервале от 2,4 до 32,7%, смертность от них составляет от 0,4 до 13,8% больных [4–6]. Такие значительные колебания определяют актуальность поиска унифицированных подходов и технических приемов выполнения указанных вмешательств. Несомненно, что необходимо более четкое определение показаний к выполнению ЧЧЭО при различных типах холестаза и локализации уровня обструкции желчного дерева [7, 8].

В ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в течение последних 10 лет операцией выбора при синдроме ОЖ опухолевого генеза являются миниинвазивные хирургические операции внутреннего и наружного желчеотведения. Наиболее часто используются методики рентгенохирургического наружного чрескожного дренирования желчных протоков печени (РЧДЖП) и антеградного эндобилиарного стентирования жёлчных путей (АСЖП). Накоплен достаточный опыт при этих операциях, требующий анализа для оптимизации и стандар-

тизации подходов ко всем аспектам лечения этих больных.

**Цель исследования:** на основе накопленного опыта оптимизировать подходы к предоперационной подготовке, техническим аспектам выполнения рентгенохирургических антеградных миниинвазивных эндобилиарных вмешательств, схемам рационального послеоперационного ведения пациентов с обтурационной желтухой, вызванной злокачественными опухолями для снижения послеоперационных осложнений, улучшения результатов лечения и качества жизни пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За 2010–2019 годы в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России выполнено 1610 чрескожных чреспечёночных эндобилиарных хирургических операций, из них РЧДЖП выполнено у 1186 пациентов, АСЖП – у 424 пациентов. У большинства пациентов (408 случаев – 96,3%) операция АСЖП проводилась вторым этапом паллиативного миниинвазивного лечения подпечёночной желтухи опухолевой этиологии после снижения уровня билирубина в крови до 40–60 мкмоль/л, и только у 16 (3,7%) больных такое вмешательство выполнялось одномоментно.

Количество пациентов с явлениями ОЖ опухолевой этиологии, которым была выполнена операция РЧДЖП, составило 1145. У 841 пациента (73,5%) из них по данным обследования определялась опухоль периампулярной области, в 157 (13,7%) наблюдениях выявлено ЗНО печени и/или проксимальных жёлчных протоков, у 147 (12,8%) больных ОЖ явилась следствием локального или метастатического прогрессирования злокачественных новообразований других локализаций, в большинстве случаев рака желудка, молочной железы, ободочной и прямой кишок.

У 919 больных операция РЧДЖП была первым этапом хирургического лечения, что составило 77,5% всех случаев. Вторым этапом 270 (29,4%) пациентам выполнены гастропанкреатодуоденальные резекции, 354 (38,6%) пациентам сформированы билиодигестивные и/или гастроэнтероанастомозы. У больных с запущенными опухолями выполнялось только наружное дренирование в 295 (32%) случаях.

Антеградное эндобилиарное стентирование жёлчных путей выполнялось пациентам со злокачественными новообразованиями, которые были морфологически верифицированы во всех случаях

(из первичного или метастатического очага). В 247 (58,4%) случаях это были ЗНО периапулярной области, в 132 (31,2%) случаях — печени и проксимальных жёлчных протоков. Другие осложнённые ЗНО были показанием к выполнению АСЖП у 45 (10,4%) пациентов. В 19 случаях АСЖП выполнялось по поводу метастатического рака кишки, в 11 случаях по поводу рака желудка, в 9-и наблюдениях — рака молочной железы, в 2-х и 1-м случаях по поводу рака почки и легкого соответственно. У 3 пациентов механическая желтуха была проявлением метастатического поражения лимфатических узлов забрюшинного пространства и гепатодуоденальной связки ЗНО без первично выявленного очага.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех пациентов, которым выполнялось рентгенохирургическое наружное чрескожное дренирование желчных протоков печени под ультразвуковым наведением (1186 случаев), интраоперационно была получена желчь при пункции сегментарного или долевого желчного протока и удалось надежно установить дренирующую систему в желчном дереве. Осложнения при выполнении РЧДЖП развились у 9 (0,76%) пациентов, представлены в таблице 1. Все они были связаны с возникновением кровотечения.

Развитие кровотечения, связанного непосредственно с манипуляцией, отмечено в 3 (0,25%) наблюдениях: у первого пациента было выявлено ранение гепатодуоденальной связки с травмой воротной вены и массивным внутрибрюшным кровотечением. У второго возникла интрапаренхиматозная гематома с разрывом печени по ходу пункционного канала и попаданием крови в свободную брюшную полость. В этих двух случаях потребовалось срочное оперативное вмешательство с ушиванием места кровотечения, после окончания лечения пациенты были выписаны для подготовки по месту жительства к следующему этапу лечения. У третьей пациентки произошло повреждение межреберных сосудов с массивным внутриплевральным кровотечением. Причиной смерти этой больной явился постгеморрагический шок, несмотря на срочную торакотомию и остановку кровотечения на 2-е сутки после срочного вмешательства. Развитие кровотечения, связанного с выраженной коагулопатией (гипокоагуляцией), вследствие прогрессирования печеночной дисфункции, отмечено в 6-и (0,5%) случаях после успешно выполненной дренирующей операции. Первый пациент умер от профузной тонкокишечной геморрагии на фоне врождённой сосудистой ангиодисплазии тонкой кишки. У трех других пациентов развилось острое эрозив-

Таблица 1. Осложнения при РЧДЖП

| Причина осложнений                                                                  | Характер осложнений                                                            | Исход госпитализации |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| кровотечение, связанное непосредственно с манипуляцией: 3 случая (0,25%)            | повреждение гепато-дуоденальной связки с внутрибрюшным кровотечением: 1 случай | 1 выписан            |
|                                                                                     | развитие интрапаренхиматозной гематомы с ее разрывом: 1 случай                 | 1 выписан            |
|                                                                                     | повреждение межреберных сосудов с внутриплевральным кровотечением: 1 случай    | 1 умер               |
| кровотечение, связанное с печеночной дисфункцией, гипокоагуляцией: 6 случаев (0,5%) | ангиодисплазия тонкой кишки: 1 случай                                          | умер                 |
|                                                                                     | развитие острого эрозивно-язвенного кровотечения: 3 случая                     | 1 умер               |
|                                                                                     | развитие гемобилии: 2 случая                                                   | 2 выписаны           |

Таблица 2. Осложнения при АСЖП

| Характер осложнений                                                           | Исход госпитализации |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Развитие острого послеоперационного реактивного панкреатита: 24 случая (5,7%) | выписаны             |
| Прогрессирование печеночной недостаточности, гипокоагуляции: 9 случаев (2,1%) | 1 умер               |
| Развитие дуоденального стеноза 3-4 степени: 2 случая (0,47%)                  | выписаны             |

ное желудочно-кишечное кровотечение, приведшее к летальному исходу у одного пациента на фоне прогрессирования ДВС-синдрома. Еще двое больных осложнились развитием гемобилии в течение 2-х дней после операции. В этих случаях кровотечение удалось консервативно остановить на фоне проведения гемостатической и гепатотропной терапии.

Осложнения после выполнения антеградных эндобилиарных стентирований желчных путей отмечены у 35 (8,3%) больных, что сопоставимо с данными других авторов 8–18% [9–12], представлены в таблице 2.

Наиболее частым из них был острый послеоперационный панкреатит, развитие которого отмечено у 24 (5,7%) пациентов. У 9 (2,1%) пациентов было диагностировано прогрессирование печёночной недостаточности, сопровождающейся выраженной коагулопатией, проявляющейся значительной гипокоагуляцией. У 2-х больных (0,47%) в период госпитализации диагностировали явления дуоденального стеноза 3-й степени, что потребовало выполнить наложение обходного гастроэнтероанастомоза. После выполнения АСЖП умер 1 больной (0,24%) с генерализованным раком головки поджелудочной железы, множественным метастатическим поражением забрюшинных лимфоузлов, печени, костей. Причиной смерти явилось массивное желудочно-кишечное кровотечение, источником которого были многочисленные эрозии желудка и верхних отделов тонкой кишки на фоне резко выраженной гипокоагуляции. У остальных больных явления гипокоагуляции удалось купировать консервативно. Общая послеоперационная летальность после ЧЧЭО составила 0,19%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным, именно миниинвазивные ЧЧЭО при ОЖ опухолевого генеза стали одними из самых массовых миниинвазивных вмешательств в общеклинической практике. Тактические подходы к использованию методик дренирования желчных путей для ликвидации ОЖ опухолевого и неопухолевого генеза различны [13]. На сегодняшний день антеградное (наружное или наружно-внутреннее) и ретроградное (внутреннее) дренирование желчного дерева при ОЖ, обусловленной злокачественными новообразованиями приняли характер рутинного миниинвазивного вмешательства. В зависимости от той или иной хирургической школы специалисты, производящие указанные операции, отдают предпочтения первой или второй методике, так же имеют место и комбинированные «rendez-vous» методики. В отечественной и мировой литературе описаны положительные и отрицательные стороны каждой и по каждой из них накоплен огромный опыт. Выполнить эндоскопическую папиллосфинктеротомию, согласно сводным статистическим данным, не представляется возможным у 5–12% больных, осложненные случаи встречаются в 6–10%, смертность при этом составляет 1–4% [14]. Производство же антеградного вмешательства имеет неоспоримо больший процент успешных выполнений, позволяет оставить интактным опухолевый блок, минимизировать развитие периоперационного воспалительного процесса (панкреатит, папиллит), создать предпосылки для более беспрепятственного и быстрого

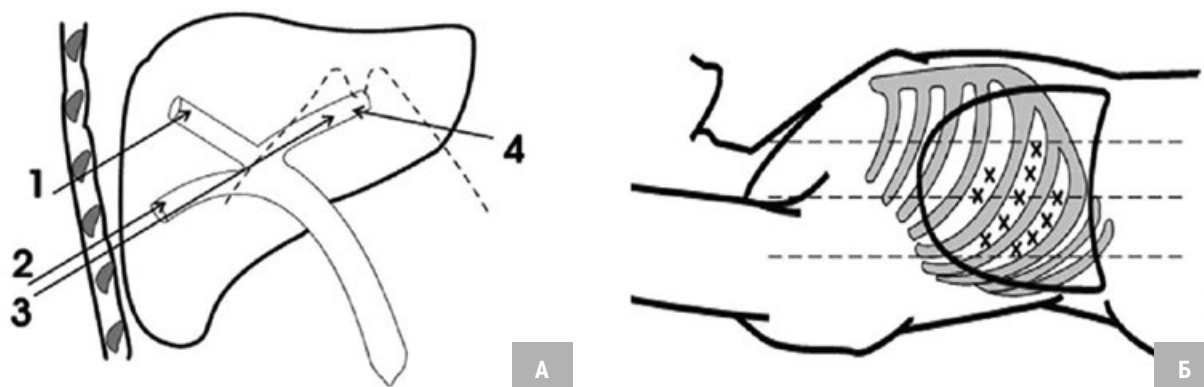


Рис. 1. Варианты хирургического доступа при РЧДЖП, применяемые в НМИЦ онкологии: А – векторы направлений для доступов к правому (1, 2) и левому (3, 4) долевым желчным протокам печени; Б – варианты мест прокола кожи в зависимости от интраоперационной УЗИ-картины и высоты расположения реберно-диафрагмального плеврального синуса.

сращения анастомозируемых тканей при предстоящем радикальном вмешательстве. Сегодня, опираясь на свой опыт, мы можем с уверенностью заявить, что наиболее безопасным для пациентов и удобным для хирургов в прогностическом плане (перед выполнением радикальных оперативных вмешательств) методом декомпрессии желчного дерева при ОЖ опухолевого генеза является именно антеградное рентгенохирургическое наружное чрескожное дренирование желчных протоков печени под ультразвуковым наведением и рентгеноскопическим контролем.

Технические аспекты выполнения РЧДЖП являются важнейшим фактором снижения количества осложнений [4, 7, 15]. Основополагающий аспект успешного выполнения РЧДЖП мы связываем с использованием пункционного доступа по Сельдингеру по передне- или средне-подмышечной линии с правой стороны в 6, 7 или 8 межреберьях. В этом случае вектор пункционной иглы идет практически параллельно ходу правого долевого желчного протока (рис. 1).

Зачастую при таком доступе пункционная траектория затрагивает элементы правого реберно-диафрагмального плеврального синуса, при этом могут возникнуть различные осложнения, однако случаев травмы лёгкого или попадания желчи в плевральную полость мы не отмечали. Только в одном случае развился гемоторакс вследствие повреждения межреберной артерии на фоне выраженной гипокоагуляции, который потребовал срочного хирургического вмешательства. В отдельных случаях при рентгенологическом исследовании отмечался незначительно выраженный пневмоторакс, который клинических проявлений не имел и разрешался самостоятельно в течение 3–5 суток после манипуляции.

Вторым немаловажным аспектом успешного завершения ЧЧЭО является эволюция создания специального инструментария и применяемых материалов для их изготовления. В частности, одним из факторов того, что при выполнении РЧДЖП мы добились относительно небольшого количества осложнений, является использование катетеров для дренирования протоков из структурных полиуретановых смол (ультратан) вместо пластиковых материалов. По нашему опыту, ультратановые дренажные системы не травмируют стенку холедоха, минимизируют риск интраоперационного кровотечения, дислокации дренажа, затеков желчи

в брюшную полость, имеют хорошее гидрофильное покрытие и рентгенконтрастные метки для атравматичной и легкой установки, устанавливаются в холедох или долевого желчный проток практически без радиальных разрывов капсулы печени и стенок сегментарного или долевого желчных протоков, устойчивы к перегибам, хорошо поддерживают проходимость, состоят из очень гладкого и мягкого материала, обеспечивая высокий комфорт для пациента, обеспечивают надёжную фиксацию внутри желчного протока, имеют большой внутренний просвет. Дренажные перфорации (боковые отверстия) расположены на внутреннем диаметре фиксирующего кольца «pig-tail» дренажа, что препятствует блокированию отверстий.

Использование современных расходных материалов привело к коррекции тактики ведения больных с опухолевой обструкцией жёлчных путей. Считается, что, если пациенту не показано выполнение радикального оперативного вмешательства вследствие местного распространения и/или генерализации онкологического процесса и прогнозируемой продолжительности жизни менее 3–4 месяцев, после выполнения РЧДЖП необходимо выполнять стентирование жёлчных путей. При большей прогнозируемой продолжительности жизни предпочтительным является выполнение открытого (или эндоскопического) паллативного хирургического пособия — формирование обходного билиодигестивного соустья (чаще всего гепатикоэнтероанастомоза на выключенной по Ру петле тонкой кишки) и наложение гастроэнтероанастомоза по показаниям [16, 17]. По нашему мнению, это оправдано в случаях использования пластиковых трубчатых стентов с боковыми отверстиями. В период применения таких стентов, соотношение больных, которым было проведено АСЖП и пациентов с формированием указанных обходных анастомозов было 1 к 1,5 (180 стентов, 269 анастомозов).

При применении в последующем периоде самораспаковывающихся никелид-титановых стентов мы констатировали снижение количества осложнений (уменьшение явлений холангита на 73% ( $p \leq 0,01$ ), явлений панкреатита — на 52% ( $p \leq 0,05$ ), явлений болевого синдрома — на 68% ( $p \leq 0,01$ ) и, как следствие, улучшение качества жизни пациентов, отсутствие необходимости частого периодического обслуживания/замены стентов (средний интервал обслуживания стента увеличился с 1–3 месяцев до 1–1,5 лет), а также за счет отсутствия выхода на



В последнее время мы не производим баллонную дилатацию просвета стента при его установке и оставляем перекрытую страховочную холангиостому после стентирования на 3 месяца. Это позволило снизить частоту ранних послеоперационных панкреатитов и холангитов на 84% ( $p \leq 0,01$ ). В течение этого времени пациенты проходят специальное противоопухолевое лечение. Если через 3 месяца при контрольном исследовании (холангиография и МРТ) не отмечается деформации просвета и воронок стента — страховочная холангиостома удаляется амбулаторно. Баллонную пластику (дилатацию)

Мы обладаем опытом наблюдения достаточно большого количества пациентов с установленными никелид-титановыми стентами-эндопротезами в течение 18–24 месяцев и более без каких-либо осложнений со стороны стента и манипуляций по его обслуживанию. При несостоятельности стентов, вызванных опухолевым ростом или обструкцией просвета мы производим рестентирование по методу «стент в стент». Количество таких наблюдений в течение 2-х лет составило 6 случаев. В связи с этим мы считаем безусловным показанием к формированию обходных анастомозов наличие



Рис. 2. Холангиограммы пациентов после установки самораспаковывающихся стентов с проксимальным блоком холедоха (а), проксимальным блоком на уровне конfluence долевых протоков при опухоли Клацкина – Y-образное стентирование (б) и дистальными блоками (в, г) желчных путей.



признаков опухолевого стеноза двенадцатиперстной кишки или высокий риск его развития. После начала использования самораспаковывающихся стентов, соотношение количества больных, которым были выполнены стентирование или формирование обходных анастомозов стало 3,5:1,0 (244 и 69 соответственно).

Представляется целесообразным дифференцировать тактики ведения пациентов с перспективой к выполнению в будущем радикального хирургического вмешательства и пациентов с нерезектабельными формами ЗНО. Так, при разобщении долевых протоков печени (15 наблюдений опухоли Клацкина и метастатического поражения лимфоузлов или паренхимы ворот печени) мы применяли раздельное дренирование долевых желчных протоков печени. В этих случаях операцию выполняли одномоментно или с интервалом от 3 до 7 дней в течение одной госпитализации. Дренирование более двух желчных протоков при разобщении сегментов печени мы считаем нецелесообразным. Согласно нашему опыту, в этих случаях вероятность осложнений дренирующих операций резко возрастает (у трех пациентов было дренировано 3 сегментарных протока; во всех случаях мы наблюдали кровотечения из пункционных ран капсулы печени, которые удалось купировать активной консервативной терапией), при этом клинический эффект (ликвидация явления механической желтухи) вследствие прогрессирования опухолевого процесса является весьма кратковременным и не влияет на продолжительность жизни и ее качество. Выполнить радикальную операцию удалось лишь у 3 пациентов этой группы наблюдения.

В анализируемый период времени мы выполняли чрескожные чреспеченочные дренирования желчного пузыря через его ложе только в 3-х случаях (вследствие недостаточного для проведения проводника и катетера диаметра протоковой системы печени). Эта манипуляция является технически более простой, но имеет ряд недостатков. Основными из них являются отёк протока желчного пузыря в послеоперационном периоде, высокая вероятность неадекватного дренирования желчного дерева вследствие распространения опухоли на гепатодуоденальную связку с «отключением» желчного пузыря, отсутствие возможности выполнения АСЖП при невозможности выполнения радикального хирургического вмешательства. При выполнении чрескожного дренирования желчного пузыря

(в том числе и по-нашему более раннему опыту) чаще отмечается более выраженный болевой синдром по сравнению с дренированием протоковой системы печени. Вероятно, это связано с хорошей иннервацией ложа желчного пузыря из печеночного сплетения. В одном случае нам удалось выполнить АСЖП после холецистостомии в клинике с места жительства. Необходимость выполнения попытки проведения данной манипуляции была продиктована тяжестью состояния пациента, обусловленной большими потерями желчи, невозможностью проведения общей анестезии в виду водно-электролитных нарушений. Выполнять такие вмешательства в повседневной практике невозможно в виду узости и извитости указанного протока.

Профилактика осложнений при выполнении интервенционных ЧЧЭО у пациентов с ОЖ, особенно вызванной ЗНО, неразрывно связана с необходимостью коррекции эндогенного токсикоза, печеночной дисфункции и нарушений системы гемостаза [5, 7, 18]. Согласно нашему опыту, пациентам с показателями международного нормализованного отношения в коагулограмме больше 1,8 и протромбинового индекса менее 45% необходимо проводить предоперационную подготовку в течение 5–7 дней для коррекции явлений гипокоагуляции. Всем пациентам с исходным уровнем общего билирубина крови свыше 300 мкмоль/л в течение первых суток после выполнения операции РЧДЖП проводили сеанс гравитационного лечебного плазмафереза. Некоторые пациенты нуждались в проведении 2–3-х сеансов плазмафереза для коррекции печеночной дисфункции с интервалом 1–2 дня. Процедуру плазмафереза планово проводили также всем больным, которым прогнозировалось выполнить радикальную операцию после ликвидации ОЖ с целью профилактики печеночной недостаточности [19]. Это позволяло нам нормализовать показатели гомеостаза на 2–3 недели быстрее, чем при проведении только традиционной инфузионной дезинтоксикационной терапии, уменьшая вероятность прогрессирования опухоли за счет сокращения времени перед радикальным вмешательством. В большинстве случаев у пациентов после выполнения АСЖП отмечались явления реактивного панкреатита, сопровождающиеся гиперамилаземией, более выраженной при использовании самораспаковывающихся никелид-титановых стентов. Это связано с давлением раскрывающегося устройства в процессе «шринкинга» (увеличение диаметра просвета установ-

ленного стента за счет сокращения его длины) на поджелудочную железу. В схему периоперационной терапии у всех пациентов с АСЖП обязательно включали октреотид, а также ингибиторы протеиназ (при уровне панкреатической амилазы выше 200 ед/л). Октреотид применялся в дозировке по 0,1–0,3 мг (в зависимости от степени выраженности панкреатита) подкожно 1–3 раза в день. Указанную терапию проводили в остром периоде в течение 3–7 дней до ликвидации или клинически выраженного уменьшения явлений панкреатита. После выполнения АСЖП пациенты получали урсодезоксихолевую кислоту по 250 мг 1–3 раз в день для улучшения реологических свойств желчи, уменьшения явлений билиарного сладжа и рефлюкса кишечного содержимого через стент.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение миниинвазивных дренирующих операций на желчных путях в настоящее время является наиболее эффективным и частым методом лечения пациентов с обтурационной желтухой

опухолевого генеза. По нашим данным при использовании миниинвазивных антеградных чрескожных билиарных вмешательств отмечается относительно невысокий уровень осложнений (0,76% при дренирующих операциях и 8,3% при выполнении стентирований, что сопоставимо с данными других авторов) и летальности (общая послеоперационная летальность по этим двум методикам составила 0,19%). Это зависит как от опыта специалистов (за последние 10 лет в ФГБУ «НМИЦ онкологии» было выполнено более 1610 указанных методик), так и от совершенствования инструментария и расходных материалов, применяемых в интервенционной онкологии (использование катетеров для дренирования протоков из структурных полиуретановых смол, использование стентов из никелид-титановых нитей с термопамятью, покрытых силиконовой мембраной). Необходимым представляется постоянный мониторинг результатов использования новых технологий с целью анализа накопленного опыта для возможной коррекции и оптимизации тактических подходов и схем для более эффективного лечения пациентов с этой тяжёлой патологией.

### Участие авторов:

Колесников Е.Н. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

Мезенцев С.С. – написание текста, обработка материала, подготовка иллюстраций и таблиц, сбор, анализ и интерпретация данных, оформление библиографии, выполнение операций, ассистенция на операциях.

Снежко А.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, научное редактирование, обработка материала, техническое редактирование, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

Черняк М.Н. – написание текста, техническое редактирование, подготовка статьи, выполнение операций, ассистенция на операциях.

Гречкин Ф.Н. – написание текста, обработка материала, выполнение операций, ассистенция на операциях.

Кечерюкова Т.М. – написание текста, обработка материала, выполнение операций, ассистенция на операциях.

Каймакчи О.Ю. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование, подготовка статьи.

## Список литературы

1. Кит О.И., Колесников Е.Н., Мезенцев С.С., Снежко А.В. Антеградные операции желчеотведения при механической желтухе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2017;22(2):89–93.  
<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2017289-93>
2. Ветшев П.С., Мусаев Г.Х., Бруслик С.В. Миниинвазивные чрескожные технологии: история, традиции, негативные тенденции и перспективы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2014;19(1):12–16.
3. Кулезнева Ю.В., Бруслик С.В., Мусаев Г.Х., Изра-илов Р.Е., Кириллова М.С. Антеградные методы декомпрессии желчных протоков: эволюция и спорные вопросы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2011;16(3):35–43.
4. Ившин В.Г., Лукичев О.Д., Макаров Ю.И., Старченко Г.А., Якунин А.Ю., Малафеев И.В. Сравнительная характеристика различных методик чрескожных желчеотводящих вмешательств у больных механической желтухой. *Анналы хирургической гепатологии*. 2003;8(2):14–18.
5. Каримов Ш.И., Хакимов М.Ш., Адылходжаев А.А., Рахманов С.У., Хасанов В.Р. Лечение осложнений чреспеченочных эндобилиарных вмешательств при механической желтухе, обусловленной периапулярными опухолями. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015;20(3):68–74.  
<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015368-74>
6. Тарабукин А.В., Мизгирев Д.В., Эпштейн А.М., Поздеев В.Н., Поздеев С.С., Дуберман Б.Л. Били-

арная декомпрессия при механической желтухе опухолевого генеза. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015;20(3):54–58.

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015354-58>

7. Долгушин Б.И., Нечипай А.М., Кукушкин А.В., Хачатуров А.А. Чрескожная чреспечёночная пункционная холангиостомия: систематизация представлений. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2012;6(3):31–60.

8. Касаткин В.Ф., Кит О.И., Трифанов Д.С. Опыт чрескожных желчеотводящих вмешательств у пациентов с механической желтухой опухолевой этиологии. *Сибирский онкологический журнал*. 2008;4:51–54.

9. Гусев А.В., Балагуров Б.А., Боровков И.Н., Коньков О.И., Мартинш Ч.Т., Покровский Е.Ж. и др. Дренирование и эндопротезирование желчных протоков при механической желтухе. *Вестник новых мед. технологий*. 2008;15(4):97.

10. Кулезнева Ю.В., Израйлов Р.Е., Уракова Н.А. Чрескожное чреспеченочное стентирование желчных протоков (показания, методика, результаты). *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2008;2(4):87–93.

11. Lee TH. Technical tips and issues of biliary stenting, focusing on malignant hilar obstruction. *Clin Endosc*. 2013 May;46(3):260–266.

<https://doi.org/10.5946/ce.2013.46.3.260>

12. Калаханова Б.Х., Мумладзе Р.Б., Чеченин Г.М., Лебедев С.С., Баринов Ю.В., Гоголашвили Д.Г. Антеградное билиарное стентирование: проблема выбора стента. *Анналы хирургии*. 2014;5:16–20.

13. Козлов А.В., Таразов П.Г., Гранов Д.А., Поликарпов А.А., Польшалов В.Н., Розенгауз Е.В. и др. Эффективность рентгенэндобилиарных методов лечения у больных нерезектабельным раком печени и желчных протоков,

осложненным механической желтухой. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013;4:45–52.

14. Гусев А.В., Соловьев А.Ю., Лебедев А.К., Вахеева Ю.М., Ефремов А.В., Юшинов А.А. и др. Непосредственные и отдаленные результаты эндоскопической папиллосфинктеротомии. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5:323.

15. Айдемиров А.Н., Шахназарян Н.Г., Вафин А.З., Шахназарян А.М. Лечение больных механической желтухой. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015;20(4):62–67. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015462-67>

16. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. М.: Медицина. 2007, 448 с.

17. Mann CD, Thomasset SC, Johnson NA, Garcea G, Neal CP, Dennison AR, et al. Combined biliary and gastric bypass procedures as effective palliation for unresectable malignant disease. *ANZ J Surg*. 2009 Jun;79(6):471–475.

<https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2008.04798.x>

18. Кабанов М.Ю., Яковлева Д.М., Семенов К.В., Горшенин Т.Л., Рыбаков С.М., Аксенова Т.Е., Яковлева И.А., Краденов А.В. Роль и место миниинвазивных дренирующих вмешательств в лечении заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны у больных пожилого и старческого возраста. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015;20(3):37–46. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015337-46>

19. Гридасов И.М., Ушакова Н.Д., Горошинская И.А., Немашкалова Л.А., Максимов А.Ю. Выраженность и способы коррекции эндогенного интоксикационного синдрома у больных с механической желтухой на фоне рака органов билиопанкреатодуоденальной области. *Фундаментальные исследования*. 2013;9-4:627–631.

#### Информация об авторах:

Колесников Евгений Николаевич – к.м.н., заведующий отделением абдоминальной онкологии №1 с группой рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 8434-6494, AuthorID: 347457

Мезенцев Станислав Станиславович\* – к.м.н., врач специалист по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4041-7535>, SPIN: 2580-5712, AuthorID: 794786, ResearcherID: AAO-5612-2020

Снежко Александр Владимирович – д.м.н., доцент, врач хирург ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 2913-3744, AuthorID: 439135

Черняк Максим Николаевич – врач специалист по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 7418-7320, AuthorID: 917426

Гречкин Федор Николаевич – к.м.н., врач хирург ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 4144-5304, AuthorID: 734515

Кечерюкова Тахмина Мажитовна – врач специалист по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Каймаки Олег Юрьевич – д.м.н., доцент кафедры онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. AuthorID: 335064

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА NOVALIS TX В ПРАКТИКЕ ФГБУ «НМИЦ ОНКОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

О.И.Кит, В.И.Вошедский, П.Г.Сакун\*, М.А.Гусарева, С.Г.Власов, К.Н.Мусейко, М.А.Командиров, Ю.А.Култышева

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,  
344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Анализ полученных в течение четырех лет наблюдений результатов проведенной стереотаксической радиохирургии (SRS) и стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования (SRBT) экстра- и интракраниальных опухолей в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ.

**Пациенты и методы.** В исследование включено 277 пациентов, разделенные на 3 группы. В первой группе 184 пациента (66,4%) с примененной SRS, во второй группе 54 пациента (19,5%) с примененной SRT, в третьей группе 39 больных (14,1%) с проведенной SRBT экстракраниальных опухолей. Разработка планов лучевой терапии проводилась на системах планирования iPlan и Elements, BrainLab. Лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе Novalis Tx, Varian. Оценка проводилась с использованием программного обеспечения iPlan и Elements, BrainLab, путем сравнения объемов опухолей по данным МРТ исследования головного мозга и СРКТ для экстракраниальной патологии в момент лечения и в течение четырех лет наблюдения. Использовались стереотаксические радиохирургические и гипофракционные методики лучевой терапии. При радиохирургическом лечении лучевая терапия проводилась с однократным высокоточным подведением терапевтической дозы к мишени с целью биологического эффекта в облучаемом объеме при минимальном воздействии на окружающие ткани. Разовые очаговые дозы (РОД) подбирались в зависимости от гистологии, а предписание дозы проводилось согласно принятым критериям The International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) (2010) Report 83. Гипофракционированная стереотаксическая лучевая терапия проводилась с использованием 2–5 Фракций (Фр) со средним диапазоном РОД 3–10 Гр.

**Результаты.** В течение всего периода наблюдений в группе пациентов после SRS в 69,8% случаев отмечена положительная динамика, в 19,6% отмечена стабилизация процесса, в 9,8% — отрицательная динамика. В группе SRT у 59,3% больных наблюдается положительная динамика, в 21,4% — отрицательная динамика и в 9,3% — стабилизация процесса. В группе SRBT экстракраниальных опухолей в 38,5% — положительная динамика, в 58,9% отмечена стабилизация процесса, в 6,7% — отрицательная динамика.

**Заключение.** Анализ полученных данных говорит о высокой эффективности методик SRS и SRBT, которые позволяют добиться локального контроля как над злокачественными, так и доброкачественными новообразованиями.

### Ключевые слова:

лучевая терапия, радиохирургия, SRS, SBRT, SRT, новообразования.

### Для корреспонденции:

Сакун Павел Георгиевич – к.м.н., врач-радиотерапевт, 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: pavelsg78@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1405-8329>

SPIN: 3790-9852, AuthorID: 734600

Scopus Author ID: 56531945400

**Информация о финансировании:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Для цитирования:

Кит О.И., Вошедский В.И., Сакун П.Г., Гусарева М.А., Власов С.Г., Мусейко К.Н., Командиров М.А., Култышева Ю.А. Опыт применения радиохирургического комплекса Novalis Tx в практике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(4): 32-37. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-4>

Получено 09.06.2020, Рецензия (1) 11.09.2020, Рецензия (2) 29.09.2020, Принята к печати 01.12.2020

## NOVALIS TX RADIOSURGICAL PLATFORM EXPERIENCE IN NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTRE FOR ONCOLOGY OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIAN

O.I.Kit, V.I.Voshedskii, P.G.Sakun\*, M.A.Gusareva, S.G.Vlasov, K.N.Museiko, M.A.Komandirov, Yu.A.Kultysheva

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,  
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

### ABSTRACT

**Purpose of the study.** The primary study presents an analysis of the results of stereotactic radiosurgery (SRS) and hypofractionated stereotactic radiotherapy (SRBT) of extra – and intracranial tumors obtained during four years of observation at «National Medical Research Centre for Oncology».

**Material and methods.** The study enrolled 277 patients. 184 patients (66.4%) received SRS, 54 patients (19.5%) received intracranial SRT, 39 patients (14.1%) received extracranial SRBT. Radiation treatment plans were developed with iPlan and Elements planning software, BrainLab. Radiation therapy was performed with Novalis Tx, Varian linear accelerator. Outcome assessment was performed with iPlan and Elements software, BrainLab, by comparing tumor volumes based on brain MRI series for brain tumors (or CT imaging for extracranial pathology) before the treatment and during four-year follow-up. Stereotactic radiosurgical and hypofractionative radiotherapy techniques were used. In radiosurgical surgery, radiation therapy was performed with a single high-precision approach of the therapeutic dose to the target for the purpose to reach biological effect in the irradiated volume with minimal impact on the surrounding tissues. Single focal doses (SFD) were selected due to histology, and the dose was prescribed according to the accepted criteria of The International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) (2010) Report 83. Hypofractionated stereotactic radiotherapy was performed using 2–5 Fractions (FR) with an average range of 3–10 Gy.

**Results.** During the entire period of observation tumor volume and clinical symptoms in patients who received SRS were reported to reduce in 69,8%, to be stable in 19,6%, increased in 9,8%, respectively. For patients, who received intracranial SRT, tumor volume and clinical symptoms were reported to reduce in 59,3%, increased in 21,4%, to be stable in 9,3%. For patients with extracranial tumors, who went SRBT, tumor volume and clinical symptoms were reported to be stable in 58,9%, reduced in 38,5%, increased in 6,7%.

**Conclusion.** The analysis of the obtained data shows the high efficiency of SRS and SRBT methods, which allow to achieve local control over both malignant and benign tumours.

### Keywords:

radiation therapy, radiosurgery, SRS, SBRT, SRT, tumor.

### For correspondence:

Pavel G. Sakun – Cand. Sci. (Med.), radiation oncologist, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: pavelsg78@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1405-8329>

SPIN: 3790-9852, AuthorID: 734600

Scopus Author ID: 56531945400

**Information about funding:** no funding of this work has been held.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Kit O.I., Voshedskii V.I., Sakun P.G., Gusareva M.A., Vlasov S.G., Museiko K.N., Komandirov M.A., Kultysheva Yu.A. Novalis Tx radiosurgical platform experience in National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russian. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(4): 32-37. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-4>

Received 09.06.2020, Review (1) 11.09.2020, Review (2) 29.09.2020, Accepted 01.12.2020



## ВВЕДЕНИЕ

В последнее время стереотаксические методики лучевой терапии различных патологических образований выходят на первый план комбинированного лечения новообразований [1]. В классическом варианте лучевая терапия основывалась на количественных доктринах классической радиобиологии и проводилась разовыми очаговыми дозами до 2Гр. Целью стандартного фракционирования являлось уменьшение риска повреждения окружающих тканей. Однако появление стереотаксических методик, обеспечивающих высокую точность и конформность облучения патологического очага, и развитие методик визуализации мишени, позволило значительно повысить разовую дозу облучения и сократить количество фракций облучения без увеличения риска повреждения нормальных тканей, тем самым повышая эффективность лучевого воздействия [2]. Так, например, при лечении вестибулярных шванном, последние статьи подтверждают, что контроль роста опухоли после радиохирургии достигается в 93–100%. Lunsford L. D. с соавторами изучал результаты лечения через 5 и 10 лет у 829 пациентов с вестибулярными шванномами, подвергшихся радиохирургии в Университете г. Питтсбурга. В данной статье сообщалось о 98% контроле опухолевого роста при длительном наблюдении. В 62% случаев отмечалась положительная динамика в виде уменьшения очагов, в 33% – стабилизация процесса, в 6% – отрицательная динамика в виде увеличения образования [3]. Сегодня стереотаксическая радиохирургия стала рассматриваться в качестве первой линии терапии пациентов с метастатическим поражением головного мозга [4]. Ведение

пациентов с метастазами в головной мозг стало серьезной проблемой из-за увеличения частоты и сложности диагностических и терапевтических подходов [5, 6]. В 2014 году Европейская ассоциация нейроонкологов (EANO) создала междисциплинарную рабочую группу для разработки научно обоснованных рекомендаций для пациентов с метастазами в головной мозг из солидных опухолей [7]. Стереотаксическая лучевая терапия и радиохирургия сегодня играют важнейшую роль в лечении не только онкологических поражений, но также при сосудистых и функциональных патологиях головного и спинного мозга. Для ряда заболеваний это важная часть комбинированного лечения, а при невозможности или повышенной опасности хирургического вмешательства – альтернатива прямой операции, зачастую единственно возможный метод воздействия на патологический процесс [8]. Имеющиеся клинические данные подтверждают важную роль стереотаксической радиохирургии в достижении высокого локального контроля метастазов в головном мозге.

**Цель исследования:** анализ полученных в течение четырех лет результатов проведенной стереотаксической радиохирургии (SRS) и стереотаксической радиотерапии в режиме гиподифракционирования (SRBT) экстра- и интракраниальных опухолей в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 277 пациентов, разделенных на 3 группы. В первой группе – 184 пациента (66,4%) с примененной SRS: 77 (41,8%) – с метастатическим поражением головного мозга;

Таблица 1. Динамика в группах стереотаксической лучевой терапии за 4 года

|                      | Число больных | Положительная динамика |     | Стабилизация процесса |     | Отрицательная динамика |     |
|----------------------|---------------|------------------------|-----|-----------------------|-----|------------------------|-----|
|                      |               | ДНО                    | ЗНО | ДНО                   | ЗНО | ДНО                    | ЗНО |
| I группа (SRS)       | 184           | 68                     | 60  | 19                    | 17  | -                      | 8   |
| Процентное выражение |               | 69,8 %                 |     | 19,6 %                |     | 9,8 %                  |     |
| II группа (SBRT)     | 57            | 9                      | 5   | 14                    | 8   | -                      | 1   |
| Процентное выражение |               | 38,5 %                 |     | 58,9 %                |     | 6,7 %                  |     |
| III группа (SRT)     |               | 23                     | 8   | 9                     | -   | -                      | 11  |
| Процентное выражение |               | 59,3 %                 |     | 9,3 %                 |     | 21,4 %                 |     |

57 (31,0%) — с менингиомами; 31 (16,8%) — с невриномами черепно-мозговых нервов; 9 (4,9%) пациентов — с рецидивами глиальных опухолей, 8 (4,3%) — с сосудистыми мальформациями, 2 (1,0%) — с гемангиоперицитомой и пинеобластомой.

Во второй группе — 54 пациента (19,5%), с примененной SRT: 23 (42,6%) — с менингиомами; 14 (25,9%) — с невриномами черепно-мозговых нервов; 11 (20,4%) — с метастатическим поражением головного мозга; 3 (5,6%) — с рецидивами глиальных опухолей; 1 (1,9%) — с сосудистыми мальформациями; 1 (1,9%) — больной с гемангиоперицитомой, 1 (1,9%) — больной с краниофарингиомой.

В третьей группе — 39 больных (14,1%) с проведенной SRBT экстракраниальных опухолей: 21 (53,8%) — с гемангиомами тел позвонков; 12 (30,8%) — с первичным и метастатическим поражением легких, 3 (7,7%) — с невриномами позвоночного отдела, 3 (7,7%) с метастатическим поражением позвонков.

Всем пациентам с интракраниальной патологией иммобилизация проводилась с использованием трехслойной термопластической маски. Пациентам с экстракраниальной патологией иммобилизация производилась с использованием термопластической маски голова-шея-плечи и вакуумного матраца при поражении шейного и верхнегрудного отдела позвоночника и с использованием Stradivarius™ SBRT system с применением абдоминального пресса для исключения подвижности области интереса при дыхании пациента при поражении нижнегрудного, поясничного и крестцового отдела позвоночника. Топометрическая компьютерная томография проводилась на томографе Siemens SOMATOM. Контуринг и планирование проводилось посредством программного обеспечения iPlan/ELEMENTS, BrainLab. Предписание дозного покрытия — D95%=100%. Проверка плана лучевой терапии проводилась путем независимого перерасчета дозы другим алгоритмом, верификация лечебного плана на матрице детектора ArcCheck, Sun Nuclear. Оценка проводилась с использованием программного обеспечения iPlan RT Image, Elements (BrainLab) и путем сравнения объемов опухолей по данным МРТ исследования головного мозга и СРКТ для экстракраниальной патологии от начала лечения и через четыре года наблюдения. Использовались стереотаксические радиохирургические и гипофракционные методики лучевой терапии. При радиохирургическом лечении лучевая терапия проводилась с однократным высокоточным подведением терапевтической дозы

к мишени с целью биологического эффекта в облучаемом объеме при минимальном воздействии на окружающие ткани. Разовые очаговые дозы (РОД) подбирались в зависимости от гистологии, а предписание дозы проводилось согласно принятым критериям The International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) (2010) Report 83. Гипофракционированная стереотаксическая лучевая терапия проводилась с использованием 2–5 Фракций (Фр) со средним диапазоном РОД 3–10 Гр.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По прошествии четырех лет наблюдений в первой группе SRS (184 больных) в 69,8% случаев отмечена положительная динамика (68 пациентов с доброкачественными опухолями, 60 со злокачественными новообразованиями головного мозга), в 19,6% отмечена стабилизация процесса (19 пациентов с доброкачественными опухолями, 17 со злокачественными новообразованиями головного мозга), в 9,8% отмечена отрицательная динамика (8 пациентов с злокачественными новообразованиями головного мозга).

В группе SRBT экстракраниальных опухолей в 58,9% отмечена стабилизация процесса (14 больных с доброкачественными поражениями позвоночника и 8 больных со злокачественными поражениями легких и позвоночника), в 38,5% положительная динамика (9 пациентов с гемангиомами тел позвонков, 5 больных со злокачественными поражениями легких и позвоночника), в 6,7% отрицательная динамика только для злокачественных образований (1 больной с метастатическим поражением легких).

В группе SRT у 59,3% больных наблюдается положительная динамика (23 больных с доброкачественными опухолями и 8 пациентов со злокачественными поражениями головного мозга соответственно); в 9,3% — стабилизация процесса у 5 человек с доброкачественными образованиями и в 21,4% отрицательная динамика (11 пациентов со злокачественными поражениями головного мозга).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние несколько десятилетий клинические исследования показали эффективность применения стереотаксических методик лучевой терапии.

Первоначально стереотаксические методики лечения использовались как дополнения к оперативным и системным методам лечения. Последние 20 лет данные клинических и научных исследований иностранных и отечественных источников стали использовать радиохирургическое воздействие на патологическое образование в первой линии лечения, отесняя такие методы лучевого воздействия

как тотальное облучение всего головного мозга. Увеличились показания для SRS, SBRT, SRT методов при доброкачественных интра- и экстракраниальных образований. Анализ собственных полученных данных говорит о высокой эффективности методик SRS и SBRT, которые позволяют добиться локального контроля как над злокачественными, так и доброкачественными новообразованиями.

#### Участие авторов:

Кит О.И. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

Вошедский В.И. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, техническое редактирование.

Сакун П.Г. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

Гусарева М.А. – научное редактирование.

Власов С.Г. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

Мусейко К.Н. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

Командиров М.А. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

Кулышева Ю.А. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, техническое редактирование.

#### Список литературы

1. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р., Ветлова Е.Р., Костюченко В.В. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга. Злокачественные опухоли. 2014;(3):137–140. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2014-3-137-140>
2. Dunbar SF, Tarbell NJ, Kooy HM, Alexander E, Black PM, Barnes PD, et al. Stereotactic radiotherapy for pediatric and adult brain tumors: preliminary report. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994 Oct 15;30(3):531–9. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90938-e](https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90938-e)
3. Lunsford LD, Niranjan A, Flickinger JC, Maitz A, Kondziolka D. Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. J Neurosurg. 2005 Jan;102 Suppl:195–199.
4. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beaney R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. Cancer Treat Rev. 2014 Feb;40(1):48–59. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.05.002>
5. Канаев С.В., Гиршович М.М., Мельник Ю.С. Клинический опыт радиохирургического лечения метастатического поражения головного мозга при зло-

качественных новообразованиях. Журнал «Вопросы онкологии». 2016;62(2):258–264.

6. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р., Трунин Ю.Ю., Маряшев С.А., Ветлова Е.Р., et al. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. 2016;80(2):35–46.

<https://doi.org/10.17116/neiro201680235-46>

7. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). Neuro Oncol. 2017 Feb 1;19(2):162–174.

<https://doi.org/10.1093/neuonc/now241>

8. Franco P, De Bari B, Ciammella P, Fiorentino A, Chiesa S, Amelio D, et al. The role of stereotactic ablative radiotherapy in oncological and non-oncological clinical settings: highlights from the 7th Meeting of AIRO-Young Members Working Group (AIRO Giovani). Tumori. 2014 Dec;100(6):e214–219. <https://doi.org/10.1700/1778.19280>

#### Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – член-корр. 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, Scopus Author ID: 55994103100, Researcher ID: U-2241-2017

Вошедский Виталий Игоревич – врач-радиотерапевт, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1405-8329>, SPIN: 4732-4005, AuthorID: 1032685, Researcher ID: Q-6122-2019

Сакун Павел Георгиевич\* – к.м.н., врач-радиотерапевт, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 3790-9852, AuthorID: 734600, Scopus Author ID: 56531945400

Гусарева Марина Александровна – к.м.н., врач-радиотерапевт, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 9040-5476, AuthorID: 705242

Власов Станислав Григорьевич – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-8991>, SPIN: 3001-7426, AuthorID: 1087319

Мусейко Ксения Николаевна – врач-ординатор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Командиров Максим Александрович – медицинский физик, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 9331-1278, AuthorID: 843316

Култышева Юлия Александровна – медицинский физик, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА И КОМПЛЕКСОВ НЕЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ У КРЫС-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Г.В. Жукова<sup>1\*</sup>, А.И. Шихлярова<sup>1</sup>, Л.Н. Логинова<sup>2</sup>, Т.П. Протасова<sup>1</sup>

1. ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
2. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Усиление эффектов низкоинтенсивного модулированного электромагнитного излучения (ЭМИ) миллиметрового или крайне высокочастотного (КВЧ) диапазона на опухоль и адаптационный статус крыс-опухоленосителей старческого возраста с помощью комплексов незаменимых аминокислот, обогащенных витаминами и микроэлементами (АкВМ).

**Материалы и методы.** В экспериментах на 50 белых беспородных крысах-самцах старческого возраста с перевивной саркомой 45 изучали эффекты ЭМИ КВЧ и комбинированного воздействия ЭМИ КВЧ и АкВМ. Для воздействия ЭМИ КВЧ использовали медицинский аппарат «Явь-1». Применяли частотную модуляцию с центральной частотой 42,2 ГГц. Продолжительность воздействий — 4 недели. Изучали динамику размеров опухоли, адаптационного статуса (по гематологическим показателям характера и напряженности общих неспецифических адаптационных реакций организма), структурно-функциональные изменения в ткани опухоли, тимусе и печени. При статистическом анализе результатов использовали t-критерий Стьюдента и критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

**Результаты.** Было показано антистрессорное влияние ЭМИ КВЧ на организм старых крыс-опухоленосителей, сопровождавшееся временным торможением роста саркомы 45. При комбинированном использовании ЭМИ КВЧ и АкВМ (как дополнительного метаболического фактора) стойкий выраженный противоопухолевый эффект был получен у 60% животных. Наблюдалось торможение роста опухоли в 4 раза и более, а также отдельные случаи её частичной регрессии. При этом был отмечен более высокий адаптационный статус, в том числе, более многочисленные признаки активизации тимуса и печени, чем в случае применения только ЭМИ КВЧ.

**Заключение.** Полученные результаты указывают на перспективность сочетания активационной электромагнитотерапии и применения комплексов незаменимых аминокислот, обогащенных витаминами и микроэлементами, при разработке эффективных методов сопроводительного и поддерживающего лечения онкологических больных.

### Ключевые слова:

сопроводительное лечение, противоопухолевый эффект, адаптационный статус, электромагнитное излучение крайне высокочастотного диапазона, незаменимые аминокислоты, активационная электромагнитотерапия.

### Для корреспонденции:

Жукова Галина Витальевна – д.б.н., старший научный сотрудник испытательного лабораторного центра 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](mailto:galya_57@mail.ru)

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

SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827

Researcher ID: Y-4243-2016

Scopus Author ID: 7005456284

**Информация о финансировании:** работа проведена при поддержке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Для цитирования:

Жукова Г.В., Шихлярова А.И., Логинова Л.Н., Протасова Т.П. Эффекты комбинированного воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и комплексов незаменимых аминокислот у крыс-опухоленосителей старческого возраста. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(4): 38-46. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-5>

Получено 05.06.2020, Рецензия (1) 26.08.2020, Рецензия (2) 22.10.2020, Принята к печати 01.12.2020



## THE EFFECTS OF COMBINED ACTION OF LOW-INTENSITY ELECTROMAGNETIC RADIATION OF THE MILLIMETER RANGE AND COMPLEXES OF ESSENTIAL AMINO ACIDS IN TUMOR-BEARING RATS OF OLD AGE

G.V.Zhukova<sup>1\*</sup>, A.I.Shikhlyarova<sup>1</sup>, L.N.Loginova<sup>2</sup>, T.P.Protasova<sup>1</sup>

1. National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,  
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

2. Samara State Medical University,  
89 Chapaevskaya str., Samara 443099, Russian Federation

### ABSTRACT

**Purpose of the study.** Amplifying the effects of low-intensity modulated electromagnetic radiation (EMR) of the extremely high frequency range (EHF) on the tumor and adaptational status of old tumor-bearing rats with the help of complexes of essential amino acids enriched with vitamins and microelements (AaVM).

**Materials and methods.** In experiments on 50 old white outbred male rats with transplantable sarcoma 45, the effects of EMR EHF and the combined effect of EMR EHF and AaVM were studied. For exposure to EHF, the "Yav-1" medical device was used. The frequency modulation with 42.2 GHz as a center frequency was applied. The duration of treatment was 4 weeks. We studied the dynamics of tumor size, adaptive status (according to hematological indicators of the character and tension of the general nonspecific adaptational reactions of the body), structural and functional changes in the tumor tissue, thymus and liver. In the statistical analysis of the results, student's t test and Wilcoxon-Mann-Whitney test were used.

**Results.** The anti-stress effect of EMR EHF on the organism of old tumor-bearing rats, accompanied by temporary inhibition of sarcoma 45 growth was shown. The combination of EMR EHF exposure and AaVM (as an additional metabolic factor) led to a persistent pronounced antitumor effect in 60% of animals. Inhibition of tumor growth in 4 times or more, as well as individual cases of its partial regression were observed. At the same time, a higher adaptational status including more numerous signs of activation of the thymus and liver than in the cases of using only EHF EMR were noted.

**Conclusion.** The results indicate the promise of a combination of activation electromagnetic therapy and application of complexes of essential amino acids enriched with vitamins and microelements in the development of effective methods of accompanying and supportive treatment of cancer patients.

### Keywords:

accompanying and supportive treatment, antitumor effect, adaptational status, electromagnetic radiation of an extremely high frequency range, essential amino acids, activation electromagnetic therapy.

### For correspondence:

Galina V. Zhukova – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher at the testing laboratory center National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: [galya\\_57@mail.ru](mailto:galya_57@mail.ru)

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

SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827

Researcher ID: Y-4243-2016

Scopus Author ID: 7005456284

**Information about funding:** the work was supported by the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Zhukova G.V., Shikhlyarova A.I., Loginova L.N., Protasova T.P. The effects of combined action of low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range and complexes of essential amino acids in tumor-bearing rats of old age. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(4): 38-46. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-5>

Received 05.06.2020, Review (1) 26.08.2020, Review (2) 22.10.2020, Accepted 01.12.2020

## ВВЕДЕНИЕ

Системные нарушения, вызванные злокачественным процессом и агрессивными методами противоопухолевого лечения, определяют актуальность вопроса о разработке эффективных технологий поддерживающей и сопроводительной терапии онкологических больных [1]. В качестве средств такой терапии используются факторы химической и физической природы, в том числе, низкоинтенсивные электромагнитные излучения (ЭМИ) миллиметрового (или крайне высокочастотного, КВЧ) диапазона [2–4] и различные нутрицевтики [5, 6].

Ранее в экспериментах *in vivo* были показаны противоопухолевые эффекты, получаемые с помощью слабых ЭМИ различных диапазонов, применявшихся в режимах активационной терапии, даже без использования специальных противоопухолевых средств [7–9]. Такие воздействия оказывали влияние на регуляторные центры нейроэндокринной и иммунной систем, активизируя процессы, приводящие к повышению неспецифической противоопухолевой резистентности организма. Известно, что эффективность регуляторных воздействий во многом зависит от метаболических ресурсов клеток, их обеспеченности биологически активными веществами, играющими важную роль в поддержании тканевого гомеостаза и регуляции системных процессов [7, 10]. В качестве факторов биохимического сопровождения активационной электромагнитотерапии целесообразно использовать препараты, содержащие комплексы незаменимых аминокислот, витамины и микроэлементы. Такие препараты призваны компенсировать белковый, минеральный и витаминный дефицит, характерный для организма в условиях злокачественного роста, особенно, у пациентов пожилого и старческого возраста [11, 12]. Кроме того, было показано, что применение в противоопухолевом лечении комплексных препаратов незаменимых аминокислот, а также некоторых ферментов, участвующих в их метаболизме, способствует торможению роста и снижению метастазирования опухоли, потенцирует действие противоопухолевых моноклональных антител, улучшает состояние и увеличивает продолжительность жизни онкологических больных и лабораторных животных-опухоленосителей [13–15].

**Цель исследования:** усиление эффектов низкоинтенсивного модулированного ЭМИ КВЧ на опухоль и адаптационный статус крыс-опухоленосителей

старческого возраста с помощью комплексов незаменимых аминокислот, обогащенных витаминами и микроэлементами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на 60 белых беспородных крысах-самцах старческого возраста (28–30 недель) весом 370–410 г с перевивной саркомой 45 (С-45) при соблюдении международных правил гуманного обращения с лабораторными животными.

Опухоль трансплантировали согласно общепринятой методике [16]. По достижении С-45 размеров 0,8–1,2 см<sup>3</sup>, при которых её спонтанная регрессия считается маловероятной, начинали воздействия. В качестве действующих факторов использовали низкоинтенсивное (10 мВт/см<sup>2</sup>/с) модулированное ЭМИ КВЧ, комплексы незаменимых аминокислот, витаминов и микроэлементов (АкВМ), а также комбинированное воздействие ЭМИ КВЧ и АкВМ. Частотную модуляцию ЭМИ КВЧ проводили в диапазоне 42,1–42,3 ГГц с помощью последовательности сигналов низких биологически значимых частот, выбранных на основе ранее проведенных экспериментов или близких к частотам резонансов Шумана [8]. Частотная модуляция (в отличие от амплитудной модуляции) заключалась в электронной перестройке частоты излучения в диапазоне 42,1–42,3 ГГц со скоростью, определяемой частотой модуляции. Для воздействия модулированным ЭМИ КВЧ использовали медицинский аппарат для КВЧ-терапии «Явь-1», а также модулятор, сконструированный в Ростовском НИИ радиосвязи на базе генератора сигналов специальной формы Гб–37 в соответствии с рекомендациями по КВЧ-терапии [4] воздействие проводили на затылочную область головы животного, находившегося в плексигласовой камере, через отверстие, затянутое радио-проницаемой пленкой (рис. 1). Экспозиция воздействия изменялась в диапазоне 15–30 мин в соответствии с алгоритмами активационной терапии [8, 9]. Более подробно алгоритм модуляции и другие параметры воздействия были описаны ранее [8].

В качестве АкВМ использовали поливалентные биологически активные добавки фирмы «Кордеа», содержавшие нативные L-аминокислоты в свободной форме, а также основные витамины и ряд микроэлементов, включая селен. АкВМ, разведенные кипяченой водой, вводили *per os* через зонд в дозе 260 мг/кг после воздействия ЭМИ КВЧ. В ходе опы-

тов были использованы три разных АкВМ: «L-Лизин-Актив Авитон», содержащий 18 аминокислот с преобладанием L-лизина (37%); «Вита Актив Амитон», включавший 19 аминокислот при наибольшем количестве глутаминовой кислоты, лейцина, глицина, лизина и серина (44%); «Цинк Железо Медь Авитон», в состав которого вошли 18 аминокислот, а также цинк, железо и медь в дозе, превышавшей суточную потребность организма в этих металлах в нормальных условиях. В состав каждого из перечисленных АкВМ также входили витамины и микроэлементы («F. Hoffman-LaRoche», Швейцария). В один день животные получали только один комплекс из трех. При этом «L-Лизин-Актив Авитон» использовали в 2 раза чаще двух других АкВМ в связи с известными сведениями о выраженном иммуномодулирующем и противовирусном действии L-лизина и противоопухолевых эффектах L-лизин- $\alpha$ -оксидазы [15, 17].

Комбинированное воздействие проводили 4–6 раз в неделю при общей продолжительности эксперимента 4,5 недели. В ходе исследования ежедневно оценивали вес животных, размеры опухолей (вычисляя объем по формуле Шрека для эллипсоидов) и гематологические показатели, включавшие лейкоцитарную формулу (на 200 клеток), содержание лейкоцитов и уровень гемоглобина в периферической крови. Гематологические показатели использовали для определения характера и напряженности общих неспецифических адаптационных реакций организма (АР) [7, 10, 18].

По окончании эксперимента проводили перенаркотизацию животных и забор фрагментов ткани опухоли, а также внутренних органов, тимуса и печени, для гистологического и гистохимического изучения. Для обзорных целей применяли окрашивание гематоксилин-эозином, для выявления нуклеопротеидов — окрашивание по методу Браше, для изучения структур, включающих углеводсодержащие биополимеры — комплексное окрашивание по методу А. Л. Шабадша азуром I и кислым раствором основного коричневого по методу Шубича-Лопуновой-Могильной. При этом проводили морфометрическое изучение изменений в тимусе с определением показателей, отражавших активность лимфопролиферативных процессов — ширину коркового и мозгового вещества в дольках тимуса, а также стромально-паренхиматозный коэффициент. Отмечали признаки взаимодействия тканевых базофилов и тимоцитов.

В связи со старческим возрастом животных,

обусловившим возрастную инволюцию тимуса и развитие изменений дегенеративного характера в тимусе и печени, способных при их рассмотрении по отдельности «маскировать» микроструктурные сдвиги, связанные с опухолевым процессом, мы посчитали целесообразным использовать обобщенные характеристики состояния исследованных органов на основе полуколичественной оценки признаков, отражавших различные структурно-функциональные изменения. При этом ряд показателей, характеризовавших как позитивные, так и негативные структурно-функциональные изменения в обоих исследованных органах, был проранжирован в соответствии с их значимостью в диапазоне от  $-1$  до  $+1$ . Эти показатели оценивались в 10 полях зрения (при увеличении  $10\times 10$ ,  $10\times 40$  или  $10\times 90$  — в зависимости от признака). Кроме того, в том случае, если соотношение ширины коркового и мозгового слоя тимуса, а также размеры долек соответствовали наиболее благоприятным антистрессорным АР спокойной или повышенной активности, добавлялся максимальный положительный балл « $+1$ ». Картина, характерная для АР тренировки, оценивалась более низким балльным значением — « $+0,5$ ». В случае выраженной гипоплазии лимфоидной ткани и других признаках, соответствовавших АР стресс присваивался максимальный отрицательный балл — « $-1$ ». Одновременное присутствие в микрокартине органа признаков, характерных для реакции стресс и антистрессорных реакций, свидетельствовавших о развитии напряженных

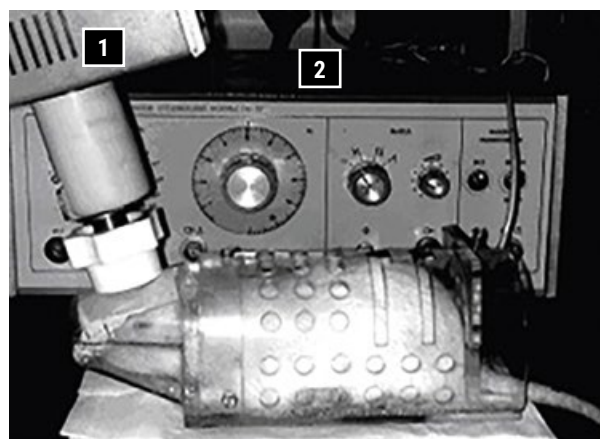


Рис. 1. Экспериментальная установка для осуществления воздействия модулированным ЭМИ КВЧ на затылочную область головы крысы, находящейся в плексигласовой камере.

Примечание: 1 — медицинский аппарат для КВЧ-терапии «Явь-1», 2 — частотный модулятор (на основе генератора Г 6-37).

антистрессорных АР низких уровней реактивности, оценивалось нулевым баллом. Кроме того, положительные полбалла добавляли в следующих случаях:

- при наличии признаков, свидетельствовавших об активизации взаимодействий тимоцитов и тканевых базофилов как локальных регуляторов тканевого гомеостаза, влияющих на процессы созревания и дифференцировки тимоцитов;

- при наличии признаков активизации гормон-продуцирующих эпителио-ретикулярных комплексов в тимусе (некератинизированных телец Гассалья).

При анализе микрокартины печени экспериментальных животных оценивали состояние паренхимы и гемоциркуляторного русла данного органа. Положительные баллы присваивали в случаях умеренного полнокровия центральной и междольковых вен и сохранения нормальной структуры балок — «+1», равномерного распределения и отсутствия выраженного снижения содержания нуклеопротеидов и гликогена в гепатоцитах — «+1», а также при наличии двоядерных гепатоцитов — «+0,5». Отрицательные оценки выносили в случаях признаков гемостаза с периваскулярным отеком и нарушением структуры балок — «-1», при наличии выраженного периваскулярного отека без нарушения структуры балок — «-0,5», а также при очаговой вакуолизации цитоплазмы и лизисе хроматина в гепатоцитах — «-0,5».

Статистический анализ результатов эксперимента проводили, используя t-критерий Стьюдента и критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены сведения о динамике размеров саркомы 45 в течение 4-х недель с начала воздействий. Через 2 недели после начала воздействий было отмечено торможение роста опухоли в группе с воздействием ЭМИ КВЧ и в группе с комбинированным воздействием в 1,8 и 3,2 раз, соответственно. При этом в случае ЭМИ КВЧ эффект оказался нестойким, тогда как при комбинированном воздействии выраженное снижение объема саркомы 45 по сравнению с контрольным значением сохранялось до конца эксперимента. Противоопухолевого влияния АКВМ отмечено не было (табл. 1). В связи с этим результаты, полученные в этой группе, не рассматривались в ходе дальнейшего анализа.

Почти двукратное отличие среднего объема опухоли в группе с комбинированным воздействием от

значений показателя в остальных группах через 4 недели лечения было получено за счет значительного противоопухолевого эффекта у 60% крыс (12 из 20). У этих животных наблюдалось торможение роста опухоли в 4 раза и более по сравнению с контрольной группой и крысами-самцами, подвергавшимися действию ЭМИ КВЧ, а также в отдельных случаях была отмечена частичная регрессия опухоли. У остальных 40% животных рассматриваемой группы объем опухоли в конце эксперимента статистически не отличался от показателя в двух других группах (рис. 2А). Микрокартина ткани опухоли при торможении роста саркомы 45 характеризовалась снижением плотности растущих малигнизированных клеток, четким лимфоцитарным валом и большим количеством фибрина (рис. 2В). В этих случаях доля жизнеспособных клеток опухоли могла снижаться до 1/8 части поля зрения (при увеличении 10х40) ( $p<0,01$ ). При частичной регрессии саркомы 45 наблюдались участки замещения ткани опухоли соединительной тканью. Таким образом, выраженный противоопухолевый эффект был отмечен только при совместном действии ЭМИ КВЧ и АКВМ. В дальнейшем сравнительный анализ изученных показателей мы сочли целесообразным проводить в порядке, предусматривающем учет в группе с комбинированным воздействием только случаев эффективного влияния ЭМИ КВЧ и АКВМ (подгруппа 1).

В таблице 2 представлены сведения об адапционном статусе крыс-опухоленосителей в течение всего эксперимента. Как видно из таблицы, влияние ЭМИ КВЧ и комбинированного воздействия на рост саркомы 45 вполне соответствовало особенностям адапционного статуса животных исследованных групп. Адаптационный статус крыс, у которых удалось достигнуть значительного торможения роста или даже частичной регрессии саркомы 45, весьма отличался от адапционного статуса животных остальных двух групп с доминированием антистрессорных АР без выраженных признаков напряженности. При этом в случае ЭМИ КВЧ также наблюдалось некоторое улучшение характеристик АР по сравнению с отмеченными в контрольной группе. Это выражалось в более чем двукратном снижении случаев развития АР стресс (табл. 2).

Анализ изменений микрокартины тимуса и печени позволил дополнить представление о влиянии исследованных воздействий на адаптационный статус животных-опухоленосителей старческого



возраста. На рисунке 3А представлены результаты балльной оценки структурно-функциональных сдвигов указанных органов, характерных для животных разных групп. У крыс-самцов контрольной группы было отмечено явное преобладание негативных изменений, свидетельствовавших о снижении функциональной активности и выраженных структурно-функциональных нарушениях в исследованных органах. Это нашло отражение в отрицательных значениях соответствующих балльных оценок (рис. 3А). В тимусе этих животных доминировали признаки атрофии, резкое преобладание стромы над паренхимой, корковое вещество долек было слабо выражено, отмечались отдельные полностью кератинизированные эпителио-ретикулярные комплексы, преобладали недегранулированные

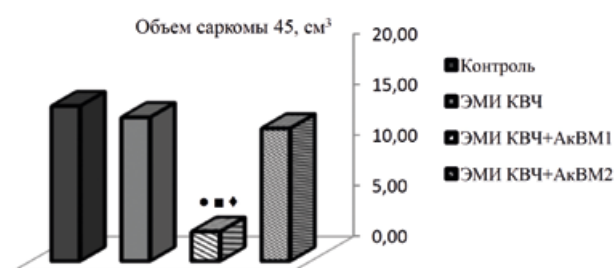
формы тканевых базофилов. Для печени была характерна картина гемостаза с периваскулярным отеком и нарушением структуры балок при резком снижении содержания нуклеопротеидов и гликогена в гепатоцитах и практическом отсутствии двуядерных гепатоцитов.

В отличие от наблюдавшихся в контрольной группе, результаты морфометрии и визуального изучения микрокартины тимуса животных двух основных групп свидетельствовали даже о некоторой активизации лимфопролиферативных процессов у большинства крыс, подвергавшихся воздействию слабого модулированного ЭМИ КВЧ (рис. 3А). Выраженность признаков лимфопролиферативной активности в целом была сходной в этих группах. В то же время, при эффективном совместном применении

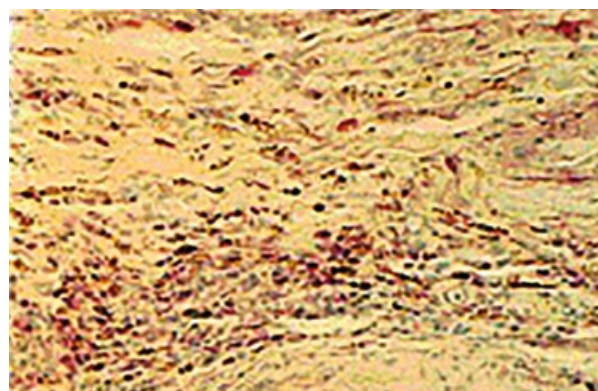
Таблица 1. Динамика объема саркомы 45 (см<sup>3</sup>) при исследованных воздействиях у белых беспородных крыс-самцов старческого возраста в течение 4 недель

| Этап эксперимента | Контроль<br>n=15 | ЭМИ КВЧ<br>n=15 | АкВМ<br>n=10 | ЭМИ КВЧ+АкВМ<br>n=20 |
|-------------------|------------------|-----------------|--------------|----------------------|
| исходно           | 1,41±0,25        | 1,14±0,26       | 1,40±0,32    | 1,30±0,25            |
| 1 неделя          | 2,66±0,64        | 2,54±0,40       | 2,70±0,54    | 1,63±0,19            |
| 2 недели          | 6,30±1,04        | 3,49±0,81 ●     | 5,32±0,98 ■  | 1,98±0,24 ●■         |
| 3 недели          | 10,47±2,34       | 7,93±1,12       | 9,90±1,00    | 4,43±0,37 ●■         |
| 4 недели          | 12,51±3,78       | 11,67±1,80      | 12,25±1,32   | 6,50±0,75 ●■         |

Примечание: ЭМИ КВЧ – низкоинтенсивное модулированное электромагнитное излучение крайне высокочастотного диапазона; АкВМ – комплексы аминокислот, витаминов и микроэлементов. Отличается ( $p<0,05-0,01$ ) от контрольной группы – ●, от группы ЭМИ КВЧ – ■, от группы АкВМ – ■. Т-критерий.



А. Объем саркомы 45 в исследованных группах по окончании эксперимента



В. Изменения в ткани саркомы 45 под влиянием комбинированного воздействия

Рис. 2. Противоопухолевая эффективность исследованных воздействий.

А. Размеры саркомы 45 в исследованных группах старых крыс-самцов по окончании эксперимента (4,5 недели с начала воздействий). Обозначения – см. табл.1.

Примечание: ЭМИ КВЧ+АкВМ1 и ЭМИ КВЧ+АкВМ2 – подгруппы животных с разной выраженностью эффекта комбинированного воздействия ЭМИ КВЧ и АкВМ. Отличается от контрольной группы: ● –  $p<0,01$ ; от группы ЭМИ КВЧ: ■ –  $p<0,01$ ; от подгруппы ЭМИ КВЧ+АкВМ2: ♦ –  $p<0,05$ . Т-критерий.

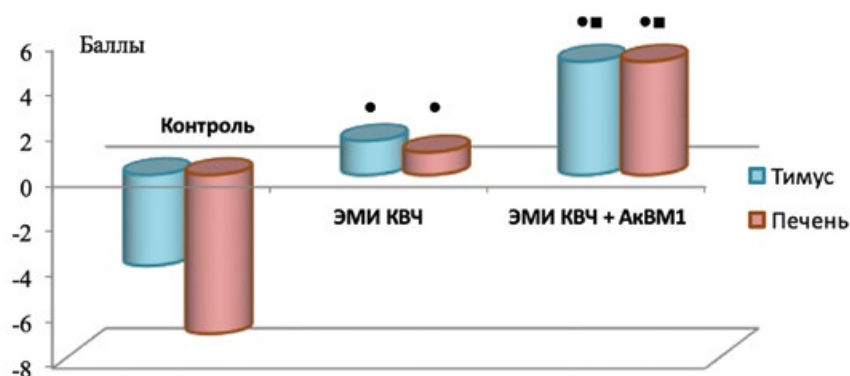
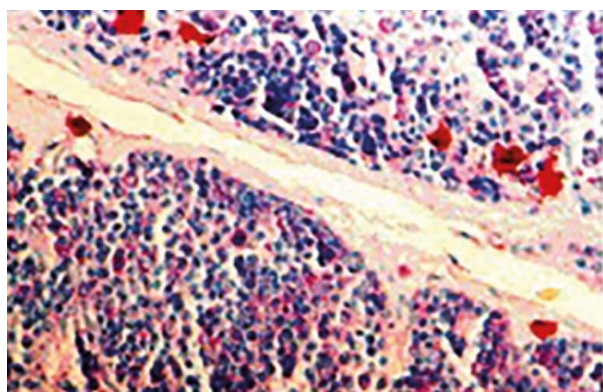
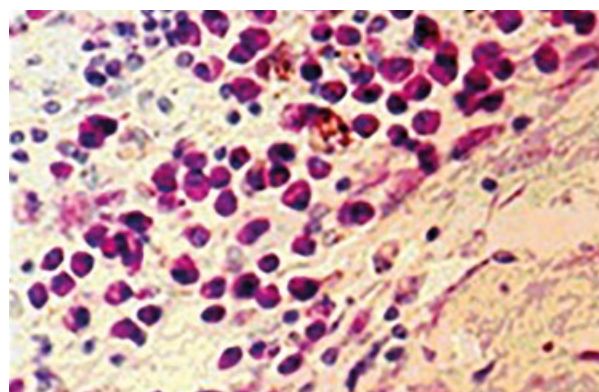
В. Изменения в ткани саркомы 45 под влиянием комбинированного воздействия. Выраженное торможение роста опухоли (ЭМИ КВЧ+АкВМ1). Снижение плотности малигнизированных клеток. Лимфоцитарный вал. Браше. 10х6,3.



**Таблица 2. Эффекты исследованных воздействий на опухоль и адаптационный статус старых крыс-самцов с перевивной саркомой 45**

| Показатель                                     | Контроль n=15 | ЭМИ КВЧ n=15 | ЭМИ КВЧ+АкВМ1 n=12 |
|------------------------------------------------|---------------|--------------|--------------------|
| Объем опухоли, см <sup>3</sup>                 | 15,3±2,6      | 14,2±1,8     | 2,9±1,3 ●■         |
| АР стресс                                      | 47            | 20 ●         | 0 ●■               |
| Напряженные антистрессорные АР                 | 53            | 80           | 30 ■               |
| Антистрессорные АР без признаков напряженности | 0             | 0            | 70 ●■              |

Примечание: АР – адаптационные реакции. Отличается от контрольной группы: ● –  $p<0,05-0,01$ ; от группы ЭМИ КВЧ: ■ –  $p<0,05-0,01$ . Т-критерий.

**А. Показатели состояния тимуса и печени****В. Признаки активизации взаимодействия тимоцитов и тканевых базофилов.****С. Обильная инфильтрация ткани саркомы 45 плазмócитами при выраженном торможении её роста.****Рис. 3. Изменения во внутренних органах и опухоли при эффективном комбинированном воздействии (ЭМИ КВЧ + АкВМ1).**

А. Относительные (балльные) показатели морфо-функционального состояния тимуса и печени при действии ЭМИ КВЧ и эффективном комбинированном воздействии – ЭМИ КВЧ + АкВМ1. Отличается от контрольной группы: ● –  $p<0,05-0,01$ ; отличается от группы ЭМИ КВЧ: ■ –  $p<0,05$ . Критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

В. Увеличение числа дегранулировавших тканевых базофилов в непосредственной близости от тимоцитов субкапсулярной зоны коркового вещества долек тимуса при эффективном комбинированном воздействии. Браше. 10x40.

С. Выраженное торможение роста саркомы 45 под влиянием комбинированного воздействия (ЭМИ КВЧ + АкВМ1). Обильная инфильтрация ткани опухоли плазмócитами.

ЭМИ КВЧ и АкВМ в субкапсулярной зоне долек тимуса наблюдалось более значительное количество дегранулирующих тканевых базофилов в непосредственной близости от тимоцитов, что и определило более высокие балльные оценки в данной группе (рис. 3В). Описанное отличие могло указывать на более активные межклеточные взаимодействия в органе и, как возможное следствие, на более высокий функциональный потенциал Т-лимфоцитов при комбинированном воздействии. Аналогичным образом, в случае эффективного применения ЭМИ КВЧ и АкВМ были отмечены более выраженные признаки нормализации состояния печени, чем при действии только ЭМИ КВЧ (рис. 3А). Это относилось как к морфологическим характеристикам гемодинамики в органе, так и к признакам, отражающим уровень и равномерность распределения нуклеопротеидов и гликогена в гепатоцитах, а также количество двуядерных гепатоцитов в печеночной паренхиме.

Неизбежно возникает вопрос о механизмах противоопухолевого влияния комбинированного воздействия. Как правило, при использовании неспецифических факторов, не оказывающих прямого повреждающего влияния на опухоль, речь может идти об активизации иммунных процессов, приводящих к сдерживанию опухолевого роста или даже к элиминации опухолевой ткани [19]. В случае торможения роста саркомы 45 под влиянием комбинированного воздействия была отмечена такая особенность микроструктурных изменений в ткани опухоли, как её выраженная инфильтрация плазмócитами (рис. 3С). Учитывая сведения литературы о принципиальной возможности изменения активности В-лимфоцитов под влиянием Т-лимфоцитов [20], можно предположить связь эффективности комбинированного воздействия с усилением межклеточных взаимодействий в тимусе, приводящих к активизации Т-лимфоцитов, способствующих, в свою очередь, мобилизации плазмócитов, участвующих в эффекторных механизмах повреждения

опухолевых клеток. В то же время, нельзя исключить определенный вклад в эффекты комбинированного воздействия прямого повреждения ткани опухоли, обусловленного влиянием L-лизин- $\alpha$ -оксидазы, (активизируемой поступлением L-лизина), которое, в частности, связывают с высвобождением цитотоксичного пероксида водорода, влиянием на  $\beta$ -адренорецепторы и белки, ответственные за адгезивные свойства клеток [15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отличие от результатов, полученных на некоторых других экспериментальных моделях [4, 8, 19], у старых белых беспородных крыс-самцов с саркомой 45 под влиянием низкоинтенсивного модулированного ЭМИ КВЧ, предъявляемого в режиме активационной терапии, был отмечен только временный эффект — нестойкое торможение роста опухоли через две недели после начала воздействия. Антистрессорные изменения, вызванные ЭМИ КВЧ, оказались недостаточными для активизации эффективных противоопухолевых механизмов и достижения стойкого ингибирования роста опухоли. Выраженный противоопухолевый эффект более чем у половины животных удалось получить при комбинированном использовании активационной электромагнитотерапии и АкВМ как дополнительного метаболического фактора. У таких животных наблюдалось торможение роста опухоли в 4 раза и более, а также отдельные случаи её частичной регрессии. При этом был отмечен более высокий адаптационный статус, в том числе, более многочисленные признаки активизации тимуса и печени, чем в случае применения только ЭМИ КВЧ. Полученные результаты указывают на перспективность сочетания активационной электромагнитотерапии и применения комплексов незаменимых аминокислот, обогащенных витаминами и микроэлементами, при разработке эффективных методов сопроводительного лечения онкологических больных пожилого возраста.

### Участие авторов:

Жукова Г.В. – концепция, дизайн исследования, проведение исследования, анализ результатов, написание текста.

Шихлярова А.И. – участие в анализе результатов, научное редактирование.

Логинова Л.Н. – участие в исследовании и анализе результатов.

Протасова Т.П. – участие в исследовании, техническое редактирование.

## Список литературы

1. Рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO. 2019. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/2019/>
2. Чиссов В.И., Кабисов Р.К., Плетнев С.Д., Бецкий О.В., Файкин В.В. Способ лечения онкологических больных с помощью электромагнитного излучения мм-диапазона. Патент на изобретение RU 98 102 380 А, 27.01.2000. Заявка: 98102380/14 от 1998.01.23
3. Колмацуй Н.Б., Левицкий Е.Ф., Голосова О.Е., Пыжова И.Б. КВЧ-терапия в профилактике осложнений специфической антибластомной терапии у больных раком легкого III-IV стадии. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2013;90(2):4-7.
4. Бецкий О.В., Лебедева Н.Н. Биологические эффекты низкоинтенсивных миллиметровых волн (обзор). Биомедицинская радиоэлектроника. 2015;(1):31-47.
5. Heyland DK, Weijs PJM, Coss-Bu JA, Taylor B, Kristof AS, O'Keefe GE, et al. Protein Delivery in the Intensive Care Unit: Optimal or Suboptimal? Nutr Clin Pract. 2017 Apr;32(1\_suppl):58S-71S. <https://doi.org/10.1177/0884533617691245>
6. Костюченко Л.Н., Костюченко М.В., Кузьмина Т.Н., Лычкова А.Э. Стратегия сопроводительной нутриционно-метаболической терапии больных колоректальным раком. РМЖ. 2019;(6):37-44.
7. Garkavi LK, Kvakina EB, Shikhliarova AI, Kuz'menko TS, Barsukova LP, Mar'ianovskaia GI, et al. Magnetic fields, adaptation reaction and self-organization of live systems. Biofizika. 1996 Aug;41(4):898-905.
8. Zhukova GV, Shikhlyarova AI, Barteneva TA, Barsukova LP, Kostrovitskiy YV, et al. Some strategies of activation therapy using radiations of microwave ranges in experiments on tumor-bearing animals. Cardiometry. 2015 Nov 27;(7):47-57. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.4757>
9. Zhukova GV, Shikhliarova AI, Soldatov AV, Barteneva TA, Goroshinskaya IA, Petrosian VI, et al. Some approaches to the activation of antitumor resistance mechanisms and functional analogs in the categories of synergetics. BIOPHYSICS. 2016 Mar 1;61(2):303-315. <https://doi.org/10.1134/S0006350916020251>
10. Kit Kit OI, Shikhlyarova AI, Zhukova GV, Maryanovskaya GY, Barsukova LP, et al. Activation therapy: theoretical and applied aspects. Cardiometry. 2015 Nov 27;(7):22-29. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.2229>
11. Vettore, L, Westbrook RL, Tennant DA. New aspects of amino acid metabolism in cancer. British Journal of Cancer. 2020 Jan;122(2):150-156. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0620-5>
12. Lieu, EL, Nguyen T, Rhyne S, Kim J. Amino acids in cancer. Exp Mol Med. 2020;52(1):15-30. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0375-3>
13. Al-Mahtab M, Akbar SMF, Khan MSI, Rahman S. Increased survival of patients with end-stage hepatocellular carcinoma due to intake of ONCOXIN®, a dietary supplement. Indian J Cancer. 2015 Sep;52(3):443-446. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.176699>
14. Dzhugashvili M., Pokrovsky V.S., Snegovoy A.V. Novel approaches for the correction of micronutrient deficiency in patients with malignant tumors. Malignant Tumours 2016;2:55-65. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-2-55-65>
15. Покровский В.С., Лукашев Е.В., Чернов Н.Н., Трещалина Е.М. Экспериментальное изучение эффективности L-лизин-α-оксидазы Trichoderma CF. Aureoviride Rifai на моделях ксенографтов опухолей человека у бестимусных мышей и оценка синергизма с цисплатином или ингибиторами топоизомераз. Вопросы онкологии. 2017;63(3):497-505.
16. Коноплев В.П. Перевивные опухоли. В кн.: Модели и методы экспериментальной онкологии. М: Медгиз., 1960, 144-162 с.
17. Zhang C, He Y, Shen Y. L-Lysine protects against sepsis-induced chronic lung injury in male albino rats. Biomed Pharmacother. 2019 Sep;117:109043. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109043>
18. Selye H. Thymus and adrenals in the response of the organisms to injuries and intoxication. Brit. J. Exp. Path. 1936;(17): 234-248.
19. Zhukova GV, Shikhlyarova AI, Barteneva TA, Bragina MI, Gudtskova TN, Petrosyan VM, et al. The pattern of the immune processes during activation therapy with the use of microwave electromagnetic radiation. Cardiometry. 2017;(11):35-45. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2017.11.3545>
20. Bishop GA. B cell-T cell interaction: antigen bridge to antigen presentation. Nat Rev Immunol. 2016;16(8):467. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.82>

## Информация об авторах:

Жукова Галина Витальевна\* – д.б.н., старший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827, Researcher ID: Y-4243-2016, Scopus Author ID: 7005456284

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, Scopus Author ID: 6507723229

Логина Людмила Николаевна – ассистент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6309-4011>, SPIN: 6288-8842, AuthorID: 682438

Протасова Татьяна Пантелеевна – к.б.н., научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6364-1794>, SPIN: 4542-3588, AuthorID: 760427

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

# РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО РАКА ТРАХЕИ

Н.А. Чертова\*, Ю.В. Ульянова, М.А. Енгибарян, В.Л. Волкова, И.В. Аединова

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,  
344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

### РЕЗЮМЕ

Описан клинический пример первичного аденокистозного рака трахеи, особенности клинического течения, диагностики, выбор метода лечения. Отмечена неспецифичность жалоб и клинических проявлений рака трахеи, длительность заболевания от момента его начала до постановки диагноза, развитие тяжелых осложнений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы из-за длительного бессимптомного течения заболевания, необходимость комплексного подхода различных специалистов в лечении такой сложной категории больных. Описан подход к хирургическому лечению трахеи рака, учитывающий распространённость его на подскладочный отдел гортани, что сделало необходимым выполнение экстирпации гортани. Показана возможность радикального лечения больных раком трахеи в крупных медицинских центрах, располагающих наличием специалистов: хирургов отделения опухолей головы и шеи, торакальных хирургов, эндоскопистов, анестезиологов — реаниматологов, терапевтов, радиологов, химиотерапевтов.

#### Ключевые слова:

первичный рак трахеи, аденокистозный рак, экстирпация гортани, злокачественные опухоли трахеи, лечение рака трахеи, вторичные опухоли трахеи.

#### Для корреспонденции:

Чертова Наталья Анатольевна – к.м.н., врач-хирург отделения опухолей головы и шеи 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: [chertova1510@mail.ru](mailto:chertova1510@mail.ru)  
SPIN: 7051-4574, AuthorID: 473541

Информация о финансировании: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Для цитирования:

Чертова Н.А., Ульянова Ю.В., Енгибарян М.А., Волкова В.Л., Аединова И.В. Редкое клиническое наблюдение первичного рака трахеи. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(4): 47-53. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-6>

Получено 05.06.2020, Рецензия (1) 07.07.2020, Рецензия (2) 13.10.2020, Принята к печати 01.12.2020

## RARE CLINICAL OBSERVATION OF PRIMARY TRACHEAL CANCER

N.A.Chertova\*, Yu.V.Ulianova, M.A.Engibaryan, V.L.Volkova, I.V.Aedinova

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,  
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

### ABSTRACT

The article describes a clinical example of primary adenoid cystic carcinoma of the trachea, characteristics of its clinical course, diagnosis and the choice of treatment. We noted the non-specificity of complaints and clinical manifestations of tracheal cancer, the period between its beginning and diagnosis, the development of severe complications in the respiratory and cardiovascular systems due to the long asymptomatic course of the disease, the need for an integrated approach by various specialists in the treatment of such a complex category of patients. An approach to the surgical treatment of tracheal cancer is described taking into account its extension to the subglottic larynx, which required laryngeal extirpation. We showed the possibility of radical treatment of patients with tracheal cancer in large medical centers with such specialists as head and neck cancer surgeons, thoracic surgeons, endoscopists, anesthesiologists and resuscitators, therapists, radiologists, and chemotherapists.

### Keywords:

primary tracheal cancer, adenoid cystic carcinoma, laryngeal extirpation, malignant tracheal tumors, treatment of tracheal cancer, secondary tracheal tumors.

### For correspondence:

Natalia A. Chertova – Cand. Sci. (Med.), surgeon of the head and neck tumor Department National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

E-mail: [chertova1510@mail.ru](mailto:chertova1510@mail.ru)

SPIN: 7051-4574, AuthorID: 473541

Information about funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

### For citation:

Chertova N.A., Ulianova Yu.V., Engibaryan M.A., Volkova V.L., Aedinova I.V. Rare clinical observation of primary tracheal cancer. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(4): 47-53. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-6>

Received 05.06.2020, Review (1) 07.07.2020, Review (2) 13.10.2020, Accepted 01.12.2020



## АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак трахеи относится к редким опухолям, которые выявляются на поздних стадиях заболевания, как правило, после развития осложнений, связанных со стенозом трахеи, развитием в опухоли вторичных изменений, а иногда, и отдаленных метастазов.

Хотя рак трахеи имеет свое место в Международной классификации болезней (МКБ) — С33, в статистике состояния онкологической помощи больным злокачественными новообразованиями в России рак трахеи самостоятельно не учитывается и входит в группу «трахея, бронхи, легкое». Рак трахеи не имеет своей классификации по системе TNM. Это связано с тем, что первичные опухоли трахеи встречаются редко и, вероятно, материала для статистической обработки и создания собственной классификации недостаточно. На рак трахеи приходится 0,1–0,2% всех злокачественных опухолей. Это примерно 0,2 случая на 100 тысяч населения и оказание высококвалифицированной помощи этой группе людей может быть затруднено.

Лечение первичного рака трахеи, даже в современных условиях, является непростой задачей, требующей слаженной совместной работы врачей нескольких специальностей, в том числе, хирургов, выполняющих операции на различных органах, а также, значительных материальных затрат.

В большинстве случаев опухоли трахеи являются вторичными. Wood D. E. приводит данные о том, что в 65% случаев причиной стеноза трахеи являлись опухоли легкого, щитовидной железы, пищевода, реже опухоли и увеличенные лимфоузлы средостения, опухоли органов головы и шеи [1].

Весьма редкое возникновение опухолей в трахее по сравнению с гортанью и бронхами объясняют относительно простым строением трахеи, отсутствием сложной функции и защитой от внешних раздражителей. Сложность проблемы обусловлена также особенностью роста опухоли в трахее, а именно, распространением клеток опухоли в подслизистом слое на протяженном участке от ее видимых границ.

Среди первичных опухолей трахеи морфологически чаще выявляются плоскоклеточный — (41%) и аденокистозный (28%) раки [2]. В большинстве случаев обнаружения плоскоклеточного рака трахеи на момент установления диагноза он является местнораспространенным, у трети больных выявляются метастазы в легкие и лимфоузлы средостения, делая возможность радикального лечения сомнительной.

## Описание клинического случая

Приводим клиническое наблюдение первичного рака трахеи.

Больной Е. 1962 г.р., 55 лет обратился в поликлинику РНИОИ с жалобами на затрудненное дыхание. Болеет в течение последних 2-х лет, лечился у терапевта по поводу хронического обструктивного бронхита, получал постоянно лечение без эффекта. Последние два месяца появилось затрудненное дыхание, обратился в поликлинику Ростовского научно-исследовательского онкологического института 09.03.2018 г..

При осмотре гортани опухоли в ней не обнаружено, подвижность гортани в полном объеме, голосовая щель широкая, достаточная для дыхания. Больному выполнена компьютерная томография органов грудной клетки и шеи от 09.03.2017 г. (рис. 1) обнаружена опухоль верхней трети трахеи с переходом на подскладочный отдел гортани 4х4х4,3см, суживает просвет трахеи до 0,6 см, вовлекает пищевод, нижний край опухоли на уровне яремной вырезки».

При эндоскопическом исследовании гортани (рис. 2) от 09.03.2017 г. визуализируется подслизистая опухоль задней стенки трахеи в верхней ее трети с прорастанием дистальной части подскладочного отдела гортани, субкомпенсированный стеноз.



Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки и шеи в левой боковой проекции.

При ультразвуковом исследовании лимфоузлов шеи от 09.03.2017 г. увеличения шейных лимфоузлов не выявлено.

09.03.2017 г. произведен осмотр пищевода и его устья. Эндоскопических признаков вовлечения слизистой оболочки пищевода в процесс не обнаружено.

В связи с декомпенсированной дыхательной недостаточностью, обусловленной опухолью трахеи, суживающей ее просвет до 0,6см, больному по срочным показаниям 21.03.2017 г. выполнена постановка постоянной трахеостомы.

Во время операции, после вскрытия трахеи между 1 и 2 полукольцами обнаружена подслизистая опухоль сероватого цвета задней и левой боковой стенки верхней трети трахеи с распространением на подскладочный отдел гортани. Выполнена биопсия опухоли. Получен гистоанализ № 23644–48/17 от 27.03.2017 г. «G2 аденокистозный рак бронхиальных желез».

В связи с вовлечением в процесс подскладочного отдела гортани принято решение выполнить ларингэктомию с резекцией верхней трети трахеи.

18.04.2017 г. выполнена операция ларингэктомии с резекцией верхней трети трахеи.

Стенки пищевода не поражены. Выделены кольца трахеи до 6 полукольца, между 5 и 6 полукольцом резецирована верхняя треть трахеи, после чего выделена опухоль, исходящая из верхней трети трахеи (1–2 полукольца, задне-боковая стенка слева)

и распространяющаяся под левую долю щитовидной железы, сдавливающая пищевод, но не прорастающая его (рис. 3).

Выполнена резекция левой доли щитовидной железы, в едином блоке гортань с полукольцами верхней трети трахеи, опухолью и левой долей щитовидной железы отсечена от глотки (рис. 4). Введен носопищеводный зонд для питания, сформирована широкая трахеостома. Учитывая объем резекции трахеи, трахеопищеводное шунтирование и голосовое протезирование больному не выполнялось.

На рисунке 5 представлен вид макропрепарата: удаленная гортань с подъязычной костью и верхними полукольцами трахеи с опухолью, препарат вскрыт, в просвете трахеи опухоль 4,5 см светло-желтого цвета, в капсуле, выполняющая просвет трахеи.

Послеоперационный гистоанализ от 25.04.2017 года № 34037–42/17: «аденокистозный рак с распространением на гортань» № 34043–4 «линии резекции имеют обычное строение».

Рана зажила первичным натяжением, удалены все швы и носопищеводный зонд. Питается больной через естественные пути, занимается с логопедом, сформирован пищеводный голос.

После операции больному проведена адъювантная лучевая терапия на ложе опухоли и пути лимфооттока в дозе 40Грей и проведено 5 курсов адъювантной химиотерапии по схеме: карбоплатин AUC 5–6 (720 мг) внутривенно капельно в 1 день +



Рис. 2. Фиброларингоскопия гортани.

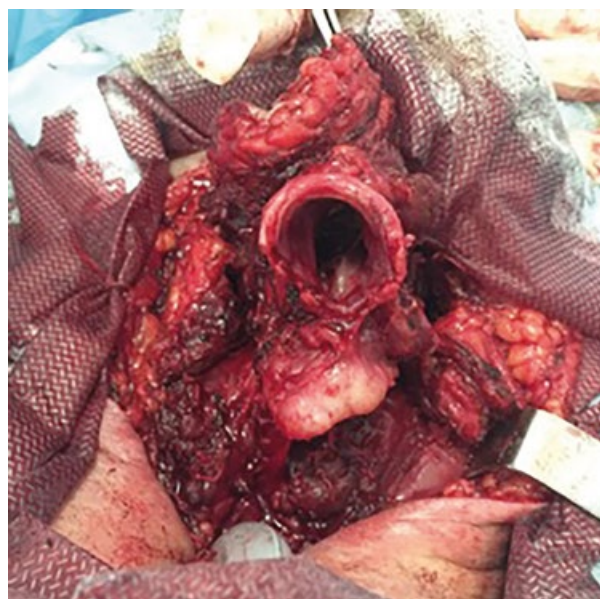


Рис. 3. Этап выделения отсечения верхней трети трахеи с гортанью и левой долей щитовидной железы с опухолью.



этопозид 200 мг внутривенно капельно с 1–3 дни, интервал 3 недели.

Больной наблюдается в течение одного года после операции без признаков рецидива, регионального и отдаленного метастазирования.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Среди российских сообщений самым представительным является материал, опубликованный в 2000 г. Харченко В. П. с соавторами, проанализировавшими пятидесятилетний опыт наблюдения за 1062 больными с опухолями трахеи, из которых 46,2% – первичные раки. Авторы предложили классификацию рака трахеи и принципы диагностики и лечения, учитывая степень стеноза трахеи и наличие осложнений опухоли трахеи [3].

В связи с анатомическими особенностями трахеи (наличием достаточно ригидных хрящевых полуколец) клинические проявления рака трахеи возникают на поздних стадиях и связаны с клиникой стеноза трахеи в разной степени его выраженности.

Клинически рак трахеи может протекать под маской других неопухолевых заболеваний, например бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезнью легких. Степень клинических проявлений определяется, большей частью, степенью стеноза. Нередко, больные раком трахеи, осложненным стенозом ее просвета, поступают впервые в стационар

в состоянии суб- и декомпенсации стеноза. Это значительно затрудняет возможности диагностики, подчас ограничивает проведение важных для больного методов обследования, в частности, эндоскопического. А наличие осложнений стеноза, таких как гнойный трахеобронхит, пневмония ухудшает течение заболевания, увеличивает риск летального исхода при необходимости срочных и экстренных оперативных вмешательств.

Лечение первичных опухолей трахеи может быть симптоматическим, направленным на восстановление проходимости трахеи и обеспечение дыхания пациенту, что, в ряде случаев, позволит выполнить радикальное или паллиативное специальное лечение. В зависимости от уровня поражения трахеи и его протяженности это может быть срочная трахеостомия или различные методы эндоскопической реканализации просвета трахеи – стентирование, бужирование, электроэксцизия опухоли, частичное ее удаление.

Ряд авторов, занимающихся опухолями трахеи, придерживаются мнения, что затраты и усилия, предпринимаемые для радикального лечения больных сомнительны [4–7]. Тенденцией последних десятилетий является расширение показаний и возможностей оказания паллиативной помощи [8, 1, 5]. Появление возможности реканализации трахеи, использование лазерной фотокоагуляции и криодеструкции опухоли позволяет, в ряде случаев провести паллиативную лучевую терапию в условиях

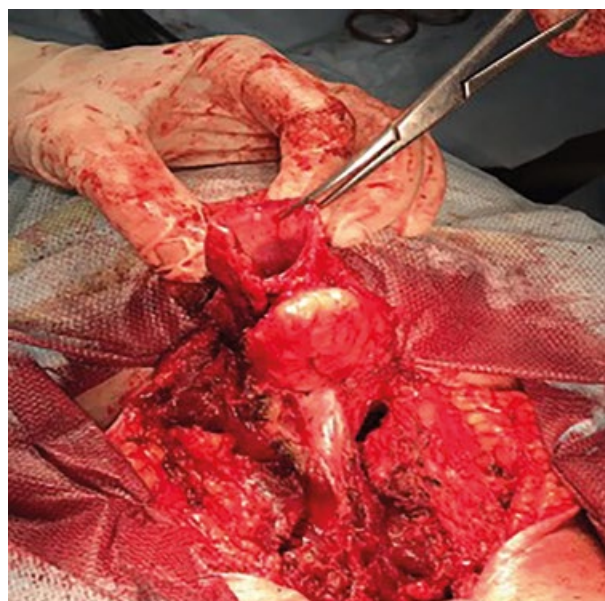


Рис. 4. Гортань с полукольцами трахеи с опухолью перед отсечением препарата от глотки.

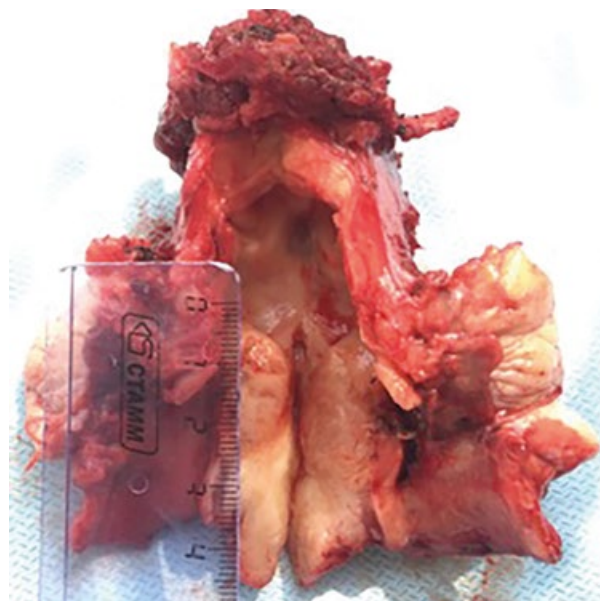


Рис. 5. Вид удаленного макропрепарата.

компенсированного дыхания. Взгляды об эффективности лучевой терапии при аденокистозном раке трахеи различны: бытовавшее ранее мнение о радиорезистентности аденокистозного рака не разделяется рядом авторов, приводящих данные о пятилетней выживаемости у 80% пролеченных лучевым методом больных [9, 10]. Такие результаты дали возможность авторам рекомендовать лучевое лечение методом выбора независимо от распространенности процесса. Сторонники хирургического лечения придерживаются мнения, что единственным радикальным методом является циркулярная резекция пораженного участка трахеи [11, 12].

Также противоречивы мнения о значимости положительной линии резекции и наличии метастазов в лимфоузлы. Часть исследователей считает их факторами прогноза [13, 14, 6], но есть мнение, что наличие опухолевых клеток по границе резекции или метастазов в регионарных лимфоузлах не оказывает существенного влияния на отдаленные результаты лечения в случаях аденокистозного рака [15]. При оценке пятилетней выживаемости больных аденокистозным раком трахеи, отсутствие опухолевых клеток по линии резекции и регионарных метастазов не улучшает статистически достоверно результаты лечения [10].

При радикальном лечении рака трахеи лучшие результаты описаны при использовании комбинированного метода лечения с радикальной операцией на первом этапе — 5-летняя выживаемость составила 85,1% при аденокистозном раке и 40,9% — при плоскоклеточном [3].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, собственный опыт и анализ данных литературы, говорят о том, что проблема лечения первичного рака трахеи далека от завершения, случаи успешного лечения рака трахеи единичны и возможны только в крупных многопрофильных стационарах, обладающих современными возможностями диагностики, хирургами, выполняющими операции на смежных с трахеей областях — органах головы и шеи, грудной клетки, пищеводе, оснащенных мощным реанимационным отделением, эндоскопической службой, владеющей методиками стентирования трахеи и пищевода. Подход к планированию лечения таких больных должен быть комплексным, с участием радиотерапевтов, хирургов, химиотерапевтов, реаниматологов, терапевтов и в каждом случае индивидуальным.

### Участие авторов:

Чертова Н.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, научное редактирование.

Ульянова Ю.В. — выполнение операции, сбор, анализ, интерпретация данных.

Волкова В.Л. — ассистенция на операции, анализ и интерпретация данных.

Аединова И.В. — научное и техническое редактирование.

### Список литературы

1. Wood DE, Liu Y-H, Vallières E, Karmy-Jones R, Mulligan MS. Airway stenting for malignant and benign tracheobronchial stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jul;76(1):167–72; discussion 173–174. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(03\)00033-x](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(03)00033-x)
2. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Гваришвили А.А., Чазова Н.Л., Альбеков Р.З., Паньшин Г.А. и др. Особенности комбинированного и лучевого лечения аденокистозного рака трахеи. Материалы VII Всероссийского научного форума «Радиология 2006»; Москва, Россия; 2006. 256-257 с. Доступно по: <http://www.oncology.ru/events/2006/04/25/thesis.pdf>
3. Гваришвили А.А. Хирургическое, комбинированное и лучевое лечение аденокистозного рака трахеи. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2012.
4. Licht PB, Friis S, Pettersson G. Tracheal cancer in Denmark: a nationwide study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001 Mar;19(3):339–345. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(01\)00597-8](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(01)00597-8)
5. Bolliger CT, Breitenbuecher A, Brutsche M, Heitz M, Stanzel F. Use of studded Polyflex stents in patients with neoplastic obstructions of the central airways. *Respiration*. 2004 Feb;71(1):83–87. <https://doi.org/10.1159/000075654>
6. E, Lawrie T, Harrell JH, Yi ES. Tracheobronchial adenoid cystic carcinoma: a clinicopathologic study of 14 cases. *Chest*. 2004 Mar;125(3):1160–1165. <https://doi.org/10.1378/chest.125.3.1160>
7. Sipilä J, Pulkkinen J, Hujala K, Grenman R. Endoscopic la-

surgery in obstructive tracheal and bronchial tumors. An update. *Otolaryngol Pol.* 2004;58(1):187–190.

8. Gelder CM, Hetzel MR. Primary tracheal tumours: a national survey. *Thorax.* 1993 Jul;48(7):688–692.

<https://doi.org/10.1136/thx.48.7.688>

9. Cheung AY. Radiotherapy for primary carcinoma of the trachea. *Radiother Oncol.* 1989 Apr;14(4):279–285.

[https://doi.org/10.1016/0167-8140\(89\)90139-4](https://doi.org/10.1016/0167-8140(89)90139-4)

10. Regnard JF, Fourquier P, Levasseur P. Results and prognostic factors in resections of primary tracheal tumors: a multicenter retrospective study. The French Society of Cardiovascular Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996 Apr;111(4):808–13; discussion 813–814.

[https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(96\)70341-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(96)70341-0)

11. Ishihara T. Reconstruction of the trachea, carina and bron-

chi. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1985 Sep;86(9):1041–1043.

12. Kobayashi S, Kasama A, Kaya K. Anesthetic management for carinal resection. *Masui.* 1986 Feb;35(2):312–317.

13. Schneider P, Schirren J, Muley T, Vogt-Moykopf I. Primary tracheal tumors: experience with 14 resected patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 Jul;20(1):12–18.

[https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(01\)00732-1](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(01)00732-1)

14. Hazama K, Miyoshi S, Akashi A, Yasumitsu T, Maeda H, Nakamura K, et al. Clinicopathological investigation of 20 cases of primary tracheal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003 Jan;23(1):1–5.

15. Grillo HC. Urgent Treatment of tracheal obstruction in: Grillo H.C. «Surgery of trachea and bronchi» BC Decker Inc Hamilton London; 2004, 475 p.

---

#### Информация об авторах:

Чертова Наталия Анатольевна\* – к.м.н., врач-хирург отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 7051-4574, AuthorID: 473541

Ульянова Юлия Викторовна – к.м.н., врач-хирург отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 1276-9063, AuthorID: 457370

Енгибарян Марина Александровна – д.м.н., заведующая отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 1764-0276, AuthorID: 318503

Волкова Виктория Львовна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 8289-6300, AuthorID: 290072

Аединова Ирина Валентиновна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 9904-0539, AuthorID: 734387



## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

# РОЛЬ ПЭТ-КТ В ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Г.Е.Ройтберг<sup>1,2\*</sup>, О.Ю.Аникеева<sup>2</sup>

1. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
2. ОАО «Медицина», 125047, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10

## РЕЗЮМЕ

Рак поджелудочной железы — злокачественное новообразование, исходящее из протоков и эпителиальной ткани железы, с высоким метастазированием и летальностью. Средняя продолжительность жизни при этой нозологии составляет менее 1 года. Ранняя диагностика рака поджелудочной железы затруднена из-за отсутствия специфичных симптомов. Как правило, на момент визуализации опухоли у каждого третьего пациента в процесс вовлечены регионарные лимфоузлы, а у каждого второго пациента уже имеются отдаленные метастазы. Мы представляем клинический случай пациентки 73 лет с диагнозом: рак головки поджелудочной железы St IV T4N1M1. У женщины при первичной позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) был выявлен метаболически активный очаг размером 26x21x32 мм. После проведения комбинированной многоэтапной терапии под контролем ПЭТ-КТ удалось добиться полного нивелирования первичного очага опухоли и безрецидивного течения заболевания в течение 11 месяцев.

Наше клиническое наблюдение показало эффективность динамического контроля (с помощью ПЭТ-КТ) лечения метастатического рака поджелудочной железы, который оказал влияние на стратегию лечения пациентки.

**Заключение.** Пациентам с аденокарциномой поджелудочной железы ECOG  $\geq 3$ , несмотря на распространенность процесса, следует предлагать лечение под контролем ПЭТ-КТ.

### Ключевые слова:

рак поджелудочной железы, аденокарцинома, позитронно-эмиссионная томография, химиотерапия, лучевая терапия, адъювантная терапия.

### Для корреспонденции:

Ройтберг Григорий Ефимович – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. Президент клиники ОАО «Медицина», г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

E-mail: [jdorosh@medicina.ru](mailto:jdorosh@medicina.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>

SPIN: 1032-9122, Author ID: 218525

**Информация о финансировании:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Для цитирования:

Ройтберг Г.Е., Аникеева О.Ю. Роль ПЭТ-КТ в выборе тактики лечения при раке поджелудочной железы: клиническое наблюдение. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(4): 54-60. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-7>

Получено 18.09.2020, Рецензия (1) 03.10.2020, Рецензия (2) 28.10.2020, Принята к печати 01.12.2020

## PET-CT MONITORING IN THE TREATMENT OF PANCREATIC CANCER

G.E.Roitberg<sup>1,2\*</sup>, O.Yu.Anikeeva<sup>2</sup>

1. N.I.Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU),

1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation

2. Medicina,

10 2nd Tverskaya-Yamskaya lane, Moscow 125047, Russian Federation

### ABSTRACT

Pancreatic cancer is a disease characterized by low visualization, high metastasis, and lethality. The average life expectancy for this nosology is less than 1 year. Early diagnosis of pancreatic cancer is difficult due to the lack of specific symptoms. As a rule, at the time of tumor visualization, every third patient has regional lymph nodes involved in the process, and every second patient already has distant metastases. We present a clinical case of a 73-year-old patient with a diagnosis of: cancer of the pancreatic head St IV, T4N1M1. The woman's primary positron emission tomography (PET-CT) revealed a metabolically active lesion with a size of 26x21x32 mm. After the combined multi-stage therapy under the control of PET-CT, it was possible to achieve complete leveling of the primary tumor focus and a relapse-free course of the disease for 11 months.

Our clinical observation showed the effectiveness of dynamic control (using PET-CT) treatment of metastatic pancreatic cancer, which influenced the patient's treatment strategy.

**Conclusion.** Patients with pancreatic adenocarcinoma ECOG  $\geq 3$ , despite the prevalence of the process, should be offered comprehensive treatment.

### Keywords:

pancreatic cancer, adenocarcinoma, positron emission tomography, chemotherapy, radiation therapy, adjuvant therapy.

### For correspondence:

Grigory E. Roitberg – Dr. Sci. (Med.), professor, academician of the RAS, head of the Department of therapy, general medical practice and nuclear medicine of faculty of additional professional education of N.I.Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russian Federation. President of the clinic "Medicina", Moscow, Russian Federation.

E-mail: [jdorosh@medicina.ru](mailto:jdorosh@medicina.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>

SPIN: 1032-9122, Author ID: 218525

**Information about funding:** no funding of this work has been held.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Roitberg G.E., Anikeeva O.Yu. PET-CT monitoring in the treatment of pancreatic cancer. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(4): 54-60. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-7>

## ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость раком поджелудочной железы в России в 2018 году составила 13,05 человек на 100 000 населения [1]. Причем, отмечается неуклонный рост заболеваемости этой нозологии, и среднегодовой темп прироста достиг 2,85% [1]. Более 95% случаев рака поджелудочной железы развиваются в экзокринной части поджелудочной железы. Из них около 95% составляют аденокарциномы [2]. Диагноз аденокарцинома поджелудочной железы ассоциируется с неблагоприятным прогнозом выживаемости пациентов и высокой смертностью во всем мире [2–4]. При этом онкологическом заболевании до сих пор сохраняется тенденция увеличения смертности [2]. Согласно оценкам ведущих онкологов, рак поджелудочной железы станет второй по значимости причиной смерти от злокачественного новообразования в следующем десятилетии [4].

Клиническое течение рака поджелудочной железы считается агрессивным, с отсутствием специфических симптомов и высоким метастазированием, что существенно снижает качество жизни пациента. Сначала больные могут предъявлять жалобы на боль в эпигастриальной области, диспептические расстройства, потерю аппетита, снижение веса. Далее, по мере прогрессирования заболевания часто возникает обструкция желчевыводящих путей, функциональная недостаточность поджелудочной железы, которые приводят к истощению питания [2].

Из-за отсутствия специфичных симптомов, более 50% случаев рака поджелудочной железы выявляются на стадии III–IV, где показатели общей выживаемости варьируют от 7 до 11 месяцев [4, 5]. Высокий уровень смертности от рака поджелудочной железы объясняется отсутствием надежных методик скрининга для выявления ранней стадии этой нозологии, а также относительно низкой эффективностью системного химиотерапевтического лечения [6, 7]. Однако, современные схемы многокомпонентной химиотерапии, не смотря на токсичность, позволяют добиться некоторого прироста 5-летней выживаемости [1].

Так как у пациентов с выявленным раком поджелудочной железы в большинстве случаев уже имеются отдаленные метастазы, то выполнение радикального хирургического лечения этой категории больных не всегда возможно [4, 6, 7]. Для продления срока выживаемости пациентам с IV

стадией заболевания рекомендовано проведение химио- и лучевой терапии с мониторингом регресса основного очага и метастазов [8, 9]. Причем, результативность лечения можно эффективно оценивать с помощью ПЭТ-КТ.

## Клинический случай

Пациентка В., 73 года обратилась в клинику АО «Медицина», г. Москвы с жалобами на дисфагию (не ела на протяжении 10 дней), резкую слабость (передвигалась только в кресле).

Из анамнеза: состоит на учете у онколога с 2016 г., когда был обнаружен рак головки поджелудочной железы. Была выполнена пункционная биопсия под УЗИ контролем опухоли головки поджелудочной железы. Гистологический анализ биоптатов выявил низкодифференцированную аденокарциному. Клинический диагноз: рак головки поджелудочной железы St IV T4N1M1. В 2016 г. была выполнена паллиативная операция — наложение гепатикоеюноанастомоза, холецистэктомия. Послеоперационный гистологический диагноз — умеренно-дифференцированная аденокарцинома с участками низкодифференцированной в лимфатическом узле.

Объективно: состояние пациентки средней тяжести, ECOG 3. Пониженного питания. Кожные покровы бледные, склеры субиктеричные. Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии и правом подреберье.

Пациентка была дообследована в клинике ОАО «Медицина».

По данным ПЭТ-КТ от 17.02.2016 г. с контрастированием 18F-фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ) выявлено образование в головке поджелудочной железы размером 26x21x32 мм, с высокой метаболической активностью в очаге опухоли и в немногочисленных парапанкреатических лимфатических узлах (рис. 1). Аэробилия. Асцит. Печень в размерах не увеличена. В паренхиме печени очагов с высоким метаболизмом ФДГ нет.

Пациентке выполнено ЭГДС, при которой инвазии опухоли в стенку двенадцатиперстной кишки не выявлено. Произведено эндоскопическое стентирование двенадцатиперстной кишки по поводу стеноза, установка инфузионного порта.

Онкологическим консилиумом было принято решение о проведении химиотерапии (ХТ) по схеме FOLFIRINOX (Лейковорин, фторурацил, иринотекан и оксалиплатин) — 7 курсов с контролем эффективности лечения с помощью ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ.

После 5 курса ХТ контрольная ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ показала, что в головке поджелудочной железы по-прежнему имеется патологический метаболически активный очаг, однако отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров очага поражения и небольшого снижения уровня его метаболизма (табл. 1). По окончании курса ХТ при ПЭТ-КТ в метаболический очаг в головке поджелудочной железы уменьшился на 36,3%, а его метаболическая активность на 19,8%. Печень в размерах не увеличена, без очаговых изменений, лимфатические узлы не изменены (табл. 1, рис. 2). Результаты динамики онкомаркеров представлены в таблице 2.

Учитывая отсутствие выраженной положительной динамики после ХТ по схеме FOLFIRINOX в июле 2016 г. пациентке В. была выполнена паллиативная лучевая терапия на первичную опухоль поджелудочной железы до СОД 40 Гр на фоне радиомодификации Кселодой.

После окончания лучевой терапии совещанием повторного заседания онкологического консилиума (31.08.2016 г.) было решено продолжить системную ХТ (2 этап) в течении 2-х мес. по схеме

FOLFIRINOX (12 курсов). После завершения этого этапа ХТ по данным ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в сравнении отмечается выраженная положительная динамика в виде значительного снижения размеров и уровня метаболизма очага в головке поджелудочной железе. Печень в размерах не увеличена, без очаговых изменений, лимфатические узлы не изменены. Было зафиксировано диффузное повышение метаболизма костного мозга, обусловленное реакцией на химиотерапию.

С учетом практически полного регресса опухоли поджелудочной железы, нормализации уровня маркеров, наличия минимального единичного узла (8 мм) в головке поджелудочной железы — системное лечение решено было приостановить. Рекомендована гипофракционная лучевая терапия (до СОД 20 Гр) на остаточный очаг в головке поджелудочной железы, с последующим контролем ПЭТ-КТ и онкомаркеров.

Через 2 месяца после окончания лучевой терапии при ПЭТ-КТ отмечается выраженная положительная динамика в виде нивелирования очага патологического метаболизма в головке поджелудочной железы.

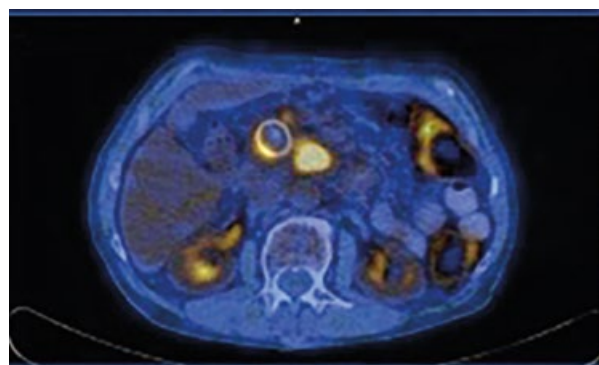
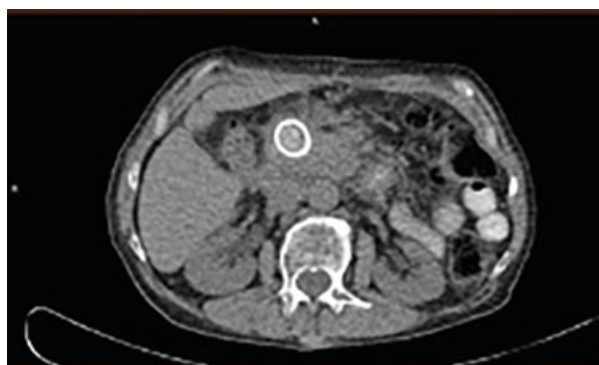


Рис. 1. ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ без контрастного усиления, до начала лечения. Визуализируется образование в головке поджелудочной железы, с высокой метаболической активностью  $SUV_{max}=10,77$ , метаболический объем  $6,53 \text{ см}^3$ .

Таблица 1. Динамика результатов ПЭТ-КТ у пациентки В. на фоне проводимого лечения

| Критерии ПЭТ-КТ                                       | До начала лечения | После ½ ХТ (1 этап) | После окончания ХТ (1 этап) | После окончания ХТ (2 этап) | После окончания гипофракционной лучевой терапии |
|-------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|
| Наличие метаболически-активного очага                 | 26x21x32 мм       | 24x19x27 мм         | 17x17x22 мм                 | 16x14x12 мм                 | нет                                             |
| Уровень метаболизма в очаге поражения ( $SUV_{max}$ ) | 10,7              | 9,6                 | 7,7                         | 3,9                         | нет                                             |

С учетом полного ответа опухоли на проведенное лечение консилиум онкологов клиники АО «Медицина» от 10.01.2017 г. принял решение выполнить адъювантную терапию: Кселода 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут 1–14 дни 21-дневного цикла 6 мес. (8 курсов при отсутствии прогрессирования).

Таким образом, у пациентки с метастатическим раком поджелудочной железы на фоне проведенного комплексного лечения был получен полный ответ.

Через 11 месяцев результаты ПЭТ-КТ (31.10.2017) показали прогрессирование заболевания в виде появления гиперметаболических очагов в печени (которые по ПЭТ КТ ранее не определялись): печень в размерах не увеличена (KKP 150 мм), в S4, S6, S7 определяются ранее не визуализируемые гиподенсивные очаги с неровными и нечеткими контурами, максимальными размерами до 12х11 мм, с гиперфиксацией РФП SUVmax до 5.7. Так же в правой и левой долях печени S4, S5, S6, S7 и S8 сегментах определяются множественные гиподенсивные образования с неровными контурами, ранее не визуализируемые, размерами до 19х21 (S6) мм без гиперфиксации РФП.

На протяжении всего периода лечения проводилось мониторингирование при помощи ПЭТ КТ динамики лечения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Рак поджелудочной железы остается одним из заболеваний с высоким уровнем смертности [5]. Качество диагностики играет огромную роль в визуализации рака поджелудочной железы [10]. Несмотря на рост научно-технического прогресса 5-летняя выживаемость при этой нозологии за последние три десятилетия увеличилась только на 1% (с 5 до 6%) [4].

Для первичного обследования рекомендуется выполнять УЗИ брюшной полости, которое позволяет выявить опухолевое образование в виде гипоехогенных структур, дилатацию протоков поджелудочной железы и желчевыводящей системы [2]. При УЗИ брюшной полости чаще визуализируется опухоли головки. Рак тела и хвоста поджелудочной железы трудно поддается УЗИ диагностике из-за наличия газа в желудке и поперечной ободочной кишке [7]. Поэтому ультразвуковое исследование имеет низкую специфичность и эффективность в раннем выявлении рака поджелудочной железы [2].

Для улучшения качества диагностики рака поджелудочной железы, особенно при метастазах рекомендовано выполнение спиральной компьютерной томографии (КТ), с трехфазным контрастированием.

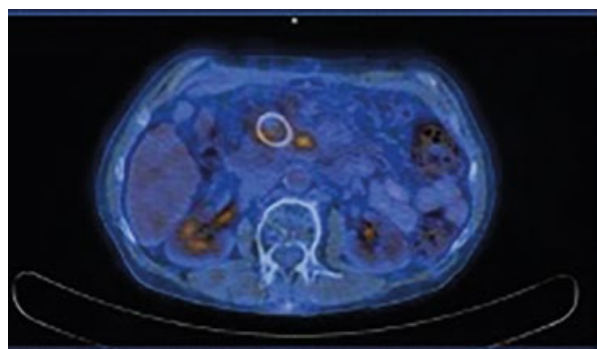
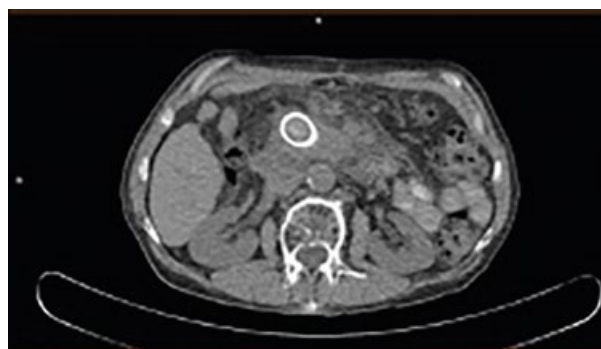


Рис. 2. ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ без контрастного усиления, контроль через 14 дней после окончания ХТ. Сохраняется образование в головке поджелудочной железы с выраженным уменьшением метаболизма и метаболического объема, SUVmax=3,98, метаболический объем 2,75 см<sup>3</sup>.

Таблица 2. Динамика онкомаркеров у пациентки В

| Онкомаркеры | До начала ХТ | После окончания 1 этапа ХТ | После окончания 2 этапа ХТ | После окончания гипофракционной лучевой терапии |
|-------------|--------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------|
| РЭА         | 1,12         | 2,8                        | 2,5                        | 2,1                                             |
| СА125       | 100          | 18                         | 16                         | 12                                              |
| СА19-9      | 171          | 48                         | 25                         | 43                                              |



ем [4, 12]. Большинство исследователей считают, что магнитно-резонансная томография (МРТ), эквивалентна по чувствительности к КТ в диагностике рака поджелудочной железы [4, 12]. Точность этих методов визуализации при диагностике онкологических поражений поджелудочной железы в значительной степени зависит от размера опухоли [12].

Позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) не рекомендуется применять для первичной диагностики рака поджелудочной железы [2]. Однако, по данным Kauhanen SP и соавт. ПЭТ-КТ более чувствительный метод выявления метастазов и для мониторинга лечения после химио- и лучевой терапии [13]. Преимуществом ПЭТ-КТ являются широкий охват анатомических зон, отображение метастазов любой локализации. В идеале, использование контраста при ПЭТ-КТ предпочтительнее, что повышает эффективность диагностики до 88% против 76% без контрастирования [14]. Результаты исследования Kitajima K и соавт. показали, что чувствительность, специфичность и точность ПЭТ-КТ с контрастным усилением в диагностике рака поджелудочной железы составили 91,7%, 95,2% и 93,3% соответственно, по сравнению с ПЭТ-КТ без контрастного – 83,3%, 90,5%, и 86,7%, спиральной КТ – 66,7%, 85,7% и 75,6% соответственно [15]. Диагностическая точность кон-

трастной ПЭТ/КТ при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы составила 89%, по сравнению с МРТ, 79% [13]. Более того, после получения информации с помощью контрастной ПЭТ-КТ была изменена тактика лечения 26% пациентов (10 из 29) [13].

Наше клиническое наблюдение показало эффективность динамического контроля (с помощью ПЭТ-КТ) лечения метастатического рака поджелудочной железы, который оказал влияние на стратегию лечения пациентки. Благодаря такому тактическому подходу в этом клиническом случае удалось достичь полного регресса первичного очага опухоли в головке поджелудочной железы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с аденокарциномой поджелудочной железы ECOG  $\geq 3$  или плохо контролируемые коморбидными состояниями, несмотря на распространенность процесса, следует предлагать комплексное лечение с мониторингом результатов с помощью ПЭТ-КТ. Необходимо междисциплинарное сотрудничество разных специалистов для разработки плана специализированного лечения и наблюдения пациентов с раком поджелудочной железы.

### Участие авторов:

Ройтберг Г.Е. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

Аникеева О.Ю. – написание текста, обработка материала, работа с иллюстрациями.

### Список литературы

1. Хатьков И.Е. Стратегия лечения рака поджелудочной железы на современном этапе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019;24(3):110–114.
2. Strobel O, Büchler MW. Pancreatic cancer: Clinical practice guidelines – what is the evidence? *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(10):593–594.  
<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.127>
3. Франциянц Е.М., Кит О.И., Алейнов В.И., Горошинская И.А. Биомаркеры, неоангиогенез и факторы роста при раке поджелудочной железы. *Исследования и практика в медицине*. 2019;6(3):51–64.  
<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-3-5>
4. Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, Copur MS, Crane CH, Garrido-Laguna I, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: AS-CO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2545–2556.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9636>
5. Москвичева Л.И., Петров Л.О., Сидоров Д.В. Воз-

- можности современных методов абляции при нерезектабельном местно-распространенном раке поджелудочной железы. *Исследования и практика в медицине*. 2018;5(2):86–99.  
<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-2-10>
6. Chiorean EG, Covelev AL. Pancreatic cancer: optimizing treatment options, new, and emerging targeted therapies. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3529–3545.  
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S60328>
7. Дубцова Е.А., Винокурова Л.В., Никольская К.А., Агафонов М.А. Заболевания поджелудочной железы – трудности дифференциальной диагностики. *Трудный пациент*. 2014;12(12):18–21.
8. Геворкян Т.Г., Файнштейн И.А. Паллиативная панкреатодуоденальная резекция при раке головки поджелудочной железы. *Исследования и практика в медицине*. 2018;5(1):52–59.  
<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-1-6>

9. Ройтберг Г.Е., Тюлькина Е.Е., Дорош Ж.В., Филатов Р.Е., Аникеева О.Ю. Организация мультидисциплинарной реабилитации пациентов онкологического профиля. Вестник восстановительной медицины. 2019;5(93):14–20.
10. Bosetti C, Bertuccio P, Malvezzi M, Levi F, Chatenoud L, Negri E, et al. Cancer mortality in Europe, 2005-2009, and an overview of trends since 1980. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24(10):2657–2671. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt301>
11. Ройтберг Г.Е., Кондратова Н.В. Возможности применения зарубежного опыта скрининговых программ с целью улучшения ранней диагностики онкологической патологии. Главврач. 2014;(2):37–46.
12. Zhang J, Zuo C-J, Jia N-Y, Wang J-H, Hu S-P, Yu Z-F, et al. Cross-modality PET/CT and contrast-enhanced CT imaging for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2015 Mar 14;21(10):2988–2996. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i10.2988>
13. Kauhanen SP, Komar G, Seppänen MP, Dean KI, Minn HR, Kajander SA, et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2009 Dec;250(6):957–963. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b2fafa>
14. Dibble EH, Karantanis D, Mercier G, Peller PJ, Kachnic LA, Subramaniam RM. PET/CT of cancer patients: part 1, pancreatic neoplasms. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Nov;199(5):952–967. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.8182>
15. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Shimoda M, Kubota K, et al. Performance of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent pancreatic cancer: comparison with integrated FDG-PET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT. *Mol Imaging Biol*. 2010 Aug;12(4):452–459. <https://doi.org/10.1007/s11307-009-0271-7>

---

#### Информация об авторах:

Ройтберг Григорий Ефимович\* – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. Президент клиники ОАО «Медицина», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>, SPIN: 1032-9122, Author ID: 218525

Аникеева Ольга Юрьевна – д.м.н., главный врач онкоцентра клиники ОАО «Медицина», г. Москва, Российская Федерация. SPIN: 7581-8769, Author ID: 696308

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ (ОСНОВНОЕ ПОЛОЖЕНИЕ)

- С договором на публикацию статей, а также подробно с правилами для авторов и примерами оформления библиографии можно ознакомиться на сайте журнала «Южно-российский онкологический журнал» [www.cancersp.com](http://www.cancersp.com)
- Статьи, оформленные не в соответствии с данными правилами, не принимаются и не рецензируются.
- Статьи направлять через online форму на сайте журнала [www.cancersp.com](http://www.cancersp.com)

Редакция рецензируемого научно-практического журнала «Южно-российский онкологический журнал» принимает к рассмотрению рукописи, которые должны соответствовать тематике журнала и требованиям редакции.

**Опубликованию в журнале подлежат только статьи, ранее не публиковавшиеся в других изданиях.**

**Не допускается направление в редакцию работ, которые отправлены в другие издания.**

Публикация в журнале «Южно-российский онкологический журнал» осуществляется бесплатно.

Рукопись направляется в редакцию в электронном варианте через online форму сайта <https://www.cancersp.com>.

Вместе с рукописью в редакцию в виде сканированных оригиналов в формате \*JPG или \*PDF направляются следующие документы:

• **Направительное письмо от организации**, в которой работает первый автор, завизированное учёным секретарем или руководителем учреждения.

• **Договор о предоставлении права использования статьи**, заполненный первым автором от имени всего авторского коллектива и подписанный всеми авторами статьи.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде. Шрифт — Times New Roman, размер — 12, интервал — 1,0.

Текст статьи, включая резюме, информацию об авторах, список литературы, должны быть оформлены одним файлом, а каждый рисунок — отдельным.

Объем статей. Не более 20 страниц — для рубрики «Оригинальное исследование», 25 — «Обзор литературы», 12 — «Лекция», 10 — «Клиническое наблюдение». Если более — по согласованию с редакцией.

2. Оформление первой страницы (сведения подаются на русском и английском языках).

• **Название статьи.** Должно быть кратким и информативным. В заглавии статьи не допускается использование сокращений и аббревиатур.

- Инициалы и фамилии всех авторов. Обязательно указывается, в каком учреждении работает автор.
- Полное название учреждения и его адрес.

3. Резюме является кратким и последовательным изложением материала статьи по основным разделам. Объем текста резюме — в пределах 2000 знаков.

Резюме к оригинальным статьям должно быть структурированным (содержать разделы Цель, Материалы и методы, Результаты, Заключение).

Ключевые слова. Указать не менее 6 ключевых слов или фраз.

4. Информация об авторах. Указываются фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место работы всех (!) авторов. Отдельно следует выделить (значком \*) автора, ответственного за связь с редакцией и указать контактный e-mail и мобильный телефон.

5. Дополнительная информация

- **Конфликт интересов.** Авторы должны раскрыть финансовые или другие существующие конфликты интересов, связанные с рукописью.
- **Информация о финансировании.** При наличии источника финансирования исследования необходимо его указать.
- **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи, но не являющимся ее авторами.

6. Вклад авторов

Авторы — это люди, которых научная группа определила как основных участников изложенной работы и которые согласились взять на себя ответственность за свои работы. Кроме ответственности за свою часть работы, автор должен указать, каким образом каждый из соавторов ответственен за другие части работы.

Журнал «Южно-российский онкологический журнал» принимает следующие критерии авторства:

Участие авторов:

- Концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала.
- Научное редактирование.
- Техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.
- Сбор, анализ и интерпретация данных, ассистенция на операциях, подготовка статьи и т. д.

В список авторов не включаются люди, не являющиеся авторами статьи. Имена людей, которые не являются авторами, но оказали иную поддержку, указывают в разделе «Благодарности».

Важно! Информацию о вкладе авторов необходимо указывать перед разделом «Список литературы».

7. Оформление списка литературы. Ссылки в тексте статьи располагаются в квадратных скобках в порядке цитирования (не по алфавиту!).

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях — не более 30, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15.

- При ссылке на статьи из журналов указывают фамилии и инициалы авторов, название статьи, название журнала (название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine), год, том, номер выпуска, страницы.
- При ссылке на книжное издание — фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место издания, название издательства, год издания.
- При ссылке на авторефераты диссертаций — фамилии и инициалы авторов, полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

- При ссылке на электронные источники — название сайта, электронный адрес цитируемого источника, дата обращения.

Второй список литературы (References) является полным аналогом списка литературы, в котором источники на русском языке должны быть представлены в романском алфавите (латинице) в таком качестве, чтобы эти ссылки могли быть учтены при изучении цитирования публикаций авторов и журналов.

Если у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить вместо транслитерации!

Транслитерацию следует проводить в стандарте BSI (можно воспользоваться сайтом — <http://ru.translit.net/?account=bsi>).

8. Иллюстративный материал. Все таблицы и рисунки должны быть пронумерованы и иметь название. Ссылки на иллюстративный материал приводятся в тексте статьи в круглых скобках. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений на русском языке.

9. Сокращения. Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Все статьи принимаются к публикации бесплатно.

Редакция оставляет за собой право редактирования, сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.







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](http://www.cancersp.com)

