



PMJ.  
МЕДИЦИНСКОЕ  
ОБОЗРЕНИЕ  
Russian Medical Inquiry

---

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

---

ТЕМА НОМЕРА  
**Онкология**

MAIN TOPIC  
**ONCOLOGY**



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
**Каприн А.Д., академик РАН**  
**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Алексеева Людмила Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

**Алексеев Борис Яковлевич**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Балязин Виктор Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Баранова Анча**, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

**Беляев Алексей Михайлович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Вербовой Андрей Феликсович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

**Винник Юрий Семенович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

**Гиляревский Сергей Руджерович**, д.м.н., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Губергриц Наталья Борисовна**, профессор, Многопрофильная Клиника Into-Sana, Одесса, Украина

**Давтян Тигран Камоевич**, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

**Доброхотова Юлия Эдуардовна**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Емельянов Александр Викторович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Заплатников Константин**, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

**Калюжин Олег Витальевич**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Бабенко Алина Юрьевна**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Баткаев Эдуард Алексеевич**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

**Визель Александр Андреевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

**Верткин Аркадий Львович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Восканян Сергей Эдуардович**, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

**Гаврилова Светлана Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

**Гамидов Сафар Израилович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Горелов Александр Васильевич**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Драпкина Оксана Михайловна**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

**Каратеев Андрей Евгеньевич**, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

**Кит Олег Иванович**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Козлов Иван Генрихович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

**Кульчавеня Екатерина Валерьевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

**Лукушкина Елена Федоровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

**Ненашева Наталья Михайловна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Овчинников Андрей Юрьевич**, д.м.н., профессор ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Пивоварова-Рамич Ольга**, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

**Рудович Наталья**, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

**Синякова Любовь Александровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Снарская Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Терещенко Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Фазылов Вильдан Хайруллаевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

**Федоскова Татьяна Германовна**, д.м.н., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Шемеровский Константин Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

**Кунельская Наталья Леонидовна**, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

**Маев Игорь Вениаминович**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Малли Юдит**, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

**Недогода Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

**Окулов Алексей Борисович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Руднов Владимир Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

**Спирин Николай Николаевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

**Ткачева Ольга Николаевна**, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Хак Сайед Атигул**, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

**Цветко Иван**, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

**Элой Андерсон**, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

**Юренева Светлана Владимировна**, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

**РМЖ.****Медицинское обозрение**

Т.4, № 3, 2020

**Учредитель**

ООО «Русский Медицинский Журнал»

**Издатель и редакция**

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: http://www.rmj.ru

**главный редактор**

А.Д. Каприн

**шеф-редактор**

Ю.Е. Ефремова

**медицинские редакторы**

Ж.Г. Оганезова

И.А. Королева

**редактор-корректор**

Т.В. Дека

**директор по развитию**

А.М. Шутая

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

М.М. Андрианова

**дизайн**

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

**отдел распространения**

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

**техническая поддержка****и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

**Отпечатано: ООО «Вива-Стар»**

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 7 000 экз. Заказ № 281559

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору  
в сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций (Роскомнадзором)Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).

Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,  
в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации,  
причиняющей вред их здоровью и развитию»За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несетОпубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторовПолная или частичная перепечатка материалов без  
письменного разрешения редакции не допускается

Свободная цена

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных  
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,378

**Дата выхода в свет**

31.08.2020

# Содержание

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Факторы семейства VEGF, IGF и TGF-β1  
в ткани сальника при раке яичников***Е.М. Франциянц, Т.И. Моисеенко, Д.Ю. Якубова,  
Н.Д. Черярина, А.П. Меньшенина, Е.В. Вереникина,  
М.Л. Адамян*

132

**Клиническая характеристика больных  
меланомой кожи различных возрастных групп***Л.Я. Розенко, Е.М. Франциянц, М.А. Гусарева,  
М.С. Зинькович, Н.Г. Кошелева, Е.О. Васильева,  
Ю.Н. Крохмаль, А.К. Донская, А.А. Солнцева,  
Н.Б. Фаткина*

137

**Результаты профилактики гнойно-септических  
осложнений при оперативном лечении  
больных пожилого возраста  
с субкомпенсированной кишечной  
непроходимостью опухолевой этиологии***К.И. Максимова, А.А. Засорин*

143

## ОБЗОРЫ

**Современные представления  
о вирусе Эпштейна — Барр  
и его роли в развитии злокачественных процессов***Д.А. Хланта, Н.А. Хланта, Т.Г. Федоскова,  
Т.И. Гришина, Г.А. Филатова, Ю.Е. Лутковская,  
В.Н. Ларина*

148

## КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**Потенциальные преимущества  
протонной терапии у пациентов  
с саркомой сердца***Н.А. Воробьев, Н.И. Мартынова, Д.В. Бондарчук,  
Д.А. Антипин, А.В. Кубасов, А.В. Михайлов,  
А.И. Любинский, Г.И. Андреев*

155

**Первый опыт использования индуктора  
эндогенных интерферонов на этапах  
лучевой терапии рака орофарингеальной зоны***Е.М. Франциянц, Л.Я. Розенко, В.И. Гусев,  
И.В. Евсегнеева, Г.П. Беккер, М.А. Гусарева,  
Т.А. Зыкова, А.К. Донская, Ю.Н. Крохмаль,  
Н.Г. Кошелева, А.А. Солнцева*

161

## EDITOR-IN-CHIEF

**Andrei D. Kaprin**, Academician of the Russian Academy of Sciences,  
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

## EDITORIAL BOARD

**Lyudmila I. Alekseeva**, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

**Boris Ya. Alekseev**, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

**Viktor A. Balyazin**, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Ancha Baranova**, Professor, George Mason University, Fairfax, USA

**Aleksei M. Belyaev**, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

**Andrei F. Verbovoi**, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

**Yurii S. Vinnik**, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Sergei R. Gilyarevskii**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Natal'ya B. Gubergrits**, Professor, Multidisciplinary clinic In-to-Sana, Odessa, Ukraine

**Tigran K. Davtyan**, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

**Yulia E. Dobrokhotova**, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr V. Emel'yanov**, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

**Konstantin Zaplatnikov**, PhD, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

**Oleg V. Kalyuzhin**, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

**Ivan G. Kozlov**, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

**Ekaterina V. Kul'chavenya**, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Elena F. Lukushkina**, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Natal'ya M. Nenashaeva**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Andrei Y. Ovchinnikov**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Olga Ramich (Pivovarova)**, PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

**Natalia Rudovich**, Professor, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

**Lyubov' A. Sinyakova**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Elena S. Snarskaya**, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

**Sergei N. Tereshchenko**, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

**Vil'dan Kh. Fazylov**, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Tat'yana G. Fedoskova**, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

**Konstantin A. Shemerovskii**, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

## SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

**Alina Yu. Babenko**, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

**Eduard A. Batkaev**, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr A. Vizel'**, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Arkadii L. Verfkin**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Sergei E. Voskanyan**, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

**Svetlana I. Gavrilova**, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

**Safar I. Gamidov**, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr V. Gorelov**, Corresponding Member of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

**Oksana M. Drapkina**, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

**Andrei E. Karateev**, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

**Oleg I. Kit**, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Natal'ya L. Kunel'skaya**, Professor, L.I. Sverzhvsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

**Igor' V. Maev**, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Judit Mally**, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

**Sergei V. Nedogoda**, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

**Aleksei B. Okulov**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Vladimir A. Rudnov**, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Nikolai N. Spirin**, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**Ol'ga N. Tkacheva**, Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

**Syed Atiqul Haq**, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

**Ivan Cvjetko**, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

**Jean Anderson Eloy**, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

**Svetlana V. Yureneva**, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

## Russian Medical Inquiry

T.4, № 3, 2020

Founder  
LLC «Russian Medical Journal»

### Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Info»  
8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation  
Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55  
E-mail: postmaster@doctormedia.ru  
URL: <https://www.rusmedreview.com/>

### Editor-in-chief

Andrei D. Kaprin

### Executive Editor

Yuliya E. Efremova

### Scientific Editor

Janna G. Oganezova  
Irina A. Koroleva

### Proof-reader

Tat'yana V. Deka

### Director of Development

Alexandra M. Shutaya

### Commercial director

Olga V. Filatova

### Publicity department

Maya M. Andrianova

### Design

Dmitry B. Baranov,  
Vladimir V. Rochev

### Distribution

Mikhail V. Kozakov,  
Elena A. Shintyapina,  
Elena V. Fedorova

### Technical support and Internet version

Konstantin V. Bogomazov

### Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Electrozavodskaya str.,  
Moscow, 107023, Russian Federation.  
The circulation of 7,000 copies. Order № 281559

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate  
PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service  
for Supervision of Communications,  
Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)  
on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.  
As a result, the requirements of the Federal law  
No. 436-FZ «On Protection of Children from Information  
Harmful to Their Health and Development»  
do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible  
for the content of advertising materials.  
Published articles are not returned and are  
the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does  
not always coincide with the views of the authors.  
Full or partial reprinting of materials without the written  
permission of the editorial office is not allowed.

Open price

### Date of issue:

August 31, 2020

# Contents

## ORIGINAL ARTICLES

### VEGF family members, IGF, and TGF- $\beta$ 1 in the omentum in ovarian cancer

*E.M. Frantsiyants, T.I. Moiseenko, D.Yu. Yakubova,  
N.D. Cheryarina, A.P. Men'shenina, E.V. Verenikina,  
M.L. Adamyan* .....

132

### Clinical characteristics of cutaneous melanoma in patients of different age

*L.Ya. Rozenko, E.M. Frantsiyants, M.A. Gusareva,  
M.S. Zin'kovich, N.G. Kosheleva, E.O. Vasil'eva,  
Yu.N. Krokhmal', A.K. Donskaya, A.A. Solntseva,  
N.B. Fat'kina* .....

137

### Prevention of pyogenic septic complications after the surgery for malignant bowel obstruction in elderly patients

*K.I. Maksimova, A.A. Zasorin* .....

143

## REVIEWS

### Epstein-Barr virus and its role in malignancies: state-of-the-art

*D.A. Khlanta, N.A. Khlanta, T.G. Fedoskova,  
T.I. Grishina, G.A. Filatova, Yu.E. Lutkovskaya,  
V.N. Larina* .....

148

## CLINICAL PRACTICE

### Potential benefits of proton beam therapy in patients with cardiac sarcoma

*N.A. Vorobyov, N.I. Martynova, D.V. Bondarchuk,  
D.A. Antipin, A.V. Kubasov, A.V. Mikhaylov,  
A.I. Lyubinskiy, G.I. Andreev* .....

155

### The first experience with the inductor of endogenous interferons for the radiotherapy of oropharyngeal cancer

*E.M. Frantsiyants, L.Ya. Rozenko, V.I. Gusev,  
I.V. Evsegneeva, G.P. Bekker, M.A. Gusareva,  
T.A. Zykova, A.K. Donskaya, Yu.N. Krokhmal',  
N.G. Kosheleva, A.A. Solntseva* .....

161

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-132-136

## Факторы семейства VEGF, IGF и TGF- $\beta$ 1 в ткани сальника при раке яичников

Е.М. Франциянц, Т.И. Моисеенко, Д.Ю. Якубова, Н.Д. Черярина, А.П. Меньшенина, Е.В. Вереникина, М.Л. Адамьян

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить содержание уровней фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) VEGF-A, рецептора VEGFR1, VEGF-C, рецептора VEGFR3, трансформирующего фактора роста  $\beta$  (Transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ), инсулиноподобного фактора роста (Insulin-like growth factor, IGF) IGF-1, IGF-2 и инсулиноподобного фактора роста — связывающего белка 3 (Insulin-like growth factor-binding protein 3, IGFBP3) в ткани метастатически пораженного и не пораженного большого сальника у больных раком яичников (РЯ) с целью выявления премеастатических ниш заболевания.

**Материал и методы:** в исследование вошли образцы тканей большого сальника 51 пациентки с РЯ T<sub>2-3</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0-1</sub>, группу контроля составили 17 больных, сопоставимых по возрасту, с неонкологическими заболеваниями. Уровни VEGF-A, VEGFR1, VEGF-C, VEGFR3, IGF-1, IGF-2, IGFBP3 и TGF- $\beta$ 1 определяли с помощью стандартных тест-систем иммуноферментного анализа.

**Результаты исследования:** экспрессия VEGF-A была выше не только в метастатически пораженном большом сальнике, но и в сальнике без морфологических признаков метастазирования, иницируя в нем процесс ангиогенеза. Высокая экспрессия VEGF-C и VEGFR3 иницирует процесс лимфангиогенеза в уже пораженном сальнике. Более выраженная экспрессия VEGF-A, VEGF-C и их рецепторов в метастазах подтверждает концепцию использования антиангиогенного лечения при диссеминированной карциноме и для лечения пациентов с резидуальными опухолями. Уровни IGF-2 и IGFBP3 не имели достоверного отличия между пораженными и непораженными участками большого сальника в организме больных РЯ, однако значимо превышали этот показатель в группе контроля. Нами получено более высокое содержание TGF- $\beta$ 1 в ткани большого сальника, еще не пораженного опухолевым процессом, по сравнению с метастатически измененными тканями сальника.

**Заключение:** взаимодействие между VEGF-A, IGF-1 и TGF- $\beta$  может служить регулятором метаболического состояния органов для вторичных опухолей, маркируя премеастатическую нишу и обеспечивая мезенхимально-эпителиальный переход циркулирующих опухолевых клеток.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак яичников, премеастатическая ниша, метастатически пораженный большой сальник, большой сальник без метастазов, фактор роста эндотелия сосудов, VEGF-A, VEGF-C, IGF-1, TGF- $\beta$ .

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Якубова Д.Ю. и др. Факторы семейства VEGF, IGF и TGF- $\beta$ 1 в ткани сальника при раке яичников. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(3):132–136. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-132-136.

## VEGF family members, IGF, and TGF- $\beta$ 1 in the omentum in ovarian cancer

E.M. Frantsiyants, T.I. Moiseenko, D.Yu. Yakubova, N.D. Cheryarina, A.P. Men'shenina, E.V. Verenikina, M.L. Adamyan

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

### ABSTRACT

**Aim:** to evaluate the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) A and C, VEGF receptor (VEGFR) 1 and 3, transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), insulin-like growth factor (IGF) 1 and 2, and insulin-like growth factor-binding protein 3 (IGFBP3) in women with and without omental metastasis of ovarian cancer to identify pre-metastatic niches.

**Patients and Methods:** omental samples obtained from 51 women with ovarian cancer (stage T<sub>2-3</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0-1</sub>) were examined. Controls were 17 age-matched women with non-oncological diseases. The levels of VEGF-A, VEGF-C, VEGFR1, VEGFR3, IGF-1, IGF-2, IGFBP3, and TGF- $\beta$ 1 were measured by standard ELISA protocols.

**Results:** VEGF-A expression was higher both in omental metastasis and omentum without morphological signs of metastasis thus initiating angiogenesis. High expression of VEGF-C and VEGFR3 initiates lymphangiogenesis in omental metastasis. Greater expression of VEGF-A, VEGF-C, and their receptors in metastases favors antiangiogenic treatment approach in disseminated carcinoma and residual cancer. The levels of IGF-2 and IGFBP3 were similar in omental metastasis and intact omentum in ovarian cancer but were significantly higher as compared with the control group. TGF- $\beta$ 1 level was higher in intact omentum as compared with omental metastasis.

**Conclusion:** the interaction between VEGF-A, IGF-1, and TGF- $\beta$  may be a regulator of organ metabolic conditions by labelling pre-metastatic niches and providing mesenchymal-epithelial transition of circulating tumor cells.

**KEYWORDS:** ovarian cancer, pre-metastatic niche, omental metastasis, greater omentum without metastases, vascular endothelial growth factor, VEGF-A, VEGF-C, IGF-1, TGF- $\beta$ .

**FOR CITATION:** Frantsiyants E.M., Moiseenko T.I., Yakubova D.Yu. et al. VEGF family members, IGF, and TGF- $\beta$ 1 in the omentum in ovarian cancer. Russian Medical Inquiry. 2020;4(3):132–136. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-132-136.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) — фатальное гинекологическое злокачественное новообразование, характеризующееся диссеминированным перитонеальным метастазированием [1]. РЯ обладает специфическим метастатическим тропизмом к большому сальнику с высоким содержанием жиров. Имеются данные, свидетельствующие о том, что большой сальник играет ключевую роль в создании микроокружения метастатической опухоли в брюшной полости [2].

Распространение серозного РЯ представляет собой уникальный молекулярный механизм. Понимание молекулярных и клеточных детерминант образования метастатических клеток рака, высвобождения и взаимодействия их с микросредой поможет сформировать фундаментальную основу патогенеза РЯ, которая необходима для создания новых методов лечения, направленных на предотвращение перитонеальной диссеминации [3].

Исследования с использованием эксплантатов сальниковой ткани больных РЯ, адаптированных к условиям трехмерной культуры *ex vivo*, подтвердили наличие тесной взаимосвязи между популяциями клеток большого сальника и опухолями. А.К. Mitra et al. (2012) [4] предоставили доказательство того, что секреторные и провоспалительные свойства опухолей яичников изменяют сальниковые фибробласты в фибробласты, ассоциированные с раком, которые секретируют ростовые и хемотаксические молекулы для поддержки прогрессирования опухоли.

Сигнальные пути семейства VEGF (Vascular endothelial growth factor, фактора роста эндотелия сосудов) играют основную роль в ангиогенезе и лимфангиогенезе опухоли [5, 6]. VEGF-A, -B, -C и -D и PlGF (Placental growth factor, плацентарный фактор роста) передают сигналы через три рецептора тирозинкиназы: VEGFR1, 2 и 3. VEGF-A связывается с VEGFR1 и VEGFR2 и является основным стимулятором роста и распространения опухоли. Передача сигналов VEGF-A/VEGFR2 считается наиболее важным путем ангиогенеза опухоли, индуцируя эндотелиальную проницаемость и стимулируя накопление асцитической жидкости у больных РЯ [7, 8]. VEGF-C и -D действуют в основном через VEGFR3, стимулируя лимфангиогенез и способствуя образованию ангиогенных ростков [9].

Сигнальный путь IGF (Insulin-like growth factor, инсулиноподобный фактор роста) модулирует энергетический обмен и рост клеток в нормальных условиях. В последние годы было показано, что IGF и его активация передачи сигналов вовлечены в пролиферацию раковых клеток, антиапоптоз и метастазирование при различных видах рака, а сигнальный путь IGF-1 индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход посредством активации сигнального преобразователя и активатора транскрипции 5 (Signal transducer and activator of transcription 5 — Stat5) [10].

TGF- $\beta$  (Transforming growth factor  $\beta$ , трансформирующий фактор роста  $\beta$ ) может вызывать эпителиально-мезенхимальный переход и миграцию опухолевых клеток, увеличивать их агрессивность и выживаемость, изменять характеристики клеток, реконструировать внеклеточную матрицу и повышать метаболизм клеток, благоприятный для инвазии РЯ и метастазирования [11].

**Целью** настоящего исследования явилось изучение содержания VEGF-A, VEGFR1, VEGF-C, VEGFR3, TGF- $\beta$ , IGF-1, IGF-2 и IGFBP3 в ткани метастатически пораженного и не пораженного большого сальника у больных РЯ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли образцы тканей большого сальника 51 больной РЯ T<sub>2-3</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0-1</sub> (группа 2), из них метастазы в сальник имели 37 пациенток, без метастазов — 14 пациенток. Средний возраст больных составил 60 $\pm$ 1,9 года. Диагноз у всех больных был верифицирован на догоспитальном этапе, обследование проведено согласно рекомендуемым стандартам. Группу контроля составили 17 больных аналогичного возраста с неонкологическими заболеваниями.

Операция всем больным была выполнена в стандартном рекомендуемом объеме: пангистерэктомия, оментэктомия, оптимальное/субоптимальное удаление видимых метастатических очагов в пределах брюшной полости. Все удаленные органы и ткани подвергались морфологическому исследованию. Гистологически все удаленные опухоли являлись серозной цистаденокарциномой G<sub>2</sub>-G<sub>3</sub>. Для иммуноферментного анализа (ИФА) проводился интраоперационный забор образцов пораженных и непораженных фрагментов большого сальника.

Ткани гомогенизировали, получали 10% цитозольную фракцию, приготовленную на 0,1 молярном калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% бычий сывороточный альбумин. После центрифугирования образцы хранили при -80° C для анализов с помощью ИФА. Замороженные образцы медленно оттаивали при 4° C. За полчаса до экспериментов образцы оставались при комнатной температуре. Уровни VEGF-A, VEGFR1, VEGF-C, VEGFR3, IGF-1, IGF-2, IGFBP3 и TGF- $\beta$ 1 определяли с помощью стандартных тест-систем ИФА (Bender-medsystem, Австрия).

Все процедуры были одобрены комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

*Статистическая обработка* материала проводилась с помощью программы Statistica 10,0 с определением средних значений и указанием стандартных отклонений. Значимость различий средних показателей оценивалась с помощью критерия суммы рангов Вилкоксона. Существенными считали различия при p<0,05. При этом соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования представлены в таблице 1. Установлено, что в ткани сальника больных РЯ без метастатического процесса уровень VEGF-A был выше показателя в ткани контрольной группы в 2,6 раза, а VEGFR1 не имел достоверных отличий от показателей контрольной группы. В ткани сальника, пораженного метастазами, содержание VEGF-A и VEGFR1 было повышенным в 6,3 раза и 3,1 раза относительно таковых в группе контроля и в 2,5 раза и 2,8 раза — относительно ткани сальника без метастазов.

Содержание VEGF-C в ткани сальника больных РЯ без метастатического процесса было снижено относительно показателей в контрольной группе в 5,5 раза, а VEGFR3, напротив, повышено в 2,2 раза. В ткани сальника, пораженного метастазами, содержание VEGF-C и VEGFR3 было выше в 7,8 раза и 3,6 раза относительно величин в контрольной группе и в 43,3 раза и 1,6 раза (p<0,05) выше, чем в ткани сальника, не пораженного злокачественным процессом.

**Таблица 1.** Содержание факторов роста в ткани большого сальника у пациенток группы контроля и пациенток с раком яичников, не имеющих и имеющих метастазы в большой сальник**Table 1.** The levels of growth factors in greater omentum in the controls and women with and without omental metastasis of ovarian cancer

Показатели Parameters	Сальник пациенток группы контроля Controls (n=17)	Сальник пациенток с раком яичника без метастазов Ovarian cancer without omental metastasis (n=14)	Сальник пациенток с раком яичника и метастазами Ovarian cancer with omental metastasis (n=37)
VEGF-A, пг/г ткани / VEGF-A, pg/g	202,7±18,3	521,3±55,7 <sup>1</sup>	1286,2±134,1 <sup>1,2</sup>
VEGFR1, нг/г ткани / VEGFR1, ng/g	4,8±0,6	5,6±0,5	15,1±1,7 <sup>1,2</sup>
VEGF-C, нг/г ткани / VEGF-C, ng/g	6,1±0,8	1,1±0,2 <sup>1</sup>	47,6±4,9 <sup>1,2</sup>
VEGFR3, нг/г ткани / VEGFR3, ng/g	0,5±0,06	1,1±0,18 <sup>1</sup>	1,8±0,22 <sup>1,2</sup>
IGF-1, нг/г ткани / IGF-1, ng/g	49,5±5,2	99,6±8,4 <sup>1</sup>	244,1±26,9 <sup>1,2</sup>
IGF-2, нг/г ткани / IGF-2, ng/g	16,5±1,9	20,9±2,5	46,7±5,0 <sup>1,2</sup>
IGFBP3, нг/г ткани / IGFBP3, ng/g	115,7±10,7	109,4±11,3	391,5±42,8 <sup>1,2</sup>
TGF-β1, пг/г ткани / TGF-β1, pg/g	665,5±54,3	1945,2±210,6 <sup>1</sup>	1508,1±147,2 <sup>1,2</sup>

Примечание. <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой, <sup>2</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению с группой имеющих рак яичников без метастазов.Note. <sup>1</sup> –  $p < 0.05$  as compared with the control group, <sup>2</sup> –  $p < 0.05$  as compared with women with ovarian cancer without omental metastasis.

Уровень IGF-2 и IGFBP3 в ткани сальника, не пораженного метастазами, не имел достоверных отличий от показателей в контрольной группе. Вместе с тем содержание IGF-1 в указанных образцах превосходило значения контрольной группы в 2 раза. В ткани сальника, пораженного метастазами, уровень IGF-1, IGF-2 и IGFBP3 был выше значений контрольной группы в 4,9 раза, 2,8 раза и 3,4 раза соответственно и выше показателей в ткани сальника, не пораженного метастазами, в 2,5 раза, 2,2 раза и 3,6 раза соответственно.

Содержание TGF-β1 было повышено в ткани сальника, не пораженного метастатическим процессом, в 2,9 раза, а в ткани метастатического сальника – в 2,3 раза.

Таким образом, найдены изменения уровня некоторых факторов роста, связанные с метастатическим поражением сальника при РЯ.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

70% вновь диагностированных больных РЯ и почти все рецидивирующие случаи имеют скопление многоклеточных опухолевых клеток в брюшной полости, взвешенных в перитонеальной жидкости [12]. Некоторые из отдельных опухолевых клеточных кластеров, взвешенных в асцитической жидкости, поддерживают жизнеспособность и колонизируют висцеральную и париетальную брюшины малого таза и брюшной полости посредством движения перитонеального выпота [13]. Исследование неклеточных фракций асцитической жидкости, выделенных у пациенток с РЯ, выявило наличие митогенных факторов, компонентов внеклеточного матрикса и различных провоспалительных молекул [14].

Чтобы обеспечить адекватное кровоснабжение, гемопоэтические клетки-предшественники инициируют процесс ангиогенеза в премеастатической нише [15]. Локальные эндотелиальные клетки-предшественники способствуют ангиогенезу посредством передачи сигналов VEGF [16]. Этот предшествующий ангиогенез делает премеастатическую нишу способной удовлетворить потребность опухоли в питательных веществах для последующего быстрого метастатического роста.

Наши результаты показывают, что VEGF-A, по-видимому, является перспективным ангиогенным марке-

ром при метастатическом РЯ. Экспрессия VEGF-A была выше не только в метастатически пораженном большом сальнике, но и в сальнике без морфологических признаков метастазирования, инициируя в нем процесс ангиогенеза. Что касается лимфангиогенных факторов, высокая экспрессия VEGF-C и VEGFR3 инициирует процесс лимфангиогенеза в уже пораженном сальнике. Однако в премеастатической нише, какой можно считать большой сальник, еще не пораженный метастазами, но находящийся в организме больной РЯ, лимфангиогенез, вероятно, подавлен для снижения дренирующей функции. Наши нынешние результаты показали более сильную экспрессию VEGF-A, VEGF-C и их рецепторов в метастазах, подтверждая концепцию использования ангиогенного лечения при диссеминированной карциноме и для лечения пациентов с резидуальными опухолями. Для повышения эффективности противоопухолевого лечения было бы полезно блокировать как ангиогенный, так и лимфангиогенный путь при РЯ.

Семейство IGF представляет собой сложный молекулярный сигнальный путь, который играет важную роль в онкогенезе, прогрессировании опухоли и метастазировании [17]. Одним из ключевых факторов в этом семействе является IGF-1, который является эндокринным и аутокринным/паракринным пептидом, экспрессирующимся в большинстве типов клеток. При развитии опухолевого процесса IGF-1 и IGFBP-3 участвуют в клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе. Некоторые эпидемиологические исследования предполагают связь циркулирующих уровней IGF-1 / IGFBP-3 с риском развития РЯ [18].

Наши результаты показывают, что IGF-1 может служить регулятором метаболизма по аутокринно-паракринному пути в ткани еще не пораженного метастазами сальника, т. к. все члены этого семейства участвуют в метастазировании. Сообщалось, что секреция IGFBP-3 стимулируется VEGF, а секреция IGF, IGFBP-3 и VEGF вызывается индуцируемым гипоксией фактором (Hypoxia-inducible factor 1-α, HIF-1α) [19].

TGF-β является плейотропным цитокином, который контролирует пролиферацию, дифференцировку, эмбриональное развитие, ангиогенез, заживление ран и другие функции во многих типах клеток. При распространенных



формах рака TGF- $\beta$  индуцирует множество метаболических путей, которые приводят к росту, инвазии и метастазированию раковых клеток [20].

Мы показали, что TGF- $\beta$  экспрессируется не только в ткани метастатически пораженного сальника, что согласуется с вышеприведенными данными, но и в ткани сальника, еще не пораженного злокачественным процессом, но находящегося в организме больных РЯ. Этот факт можно рассматривать двояко. С одной стороны, известно, что TGF- $\beta$  действует как супрессор опухолей в нормальных эпителиальных клетках и на ранних стадиях опухолевого процесса [20], с другой — TGF- $\beta$  индуцирует прогрессирование рака через эпителиально-мезенхимальный переход, который является важным этапом инвазии и метастазирования рака [11]. И нам ближе вторая точка зрения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о том, что взаимодействие между VEGF-A, IGF-1 и TGF- $\beta$  может служить регулятором метаболического состояния органов для вторичных опухолей, маркируя премегастатическую нишу и обеспечивая мезенхимально-эпителиальный переход циркулирующих опухолевых клеток. Несомненно, понимание тонких механизмов взаимодействия данных факторов в предопухолевых нишах приблизит фармакологов и онкологов к повышению эффективности лечения больных РЯ — заболевания с чрезвычайно высокой тропностью к имплантационному метастазированию.

## Литература/References

- Miranda F., Mannion D., Liu S. et al. Salt-Inducible Kinase 2 Couples Ovarian Cancer Cell Metabolism with Survival at the Adipocyte-Rich Metastatic Niche. *Cancer Cell*. 2016;30:273–289. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.06.020.
- Motohara T., Masuda K., Morotti M. et al. An evolving story of the metastatic voyage of ovarian cancer cells: cellular and molecular orchestration of the adipose-rich metastatic microenvironment. *Oncogene*. 2019;38(16):2885–2898. DOI: 10.1038/s41388-018-0637-x.
- Farsinejad S., Cattabiani T., Muranen T., Iwanicki M. Ovarian Cancer Dissemination-A Cell Biologist's Perspective. *Cancers (Basel)*. 2019;11(12):1957. DOI: 10.3390/cancers11121957.
- Mitra A.K., Zillhardt M., Hua Y. et al. MicroRNAs reprogram normal fibroblasts into cancer-associated fibroblasts in ovarian cancer. *Cancer Discov*. 2012;2:1100–1108. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0206.
- Моисеенко Т.И., Кит О.И., Франциянц Е.М. и др. Показатели системы ростовых факторов при различных вариантах роста рака шейки матки и их биологический смысл. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2017;3(195-2):83–89. [Moiseenko T.I., Kit O.I., Frantsiyants E.M. et al. Parameters of the system of growth factors in different growth patterns of cervical cancer and their biological meaning. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Yestestvennyye nauki*. 2017;3:83–89 (in Russ.).]
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И. и др. Факторы роста семейства VEGF и FGF в сыворотке крови в динамике развития рака яичников. Современные проблемы науки и образования. 2017;1. (Электронный ресурс). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25898>. Дата обращения 06.05.2020.
- Kit O.I., Frantsiyants E.M., Moiseenko T.I. et al. Growth factors of VEGF and FGF 21 family in blood serum in the ovarian cancer dynamics. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;1. (Electronic recourse). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25898> Access date 06.05.2020 (in Russ.).]
- Sopo M., Anttila M., Hämäläinen K. et al. Expression profiles of VEGF-A, VEGF-D and VEGFR1 are higher in distant metastases than in matched primary high grade epithelial ovarian cancer. *BMC cancer*. 2019;19(1):584. DOI: 10.1186/s12885-019-5757-3.
- Lohela M., Bry M., Tammela T., Alitalo K. VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis. *Curr Opin Cell Biol*. 2009;21(2):154–165. DOI: 10.1016/j.ceb.2008.12.012.
- Sallinen H., Heikura T., Koponen J. et al. Serum angiopoietin-2 and soluble VEGFR-2 levels predict malignancy of ovarian neoplasm and poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2014;14(1):696. DOI: 10.1186/1471-2407-14-696.
- Zhao C., Wang Q., Wang B. et al. IGF-1 induces the epithelial-mesenchymal transition via Stat5 in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(67):111922–111930. DOI: 10.18632/oncotarget.22952.
- Al Ameri W., Ahmed I., Al-Dasim F.M. et al. Cell Type-Specific TGF- $\beta$  Mediated EMT in 3D and 2D Models and Its Reversal by TGF- $\beta$  Receptor Kinase Inhibitor in Ovarian Cancer Cell Lines. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(14):3568. DOI: 10.3390/ijms20143568.
- Kim S., Han Y., Kim S.I. et al. Tumor evolution and chemoresistance in ovarian cancer. *NPJ Precis. Oncol*. 2018;2:20. DOI: 10.1038/s41698-018-0063-0.
- Berek J.S., Crum C., Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int. J. Gynaecol. Obs*. 2012;119:S118–S129. DOI: 10.1016/S0020-7292(12)60025-3.
- Ahmed N., Stenvers K.L. Getting to know ovarian cancer ascites: Opportunities for targeted therapy-based translational research. *Front. Oncol*. 2013;3:256. DOI: 10.3389/fonc.2013.00256.
- Feng W., Dean D.C., Hornicek F.J. et al. Exosomes promote pre-metastatic niche formation in ovarian cancer. *Mol Cancer*. 2019;18(1):124. DOI: 10.1186/s12943-019-1049-4.
- Liu Y., Cao X. Characteristics and significance of the pre-metastatic niche. *Cancer Cell*. 2016;30:668–681. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.09.011.
- Wang Q., Bian C. E., Peng H. et al. Association of circulating insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 with the risk of ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(3):623–628. DOI: 10.3892/mco.2015.516.
- Peeters P.H., Lukanova A., Allen N. et al. Serum IGF-I, its major binding protein (IGFBP-3) and epithelial ovarian cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Endocr Relat Cancer. 2007;14:81–90. DOI: 10.1677/erc.1.01264.
- Ishikura N., Yorozu K., Kurasawa M. et al. Sustained effect of continuous treatment with bevacizumab following bevacizumab in combination with chemotherapy in a human ovarian clear cell carcinoma xenograft model. *Oncol Rep*. 2019;42(3):1057–1065. DOI: 10.3892/or.2019.7211.
- Derynck R., Muthusamy B.P., Saetern K.Y. Signaling pathway cooperation in TGF- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition. *Curr. Opin. Cell Biol*. 2014;31:56–66. DOI: 10.1016/j.ceb.2014.09.001.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Франциянц Елена Михайловна** — д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0003-3618-6890.

**Моисеенко Татьяна Ивановна** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0003-4037-7649.

**Якубова Дарья Юрьевна** — аспирант отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0001-8204-0855.

**Черярина Наталья Дмитриевна** — научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0002-3711-8155.

**Меньшенина Анна Петровна** — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0002-7968-5078.

**Вереникина Екатерина Владимировна** — к.м.н., заведующая отделением онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0002-1084-5176.

**Адамян Мери Людвиговна** — к.м.н., научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0003-4188-3746.

**Контактная информация:** Меньшенина Анна Петровна, e-mail: [anna.menshenina.00@mail.ru](mailto:anna.menshenina.00@mail.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 15.05.2020, поступила после рецензирования 29.05.2020, принята в печать 11.06.2020.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Elena M. Frantsiyants** — Dr. of Sci. (Biol.), Deputy Director General for Science, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14<sup>th</sup> Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3618-6890.

**Tat'yana I. Moiseenko** — Dr. of Sci. (Med.) Professor, Senior Researcher of the Division of Reproductive System Tumors, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14<sup>th</sup> Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4037-7649.

**Dar'ya Yu. Yakubova** — postgraduate student of the Department of Oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14<sup>th</sup> Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8204-0855.

**Natal'ya D. Cheryarina** — Researcher of the Laboratory of the Study of Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14<sup>th</sup> Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3711-8155.

**Anna P. Men'shenina** — Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Division of Reproductive System Tumors, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14<sup>th</sup> Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7968-5078.

**Ekaterina V. Verenikina** — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14<sup>th</sup> Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1084-5176.

**Meri L. Adamyan** — Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Division of Reproductive System Tumors, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14<sup>th</sup> Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4188-3746.

**Contact information:** Anna P. Men'shenina, e-mail: [anna.menshenina.00@mail.ru](mailto:anna.menshenina.00@mail.ru). **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 15.05.2020, revised 29.05.2020, accepted 11.06.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-137-142

## Клиническая характеристика больных меланомой кожи различных возрастных групп

Л.Я. Розенко, Е.М. Франциянц, М.А. Гусарева, М.С. Зинькович, Н.Г. Кошелева, Е.О. Васильева, Ю.Н. Крохмаль, А.К. Донская, А.А. Солнцева, Н.Б. Фаткина

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выявление особенностей клинической характеристики больных с меланомой кожи (МК), отличающихся по полу и возрасту.

**Материал и методы:** проведен ретроспективный анализ историй болезни 53 больных с первичной МК. Группы разделены по возрасту на подгруппы. В 1-ю вошли 26 человек моложе 55 лет, средний возраст — 41,9±8,9 года (диапазон 26–54 года), из них 15 женщин и 11 мужчин; во 2-ю — 27 больных 55 лет и старше, средний возраст — 66,2±7,1 года (диапазон 55–82 года), из них 15 женщин и 12 мужчин. Анализировались подтвержденные данные анамнеза, клинического осмотра и физикального обследования, стандартной инструментальной диагностики и имеющаяся интеркуррентная патология.

**Результаты исследования:** соотношение мужчин и женщин составило 1:1,3. У женщин <55 лет по сравнению с лицами ≥55 лет и чаще, чем у мужчин, МК локализовалась на конечностях — в 73,3, 40,0 и 18,2% случаев ( $p<0,05$ ) соответственно. У мужчин, независимо от возраста и чаще, чем у женщин, отмечалось поражение волосистой части головы — у 34,8% против 6,7% ( $p<0,05$ ). Среди мужчин и женщин <55 лет узловая форма МК выявлялась в среднем у 65,4% пациентов, на фоне врожденного невуса — у 73,0%; среди мужчин и женщин ≥55 лет — в 25,9% и 33,3% случаев соответственно ( $p<0,05$ ), для них характерна меланома *de novo*. Независимо от пола у пациентов в возрасте ≥55 лет установлен факт существенно более длительного анамнеза — в среднем 17,9±4,2 против 6,5±3,9 мес. в возрасте <55 лет. Сопутствующая общесоматическая и онкопатология у больных ≥55 лет наблюдалась в среднем в 2,6 раза чаще, чем у больных <55 лет ( $p<0,05$ ).

**Заключение:** проведенный анализ позволит учитывать особенности клинического развития МК и способствовать ее ранней диагностике. Целесообразно углубленное изучение влияния характера интеркуррентной патологии на этиопатогенез МК.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** меланома кожи, возраст больных, пол больных, анамнез, локализация, морфология.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Розенко Л.Я., Франциянц Е.М., Гусарева М.А. и др. Клиническая характеристика больных меланомой кожи различных возрастных групп. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(3):137–142. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-137-142.

## Clinical characteristics of cutaneous melanoma in patients of different age

L.Ya. Rozenko, E.M. Frantsiyants, M.A. Gusareva, M.S. Zin'kovich, N.G. Kosheleva, E.O. Vasil'eva, Yu.N. Krokhmal', A.K. Donskaya, A.A. Solntseva, N.B. Fat'kina

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

### ABSTRACT

**Aim:** to identify specific clinical characteristics of patients with cutaneous melanoma of different gender and age.

**Patients and Methods:** retrospective analysis of medical records of 53 patients with primary cutaneous melanoma was performed. The patients were divided into two age groups. Group 1 included 26 patients under 55 years, mean age was 41.9±8.9 years (26–54 years), 15 women and 11 men. Group 2 included 27 patients older than 55 years, mean age 66.2±7.1 years (55–82 years), 15 women and 12 men. Confirmed anamnestic data, the results of clinical and physical examination and standard instrumental tests, and verified intercurrent diseases were analyzed.

**Results:** male-to-female sex ratio was 1:1.3. Melanoma elsewhere on the extremities was more common in women <55 years than in women ≥55 years and men (73.3, 40.0, and 18.2%, respectively;  $p<0.05$ ). Scalp melanoma was more common in men (regardless of age) than in women (34.8% vs. 6.7%;  $p<0.05$ ). In men and women <55 years, nodular melanoma and melanoma in congenital nevi were found in 65.4% and 73.0%, respectively. In men and women ≥55 years, nodular melanoma and melanoma in congenital nevi were found in 25.9% and 33.3%, respectively ( $p<0.05$ ), i.e., melanoma *de novo* was common in these patients. A history of melanoma was significantly longer in patients ≥55 years than in patients <55 years regardless of gender (17.9±4.2 months and 6.5±3.9 months, respectively). Comorbid conditions and other cancers were 2.6 times more common in patients ≥55 years than in patients <55 years ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** our analysis provides the hallmarks of the clinical course of cutaneous melanoma and contributes to its early diagnosis. In-depth study of the effect of intercurrent diseases in terms of the etiology and pathogenesis of cutaneous melanoma is useful.

**KEYWORDS:** cutaneous melanoma, age of patients, gender of patients, medical history, tumor site, morphology.

**FOR CITATION:** Rozenko L.Ya., Frantsiyants E.M., Gusareva M.A. et al. Clinical characteristics of cutaneous melanoma in patients of different age. Russian Medical Inquiry. 2020;4(3):137–142. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-137-142.

## ВВЕДЕНИЕ

Меланома кожи (МК), как и другие злокачественные опухоли, характеризуется повсеместным ростом заболеваемости. Так, в России на 2008 г. заболеваемость при этой патологии составила 42,6 на 100 тыс. населения с индексом накопления 8,2, а в 2018 г. установлен рост этих показателей до 64,1 и 9,2 соответственно. Общий и среднегодовой темп прироста заболеваемости у женщин составил 16,54% и 1,52%, у мужчин — 20,14% и 1,81%. В Ростовской области ежегодно имеет место превышение российских данных по заболеваемости МК. В частности, в период с 2008 по 2018 г. заболеваемость в нашем регионе выросла с 54,6 до 72,1 на 100 тыс. населения, а индекс накопления увеличился с 8,4 до 10,5 [1–3].

Ранее высказывалось мнение о зависимости частоты возникновения МК от возраста и о росте заболеваемости в молодом возрасте. Hoffmann и Kuhn в 1985 г. привели данные о нарастании в ГДР в течение 1968–1975 гг. заболеваемости МК у лиц в возрасте 30–35 лет среди мужчин с 2,06 до 3,63, а среди женщин — с 1,93 до 3,30 на 100 тыс. населения [4].

В России в начале XXI в. подавляющее число больных регистрировалось в возрасте 40–50 лет [5–7]. При этом уменьшение частоты возникновения МК после 50 лет объяснялось снижением с возрастом активности меланостимулирующего гормона [8].

В 2016 г. подсчитано, что удельный вес больных с МК до 30 лет составил только 3,14%. Большинство заболевших (55–60%) были в возрасте 65 лет и старше. Средний возраст больных мужчин и женщин с выявленной МК — 60,5 и 61,4 года соответственно. В старших возрастных группах фиксировались наиболее высокие «грубые» показатели заболеваемости — от 20,86 до 24,24 на 100 тыс. населения, причем самые высокие — в возрасте 80–84 года (28,97 у мужчин и 22,52 у женщин) [9, 10]. Наблюдаемое с течением времени изменение состава больных МК по возрасту послужило основанием для проведения данного исследования.

**Цель исследования:** выявление особенностей клинической характеристики больных с МК, отличающихся по полу и возрасту.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 53 больных (30 женщин и 23 мужчины) с впервые установленным диагнозом МК, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в период с 2016 по 2017 г. *Критерием включения* больных в исследование являлось наличие полной и подтвержденной информации по выбранным и анализируемым клиническим данным (анамнез, морфология, соматическая патология и др.). Распределение по группам проводилось по полу и возрасту. В 1-ю подгруппу вошли 26 человек моложе 55 лет (<55 лет), средний возраст — 41,9±8,9 года (диапазон от 26 до 54 лет), из них 15 женщин и 11 мужчин; во 2-ю подгруппу включены 27 больных 55 лет и старше (≥55 лет), средний возраст — 66,2±7,1 года (диапазон от 55 до 82 лет), из них 15 женщин и 12 мужчин.

Диагностические мероприятия включали тщательный сбор жалоб, анамнеза и данных физикального обследования с подтверждением интеркуррентной патологии. Инструментальная диагностика проводилась с использо-

ванием эпилюминесцентной микроскопии (дерматоскопия), пункционной биопсии, ультразвукового исследования регионарных лимфоузлов, спиральной рентгеновской компьютерной томографии органов грудной, брюшной полости и малого таза, по показаниям проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием. Стадирование процесса проводилось по системе UICC TNM (7-й пересмотр, 2009) [11].

*Статистическую обработку* полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA). Оценку значимости различий средних значений показателя осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистические гипотезы считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в таблице 1. Соотношение мужчин и женщин в нашем исследовании было 1:1,3. Вместе с тем, по данным 1995 г., это соотношение находилось на уровне 1:2,05 [12], а в 2006 г. составляло 1:1,43 [7]. Эти данные могут явиться косвенным свидетельством увеличения заболеваемости МК среди мужчин.

По нашим данным, независимо от пола в подгруппе <55 лет 16 из 26 (61,5%) больных были жителями города, 10 пациентов (38,5%,  $p < 0,1$ ) проживали в сельской местности, причем среди горожан было 56,3% женщин. В равных долях в этой подгруппе были представлены рабочие (разнорабочие, строители, водители и др.) и служащие (инженеры, врачи, педагоги, менеджеры и др.). Среди 27 больных с МК в возрасте ≥55 лет было отмечено существенное преобладание жителей села — 17 (63,0%), горожан было 10 (37%,  $p < 0,05$ ). Профессиональная деятельность пациентов (до пенсии, если таковая имела) была примерно такой же, как в подгруппе пациентов <55 лет: 51,8% — рабочие профессии, 48,1% — служащие.

При анализе данных о частоте локализации первичного очага МК в зависимости от возраста больных было установлено, что у женщин в обеих возрастных подгруппах МК существенно (в 3,3 раза) чаще, чем у мужчин, возникала на конечностях (верхние, нижние, включая кисти и стопы) — у 17 из 30 (56,6%) женщин и только у 4 из 23 (17,3%,  $p < 0,05$ ) мужчин. Вероятно, что у мужчин нижние конечности лучше, чем у женщин, защищены от действия одного из этиопатогенетических факторов — ультрафиолетового излучения. При этом особенно часто — в 73,3% случаев поражение конечностей имело место у женщин <55 лет против 40,0% ( $p < 0,05$ ) у пациенток старшего возраста. А у мужчин независимо от возраста очаг МК чаще, чем у женщин, возникал на коже волосистой части головы. Среди женщин эта локализация поражения была только у 1 (6,7%) больной, а среди мужчин — у 8 из 23 (34,8%,  $p < 0,05$ ), в 5 раз чаще, с преобладанием в 1,5 раза среди пациентов в возрасте ≥55 лет.

Независимо от возраста женщин частота локализации очага МК на коже туловища составила 40% (12 из 30). Вместе с тем выявлено, что в возрастной группе ≥50 лет у 8 из 15 (53,3%) женщин очаг поражения развивался на коже туловища, т. е. возникал в 2 раза чаще, чем в возрасте <55 лет (26,6%). Очаг МК на туловище обнаруживался практически

**Таблица 1.** Клинические различия при первичной меланоме кожи в зависимости от возраста и пола больных  
**Table 1.** Clinical differences in primary cutaneous melanoma depending on age and gender

Анализируемые клинические признаки первичной меланомы кожи Clinical characteristics of primary cutaneous melanoma		Женщины Women (n=30)		Мужчины Men (n=23)	
		<55 лет <55 years n (%) (n=15)	≥55 лет ≥55 years n (%) (n=15)	<55 лет <55 years n (%) (n=11)	≥55 лет ≥55 years n (%) (n=12)
Локализация Localization	туловище / body	4 (26,6)	8 (53,3)	6 (54,3)	5 (45,5)
	конечности / extremities	11 (73,3)*^	6 (40,0)*	2 (18,2)^	2 (16,7)^
	голова / head	0	1 (6,7)	3 (27,3)^	5 (41,7)^
Форма роста Type	узловая / nodular	10 (66,7)*	4 (26,7)*	7 (63,6%)*	3 (25%)*
	поверхностная / superficial	3 (20,0)*	8 (53,3)*	3 (27,3)	4 (33,3)
	смешанная / mixed	2 (15,3)	3 (20,0)	1 (9,0)*	5 (41,7)*
Наличие пигмента в опухоли Pigmentation	гиперпигментация / hyperpigmentation	10 (66,7)	8 (53,3)	5 (45,5)	4 (33,3)
	мало и без пигмента / amelanotic	5 (33,3)	7 (46,7)	6 (54,5)	8 (66,7)
Анамнез History	врожденная / congenital	11 (73,3)*	6 (40,0)*	8 (72,7)*	3 (25,0)*
	приобретенная / acquired	4 (26,7)*	9 (60,0)*	3 (27,3)*	9 (75,0)*
	срок, мес. / history, months	6,8±3,1	17,7±5,6	6,3±4,8*	18,2±3,6*
Стадии Stages	I	1 (6,7)	0	3 (27,3)	1 (8,3)
	II a, b, c	3 (20,0)	4 (26,7)	6 (54,3)	4 (41,7)
	III a, b, c	9 (60,0)	10 (73,3)	2 (18,2)	4 (41,7)
	IV a, b	0	0	0	3 (25,0)^
	БПО (Тх) / MUP	2 (8,7)^	1 (6,7)^	0	0
Лимфоузлы Lymph nodes	N <sub>0</sub>	10 (66,6)*	3 (20,0)*	5 (45,5)	5 (48,5)
	N <sub>1,2,3</sub>	5 (33,3)*	12 (80,0)*	6 (54,5)	7 (58,3)
Метастазы отдаленные Metastases	M <sub>1a</sub>	0	0	0	2 (16,7)^
	M <sub>1b</sub>	0	0	0	1 (8,3)^
Гистоструктура опухоли Histology	ЭП / EM	9 (60,0)	8 (53,3)	6 (54,6)	5 (41,7)
	НП / NM	0	1 (6,7)	1 (9,0)	2 (16,7)
	ВК / SCM	2 (8,7)	3 (20,1)	1 (9,0)	2 (16,7)
	смешанная / mixed	4 (26,7)	3 (20,0)	3 (27,3)	3 (25,0)
Особенности гистоструктуры опухоли Invasion and ulceration	инвазия по Кларку / Clark level	3,7±0,7	3,1±0,6	3,7±1,4	3,4±0,6
	толщина по Бреслоу / Breslow depth	3,7±0,7	4,84±2,1	4,1±2,4	7,2±2,7
	изъязвление / ulceration	3 (20,0)^	7 (46,7)	7 (63,6)^	8 (66,7)
Сопутствующая соматическая патология Somatic comorbidities	остеохондроз / osteochondrosis	3 (20,0)*	12 (80,0)*	5 (45,5)*	11 (91,7)*
	артрит / arthritis	1 (6,7)	3 (20,0)	2 (18,2)	1 (8,3)
	холецистопанкреатит / cholecystopancreatitis	5 (33,3)*	13 (86,6)*	4 (36,4)*	11 (91,7)*
	гипертоническая болезнь, ИБС / hypertension, CHD	2 (13,3)*	12 (80,0)*	5 (45,5)	9 (75,0)
	диабет / diabetes	0	4 (26,7)*^	1 (9,0)^	1 (8,3)^
	онкология / cancer	0	2 (13,3)*	0	3 (25,0)*
	доброкачественные новообразования / benign tumors	4 (26,7)^	7 (46,7)	0	6 (50,0)*
	наследственные заболевания / congenital disorders	4 (26,7)	5 (33,3)	2 (18,2)	2 (16,6)
ожирение / obesity	2 (13,3)*^	7 (46,7)*	6 (54,5)^	6 (50,0)	

**Примечание.** \* p<0,05 при сравнении показателей внутри подгруппы женщин или мужчин, отличающихся по возрасту; ^ p<0,05 при сравнении показателей между аналогичными по возрасту подгруппами мужчин и женщин.

БПО – без первично выявленного очага, ЭП – эпителиоподобная, НП – невусоподобная, ВК – веретенноклеточный, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

**Note.** \* p<0.05 when comparing characteristics within a group of women or men of different age; ^ p<0.05 when comparing characteristics between women and men of similar age.

MUP – melanoma with unknown primary, EM – epithelioid melanoma, NM – nevus-like melanoma, SCM – spindle cell melanoma, CHD – coronary heart disease.

у каждого второго мужчины — 54,3% и 45,5% в возрасте <55 и ≥55 лет соответственно.

В.В. Анисимов и соавт. в 1995 г. [12] на основе анализа 1334 больных МК пришли к заключению: «У женщин первичная МК статистически достоверно чаще, чем у мужчин, локализуется на лице, ягодицах и голени; у мужчин первичная опухоль статистически достоверно чаще, чем у женщин, локализуется на коже передней и боковой поверхностей грудной стенки, бедра, кистей, пяточной области и пальцев стопы». По данным В.В. Поздняковой, в 2006 г. поражение кожи туловища у женщин без разделения по возрасту составляло 45 из 230 (19,5%), т. е. встречалось в 2 раза реже ( $p < 0,05$ ), чем в нашем исследовании [7].

Небольшая выборка нашего клинического материала не позволяет сделать однозначные выводы, однако в дальнейшем представляет определенный интерес анализ возможных причин выявленного различия в изменении характера локализации очага поражения у женщин с МК, различающихся по возрасту.

Независимо от пола у пациентов <55 лет опухоль была представлена в виде узла и развивалась чаще на фоне предшествующего невуса. Узловая форма роста МК обнаружена у 66,7% (10 из 15) женщин и у 63,6% (7 из 11) мужчин из подгруппы <55 лет. При этом у женщин в подгруппе ≥55 лет превалировала поверхностно-распространенная форма роста — 53,3% против 20% ( $p < 0,05$ ) из подгруппы <55 лет. Напротив, у 41,7% (5 из 12) мужчин в возрасте ≥55 лет существенно чаще констатировалась смешанная форма роста, в подгруппе <55 лет с таким формированием процесса был только 1 больной.

Малигнизация врожденных пигментных и беспигментных образований на коже существенно чаще (и независимо от пола) отмечалась у больных в возрасте <55 лет — у женщин и мужчин это произошло соответственно в 73,3% (11 из 15) и 72,7% (8 из 11) случаев. И, напротив, в возрастной группе ≥55 лет обнаружена высокая частота малигнизации вновь приобретенных очагов. Случаи возникновения меланомы *de novo* на ранее внешне неизменной коже в подгруппе ≥55 лет были выявлены у 60% женщин и у 75% мужчин. По уровню накопления пигмента в МК у женщин и мужчин подгруппы разных возрастных групп не отличались.

Обратило на себя внимание обстоятельство, касающееся разницы в длительности периода от появления первых признаков заболевания до обращения за медицинской помощью среди пациентов разных возрастных групп. Так, длительность анамнеза заболевания в обеих подгруппах больных <55 лет была примерно равной и составляла в среднем  $6,6 \pm 3,9$  мес. Анамнез у пациентов в возрасте ≥55 лет был заметно более длительным, особенно у мужчин —  $18,2 \pm 3,6$  мес. (диапазон от 6 до 48 мес.), против  $6,3 \pm 4,8$  мес. (диапазон от 3 до 14 мес.) у лиц <55 лет ( $p < 0,05$ ). Женщины ≥55 лет также почти на 10 мес. позже, чем больные <55 лет, обращались за медицинской помощью. Не исключено, что это обстоятельство может быть связано со снижением активности проведения профосмотров в регионе.

Существенных различий по стадиям процесса и гистологической структуре в сравниваемых подгруппах между больными в возрасте <55 лет и ≥55 лет выявлено не было. Однако у 3 (25%) мужчин <55 лет была уста-

новлена стадия  $pT_{3b}N_2M_{1a,b}$ , при этом у 2 больных исходно была стадия  $M_{1a}$ , у 1 пациента — метастазы в легкие. У 3 женщин (10%), в отличие от мужчин, было диагностировано поражение лимфоузлов без первично выявленного очага. Изъязвление опухолей в подгруппе <55 лет в 3 раза реже имело место у женщин, чем у мужчин, — 20,0% против 63,6% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Анализ частоты сопутствующей патологии выявил существенные различия между подгруппами. Так, число пациентов <55 лет с остеохондрозом, патологией желудочно-кишечного тракта (чаще холецистопанкреатит), сердечно-сосудистой системы составило 30,7%, 34,6% и 26,9% соответственно. Напротив, у больных в возрасте ≥55 лет сопутствующая патология встречалась существенно чаще — в 85,2%, 88,8% и 77,7% случаев соответственно ( $p < 0,05$ ). Помимо этого, у больных ≥55 лет были перенесенные ими (с равной частотой) онкологические заболевания. В анамнезе у 2 женщин ранее имелись рак молочной железы и МК (другой очаг). У 1 мужчины был рак почки и кожи, у 2 мужчин — излеченный рак кишечника. 36,7% женщин обеих подгрупп, чаще в возрасте ≥55 лет, ранее перенесли операции по поводу миомы матки (5 человек), кист яичников и молочных желез (3). Доброкачественная патология у каждого второго мужчины ≥55 лет была представлена заболеваниями предстательной железы. У 30% (9 из 30) женщин и 17,4% (4 из 23) мужчин в обеих возрастных подгруппах родственники имели различную онкологическую патологию, но не меланому.

Сопутствующее ожирение наблюдалось у женщин ≥55 лет в 3,5 раза чаще, чем в возрасте <55 лет, — 46,7% против 13,3% ( $p < 0,05$ ). Среди мужчин ожирение различной степени независимо от возраста было у каждого второго больного.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный сравнительный анализ основных клинических критериев среди больных с МК, различающихся по полу и возрасту, свидетельствует об отсутствии кардинальных отличий, касающихся степени распространенности процесса по стадиям, гистологической структуре, с учетом данных о степени накопления пигмента, уровней инвазии или толщины опухолей.

Вместе с тем, по данным нашего небольшого по объему клинического материала, можно сделать определенное предварительное заключение. Так, при сравнении характера локализации МК было выявлено, что у женщин в возрасте <55 лет чаще, чем у женщин ≥55 лет и у мужчин любого возраста, МК развивается на конечностях. У мужчин, независимо от возраста, с большей частотой, чем у женщин, имеет место поражение волосистой части головы.

В возрасте <55 лет, независимо от пола больных, чаще развивается узловая форма роста опухоли на фоне врожденных образований, а для пациентов ≥55 лет более характерна меланома *de novo*, возникающая на внешне неизменной коже, причем у женщин это чаще поверхностно-распространяющаяся форма.

Установленный факт существенно более длительного анамнеза независимо от пола больных в возрасте ≥55 лет, явившегося возможной причиной увеличения количества случаев регионарного и отдаленного метастазирования

у этих пациентов, несомненно, требует оптимизации мер по более эффективной и своевременной диагностике данного заболевания.

Заметные различия в частоте интеркуррентной патологии, с одной стороны, подтверждают «гормональную зависимость» возникновения МК кожи, с другой стороны, указывают на целесообразность более детального изучения характера сопутствующей патологии как этиопатогенетического фактора у больных в старшей возрастной группе.

### Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2016.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2019.
- Проخورов Д.В., Горлова Н.А., Шеренговская Ю.В. и др. Сравнительный анализ заболеваемости меланомой и раком кожи в Республике Крым и Российской Федерации. Таврический медико-биологический вестник. 2019;22(1):83–85.
- Анисимов В.В., Вагнер Р.И., Барчук А.С. Меланома кожи. Часть I. (Электронный ресурс). URL: [http://www.onkologkozha.ru/melanoma\\_I06.htm](http://www.onkologkozha.ru/melanoma_I06.htm). Дата обращения: 31.05.2020.
- Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю. Адьювантное лечение больных меланомой кожи. Практическая онкология. 2001;4(8):42–48.
- Рубцов В.Р., Непомнящая Е.М., Гусарева М.А. Аспекты диагностики и лечения меланомы кожи. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2005;(1):69–72.
- Позднякова В.В. Распространенность, патогенез, вопросы лечения и профилактики меланомы кожи. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Спецвыпуск. Клиническая медицина и фармакология. 2006; S1:17–20.
- Лемехов В.Г. Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи. Практическая онкология. 2001;(8):3–11.
- Рукша Т.Г., Кириченко А.К., Сергеева Е.Ю. и др. Меланома кожи. М.: Литтерра; 2016.
- Малишевская Н.П., Соколова А.В., Демидов Л.В. Состояние заболеваемости меланомой кожи в Российской Федерации и федеральных округах. Медицинский совет. 2018;10:161–165.
- Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. The TNM classification of malignant tumours 8th edition, 8th edn: Wiley-Blackwell; 2009.
- Анисимов В.В. Меланома кожи (эпидемиология, этиология, патогенез, профилактика). (Часть 2). СПб.: Наука; 1995.

### References

- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Moscow: MNIIOI n.a. P.A. Gertsen; 2016 (in Russ.).
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Moscow: MNIIOI n.a. P.A. Gertsen; 2019 (in Russ.).
- Prokhorov D.V., Gorlova N.A., Sherengovskaya Yu.V. et al. Comparative analysis of the incidence of melanoma and skin cancer in the Republic of Crimea and the Russian Federation. Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik. 2019;22(1):83–85 (in Russ.).
- Anisimov V.V. Skin melanoma. Part I. (Electronic resource). URL: [http://www.onkologkozha.ru/melanoma\\_I06.htm](http://www.onkologkozha.ru/melanoma_I06.htm) (access date: 31.05.2020) (in Russ.).
- Demidov L.V., Kharkevich G.Yu. Adjuvant treatment of patients with skin melanoma. Prakticheskaya onkologiya. 2001;4(8):42–48 (in Russ.).
- Rubtsov V.R., Nepomnyashchaya E.M., Gusareva M.A. Aspects of diagnosis and treatment of skin melanoma. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennye nauki. 2005;(1):69–72 (in Russ.).
- Pozdnyakova V.V. Prevalence, pathogenesis, treatment and prevention of skin melanoma. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennye nauki. 2006; S1:17–20 (in Russ.).

- Lemekhov V.G. Epidemiology, risk factors, screening of skin melanoma. Prakticheskaya onkologiya. 2001;(8):3–11 (in Russ.).
- Ruksha T.G., Kirichenko A.K., Sergeeva E.Yu. et al. Skin melanoma. Moscow: Litterra; 2016 (in Russ.).
- Malishevskaya N.P., Sokolova A.V., Demidov L.V. The incidence of skin melanoma in the Russian Federation and federal districts. Meditsinskiy sovet. 2018;10:161–165 (in Russ.).
- Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. The TNM classification of malignant tumours 8th edition, 8th edn: Wiley-Blackwell; 2009.
- Anisimov V.V. Skin melanoma (epidemiology, etiology, pathogenesis, prevention) (Part 2). Saint Petersburg: Nauka; 1995 (in Russ.).

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Розенко Людмила Яковлевна** — д.м.н., профессор, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0001-7032-8595.

**Франциянц Елена Михайловна** — д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0003-3618-6890.

**Гусарева Марина Александровна** — к.м.н., заведующая отделением радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0002-9426-9662.

**Зинькович Михаил Сергеевич** — к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0003-3751-055X.

**Кошелева Наталия Геннадьевна** — врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0001-7630-1502.

**Васильева Екатерина Олеговна** — врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0001-9503-8295.

**Крохмаль Юлия Николаевна** — к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0002-3100-339X.

**Донская Алия Катифовна** — врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0001-7353-2807.

**Солнцева Анна Анатольевна** — к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0003-4052-3597.

**Фаткина Наталья Борисовна** — к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0003-2418-891X.

**Контактная информация:** Кошелева Наталия Геннадьевна, e-mail: [natalya.doctorko@yandex.ru](mailto:natalya.doctorko@yandex.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 25.05.2020, поступила после рецензирования 09.06.2020, принята в печать 13.06.2020.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Lyudmila Ya. Rozenko** — *Dr. of Sci. (Med.), Professor, radiotherapist of the Department of Radiation Therapy, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14<sup>th</sup> Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-7032-8595.*

**Elena M. Frantsiyants** — *Dr. of Sci. (Biol.), Deputy Director General for Science, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14<sup>th</sup> Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-5191-1758.*

**Marina A. Gusareva** — *Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiation Therapy, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14<sup>th</sup> Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-9426-9662.*

**Mikhail S. Zin'kovich** — *Cand. of Sci. (Med.), radiotherapist of the Department of Radiation Therapy, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14<sup>th</sup> Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-3751-055X.*

**Nataliya G. Kosheleva** — *radiotherapist of the Department of Radiation Therapy, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14<sup>th</sup> Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-7630-1502.*

**Ekaterina O. Vasil'eva** — *radiotherapist of the Department of Radiation Therapy, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14<sup>th</sup> Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-9503-8295.*

**Yuliya N. Krokhmal'** — *Cand. of Sci. (Med.), radiotherapist of the Department of Radiation Therapy, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14<sup>th</sup> Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-3100-339X.*

**Aliya K. Donskaya** — *radiotherapist of the Department of Radiation Therapy, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14<sup>th</sup> Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-7353-2807.*

**Anna A. Solntseva** — *Cand. of Sci. (Med.), radiotherapist of the Department of Radiation Therapy, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14<sup>th</sup> Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-4052-3597.*

**Natal'ya B. Fat'kina** — *Cand. of Sci. (Med.), radiotherapist of the Department of Radiation Therapy, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14<sup>th</sup> Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-2418-891X.*

**Contact information:** Nataliya G. Kosheleva, e-mail: [natalya.doctorko@yandex.ru](mailto:natalya.doctorko@yandex.ru). **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no **conflict of interests**. **Received** 25.05.2020, **revised** 09.06.2020, **accepted** 13.06.2020.



DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-143-147

## Результаты профилактики гнойно-септических осложнений при оперативном лечении больных пожилого возраста с субкомпенсированной кишечной непроходимостью опухолевой этиологии

К.И. Максимова<sup>1,2</sup>, А.А. Засорин<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия<sup>2</sup>ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Екатеринбург», Екатеринбург, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение:** основными этиологическими факторами гнойно-септических осложнений (ГСО) являются эндогенное инфицирование — микробная контаминация операционной раны при вскрытии просвета кишки, а также микробная транслокация эндогенной микрофлоры. С учетом высокого риска развития ГСО в группе больных пожилого и старческого возраста с осложненными формами колоректального рака (КРР) актуальным вопросом на этапе предоперационной подготовки остается антибиотикопрофилактика.

**Цель исследования:** оценка результатов пролонгированного использования цефалоспоринов III поколения в составе расширенной предоперационной подготовки у больных пожилого возраста с субкомпенсированной кишечной непроходимостью на фоне КРР.

**Материал и методы:** ретроспективное исследование «случай — контроль» включало 110 историй болезни больных с острой толстокишечной непроходимостью на фоне КРР, прооперированных с 2015 по 2019 г. Сформированы 2 группы: группа исследования (n=60) и группа контроля (n=50). Средний возраст больных составил 74 года, разница в группах не является статистически значимой. В группе контроля (n=50) проводилась стандартная предоперационная подготовка в сочетании с введением цефтриаксона за 40 мин до начала оперативного лечения, продолжавшаяся не более 24 ч. В группе исследования (n=60) проводилась расширенная предоперационная подготовка в сочетании с пероральным применением цеффиксима 200 мг 2 р./сут на протяжении всего предоперационного периода.

**Результаты исследования:** в группе исследования отмечено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение частоты развития ГСО на фоне применения пролонгированной антибиотикопрофилактики, частота развития ГСО в группах исследования и контроля составила 1,6% и 10% соответственно. Развитие 1 случая нагноения послеоперационной раны в группе исследования было вызвано *Klebsiella pneumoniae*, не чувствительной, по результатам исследования, к группе цефалоспоринов. 5 случаев нагноения послеоперационной раны в группе исследования были вызваны *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis*, чувствительными к группе цефалоспоринов.

**Заключение:** пролонгированная антибиотикопрофилактика достоверно ( $p < 0,05$ ) снижает частоту развития ГСО в послеоперационном периоде у больных пожилого и старческого возраста, перенесших оперативное лечение по поводу злокачественного новообразования колоректальной области, в 6,2 раза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** новообразование, антибиотикопрофилактика, колоректальный рак, кишечная непроходимость, послеоперационный период, гнойно-септические осложнения.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Максимова К.И., Засорин А.А. Результаты профилактики гнойно-септических осложнений при оперативном лечении больных пожилого возраста с субкомпенсированной кишечной непроходимостью опухолевой этиологии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(3):143–147. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-143-147.

## Prevention of pyogenic septic complications after the surgery for malignant bowel obstruction in elderly patients

K.I. Maksimova<sup>1,2</sup>, A.A. Zasorin<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation<sup>2</sup>Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine" of the city of Ekaterinburg, Yekaterinburg, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background:** pyogenic septic complications predominantly occur as a result of endogenous infection, i.e., microbial contamination of surgical wound when opening the intestine or bacterial translocation of endogenous microflora. Considering high risk of pyogenic septic complications in elderly and senile patients with complicated colorectal cancer (CRC), preoperative antibiotic prophylaxis remains an important issue.

**Aim:** to assess the outcomes of long-term use of third-generation cephalosporins as a part of advanced preoperative care in elderly patients with bowel obstruction resulting from CRC.

**Patients and Methods:** retrospective case-control study has included 110 medical records of patients with acute large bowel obstruction resulting from CRC who have undergone surgery in 2015–2019. A total of 110 patients were divided into a study group (n=60) and

a control group (n=50). Mean age was 74 years (no significant differences between the groups). Standard preoperative care (no more than 24 hours) with ceftriaxone administration 40 min before the surgery was provided in the control group. Advanced preoperative care with peroral cefixime 200 mg twice daily throughout the preoperative period was provided in the study group.

**Results:** significantly lower rate of pyogenic septic complications was reported after prolonged antibiotic prophylaxis (1.6% in the study group vs. 10% in the control group,  $p<0.05$ ). In 1 patient, postoperative wound infection was caused by *Klebsiella pneumoniae* resistant to cephalosporins. In 5 patients, postoperative wound infection was caused by *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis* susceptible to cephalosporins.

**Conclusion:** prolonged antibiotic prophylaxis significantly (by 6.2 times,  $p<0.05$ ) reduces the rate of postoperative pyogenic septic complications in elderly and senile patients who underwent surgery for CRC.

**KEYWORDS:** tumor, antibiotic prophylaxis, colorectal cancer, bowel obstruction, postoperative period, pyogenic septic complications.

**FOR CITATION:** Maksimova K.I., Zasorin A.A. Prevention of pyogenic septic complications after the surgery for malignant bowel obstruction in elderly patients. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(3):143–147. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-143-147.

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы послеоперационных гнойных осложнений обусловлена сохраняющейся высокой частотой их развития — 24–38% в структуре нозокомиальных инфекций (700 тыс. пациентов ежегодно) [1]. При этом эффективность качественно выполненной хирургической операции может значительно уменьшиться вследствие развития гнойно-септических осложнений (ГСО) на послеоперационном этапе. Основными этиологическими факторами развития ГСО являются эндогенное инфицирование — микробная контаминация операционной раны при вскрытии просвета кишки, а также микробная транслокация эндогенной микрофлоры [1]. При этом полностью избежать контаминации раны не представляется возможным даже при идеальном соблюдении правил асептики и антисептики. К моменту завершения оперативного вмешательства в 80–90% случаев рана обсеменена различной микрофлорой. Основными возбудителями ГСО являются грамотрицательные бактерии (52,1%), среди которых на первом месте остается *Escherichia coli* [1, 2].

На этапе предоперационной подготовки следует оценивать возможные факторы риска развития ГСО. В группе больных пожилого и старческого возраста с осложненными формами колоректального рака (КРР) (основным осложнением является кишечная непроходимость) можно выделить следующие основные факторы риска:

- гипотрофия (развивается у большинства онкологических больных, обусловлена, кроме того, возрастными особенностями рассматриваемой группы пациентов);
- нарушения белкового обмена;
- наличие сопутствующей патологии (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, облитерирующий атеросклероз);
- эндотоксикоз;
- наличие инфицированного выпота в брюшной полости;
- высокая степень контаминации операционной раны при вскрытии просвета кишки;
- obstructивные формы рака;
- оперативное вмешательство на неподготовленной кишке.

С учетом высокого риска развития ГСО в группе больных пожилого и старческого возраста с осложненными формами КРР актуальным вопросом на этапе предоперационной подготовки остается антибиотикопрофилактика.

Вопросы объема и продолжительности антибиотикопрофилактики до сих пор остаются спорными, хотя еще в 1970-х гг. группой исследователей во главе с R. Condon, R. Nichols и S. Gorbach была доказана эффективность периоперативного использования антибиотиков в сравнении с плацебо в снижении частоты послеоперационной раневой инфекции [3]. В настоящее время при проведении антибиотикопрофилактики при операциях на толстой кишке руководствуются положениями, изложенными в рекомендациях Американского общества колоректальных хирургов (American Society of Colon and Rectal Surgeons) за 2007 г. Основной принцип заключается в достижении эффективного терапевтического уровня концентрации антибактериального препарата в крови на момент начала оперативного вмешательства. Широко используемая схема антибиотикопрофилактики подразумевает введение антибактериального препарата за 30–60 мин до начала оперативного вмешательства с последующим его введением в послеоперационном периоде на протяжении 3–4 дней. Наиболее часто используемым препаратом является цефтриаксон — цефалоспорин III поколения, обладающий широким спектром действия, терапевтическая концентрация которого при внутривенном введении достигается через 30 мин.

Однако в условиях высокого риска развития ГСО у больных пожилого и старческого возраста с осложненными формами КРР однократного введения антибактериального препарата за 30–60 мин до начала оперативного лечения может быть недостаточно. В данном случае речь идет о предоперационной антибиотикотерапии, или селективной деконтаминации кишечника (СДК), которая направлена на устранение риска развития инфекции за счет контаминации тканей во время оперативного вмешательства, синергидного действия микроорганизмов или транслокации бактериальной флоры. Первое применение СДК у больных с политравмой было описано Н.К.Ф. van Saene и С.Р. Stoutenbeek в 1983 г., этот метод и в настоящее время широко применяется [3]. Представленные в ряде исследований результаты дали основание для расширения применения СДК в качестве профилактики и терапии у больных хирургического профиля, показав значимое снижение уровня нозокомиальных инфекционных осложнений (с 81% до 16% в исследуемой группе) [4–6]. Условно-патогенная микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является дополнительным источником эндогенной контаминации и инфицирования у больных с различными формами тяжелого абдоминального сепсиса, что, по резуль-

татам исследований, явилось еще одним обоснованием для включения СДК в терапию [4–6]. Это положение подтверждено многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями при первичном, вторичном и третичном перитоните различной этиологии, механической кишечной непроходимости, деструктивном панкреатите, холангите и механической желтухе, циррозе печени с печеночной недостаточностью [4–6]. Доказано, что при данных нозологических формах синдромом кишечной недостаточности приводит к развитию нарушения барьерной функции ЖКТ с транслокацией условно-патогенных микроорганизмов за пределы кишечной трубки. При этом эндогенная микрофлора ЖКТ и ее токсины поступают не только в брюшную полость и забрюшинное пространство, но и в порталный и системный кровотоки. Основными группами препаратов, используемых при СДК, являются аминогликозиды, фторхинолоны, цефалоспорины.

**Цель исследования:** оценить эффективность пролонгированного применения цефалоспоринов III поколения в комплексе предоперационной подготовки у больных пожилого и старческого возраста с осложненными формами КРП в целях профилактики развития ГСО в послеоперационном периоде.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования — ретроспективное исследование «случай — контроль». Проанализировано 110 историй болезни пациентов с субкомпенсированной толстокишечной непроходимостью на фоне КРП, прооперированных в хирургическом отделении № 1 ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Екатеринбург» с 2015 по 2019 г.

В зависимости от локализации злокачественного новообразования (ЗНО) объем оперативного вмешательства включал правостороннюю гемиколэктомию, резекцию поперечной ободочной кишки, левостороннюю гемиколэктомию, резекцию сигмовидной кишки, переднюю резекцию прямой кишки или брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки.

**Критерии включения:** больные старше 65 лет с субкомпенсированной толстокишечной непроходимостью, с подтвержденным ЗНО толстой кишки в анамнезе. Сформированы группа исследования и группа контроля. **Критерии включения в группу контроля** — стандартная предоперационная подготовка (купирование электролитных расстройств, гиповолемии, сифонные клизмы до 3 раз) в сочетании с введением цефтриаксона за 40 мин до начала оперативного лечения, продолжающаяся не более 24 ч. **Критерии включения в группу исследования** — расширенная предоперационная подготовка (дополнительно к описанной стандартной предоперационной подготовке проводилась коррекция белковых расстройств, расстройств микроциркуляции, многократные очистительные клизмы до достижения декомпрессии выше- и нижележащих отделов толстой кишки, в т. ч. с использованием фиброколоноскопии) в сочетании с пероральным применением цефиксима 200 мг 2 р./сут на протяжении всего предоперационного периода. Длительность предоперационной подготовки составила более 24 ч при эффективности консервативных мероприятий, что могло быть определено как подготовка к отсроченному оперативному вмешательству.

**Таблица 1.** Частота встречаемости сопутствующей патологии в группе исследования и группе контроля

**Table 1.** The prevalence of principal comorbidities in the groups

Сопутствующая патология Comorbidity	Группа исследования, абс. (%) Study group, n (%) (n=60)	Группа контроля, абс. (%) Control group, n (%) (n=50)
Гипертоническая болезнь Hypertension	55 (91,6%)	48 (96%)
Сахарный диабет Diabetes	5 (8,3%)	2 (4%)
Облитерирующий атеросклероз Arteriosclerosis obliterans	48 (80%)	42 (84%)

В группу исследования вошли 60 пациентов (средний возраст — 74 года), в группу контроля — 50 пациентов (средний возраст — 75 лет). Соотношение мужчин и женщин в группе исследования составило 38% и 62% соответственно, в группе контроля — 46% и 54% соответственно. Частота встречаемости сопутствующей патологии сопоставима в группе исследования и в группе контроля и отражена в таблице 1.

**Статистическая обработка** данных проводилась с помощью программного обеспечения Gretl 2015d. Значением центральной тенденции данных являлось среднее арифметическое (M), мерой рассеяния — стандартное отклонение ( $\sigma$ ), для оценки достоверности различий между значениями, выраженными в процентах, и суррогатными показателями использовали анализ  $\chi^2$ . Для оценки достоверности различий между группами использовали непарный T-критерий Стьюдента. Достоверность изменений средних величин признавали при достижении уровня значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из поступивших 110 больных все были оперированы: 101 пациенту (91,8%) были выполнены радикальные операции, 8 (7,2%) — паллиативные, эксплоративное вмешательство — 1 пациенту (0,9%). Оценка эффективности антибиотикопрофилактики проводилась согласно рекомендациям Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [7]. Минимальная оценка качества выполнения периоперационной антимикробной профилактики (ПАП)  $K_{ПАП}$  в группе исследования и группе контроля составила 100% и была рассчитана по формуле:

$$K_{ПАП} = (\text{число операций, при которых ПАП проведена} / \text{число операций, при которых ПАП показана}) \times 100\%.$$

Однако индикаторы качества выполнения ПАП различались по группам. Частота инфекции в области хирургического вмешательства составила 1,6% в группе исследования и 10% в группе контроля. Показатель адекватного выбора антибиотиков ( $P_{АБ}$ ) за указанный период времени составил 54,5% среди всех больных:

$$P_{АБ} = (\text{количество пациентов, которые получали антибиотики, соответствующие протоколу} / \text{общее количество пациентов, получавших АБ-терапию}) \times 100\%.$$

Проанализировав полученные результаты, мы пришли к выводу, что пролонгированная антибиотикопрофилактика достоверно ( $p < 0,05$ ) снижает частоту развития ГСО в послеоперационном периоде у больных пожилого и старческого возраста, перенесших оперативное лечение по поводу осложненного КРР, в 6,2 раза.

Развитие 1 случая нагноения послеоперационной раны в группе исследования было вызвано *Klebsiella pneumoniae*, не чувствительного, по результатам исследования, к группе цефалоспоринов; 5 случаев нагноения послеоперационной раны в группе исследования были вызваны *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis*, чувствительными к группе цефалоспоринов. Более подробно спектр чувствительности каждого из возбудителей представлен в таблице 2.

Применение цефалоспоринов III поколения (цефтриаксона) в нашем исследовании основано на результатах ретроспективного анализа бактериологических исследований, проведенных в ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Екатеринбург» за последние 5 лет, и рассматривается как профилактика развития ГСО в послеоперационном периоде за счет их применения в качестве СДК.

Микрофлора кишечника содержит как аэробные, так и анаэробные микроорганизмы, которые, обладая синергидным эффектом, вызывают развитие послеоперационных инфекций [6]. Достижение перед операцией полной эрадикации анаэробов, обитающих в толстом кишечнике, представляется маловероятным, что связано с их большим количеством. Более того, удаление анаэробов нежелательно в связи с тем, что они обеспечивают

колониционную резистентность ЖКТ [6]. В то же время можно добиться полной или значительной эрадикации из толстого кишечника грамотрицательных аэробов, представленных в меньшем количестве. Оценивая полученные результаты, можно утверждать, что стандартная периоперационная антибиотикопрофилактика у больных пожилого и старческого возраста с явлениями кишечной непроходимости на фоне КРР не является достаточно эффективной. Развитие ГСО в послеоперационном периоде значительно ухудшает результаты проведенного хирургического лечения, а в некоторых случаях может привести к летальному исходу. Исходя из этого, пролонгированное использование цефиксима в качестве препарата СДК в составе расширенной предоперационной подготовки приводит к достоверному снижению частоты развития ГСО.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленная методика профилактики развития инфекций в области хирургического вмешательства с использованием цефтриаксона за 40 мин до оперативного лечения в сочетании с СДК — пероральным применением цефиксима 200 мг 2 р./сут на протяжении всего предоперационного периода у больных пожилого и старческого возраста с осложненными формами КРР достоверно снижает частоту развития ГСО в послеоперационном периоде в 6,2 раза. Данная схема предоперационной подготовки позволяет добиться эрадикации из просвета толстой кишки грамотрицательных аэробов, одновременно проводится профилактика инфекций в области хирургического вмешательства, достоверно снижающая риск ГСО.

## Литература

1. Фадеева Т.В., Верещагина С.А., Филатова Л.С. и др. Микробиологическая оценка послеоперационной раневой инфекции в многопрофильной хирургической клинике. Инфекции в хирургии. 2012;4:14–20.
2. Morris M.S., Graham L.A., Chu D.I. et al. Oral Antibiotic bowel preparation significantly reduces surgical site infection rates and readmission rates in elective colorectal surgery. Ann Surg. 2015;261(6):1034–1040. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001125.
3. Oshima T., Takesue Y., Ikeuchi H. et al. Preoperative oral antibiotics and intravenous antimicrobial prophylaxis reduce the incidence of surgical site infections in patients with ulcerative colitis undergoing IPAA. Dis Colon Rectum. 2013;56(10):1149–1155. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31829f71a0.
4. Абдоминальная хирургическая инфекция (классификация, диагностика, антимикробная терапия). Российские национальные рекомендации. Под ред. В.С. Савельева, Б.П. Гельфанда. М.; 2011.
5. Scarborough J.E., Mantyh C.R., Sun Z., Migaly J. Combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation reduces incisional surgical site infection and anastomotic leak rates after elective colorectal resection: an analysis of colectomy-targeted ACS NSQIP. Ann Surg. 2015;262(2):331–337. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001041.
6. Staszewicz W., Eisenring M.C., Bettschart V. et al. Thirteen years of surgical site infection surveillance in Swiss hospitals. J Hosp Infect. 2014;88(1):40–47. DOI: 10.1016/j.jhin.2014.06.003.
7. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2014.

## References

1. Fadeeva T.V., Vereshchagina S.A., Filatova L.S. et al. Microbiological evaluation of postoperative wound infection in a multidisciplinary surgical clinic. Infektsii v khirurgii. 2012;4:14–20 (in Russ.).

**Таблица 2.** Чувствительность выявленных бактерий к антибактериальным препаратам

**Table 2.** Susceptibility of isolated bacteria to antibiotics

Антибиотик Antibiotic	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
Цефиксим Cefixime	R	S	S
Цефазолин Cefazolin	R	S	S
Цефотаксим Cefotaxime	R	S	S
Цефепим Cefepime	R	S	S
Амикацин Amikacin	S	S	R
Гентамицин Gentamycin	R	S	R
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	I	S	R
Имипенем Imipenem	S	S	S
Нитрофурантоин Nitrofurantoin	I	S	S

**Примечание.** S — чувствителен, I — умеренно чувствителен, R — устойчив.

**Note.** S — susceptible, I — susceptible, increased exposure, R — resistant.

2. Morris M.S., Graham L.A., Chu D.I. et al. Oral Antibiotic bowel preparation significantly reduces surgical site infection rates and readmission rates in elective colorectal surgery. *Ann Surg.* 2015;261(6):1034–1040. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001125.
3. Oshima T., Takesue Y., Ikeuchi H. et al. Preoperative oral antibiotics and intravenous antimicrobial prophylaxis reduce the incidence of surgical site infections in patients with ulcerative colitis undergoing IPAA. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(10):1149–1155. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31829f71a0.
4. Abdominal surgical infection (classification, diagnosis, antimicrobial therapy). Russian national recommendations. Ed. Savelyev V.S., Gelfand B.R. M.; 2011 (in Russ.).

5. Scarborough J.E., Mantyh C.R., Sun Z., Migaly J. Combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation reduces incisional surgical site infection and anastomotic leak rates after elective colorectal resection: an analysis of colectomy-targeted ACS NSQIP. *Ann Surg.* 2015;262(2):331–337. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001041.
6. Staszewicz W., Eisenring M.C., Bettschart V. et al. Thirteen years of surgical site infection surveillance in Swiss hospitals. *J Hosp Infect.* 2014;88(1):40–47. DOI: 10.1016/j.jhin.2014.06.003.
7. Principles of organization of perioperative antibiotic prophylaxis in health care institutions. Federal clinical recommendations. M.; 2014 (in Russ.).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Максимова Кристина Игоревна** — ассистент кафедры хирургических болезней и сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; врач-хирург хирургического отделения № 1, ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Екатеринбург», 620107, Россия, г. Екатеринбург, ул. Гражданская, стр. 9; ORCID iD 0000-0002-7071-6114.

**Засорин Александр Александрович** — д.м.н., доцент кафедры хирургических болезней и сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; заведующий хирургическим отделением № 1, ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Екатеринбург», 620107, Россия, г. Екатеринбург, ул. Гражданская, стр. 9; ORCID iD 0000-0002-9561-6064.

**Контактная информация:** Максимова Кристина Игоревна, e-mail: mki@dor-bol.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 18.01.2020, поступила после рецензирования 10.02.2020, принята в печать 22.02.2020.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Kristina I. Maksimova** — assistant of the Department of Surgical Diseases and Cardiovascular Surgery, Ural State Medical University, 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; surgeon of the Surgical Division No. 1, Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine” of the city of Ekaterinburg, 9, Grazhdanskaya str., Yekaterinburg, 620107, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-7071-6114.

**Aleksandr A. Zasorin** — Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases and Cardiovascular Surgery, Ural State Medical University, 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; Head of the Surgical Division No. 1, Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine” of the city of Ekaterinburg, 9, Grazhdanskaya str., Yekaterinburg, 620107, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-9561-6064.

**Contact information:** Kristina I. Maksimova, e-mail: mki@dor-bol.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 18.01.2020, revised 10.02.2020, accepted 22.02.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-148-154

## Современные представления о вирусе Эпштейна — Барр и его роли в развитии злокачественных процессов

Д.А. Хланта<sup>1</sup>, Н.А. Хланта<sup>1</sup>, Т.Г. Федоскова<sup>2</sup>, Т.И. Гришина<sup>1</sup>, Г.А. Филатова<sup>1</sup>, Ю.Е. Лутковская<sup>1</sup>, В.Н. Ларина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), относящийся к семейству герпес-вирусов (герпес 4-го типа), является первым вирусом, связь которого со злокачественными новообразованиями удалось доказать. ВЭБ способен поддерживать латентную инфекцию в организме человека, когда число вирусных копий небольшое и клетка не подвергается разрушению, с периодической реактивацией в течение всей жизни с момента инфицирования. В настоящее время признана ключевая и решающая роль ВЭБ в развитии множества заболеваний, таких как лимфома Ходжкина, лимфома Беркитта, карцинома желудка, носоглотки, агрессивный лейкоз. Ввиду отсутствия у многих таких заболеваний клинических проявлений на ранних их стадиях становится очевидной неэффективность стандартных методов диагностики у большинства пациентов.

Все чаще врачи многих специальностей, в т. ч. вирусологи, иммунологи, онкологи, инфекционисты, сталкиваются с развитием ассоциированного с вирусом онкологического процесса без выраженного иммунодефицита, что влечет углубленные исследования ВЭБ на молекулярном уровне. В настоящее время множество исследований проводится по поводу изучения маркеров и многих других показателей для осуществления ранней диагностики предракового процесса, в т. ч. в инфицированном ВЭБ организме.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вирус Эпштейна — Барр, лимфома Ходжкина, лимфома Беркитта, карцинома желудка, карцинома носоглотки, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, агрессивный NK-клеточный лейкоз.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Хланта Д.А., Хланта Н.А., Федоскова Т.Г. и др. Современные представления о вирусе Эпштейна — Барр и его роли в развитии злокачественных процессов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(3):148–154. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-148-154.

## Epstein-Barr virus and its role in malignancies: state-of-the-art

D.A. Khlanta<sup>1</sup>, N.A. Khlanta<sup>1</sup>, T.G. Fedoskova<sup>2</sup>, T.I. Grishina<sup>1</sup>, G.A. Filatova<sup>1</sup>, Yu.E. Lutkovskaya<sup>1</sup>, V.N. Larina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>NRC Institute of Immunology of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Epstein-Barr virus (EBV) belonging to a family of herpesviruses (human herpesvirus 4) is the first virus that has been linked to the development of malignancies. EBV persists as a latent infection characterized by low viral copy number without cell destruction and periodically reactivates throughout the life since the infection. Currently, the crucial role of EBV in the development of multiple diseases (i.e., Hodgkin lymphoma, Burkitt lymphoma, gastric carcinoma, nasopharyngeal carcinoma, aggressive NK-cell lymphoma etc.) is generally accepted. Many of these disorders are characterized by the lack of early signs. As a result, it is clear that standard diagnostic tools are ineffective in a majority of these patients.

Many healthcare professionals (e.g., virologists, immunologists, oncologists, infectious disease specialists etc.) increasingly face virus-associated cancers without significant immunodeficiency. This phenomenon entails in-depth molecular studies on EBV. A myriad of studies on diagnostic markers and other parameters to facilitate early diagnosis of precancerous conditions (including those that occur in EBV-infected individuals) are currently underway.

**KEYWORDS:** Epstein-Barr virus, Hodgkin lymphoma, Burkitt lymphoma, gastric carcinoma, nasopharyngeal carcinoma, diffuse large B-cell lymphoma, aggressive NK-cell lymphoma.

**FOR CITATION:** Khlanta D.A., Khlanta N.A., Fedoskova T.G. et al. Epstein-Barr virus and its role in malignancies: state-of-the-art. Russian Medical Inquiry. 2020;4(3):148–154. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-148-154.

### ВВЕДЕНИЕ

Вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ) — ДНК-содержащий герпес-вирус, на поверхности оболочки которого располагается гликопротеиновый комплекс, предназначенный для прикрепления и проникновения через мембрану В-лимфоцитов (несут на своей поверхности рецепторы CD21) [1].

Первичное инфицирование ВЭБ, происходящее в детском возрасте, протекает бессимптомно, у взрослых же оно сопровождается развитием инфекционного мононуклеоза (ИМ). Первичная репликация происходит в эпителии слизистых и лимфоидных образований ротоглотки. После перенесенной первичной инфекции ВЭБ пожизненно персистирует в миндалинах, лимфатических узлах (ЛУ) и В-лимфоцитах [1].

## Инфицирование ВЭБ

Процесс инфицирования на молекулярном уровне происходит при связывании оболочечного гликопротеида вируса gp350/220 с CD21 рецептором В-лимфоцита. Рецептор комплемента 2 типа (CR2), также находящийся на поверхности зрелого В-лимфоцита, образует комплекс с CD19 и CD81. Подобный комплекс CR2-CD19-CD81 называют В-лимфоцитарным корецепторным комплексом, поскольку CR2 прикрепляется к антигену (АГ), взаимодействуя с компонентом комплемента C3d (либо iC3d или C3dg), когда мембранный иммуноглобулин IgM связывается с АГ. Формирование комплекса на В-лимфоците приводит к значительному усилению ответа на АГ. На моделях *in vitro* эпителиально-клеточная инфекция предполагает интегрин-связывание через gH/gL димер вирусной оболочки, в то время как В-клеточный ответ инициируется через gp350, связывающийся с рецептором комплемента CR2 (CD21), и еще один гликопротеин gp42, связывающийся с HLA класса II [2]. Жизненный цикл ВЭБ состоит из 2 фаз: продуктивной, приводящей к лизису клетки-хозяина, и латентной, когда число вирусных копий небольшое и клетка не подвергается разрушению [3]. В ядре клетки-хозяина ДНК ВЭБ формирует кольцевую структуру — эписому, остающуюся в цитоплазме зараженного В-лимфоцита, или встраивается в геном, вызывая хромосомные нарушения; вследствие этих процессов происходит трансформация В-лимфоцитов в лимфобластные клеточные линии [4]. В В-клетках памяти экспрессия гена вируса ограничена некодирующей вирусной РНК (EBER, EBV-encoded small RNA) и правосторонне направленным BamA-транскриптом РНК (BART, Bam-HI A rightward transcript). Данный тип латенции обозначается как латенция 0 типа. Латенция I типа отличается дополнительной экспрессией ядерного АГ 1 типа (EBNA-1, EBV-nuclear antigen-1), а также экспрессией кодируемых ВЭБ РНК (EBER-1, EBER-2, BART). Латенция типа II характеризуется экспрессией вышеупомянутых EBER, BART и EBNA-1 и латентных мембранных белков (latent membrane protein, LMP) LMP-1, -2A, -2B. III тип характеризуется экспрессией EBNA-1, -2, -3, -4, -6, LMP-1, -2A, -2B, РНК EBER и BART. Типы латенции I и II представлены соответственно лимфомой Беркитта (ЛБ) EBNA1<sup>+</sup> и лимфомой Ходжкина (ЛХ) EBNA1<sup>+</sup>, LMP1<sup>+</sup>, LMP2<sup>+</sup>. Данные типы следует рассматривать как крайние концы спектра, содержащего промежуточные формы. Например, в некоторых ВЭБ-положительных опухолях экспрессируется EBNA1<sup>+</sup> и только один из LMP (как правило, LMP2), в то время как в других оба LMP экспрессируются, но только во фракции опухолевых клеток. Такие опухоли определяются как латенция II, хотя они очень далеки от определяющего профиля ЛХ. Для подобных промежуточных форм [4] используется термин «латенция I/II».

Цитотоксические Т-лимфоциты и натуральные киллеры (NK-клетки) ограничивают первичную инфекцию и держат пул «бессмертных» ВЭБ-инфицированных В-лимфоцитов под контролем, т. е. экспрессия белков, обладающих трансформирующими свойствами, и белков литического цикла в латентно инфицированных клетках находится под контролем лимфоцитов, активированных ВЭБ. Однако небольшой пул ВЭБ-инфицированных клеток может расширяться, т. е. экспрессия развернутого онкогенного потенциала возможна только при недостаточном ответе иммунной системы. Даже притом что и клетки

памяти, и наивные клетки предстают равно инфицированными *in vitro*, эти циркулирующие клетки с латенцией 0 типа лежат исключительно внутри пула В-клеток памяти. В связи с этим возникло несколько теорий селективной колонизации ВЭБ. Существует предположение о том, что наивные клетки, как и клетки памяти, становятся инфицированными *in vitro*, но только клетки памяти способны совершить переход к латенции 0, однако доказательства этого еще не найдены.

Современные данные свидетельствуют о том, что орофарингеальные В-клетки могут являться исходной мишенью, приводя к появлению локальных очагов трансформированных ВЭБ В-клеток (через латенцию III типа) в лимфоидных тканях. Клетки эпителия слизистой оболочки могут получать вирус напрямую от связанной с вирусом В-клетки или от трансформированных В-клеток, «переключенных» в литический цикл. Некоторые другие трансформированные вирусом В-клетки способны подавлять экспрессию АГ вирусом, останавливать пролиферацию и вступать в пул В-клеток памяти. Возможные пути осуществления этого процесса — через герминативный центр (germinal center — GC). Периодическая реактивация латентно инфицированных В-клеток памяти в литический цикл, возможно, индуцирована триггерами дифференцировки плазматических клеток, создаются вирионы, которые затем, через тесный контакт «клетка — клетка» инициируют новые латентные В-клетки или основывают новые очаги репликации вируса в клетках [5–7].

АГ-стимулированные наивные В-клетки, переходящие к клональной экспансии в виде центробластов, претерпевают соматическую мутацию и производят популяцию centroцитов, являющихся началом ряда различных последовательностей. Этот повторяющийся процесс подразумевает многократный переход centroцит/центробласт. Большинство centroцитов погибают в результате апоптоза, кроме тех, что экспрессируют Ig с повышенным аффинитетом к исходному АГ (путем захвата АГ с поверхности фолликулярных дендритных клеток и привлечения АГ-специфических Т-клеток). Затем centroциты, дифференцируясь в клетки памяти, покидают GC. Клетки памяти могут быть рекрутированы обратно в GC или же напрямую отправлены на становление плазмацитами для повторного взаимодействия с АГ. ВЭБ-ассоциированные лимфопролиферативные нарушения и В-клеточные лимфомы содержат генотипические и/или фенотипические маркеры, указывающие на их происхождение из предшественников [8].

ВЭБ обладает как оппортунистическими, так и онкогенными свойствами, имея специфические АГ: капсидный (VCA), ядерный (EBNA), ранние (диффузный EAD и локализованный EAR), мембранный [9].

В ходе эволюции ВЭБ приобрел уникальный набор латентных генов «growth-transforming», экспрессия которых позволяет вирусу стимулировать пролиферацию своей основной клетки-мишени — В-лимфоцита [5]. ВЭБ — этиологический фактор 2 предраковых лимфопролиферативных заболеваний (ВЭБ-ассоциированные и T/NK-ассоциированные лимфопролиферативные нарушения) и до 9 отдельных опухолей человека (ЛБ, ЛХ, назофарингеальная карцинома, карцинома носоглотки (КН) и пр.). Таким образом, ВЭБ является причиной развития около 200 000 новых случаев онкологического процесса в мире каждый год [4].

## ВЭБ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Прямым доказательством онкогенности ВЭБ является наличие ВЭБ-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний, возникающих у реципиентов трансплантата костного мозга и органов в течение первого года после трансплантации, когда Т-клеточная супрессия наиболее сильна, а также в группе детей, рожденных с первичным иммунодефицитом. Особенность данной группы заболеваний состоит в том, что, во-первых, генотипирование Ig показало, что некоторые очаги имеют происхождение из В-наивных клеток, в то время как большинство из них (как и другие лимфомы) являются производными В-клеток памяти; во-вторых, некоторые очаги могут быть олигоклональными, и развивающиеся у одного и того же пациента множественные очаги могут быть клонально не связаны [10]. Очаги ВЭБ-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний имеют латенцию типа III, экспрессируя полный спектр латентных белков ВЭБ (LMP).

### Лимфома Ходжкина

Обнаружение гигантских клеток Рида — Березовского — Штернберга и их одноядерных предшественников, клеток Ходжкина в биоптате — решающий критерий диагноза. ЛХ делится на 4 гистологических типа: вариант с нодулярным склерозом, смешанно-клеточный, лимфогистиоцитарный и вариант с подавлением лимфоидной ткани. Чаще всего ВЭБ вызывает классическую ЛХ смешанно-клеточного подтипа. Клетки Рида — Березовского — Штернберга в 40% случаев являются ВЭБ-положительными и имеют II тип латенции. Микродиссекция и генотипирование Ig клеток Рида — Березовского — Штернберга подвели к выводу, что ЛХ — моноклональная опухоль пост-GC В-клеток, несущих гипермутированные, функционально поврежденные последовательности Ig [11].

### Лимфома Беркитта

Практически все случаи высокого уровня распространенности «эндемичной» (Африка, Папуа — Новая Гвинея) формы ЛБ являются ВЭБ-положительными. Вместе с началом эпидемии СПИДа появилась новая форма ЛБ — СПИД-ЛБ, достигающая заболеваемости, превышающей «эндемичную» форму ЛБ. В 40% таких форм обнаруживается связь с ВЭБ. До сих пор не ясно, в какой степени воздействие ВИЧ изменило и без того высокую частоту эндемичной ЛБ среди населения Экваториальной Африки [11].

Генотипически ЛБ имеет гипермутационные Ig-последовательности, несущие хромосомные транслокации, приводящие к мутации гена *c-MYC* (транслокация затрагивает участок 8-й хромосомы, содержащей ген *MYC*). Мутации гена *MYC* приводят к нарушению регуляции активности множества генов, в т. ч. отвечающих за пролиферацию клеток. Недавний геномный анализ спорадических ЛБ выявил частые мутации в генах *TCF3* (transcription factor 3, фактор транскрипции 3), *ID3* (inhibitor of DNA binding 3, ингибитор связывания ДНК 3), *CCND3* (cyclin D3, циклин D3), влияющих на прогрессию клеточного цикла [12].

### Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома

Этот тип опухоли является наиболее распространенным типом неходжкинской лимфомы (составляет 5%) высокой степени злокачественности у взрослых. Опухолевые клетки представляют собой В-клетки с атипией и поли-

морфизмом, с размерами ядра, в 2 раза превышающими нормальный размер ядра. Они располагаются диффузно, но могут быть обнаружены среди зрелых В-лимфоцитов или формировать очаговые скопления.

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) — гетерогенная группа опухолей, включающая 2 подтипа: нодальную ДВКЛ (с первичным поражением ЛУ) и экстранодальную (с первичным поражением любого органа, кроме ЛУ), оба этих подтипа подразумевают мутацию гена Ig. В результате исследований выявлено, что в случае возникновения заболевания у пожилых людей проявляется III тип латенции [13], аналогичный ВЭБ-ассоциированным лимфопролиферативным заболеваниям. Это доказывает положение, что опухолевый рост является следствием снижения ВЭБ-специфического Т-клеточного надзора, частью снижения компетентности Т-клеток, наступающего с возрастом. ВЭБ-ассоциированные ДВКЛ у молодых пациентов сопровождаются проявлением латенции II типа, предполагающей более сложный путь развития опухолевого процесса. То есть если клеточные генетические изменения при латенции III типа делают некоторые аспекты пути «рост — трансформация» ВЭБ чрезмерными, клетки способны переклестаться на более ограниченную экспрессию АГ ВЭБ и, соответственно, будут иметь конкурентное преимущество за счет уклонения от вирус-специфического надзора.

### Лимфомы Т/НК-клеточного происхождения

Данные лимфомы включают в себя 3 предопухолевых лимфопролиферативных поражения, системную форму хронического активного ВЭБ, а также 2 кожные формы, одна из которых характеризуется сверхчувствительностью к ультрафиолетовому спектру лучей солнечного света (Hydroa vacciniforme, гидроа вакциниформная), и тяжелую аллергию на укус москита. Кроме того, данные лимфомы включают в себя системную Т-клеточную лимфому детского возраста, агрессивный НК-лейкоз и т. д. Распространены данные заболевания в Японии, у выходцев из Восточной Азии. Несмотря на отчетливую расовую предрасположенность, до сих пор не установлено генетической связи, а также каких-либо местных сопутствующих факторов [4]. Чаще всего заболевания дебютируют гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, включают в себя лихорадку, связанную с «цитокиновым штормом», что в данном случае отражает острое высвобождение цитокинов из самих инфицированных Т/НК-клеток [14]. Экспрессия LMP1 является ключевым драйвером через NF-κB-опосредованную активацию провоспалительного ответа, запрограммированного в Т/НК-клетках.

### Хронический активный ВЭБ, системная форма

Генетический профиль данного заболевания демонстрирует латенцию I и II типов, иногда с присутствием LMP1, LMP2 (изоформа LMP2B) [15]. При секвестрировании генома ВЭБ в инфицированных вирусом клетках пациентов с системной формой хронического активного ВЭБ были выявлены частые однонуклеотидные мутации, ряд внутригенных делеций, асимметрично распределенных по всему вирусному геному. Также секвестрирование показало, что многие предраковые лимфопролиферативные поражения были моноклональными. Кроме того, эти клоны уже несли соматические мутации, имея большое влияние,



в т. ч. на РНК хеликазу DDX3X [16]. Это указывает на предопухолевую природу данного заболевания с уже существующими мутациями ВЭБ и клеточных генов.

### HYDROA VACCINIFORME-ПОДОБНОЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Характеризуется повреждением кожи в ответ на ультрафиолетовое излучение, происходящим в детском возрасте, не имеющим системных симптомов, ремиттирующим спонтанно после подросткового периода. Однако оно может прогрессировать, особенно в восточноазиатской и южноамериканской популяциях — у 21% развивается Hydroa vacciniforme-подобное лимфопролиферативное заболевание. Опухолевые клетки имеют CD8<sup>+</sup> Т или NK-клеточное происхождение, в редких случаях CD4<sup>+</sup> тип латенции I или II с экспрессией LMP1. Планируется изучение этиологических факторов развития заболевания, в т. ч. анализ иммунологической дисфункции или генетического фона.

### СИСТЕМНАЯ ВЭБ-ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМОМА ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Данное заболевание характеризуется развитием клональной пролиферации ВЭБ-положительных CD4<sup>+</sup> или CD8<sup>+</sup> Т-клеток с активированным цитотоксическим фенотипом. Заболевание осложняется коагулопатией, сепсисом и полиорганной недостаточностью. Пациенты обычно умирают в течение нескольких дней после установления диагноза. Профиль латенции — I/II, с обнаружением LMP1 [17].

### АГРЕССИВНЫЙ НК-ЛЕЙКОЗ

Новообразование, встречающееся у молодых людей, проявляется в виде лихорадки, панцитопении, гепатоспленомегалии, часто осложняется гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом. Течение фульминантное, с полиорганной недостаточностью и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, летальный исход — менее чем через 2 мес. Большинство агрессивных НК-лейкозов ассоциированы с латенцией типа I/II. Опухолевые клетки имеют множественные карiotипические аномалии с частыми хромосомными приростами и потерями и общей делецией на хромосоме 6q21–25. Недавний генетический анализ данного заболевания выявил диапазон мутаций, влияющих на сигнальный путь JAK/STAT и DDX3 [18].

### ОБЩНОСТЬ ВЭБ-АССОЦИИРОВАННЫХ Т/НК КЛЕТОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В связи с обнаружением причастности ВЭБ к Т/НК-клеточным опухолям подняты два важных вопроса: каков путь проникновения вируса в эти клетки-мишени и как часто озлокачествление происходит при обычной инфекции ВЭБ? На первый вопрос ответило исследование, определившее понятие «вирусологический синапс» — этот путь впервые был замечен в системе HTLV1 (Human T-lymphotropic virus, Т-лимфотропный вирус человека) [19]. Он включает в себя вирионы, движущиеся через межклеточные мостики, образующиеся, когда иммунная эффекторная клетка (в данном контексте либо Т-, либо НК-клетка) «цепляет» свою инфицированную мишень. Но доказательства расширения своего серотипа ВЭБ, таким образом, нет, и геномный анализ таких случаев показывает, что обе инфицированные популяции имеют общие соматические мутации, что указывает на общее происхождение последних. Это говорит о том, что ВЭБ инфицирует предшественника Т/НК-кле-

ток, а не зрелые дифференцированные формы. Эти данные проливают свет на исследования о том, как CD21, рецептор ВЭБ на В-клетках, временно экспрессируется на чело-веческих тимоцитах до их приверженности к линии Т- или НК-клеток [20, 21]. Предполагалось, что ВЭБ получал доступ к Т/НК-клеткам лишь в редких случаях, но ряд новых исследований говорят об обратном. Первое исследование доказало, что ВЭБ способен инфицировать как Т-, так и В-клетки и *in vitro*, и *in vivo*. Также ВЭБ-положительные Т-клетки обнаруживались в крови детей, перенесших инфекционный процесс, ассоциированный с ВЭБ [22]. Второе исследование основано на детальном рассмотрении тонзиллярных срезов у пациентов с острым ИМ. Наряду с доминирующей В-клеточной инфильтрацией существует небольшое число EBV<sup>+</sup> латентно инфицированных Т-клеток, являющихся в основном представителями подмножества CD8<sup>+</sup>, и даже несколько редких EBV<sup>+</sup> НК-клеток [23]. Однако в рамках данного исследования все пациенты были европейцами, и их резидентные штаммы вируса были идентифицированы как тип 1, доминирующий в европейской популяции. Недавние исследования доказали, что штаммы ВЭБ, обнаруженные при Т/НК-заболеваниях, в основном относятся к типу 1 [16].

### ОПУХОЛИ НЕЛИМФОИДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ КАРЦИНОМА НОСОГЛОТКИ

Связь КН и ВЭБ была обнаружена случайно в 1966 г. и стала первым доказательством того, что онкогенный потенциал вируса не был ограничен системой В-клеток. Независимо от географической распространенности и уровня заболеваемости, все случаи недифференцированных КН во всем мире связаны с ВЭБ, причем вирусный геном присутствует в каждой злокачественной клетке. Геномные исследования по несемейным случаям выявили несколько аллельных детерминант восприимчивости, наиболее высоких в пределах HLA класса I. Недавние исследования связи курения (определения уровня сывороточного котинина) с 4 серологическими маркерами ВЭБ (VCA-IgA, Zta, EBNA1, LMP1) в здоровой популяции показали, что уровень котинина коррелирует с уровнем серологических маркеров в эндемичных районах [24]. Экспрессия вирусных генов в опухолевых клетках лучше всего подходит под определение латенции I и II типов, т. е. все опухоли экспрессируют EBNA1, некодирующие EBV, miR-BART, а также LMP2 [25]. Последний, по данным исследований *in vitro*, является мощным стимулятором роста эпителиальных клеток [26]. Исследование клеточных культур показало, что нормальные линии клеток носоглотки не могут быть инфицированы ВЭБ, сверхэкспрессия циклина D способствует сохранению вирусного генома и установлению латенции типа II [27]. Этот вывод подразумевает, что предопухолевые изменения в эпителии носоглотки, вызванные воздействием ингаляционных твердых частиц канцерогенов, создают пул клеток-мишеней, которые теперь могут поддерживать латентную инфекцию. Недавние исследования доказали, что чувствительность и специфичность ДНК ВЭБ в плазме крови при скрининге КН составляют 98,6%, что является исключительно полезным, поскольку I стадия КН протекает в основном бессимптомно [28]. Недавнее исследование, использующее уровень ДНК ВЭБ в плазме до лечения и статус CNN (cervical node necrosis, некроз шейных лимфатических узлов) для

оценки прогноза пациентов с КН, показывает, что одним из источников ВЭБ ДНК в плазме крови является гибель клеток опухоли [29]. То есть ВЭБ ДНК плазмы до лечения отражает общую опухолевую нагрузку КН и выражено коррелирует с классификацией TNM и стадией процесса. CNN — мощный негативный прогностический фактор в отношении КН, который может указывать на гипоксию опухоли и служить причиной выделения большого количества ВЭБ ДНК. Отсюда ВЭБ ДНК достоверно коррелирует с CNN: чем больше опухоль, тем более вероятно, что в анализах будет высокий уровень ВЭБ ДНК и CNN [29]. КН экспонирует латенцию II с экспрессией EBNA1, LMP1, LMP2, EBER, BARF1, miR-BART. EBNA1 способствует пролиферации клеток путем транскрипционной регуляции клеточных генов (рецептор интерлейкина-6) и разрушения ядерных телец промиелоцитарной лейкемии в клетках опухоли [30]. EBNA1 конкурирует с p53 за связывание с убиквитин-специфической протеазой 7, которая может стабилизировать p53, удаляя сигнал деградации полиубиквитина p53. Таким образом, присутствие EBNA1 в клетках КН подавляет накопление p53 в ответ на повреждение ДНК.

LMP1 — ключевой ВЭБ-кодируемый онкопротеин, способный модулировать сигнальные цепи в клетках опухоли. LMP-экспрессирующие эпителиальные клетки обладают свойством к ускоренному самообновлению и проявляют раковый стволовой фенотип, являющийся активатором транскрипционного фактора NF-κB. Домен активации зоны C (STAR1) активирует каноническую и неканоническую сигнализацию NF-κB [31]. Подтверждено, что STAR2 является более сильным активатором NF-κB, чем STAR1, и ответственен за 80% общей NF-κB-активности, ассоциированной с LMP1 [32]. Недавно приведенная гипотеза патогенеза КН утверждает, что LMP1 способствует накоплению генетических и эпигенетических изменений, а в дальнейшем соматические генетические события могут замещать NF-κB-активирующую роль LMP1 при прогрессировании КН [33]. LMP1 участвует в ингибировании ключевых опухолевых супрессоров (p53, RASS-F1A), вследствие чего развивается резистентность опухолевых клеток к апоптозу [34]. Недавние исследования показали, что подавление экспрессии LMP1 и LMP2A снижало экспрессию раковых стволовых клеток в популяции ВЭБ-ассоциированных КН [35].

EBER — ВЭБ кодирует 2 неполиаденилированные двухцепочечные РНК — EBER1 и EBER2. EBER может противостоять интерферон-индуцированному и FAS-опосредованному апоптозу в эпителиальных клетках, блокируя фосфорилирование протеинкиназы-R [36].

*BART, incRNA и miR-BART.* Считается, что РНК BART регулируют рост клеток КН, модулируя экспрессию генов хозяина. Все miR-BART составляют около 38% от общего количества микроРНК в опухолях КН [37]. Недавно проведенное исследование показало, что miR-BART потенцировали рост опухоли *in vivo* инфицированных ВЭБ клеток КН [38]. miR-BART участвуют в поддержании вирусной латентности, способствуют выживанию и метастазированию [33]. miR-BART способствуют уклонению от иммунного надзора за счет подавления экспрессии HLA класса I-связанной цепи В для распознавания иммунных клеток и подавления транскрипционного активатора интерферона γ. Важно, что miR-BART специфичны для ВЭБ-ассоциированных КН и могут стать подспорьем в диагностике и лечении КН на раннем этапе [39].

## КАРЦИНОМА ЖЕЛУДКА

Карцинома желудка (КЖ) — крупная злокачественная опухоль, затрагивающая популяции по всему миру. Как и в случае с КН, все злокачественные клетки в пределах отдельной опухоли являются ВЭБ-положительными и несут один геном моноклонального вируса. Это является доказательством того, что опухоль развилась из одной ВЭБ-инфицированной клетки-предшественницы, а не случайно инфицировалась после утверждения злокачественности. 75% данных опухолей, вероятно, связаны с перенесенной или существующей инфекцией *Helicobacter pylori*, связь с которой еще прочнее в отношении дистальных отделов желудка [40]. Экспрессия вирусных генов дает основания предположить латенцию I типа, а в тех 50% случаев, когда обнаруживается транскрипция LMP2, — промежуточную латенцию I/II [41]. Опухоль имеет меньше грубых хромосомных aberrаций и более низкие показатели соматической мутации, хотя отдельные гены типа *ARID1A* (кодирует субъединицу комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF) и *PI3KCA* (кодирует ключевой регулятор сигнального пути PI3K/Akt) являются одними из немногих, демонстрирующих относительно частую мутацию [42]. ВЭБ-ассоциированные КЖ имеют более благоприятный прогноз в отличие от других этиопатогенетических вариантов карциномы, что вызывает интерес у научного сообщества [43]. Иммунная инвазия ВЭБ в КЖ считается потенциальным биомаркером для ответа пациентов на иммунотерапию и, по-видимому, имеет клинические преимущества [44].

Недавние исследования, посвященные отличиям между ВЭБ-ассоциированной КЖ и ВЭБ-негативной КЖ, указывают на изменения в метаболизме углерода, аминокислот, триацилглицерина в ВЭБ-ассоциированной КЖ по сравнению с ВЭБ-негативной КЖ [45]. Хотя ВЭБ-ассоциированная КЖ менее агрессивна, чем другие подтипы, ВЭБ перепрограммирует метаболизм КЖ через aberrантную экспрессию липидов и полярных метаболитов [46].

Результаты общегеномных ассоциативных исследований и эпидемиологических данных показали, что HLA класса I имеет влияние на риск развития опухоли. Один из распространенных в европеоидной популяции аллелей HLA-A\*0201 обладает протективным воздействием в отношении ВЭБ-ассоциированной ЛХ, в то время как другой аллель, HLA-A\*0101, напротив, связан с повышенным риском, причем этот эффект наиболее выражен у лиц, гомозиготных по аллелям HLA-A. Среди азиатской популяции распространен HLA-A\*1101, являющийся защитным от КН, в то время как общий гаплотип HLA-A\*0207, HLA-B\*4601 этот риск увеличивает. Полиморфизм HLA I имеет на данный момент самую сильную ассоциацию с восприимчивостью КН в общегеномных исследованиях [47].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с высокой распространенностью ВЭБ среди всех мировых популяций и важной ролью этого вируса в развитии злокачественных опухолей инфекционного генеза определяющими факторами в борьбе с данными заболеваниями являются ранняя диагностика и прогностические показатели инфицированных вирусом пациентов. Изучение маркеров и других показателей

ВЭБ-инфекции для максимально раннего диагностирования предракового процесса являются приоритетными в современной медицине. Так как многие ВЭБ-ассоциированные новообразования клинически не проявляют себя на ранних стадиях развития процесса, то на первый план выступает неэффективность стандартных методов диагностики у большинства пациентов. В дальнейшем необходима разработка более совершенных методов исследования предраковых процессов в ВЭБ-инфицированном организме.

### Литература/References

- Шубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Герпес-вирусные инфекции человека: клинические особенности и возможности терапии. РМЖ. 2018;8(1):39–45. [Shubelko R.V., Zuykova I.N., Shulzhenko A.E. Human herpesviruses infections: clinical features and opportunities of therapy. RMJ. 2018;8(1):39–45 (in Russ.).]
- Hutt-Fletcher L.M. The Long and Complicated Relationship between Epstein-Barr Virus and Epithelial Cells. *Journal of virol.* 2016;91(1):e01677–16. DOI: 10.1128/JVI.01677-16.
- Van den Bosch C. A Role for RNA Viruses in the Pathogenesis of Burkitt's Lymphoma: The Need for Reappraisal. *Adv Hematol.* 2012;2012:494758. DOI: 10.1155/2012/494758.
- Shannon-Lowe C., Rickinson A. The Global Landscape of EBV-Associated Tumors. *Front. Oncol.* 2019;9:713. DOI: 10.3389/fonc.2019.00713.
- Kimura H., Cohen J.I. Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Front. Immunol.* 2017; 8:1867. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01867.
- Thorley-Lawson D.A. EBV Persistence — Introducing the Virus. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;390(Pt 1):151–209. DOI: 10.1007/978-3-319-22822-8\_8.
- Rickinson A.B. Co-infections, inflammation and oncogenesis: future directions for EBV research. *Semin Cancer Biol.* 2014;26:99–115. DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.04.004.
- Basso K., Dalla-Favera R. Germinal centres and B cell lymphomagenesis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(3):172–184. DOI: 10.1038/nri3814.
- Gewurz B.E., Moulton E., Bessnow A. et al. Epstein-Barr Virus Infection and Posttransplant Lymphoproliferative Disease. In book: *Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases*; 2019:643–666. DOI: 10.1007/978-1-4939-9034-4\_38.
- Morscio J., Finalet Ferreiro J., Vander Borgh S. et al. Identification of distinct subgroups of EBV-positive post-transplant diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol.* 2017;30(3):370–381. DOI:10.1038/modpathol.2016.199.
- Carbone A., Cesarman E., Spina M. et al. HIV-associated lymphomas and gamma herpesviruses. *Blood.* 2009;113(6):1213–1224. DOI: 10.1182/blood-2008-09-180315.
- Schmitz R., Ceribelli M., Pittaluga S. et al. Oncogenic mechanisms in Burkitt lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4: a014282. DOI: 10.1101/cshperspect.a014282.
- Ковригина А.М. ВЭБ-позитивные лимфолиферативные заболевания: новая концепция, дифференциальная диагностика (обзор литературы и собственные наблюдения). *Клиническая онкогематология.* 2018;11(4):326–337. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-326-337.
- [Kovrigina A.M. EBV-Positive Lymphoproliferative Diseases: A New Concept and Differential Diagnosis (Literature Review and Case Reports). *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2018;11(4):326–337 (in Russ.).] DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-326-337.
- Marsh R.A. Epstein-Barr Virus and Heterophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front. Immunol.* 2018;8:1902. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01902.
- Fox C.P., Haigh T.A., Taylor G.S. et al. A novel latent membrane 2 transcript expressed in Epstein-Barr virus-positive NK- and T-cell lymphoproliferative disease encodes a target for cellular immunotherapy. *Blood.* 2010;116(19):3695–3704. DOI: 10.1182/blood-2010-06-292268.
- Okuno Y., Murata T., Sato Y. et al. Defective Epstein-Barr virus in chronic active infection and haematological malignancy [published correction appears in *Nat Microbiol.* 2019 Jan 30]. *Nat Microbiol.* 2019;4(3):404–413. DOI: 10.1038/s41564-018-0334-0.
- Dojcinov S.D., Fend F., Quintanilla-Martinez L. EBV-Positive Lymphoproliferations of B- T- and NK-Cell Derivation in Non-Immunocompromised Hosts. *Pathogens.* 2018;7(1):28. DOI: 10.3390/pathogens7010028.
- Ishida F. Aggressive NK-Cell Leukemia. *Front. Pediatr.* 2018;6:292. DOI: 10.3389/fped.2018.00292.
- Nakamura H., Shimizu T., Kawakami A. Role of Viral Infections in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome: Different Characteristics of Epstein-Barr Virus and HTLV-1. *J. Clin. Med.* 2020;9(5):1459. DOI: 10.3390/jcm9051459.
- Kimura H., Fujiwara S. Overview of EBV-Associated T/NK-Cell Lymphoproliferative Diseases. *Front Pediatr.* 2019;6:417. DOI: 10.3389/fped.2018.00417.
- Smith N.A., Coleman C.B., Gewurz B.E., Rochford R. CD21 (Complement Receptor 2) is the receptor for Epstein-Barr virus entry into T cells. *J Virol.* 2020;94(11): e00428–e00420. DOI: 10.1128/JVI.00428-20.
- Coleman C.B., Lang J., Sweet L.A. et al. Epstein-Barr Virus Type 2 Infects T Cells and Induces B Cell Lymphomagenesis in Humanized Mice. *J Virol.* 2018;92(21): e00813–18. DOI:10.1128/JVI.00813–18.
- Barros M.H.M., Vera-Lozada G., Segges P. et al. Revisiting the Tissue Microenvironment of Infectious Mononucleosis: Identification of EBV Infection in T Cells and Deep Characterization of Immune Profiles. *Front Immunol.* 2019;10:146. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00146.
- Yang Q.-Y., He Y.-Q., Xue W.-Q. et al. Association Between Serum Cotinine Level and Serological Markers of Epstein-Barr Virus in Healthy Subjects in South China Where Nasopharyngeal Carcinoma Is Endemic. *Front. Oncol.* 2019;9:865. DOI: 10.3389/fonc.2019.00865.
- Tsang C.M., Tsao S.W. The role of Epstein-Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *Virol Sin.* 2015;30(2):107–121. DOI: 10.1007/s12250-015-3592-5.
- Fotheringham J.A., Coalsen N.E., Raab-Traub N. Epstein-Barr virus latent membrane protein-2A induces ITAM/Syk- and Akt-dependent epithelial migration through alphav-integrin membrane translocation. *J Virol.* 2012;86:10308–10320. DOI: 10.1128/JVI.00853-12.
- Tsang C.M., Yip Y.L., Lo K.W. et al. Cyclin D1 overexpression supports stable EBV infection in nasopharyngeal epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(50): E3473–E3482. DOI: 10.1073/pnas.1202637109.
- Chan K.C.A., Woo J.K.S., King A. et al. Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA to Screen for Nasopharyngeal Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(6):513–522. DOI: 10.1056/NEJMoa1701717.
- Du Y.-Y., Luo D.-H., Sun X.-S. et al. Combining pretreatment plasma Epstein-Barr virus DNA level and cervical node necrosis improves prognostic stratification in patients with nasopharyngeal carcinoma: A cohort study. *Cancer Med.* 2019;8(16):6841–6852. DOI: 10.1002/cam4.2481.
- Frappier L. Contributions of Epstein-Barr nuclear antigen 1 (EBNA1) to cell immortalization and survival. *Viruses.* 2012;4(9):1537–1547. DOI: 10.3390/v4091537.
- Kieser A., Sterz K.R. The latent membrane protein 1 (LMP1) *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2015;391:119–149. DOI: 10.1007/978-3-319-22834-1\_4.
- Смирнова К.В., Дидук С.В., Сенюта Н.Б., Гурцевич В.Э. Молекулярно-биологические свойства гена LMP1 вируса Эпштейна — Барр: структура, функции и полиморфизм. *Вопросы вирусологии.* 2015;60(3):5–13. [Smirnova K.V., Diduk S.V., Senyuta N.B., Gurtsevich V.E. Molecular biological properties of the Epstein-Barr virus LMP1 gene: structure, functions and polymorphism. *Voprosy virusologii.* 2015;60(3):5–13 (in Russ.).]
- Tsang C.M., Lui V.W.Y., Bruce J.P. et al. Translational genomics of nasopharyngeal cancer. *Semin Cancer Biol.* 2020;61:84–100. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.09.006.
- Li L., Li W., Xiao L. et al. Viral oncoprotein LMP1 disrupts p53-induced cell cycle arrest and apoptosis through modulating K63-linked ubiquitination of p53. *Cell Cycle.* 2012;11(12):2327–2336. DOI: 10.4161/cc.20771.
- Yang C., Yang G., Huang T. et al. EB-virus latent membrane protein 1 potentiates the stemness of nasopharyngeal carcinoma via preferential activation of PI3K/AKT pathway by a positive feedback loop. *Oncogene.* 2016;35:3419–3431. DOI: 10.1038/onc.2015.402.
- Nanbo A. Epstein-Barr Virus Exploits the Secretory Pathway to Release Virions. *Microorganisms.* 2020;8(5):729. DOI: 10.3390/microorganisms8050729.

37. Lung R.W., Hau P.M., Yu K.H. et al. EBV-encoded miRNAs target ATM-mediated response in nasopharyngeal carcinoma. *J Pathol.* 2018;244(4):394–407. DOI: 10.1002/path.5018.
38. Qiu J., Smith P., Leahy L., Thorley-Lawson D.A. The Epstein-Barr virus encoded BART miRNAs potentiate tumor growth *in vivo*. *PLoS Pathog.* 2015;11(1): e1004561. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004561.
39. Zhang X., Ye Y., Fu M. et al. Implication of viral microRNAs in the genesis and diagnosis of Epstein-Barr virus-associated tumors (Review). *Oncol Lett.* 2019;18(4):3433–3442. DOI: 10.3892/ol.2019.10713.
40. De Martel C., Forman D., Plummer M. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42:219–240. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.003.
41. Ribeiro J., Oliveira C., Malta M., Sousa H. Epstein-Barr virus gene expression and latency pattern in gastric carcinomas: a systematic review. *Future Oncol.* 2017;13(6):567–579. DOI: 10.2217/fon-2016-0475.
42. Wang K., Kan J., Yuen S.T. et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer. *Nat Genet.* 2011;43(12):1219–1223. DOI: 10.1038/ng.982.
43. Kohlruss M., Grosser B., Krenauer M. et al. Prognostic implication of molecular subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in 760 gastric carcinomas: role of Epstein-Barr virus infection and high- and low-microsatellite instability. *J Pathol Clin Res.* 2019;5(4):227–239. DOI: 10.1002/cjp2.137.
44. Naseem M., Barzi A., Brezden-Masley C. et al. Outlooks on Epstein-Barr virus associated gastric cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2018;66:15–22. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.03.006.
45. Yoon S.J., Kim J.Y., Long N.P. et al. Comprehensive Multi-Omics Analysis Reveals Aberrant Metabolism of Epstein-Barr-Virus-Associated Gastric Carcinoma. *Cells.* 2019;8(10):1220. DOI: 10.3390/cells8101220.
46. Beloribi-Djefafia S., Vasseur S., Guillaumond F. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells. *Oncogenesis.* 2016;5(1): e189. DOI: 10.1038/oncsis.2015.49.
47. Su W.H., Hildesheim A., Chang Y.S. Human leukocyte antigens and Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma: old associations offer new clues into the role of immunity in infection-associated cancers. *Front Oncol.* 2013;3:299. DOI: 10.3389/fonc.2013.00299.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Хланта Даяна Арсеновна** — студентка 6 курса лечебно-го факультета, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-9106-5277.

**Хланта Николай Андреевич** — студент 6 курса лечебно-го факультета, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-4691-3414.

**Федоскова Татьяна Германовна** — д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д.24, корп. 2; ORCID iD 0000-0003-1456-3923.

**Гришина Татьяна Ивановна** — д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0001-8762-5289.

**Филатова Гульнара Ахмятовна** — к.м.н., доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-4242-0356.

**Лутковская Юлия Евгеньевна** — к.м.н., доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0001-8167-9681.

**Ларина Варвара Николаевна** — к.м.н., доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0001-7440-1577.

**Контактная информация:** Филатова Гульнара Ахмятовна, e-mail: gulfil1509@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 21.05.2020, поступила после рецензирования 15.06.2020, принята в печать 29.06.2020.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Dayana A. Khlanta** — student of 6<sup>th</sup> course of the Medical Faculty, A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9106-5277.

**Nikolay A. Khlanta** — student of 6<sup>th</sup> course of the Medical Faculty, A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4691-3414.

**Tat'yana G. Fedoskova** — Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, NRC Institute of Immunology of the Russian Federal Medical Biological Agency, 24, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1456-3923.

**Tat'yana I. Grishina** — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Allergy and Immunology, A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8762-5289.

**Gul'nara A. Filatova** — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Allergy and Immunology, A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4242-0356.

**Yuliya E. Lutkovskaya** — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Allergy and Immunology, A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8167-9681.

**Varvara N. Larina** — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Allergy and Immunology, A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7440-1577.

**Contact information:** Gul'nara A. Filatova, e-mail: gulfil1509@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. **Received 21.05.2020, revised 15.06.2020, accepted 29.06.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-155-160

## Потенциальные преимущества протонной терапии у пациентов с саркомой сердца

Н.А. Воробьев<sup>1-3</sup>, Н.И. Мартынова<sup>1</sup>, Д.В. Бондарчук<sup>1</sup>, Д.А. Антипин<sup>1</sup>, А.В. Кубасов<sup>1</sup>,  
А.В. Михайлов<sup>1-3</sup>, А.И. Любинский<sup>1</sup>, Г.И. Андреев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ООО «ЛДЦ МИБС», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

Саркомы сердца — редко встречающиеся опухоли с неблагоприятным прогнозом. В силу их расположения возможности хирургического лечения крайне ограничены. Эффективность химиотерапии и лучевой терапии также не может быть признана удовлетворительной. Тем не менее применение радиотерапии может рассматриваться как метод выбора в случае локального рецидива после проведенного ранее хирургического и лекарственного лечения.

В работе описаны клинические наблюдения двух пациентов с саркомой сердца, проходивших курс протонной терапии, а также выполнено сравнение планов облучения с применением протонной и фотонной лучевой терапии. Период наблюдения составил 8 мес. Токсичности во время лечения и последующего наблюдения отмечено не было. Компьютерная и магнитно-резонансная томография, выполненная через 3 и 6 мес. после облучения, показала уменьшение размеров опухоли в обоих случаях. С целью проведения сравнительной оценки распределения дозы были сгенерированы планы облучения с применением фотонов. Показатели V5, V10 и средней дозы для левого легкого, V40 для сердца, средней дозы на правое легкое, а также лучевая нагрузка на спинной мозг оказались существенно ниже при использовании протонного облучения.

Методика протонной лучевой терапии позволяет существенно снизить лучевую нагрузку на здоровые ткани по сравнению с таковой при фотонном облучении у пациентов с опухолями сердца, что может способствовать лучшей переносимости лечения, снижению частоты и выраженности лучевых реакций.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** протонная терапия, саркома сердца, саркома Юинга, лучевая терапия, доза облучения.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Воробьев Н.А., Мартынова Н.И., Бондарчук Д.В. и др. Потенциальные преимущества протонной терапии у пациентов с саркомой сердца. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(3):155–160. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-155-160.

## Potential benefits of proton beam therapy in patients with cardiac sarcoma

N.A. Vorobyov<sup>1-3</sup>, N.I. Martynova<sup>1</sup>, D.V. Bondarchuk<sup>1</sup>, D.A. Antipin<sup>1</sup>, A.V. Kubasov<sup>1</sup>,  
A.V. Mikhaylov<sup>1-3</sup>, A.I. Lyubinskiy<sup>1</sup>, G.I. Andreev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Berezin Sergey Medical Institute, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

Cardiac sarcoma is a rare tumor with poor prognosis. These tumors have a very limited array of treatment options available due to their localization. The efficacy of chemotherapy and radiation therapy is poor as well. Nonetheless, radiation therapy may be considered first-line treatment in local recurrences after prior surgery and pharmacotherapy.

This article describes case histories of two patients with cardiac sarcoma who received proton therapy and compares two radiation treatment schedules using proton beam or photon beam therapy. Follow-up was 8 months. No toxicity throughout the treatment and follow-up was reported. CT and MRI performed 3 and 6 months after radiation therapy have demonstrated tumor mass reduction in both patients. Photon beam radiation treatment schedules were generated to compare dose distributions. V5, V10, and mean left lung dose, heart V40, mean right lung dose, and radiation exposure to spinal cord were significantly lower in proton beam therapy.

In cardiac tumors, proton beam therapy helps significantly reduce radiation exposure to healthy tissues as compared with photon beam therapy. The result is better treatment tolerance as well as lower rate and severity of adverse effects of radiation therapy.

**KEYWORDS:** proton beam therapy, cardiac sarcoma, Ewing's sarcoma, radiation therapy, radiation dose.

**FOR CITATION:** Vorobyov N.A., Martynova N.I., Bondarchuk D.V. et al. Potential benefits of proton beam therapy in patients with cardiac sarcoma. Russian Medical Inquiry. 2020;4(3):155–160. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-155-160.

### ВВЕДЕНИЕ

Первичные новообразования сердца представляют собой крайне редкую группу опухолей с частотой встре-

чаемости 0,2%. При этом более 80% опухолей сердца являются доброкачественными, а доля сарком составляет не более 2% [1]. В силу труднодоступного расположения

опухоли возможности хирургического лечения крайне ограничены. Эффективность химиотерапии и лучевой терапии также не может быть признана удовлетворительной. Тем не менее применение радиотерапии может рассматриваться как метод выбора в случае локального рецидива после проведенного ранее хирургического и лекарственного лечения [2–7]. К сожалению, даже современная 3D-конформная дистанционная лучевая терапия с применением модуляции по интенсивности не всегда позволяет подвести требуемую дозу излучения к мишени, не превысив при этом толерантных доз для здоровых тканей. При облучении опухоли сердца крайне важно обеспечить минимальную лучевую нагрузку на здоровую часть миокарда, легкие, пищевод, спинной мозг.

В последние годы в мире активно развивается метод протонной лучевой терапии. В отличие от других видов излучений глубинное распределение дозы для протонов имеет зону медленного подъема с увеличением глубины проникновения, называемую «плато», за которым следует дозовый максимум, называемый «пиком Брэгга». Амплитуда этого пика в 3–4 раза превышает дозу на поверхности среды. За пиком Брэгга доза очень быстро падает практически до нуля. В настоящее время протонная терапия является наиболее мощным средством для получения высокой конформности дозных распределений. Такая особенность протонной терапии позволяет значительно уменьшить лучевую нагрузку на здоровые ткани по сравнению с традиционными методами лучевой терапии пучками фотонов и электронов [8].

В данной работе описаны клинические наблюдения двух пациентов с саркомой сердца, проходивших курс протонной терапии, а также выполнено сравнение планов облучения с применением протонной и фотонной лучевой терапии.

Планирование протонной терапии осуществлялось при помощи планирующей системы Eclipse (Varian, США). Облучение проводилось на установке Varian ProBeam с использованием методики сканирования карандашным пучком.

Для создания планов фотонного облучения также использовалась система планирования Eclipse. Распределение дозы создавалось с применением методик модулированной по интенсивности лучевой терапии в виде статических полей (Intensity-Modulated Radiation Therapy – IMRT) или объемных арок (Volumetric Modulated Arc Therapy – VMAT).

## Клиническое наблюдение 1

У пациентки А., 55 лет, при обследовании у кардиолога в июле 2017 г. выявлено новообразование правого желудочка (ПЖ), сопровождающееся стенокардией, стенозом пульмонального клапана. В августе 2017 г. проведено хирургическое лечение: пластика трикуспидального клапана, устранение стеноза пульмонального клапана с протезированием створки аутоперикардиальной заплатой. По результатам гистологического исследования установлено наличие плеоморфной саркомы. После хирургического лечения химиотерапия не проводилась, пациентке рекомендовано наблюдение. При выполнении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) с фтордезоксиглюкозой в октябре 2017 г. и марте 2018 г. очагов патологического накопления радиофармпрепарата не определялось.

При контрольном обследовании в сентябре 2018 г., по данным ПЭТ-КТ, отмечена отрицательная динамика в виде появления метаболически активного образования в полости ПЖ скинтиграфическими размерами 20×17×15 мм, стандартизированный уровень захвата (standardized uptake value)  $SUV_{max} = 11,09$ . Также отмечено появление лимфатических узлов передней медиастинальной, верхней паратрахеальной и параэзофагеальной групп с признаками повышенного метаболизма глюкозы.

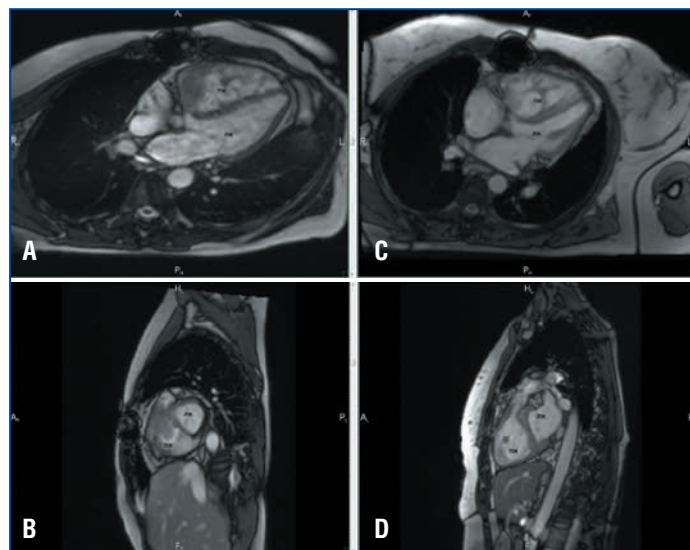
Пациентка консультирована кардиохирургами, оперативное лечение выполнить технически невозможно. С учетом низкой ожидаемой эффективности химиотерапии совместно с онкологами принято решение о проведении протонной лучевой терапии.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастным усилением, выполненной в рамках предлучевой подготовки, в проекции базального отдела ПЖ определяется зона опухолевой инфильтрации с эндофитным распространением в полость ПЖ, распространением на область трикуспидального клапана, на область створок пульмонального клапана со стенозом просвета клапана. Общие размеры зоны опухолевой инфильтрации составляют 43×28×43 мм.

Суммарная доза облучения первичной опухоли составила 66 Гр при разовой очаговой дозе (РОД) 2,2 Гр за фракцию. Доза облучения пораженных лимфоузлов составила 60 Гр при РОД 2 Гр.

На протяжении 8 мес. наблюдения нежелательных проявлений, связанных с лучевым лечением, не отмечено. По данным контрольных МРТ, выполненных через 1, 3 и 8 мес. после лечения, отмечается постепенное уменьшение размеров зоны опухолевой инфильтрации ПЖ до 36×16×39 мм (рис. 1).

С целью сравнительной оценки лучевой нагрузки при использовании протонного и фотонного облучения выполнено планирование лучевой терапии фотонами с применением методики IMRT. Отмечено существенное снижение та-



**Рис. 1.** Результаты МРТ пациентки А. до лечения (А – аксиальная проекция, В – сагиттальная проекция) и спустя 8 мес. после протонной терапии (С – аксиальная проекция, D – сагиттальная проекция)

**Fig. 1.** MRI of woman A. before the treatment (A – axial view, B – sagittal view) and 8 months after proton beam therapy (C – axial view, D – sagittal view)

ких показателей, как средняя доза на правое и левое легкое, средняя и максимальная доза на спинной мозг, объем ткани легкого, получающий 5 и 20 Гр, объем сердца, получающий 40 Гр, в случае применения протонного облучения. Показатели лучевой нагрузки при использовании различных методик лучевой терапии представлены в таблице 1.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент Т. — 15-летний подросток, страдающий саркомой Юинга с поражением перикарда. В 2016 г. выполнено хирургическое лечение с последующей химиотерапией. В связи с прогрессированием в 2018 г. проведена 2-я линия химиотерапии с эффектом стабилизации. Однако спустя 3 мес. после окончания лечения вновь отмечен рост опухоли перикарда.

В связи с прогрессированием на фоне химиотерапии совместно с детскими онкологами принято решение о проведении протонной лучевой терапии.

В соответствии с данными МРТ, выполненной на этапе предлучевой подготовки, по передней стенке левого желудочка в области базальных и средних сегментов визуализируется объемное образование размерами 64×62×59 мм. Отмечается распространение образования по ходу задней стенки корня аорты и вдоль нижней стенки ее дуги, по ходу нижней стенки легочного ствола, с прилеганием к передней стенке левой нижней легочной вены.

Суммарная доза облучения первичной опухоли составила 55,8 Гр, РОД — 1,8 Гр.

На протяжении 8 мес. наблюдения нежелательных проявлений, связанных с лучевым лечением, не отмечено. На контрольных МРТ, выполненных через 1, 4 и 8 мес. после лечения, отмечено постепенное уменьшение размеров образования левого желудочка до 47×24×33 мм (рис. 2). По данным эхокардиографии, за период наблюдения показатели сократимости миокарда не снизились, значение фракции выброса также не изменилось.

С целью проведения сравнительной оценки распределения дозы были сгенерированы планы облучения с применением фотонов. С учетом объема и расположения мишени наилучшее распределение дозы было получено при использовании методики IMRT с применением двух объемных арк (VMAT). Показатели V5, V10 и средней дозы для левого легкого, V40 для сердца, средней дозы на правое легкое, а также лучевая нагрузка на спинной мозг оказались существенно ниже при использовании протонного облучения. Показатели лучевой нагрузки при использовании различных методик лучевой терапии представлены в таблице 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в мире идет активное накопление опыта клинического применения протонной терапии. Ежегодно стартуют новые проспективные исследования, посвященные изучению роли протонов в лечении онкологических заболеваний. Одним из методов оценки безопасности и потенциальной эффективности протонной терапии является сравнение планов облучения с определением качества покрытия мишени лечебной дозой и лучевой нагрузки на здоровые ткани.

В клиническом наблюдении 1 планирование фотонного облучения выполнено с применением методики IMRT. С учетом сложной формы мишени и необходимости об-

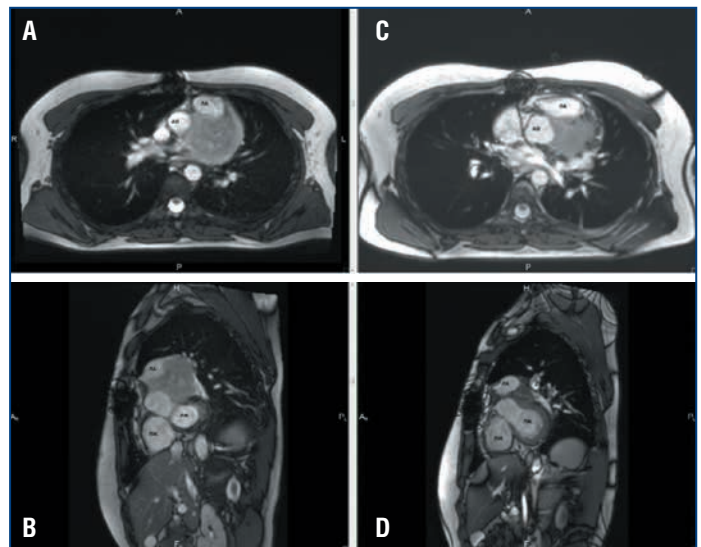
**Таблица 1.** Показатели лучевой нагрузки при использовании протонного и фотонного облучения, рассчитанные для пациентки А.

**Table 1.** Radiation doses in proton beam and photon beam therapy calculated for woman A.

Критическая структура Critical structure	Фотонная терапия Photon beam therapy	Протонная терапия Proton beam therapy
<b>Сердце / Heart</b> Средняя доза / Mean dose V30 V25	48 Гр / 48 Gy 75% 80%	43 Гр / 43 Gy 69% 72%
<b>Пищевод / Esophagus</b> Средняя доза / Mean dose V35 V50	36 Гр / 36 Gy 57% 41%	26 Гр / 26 Gy 43% 26%
<b>Левое легкое / Left lung</b> Средняя доза / Mean dose V20 V10 V5	25 Гр / 25 Gy 56% 81% 94%	23 Гр / 23 Gy 53% 66% 74%
<b>Правое легкое / Right lung</b> Средняя доза / Mean dose V20 V10 V5	17 Гр / 17 Gy 28% 62% 85%	10 Гр / 10 Gy 21% 29% 36%
<b>Спинальный мозг / Spinal cord</b> Максимальная доза / Maximum dose	47 Гр / 47 Gy	43 Гр / 43 Gy

Примечание. V – объем или процент ткани, получающий указанную дозу.

Note. V – volume of normal tissue receiving a specific dose.



**Рис. 2.** Результаты МРТ пациента Т. до лечения (А – аксиальная проекция, В – сагиттальная проекция) и спустя 8 мес. после протонной терапии (С – аксиальная проекция, D – сагиттальная проекция)

**Fig. 2.** MRI of man T. before the treatment (A – axial view, B – sagittal view) and 8 months after proton beam therapy (C – axial view, D – sagittal view)

лучения лимфоузлов оптимального распределения дозы удалось добиться с использованием 7 статичных полей. План протонного облучения создан с применением 5 по-

**Таблица 2.** Показатели лучевой нагрузки при использовании протонного и фотонного облучения, рассчитанные для пациента Т.

**Table 2.** Radiation doses in proton beam and photon beam therapy calculated for man T.

Критическая структура Critical structure	Фотонная терапия Photon beam therapy	Протонная терапия Proton beam therapy
<b>Сердце / Heart</b>		
Средняя доза / Mean dose	17 Гр / 17 Gy	12 Гр / 12 Gy
V30	26%	20%
V25	28%	22%
<b>Пищевод / Esophagus</b>		
Средняя доза / Mean dose	26 Гр / 26 Gy	16 Гр / 16 Gy
V35	39%	24%
V50	19%	13%
<b>Левое легкое / Left lung</b>		
Средняя доза / Mean dose	17 Гр / 17 Gy	15 Гр / 15 Gy
V20	39%	35%
V10	50%	41%
V5	64%	45%
<b>Правое легкое / Right lung</b>		
Средняя доза / Mean dose	6 Гр / 6 Gy	0,4 Гр / 0,4 Gy
V20	5,4%	0,5%
V10	20%	1,3%
V5	45%	2%
<b>Спинальный мозг / Spinal cord</b>		
Максимальная доза / Maximum dose	37 Гр / 37 Gy	7 Гр / 7 Gy

Примечание. V – объем или процент ткани, получающий указанную дозу.

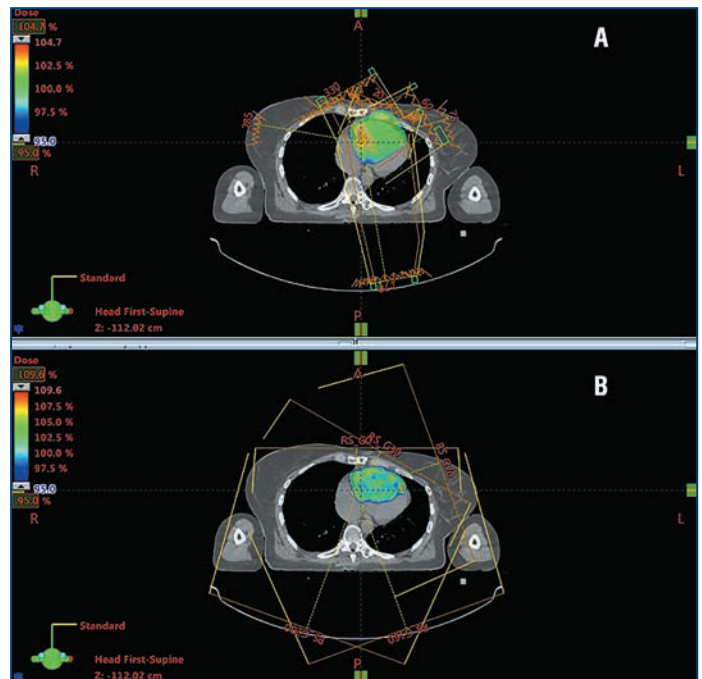
Note. V – volume of normal tissue receiving a specific dose.

лей (рис. 3). В обоих планах облучения 98% от предписанной дозы покрывают 95% объема опухоли миокарда. При этом в случае фотонной терапии не удалось добиться приемлемого покрытия лечебной дозой зоны пораженных лимфоузлов (98% дозы покрывают лишь 80% объема мишени). В то же время при использовании протонов 98% дозы покрывало 94% объема лимфоузлов.

Применение протонной терапии позволило снизить показатель средней дозы на пищевод на 30%, а также уменьшить на 15% объем пищевода, получающий высокую дозу 50 Гр. Помимо этого, удалось добиться существенного снижения лучевой нагрузки на правое легкое.

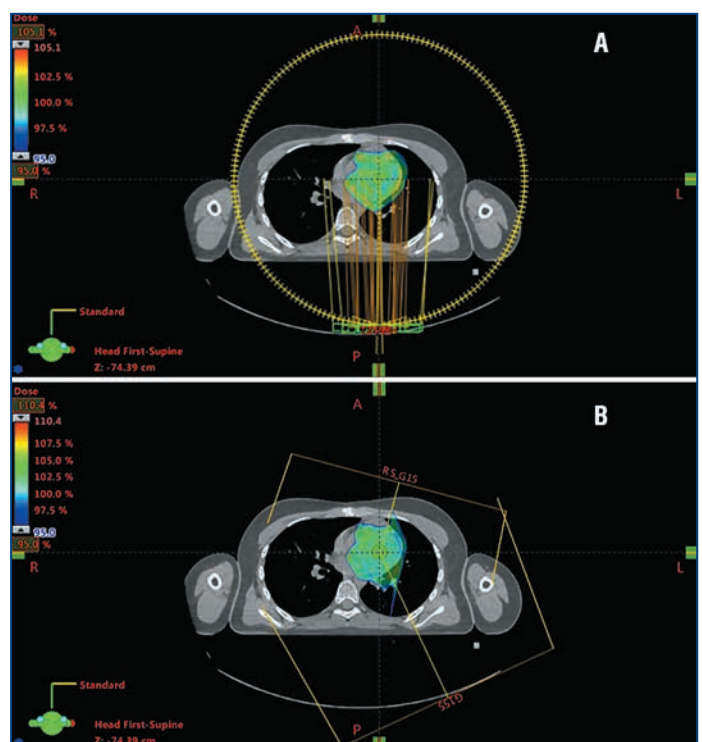
В клиническом наблюдении 2 планирование фотонного облучения выполнено с применением методики VMAT, благодаря чему покрытие мишени близко к идеальному (98% дозы покрывает 98% опухоли). План протонного облучения создан с применением всего двух полей, которые обеспечивают такое же покрытие мишени (рис. 4).

Использование методики VMAT позволяет добиться превосходных показателей покрытия опухоли лечебной дозой и снизить лучевую нагрузку на сердце, но в то же время приводит к увеличению лучевой нагрузки на правое легкое. Применение протонной терапии позволило снизить лучевую нагрузку на миокард, пищевод, левое легкое. Однако основное преимущество протонной терапии в данном клиническом примере заключается в минимальном воздействии на паренхиму правого легкого (величина средней дозы снижена в 15 раз) и на спинной мозг (снижение максимальной дозы



**Рис. 3.** Пациентка А.: план фотонного облучения с использованием методики IMRT и 7 статичных полей (А) и план протонного облучения с применением 5 полей (В)

**Fig. 3.** Woman A.: photon beam radiation treatment schedule using IMRT and 7 static field (A) and proton beam radiation treatment schedule using 5 fields (B)

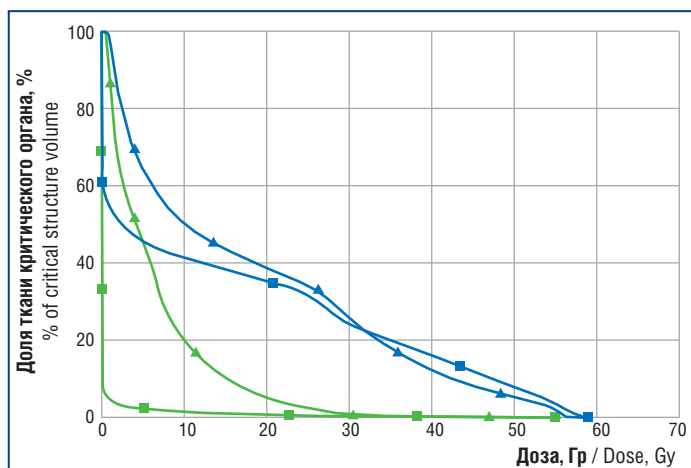


**Рис. 4.** Пациент Т.: план фотонного облучения с использованием методики VMAT (А) и план протонного облучения с применением 2 полей (В)

**Fig. 4.** Man T.: photon beam radiation treatment schedule using VMAT (A) and proton beam radiation treatment schedule using 2 fields (B)

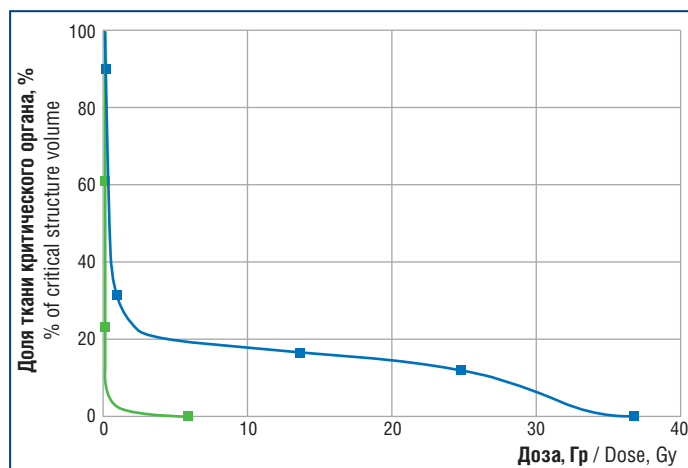
в 5 раз) по сравнению с фотонным облучением (рис. 5–7). Это способствует существенному снижению рисков развития пневмонита, эзофагита, лучевого миелита.





**Рис. 5.** Гистограмма «доза – объем», характеризующая лучевую нагрузку на правое (квадраты) и левое (треугольники) легкое у пациента Т. Синий цвет – кривые для фотонного облучения, зеленый цвет – кривые для протонного облучения

**Fig. 5.** Histogram “dose-volume” characterizes radiation exposure to right (quadrats) and left (triangles) lungs in man T. Photon beam therapy curves are marked in blue, proton beam therapy curves are marked in green



**Рис. 6.** Пациент Т. Гистограмма «доза – объем», характеризующая лучевую нагрузку на спинной мозг. Синий цвет – фотонное облучение, зеленый цвет – протонное облучение

**Fig. 6.** Histogram “dose-volume” characterizes radiation exposure to spinal cord in man T. Photon beam therapy curve is marked in blue, proton beam therapy curve is marked in green

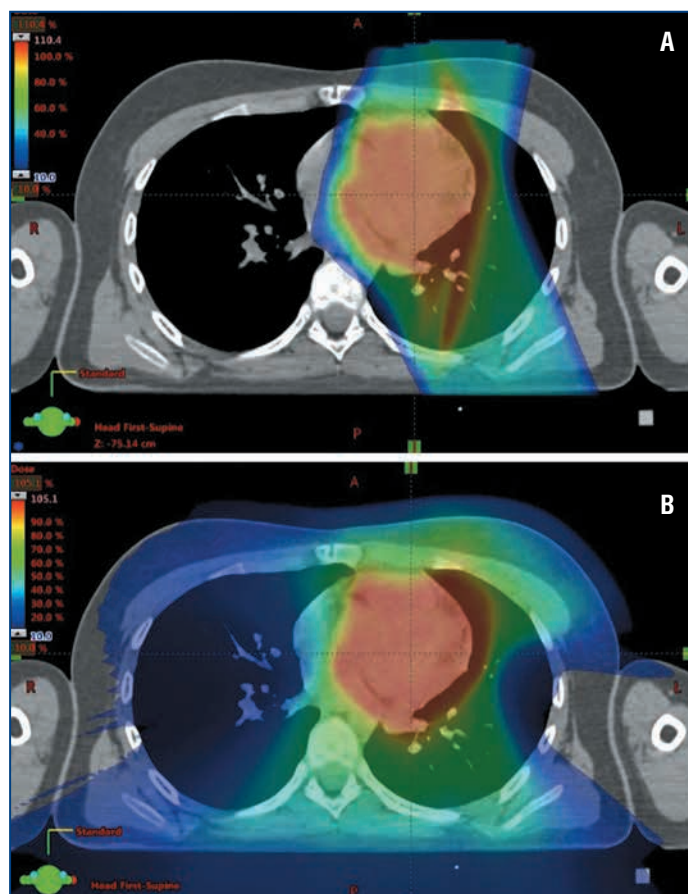
## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с саркомой сердца лучевая терапия применяется в адъювантном режиме с целью улучшения локального контроля. В основном это пациенты с микроскопическими опухолевыми изменениями в крае резекции. У пациентов с макроскопической опухолью требуется подведение высоких доз излучения (60 Гр и более), что существенно превышает допустимую дозу для миокарда.

Протонная терапия при саркомах сердца позволяет значительно снизить лучевую нагрузку на здоровые ткани при одновременном подведении высоких доз к опухоли, тем самым обеспечивая локальный контроль над заболеванием. Результаты дальнейших сравнительных исследований должны помочь определить группы пациентов, для которых протонная терапия будет иметь решающее значение в улучшении контроля над заболеванием, повышении общей выживаемости и сохранении качества жизни.

## Литература/References

- Kurian K.C., Weisshaar D., Parekh H. et al. Primary cardiac angiosarcoma: Case report and review of the literature. *Cardiovasc Pathol.* 2006;15:110–112. DOI: 10.1016/j.carpath.2005.10.003.
- Hata A., Katakami N., Fujita S. et al. Angiosarcoma arising from right atrium: Remarkable response to concurrent chemoradiotherapy with carboplatin and paclitaxel. *J Thorac Oncol.* 2011;6:970–971. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318215a22b.
- Franceschini D., Scotti V., Simontacchi G. et al. Application of helical tomotherapy for the treatment of a right atrium angiosarcoma: A case report. *Tumori.* 2013;99: e233–e236. DOI: 10.1177/030089161309900520.
- Fehr M., Kuhn M., Mayer K. et al. Metastatic angiosarcoma arising from the right atrium: Unusual presentation and excellent response to treatment in a young patient. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1301–1302. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181dd1c78.
- Aoka Y., Kamada T., Kawana M. et al. Primary cardiac angiosarcoma treated with carbon-ion radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2004;5:636–638. DOI: 10.1016/S1470-2045 (04) 01600-6.
- Elsayad K., Lehrich P., Yppaerilae-Wolters H. et al. Primary cardiac angiosarcoma treated with positron emission tomography/magnetic resonance imaging-guided adaptive radiotherapy. *Can J Cardiol.* 2016;32:829: e7–829.e10. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.07.010.



**Рис. 7.** Пациент Т.: распределение дозы при использовании методик протонного (А) и фотонного (В) облучения

**Fig. 7.** Dose distributions in photon beam therapy (A) and proton beam therapy (B)

- Elsayad K., Scobioala S., Kriz J. et al. Advances in image-guided radiation therapy for primary cardiac angiosarcoma: The role of PET-CT and MRI. *Oncol Res Treat.* 2016;39:290–294. DOI: 10.1159/000445864.
- Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 2. Лучевая терапия

пучками протонов, ионов, нейтронов и пучками с модулированной интенсивностью, стереотаксис, брахитерапия, радионуклидная терапия, оптимизация, гарантия качества. Учебное пособие. М.: НИЯУ МИФИ; 2011.

[Klimanov V.A. Radiobiological and dosimetric planning of radiation and radionuclide therapy. Part 2. Radiation therapy with proton, ion, neutron and modulated-intensity beams, stereotaxis, brachytherapy, radionuclide therapy, optimization, quality assurance. Tutorial. M.: NRNU MEPhI; 2011 (in Russ.).]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Воробьев Николай Андреевич** — к.м.н., заведующий отделением протонной терапии, ООО «ЛДЦ МИБС», 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Есенина, д. 2, корп. 3, лит. А; ФГБОУ ВО СПбГУ, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-6998-5771.

**Мартьянова Наталия Игоревна** — врач-радиотерапевт отделения протонной терапии, ООО «ЛДЦ МИБС», 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Есенина, д. 2, корп. 3, лит. А, ORCID iD 0000-0002-1679-5173.

**Бондарчук Дмитрий Владимирович** — врач-радиолог отделения лучевой диагностики, ООО «ЛДЦ МИБС», 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Есенина, д. 2, корп. 3, лит. А, ORCID iD 0000-0001-8752-0591.

**Антипин Денис Андреевич** — врач-радиотерапевт отделения протонной терапии, ООО «ЛДЦ МИБС», 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Есенина, д. 2, корп. 3, лит. А, ORCID iD 0000-0002-4198-3870.

**Кубасов Антон Витальевич** — медицинский физик, ООО «ЛДЦ МИБС», 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Есенина, д. 2, корп. 3, лит. А, ORCID iD 0000-0001-7672-6703.

**Михайлов Алексей Валерьевич** — к.м.н., заведующий отделением лучевой терапии, ООО «ЛДЦ МИБС», 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Есенина, д. 2, корп. 3, лит. А; ФГБОУ ВО СПбГУ, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-5240-7203.

**Любинский Андрей Игоревич** — медицинский физик, ООО «ЛДЦ МИБС», 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Есенина, д. 2, корп. 3, лит. А, ORCID iD 0000-0002-5694-8701.

**Андреев Георгий Ильич** — руководитель отдела медицинской физики, ООО «ЛДЦ МИБС», 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Есенина, д. 2, корп. 3, лит. А, ORCID iD 0000-0001-7590-5187.

**Контактная информация:** Воробьев Николай Андреевич, e-mail: vorobyov@ldc.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 20.02.2020, поступила после рецензирования 02.03.2020, принята в печать 09.03.2020.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Nikolay A. Vorobyov** — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Proton Beam Therapy, Berezin Sergey Medical Institute. 2 build. 3, Esenin str., St. Petersburg, 194354, Russian Federation; St. Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation; I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6998-5771.

**Nataliya I. Martynova** — radiologist of the Department of Proton Beam Therapy, Berezin Sergey Medical Institute. 2 build. 3, Esenin str., St. Petersburg, 194354, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-1679-5173.

**Dmitriy V. Bondarchuk** — radiologist of the Department of Radiodiagnostics, Berezin Sergey Medical Institute. 2 build. 3, Esenin str., St. Petersburg, 194354, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-8752-0591.

**Denis A. Antipin** — radiologist of the Department of Proton Beam Therapy, Berezin Sergey Medical Institute. 2 build. 3, Esenin str., St. Petersburg, 194354, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-4198-3870.

**Anton V. Kubasov** — medical physicist, Berezin Sergey Medical Institute. 2 build. 3, Esenin str., St. Petersburg, 194354, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-7672-6703.

**Alexey V. Mikhailov** — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiation Therapy, Berezin Sergey Medical Institute. 2 build. 3, Esenin str., St. Petersburg, 194354, Russian Federation; St. Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation; I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5240-7203.

**Andrey I. Lyubinskiy** — medical physicist, Berezin Sergey Medical Institute. 2 build. 3, Esenin str., St. Petersburg, 194354, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-5694-8701.

**Georgiy I. Andreev** — Head of the Division of Medical Physics, Berezin Sergey Medical Institute. 2 build. 3, Esenin str., St. Petersburg, 194354, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-7590-5187.

**Contact information:** Nikolay A. Vorob'ev, e-mail: vorobyov@ldc.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 20.02.2020, revised 02.03.2020, accepted 09.03.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-161-168

# Первый опыт использования индуктора эндогенных интерферонов на этапах лучевой терапии рака орофарингеальной зоны

Е.М. Франциянц<sup>1</sup>, Л.Я. Розенко<sup>1</sup>, В.И. Гусев<sup>2</sup>, И.В. Евсегнеева<sup>2</sup>, Г.П. Беккер<sup>2</sup>, М.А. Гусарева<sup>1</sup>, Т.А. Зыкова<sup>1</sup>, А.К. Донская<sup>1</sup>, Ю.Н. Крохмаль<sup>1</sup>, Н.Г. Кошелева<sup>1</sup>, А.А. Солнцева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>ООО «Аллоферон», Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** в этиопатогенезе рака орофарингеальной зоны (РОФЗ) в последние годы все большее значение приобретает вирус папилломы человека (ВПЧ). Это радикально меняет прогноз и лечение при данной патологии, поскольку эффективность препаратов, избирательно действующих на ВПЧ, не определена.

**Цель исследования:** оценить терапевтические возможности использования препарата Аллокин-альфа при лучевом лечении больных РОФЗ с ВПЧ-позитивным статусом.

**Материал и методы:** 19 больных основной и 21 пациент контрольной группы, имевшие РОФЗ III–IV стадии и сопоставимые по клиническим параметрам, получали облучение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в 3D-режиме на линейном ускорителе электронов с энергией 6 МэВ в стандартных дозовых нагрузках. В основной группе через день, включая дни, свободные от облучения (кроме планового перерыва), вводили подкожно 1,0 мг препарат Аллокин-альфа. За 2 этапа сплит-курса облучения использовалось 24±2,0 мг Аллокина-альфа.

**Результаты исследования:** после 1-го этапа облучения у 57,9% больных, получавших Аллокин-альфа, прекратились боли, у 36,8% перестало беспокоить чувство «инородного» тела в горле, у 58,4% — запах изо рта, слабость и субфебрилитет. В контрольной группе соответствующий эффект был достигнут только в 23,8%, 19% и 28,6% случаев. Общий контролируемый эффект в основной группе установлен у 94,7% ( $p<0,05$ ) больных, при полной регрессии опухоли в 68,4% и резорбции метастазов в лимфоузлах в 47,3% ( $p<0,05$ ) случаев, в контрольной при стандартном лечении — у 71,4% больных, в 42,9% и 9,6% случаев. После 1-го этапа облучения в основной группе по сравнению с контрольной в 5,4 раза реже развивался пленчатый эпителиит (28,5% против 5,3%,  $p<0,05$ ).

**Заключение:** предварительные клинические данные свидетельствуют о целесообразности использования Аллокина-альфа на этапах лучевой терапии РОФЗ. Выявленные предположительно радиопротекторные свойства Аллокина-альфа нуждаются в дополнительном исследовании по возможности деинтенсификации лучевых нагрузок.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак орофарингеальной области, местно-распространенные процессы, вирус папилломы человека, ВПЧ, конформная лучевая терапия, субъективный эффект, противоопухолевый эффект, лучевые реакции.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Франциянц Е.М., Розенко Л.Я., Гусев В.И. и др. Первый опыт использования индуктора эндогенных интерферонов на этапах лучевой терапии рака орофарингеальной зоны. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(3):161–168. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-161-168.

## The first experience with the inductor of endogenous interferons for the radiotherapy of oropharyngeal cancer

E.M. Frantsiyants<sup>1</sup>, L.Ya. Rozenko<sup>1</sup>, V.I. Gusev<sup>2</sup>, I.V. Evsegneeva<sup>2</sup>, G.P. Bekker<sup>2</sup>, M.A. Gusareva<sup>1</sup>, T.A. Zykova<sup>1</sup>, A.K. Donskaya<sup>1</sup>, Yu.N. Krokhmal<sup>1</sup>, N.G. Kosheleva<sup>1</sup>, A.A. Solntseva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>2</sup>LLC "Alloferon", Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** in recent years, human papillomavirus (HPV) becomes increasingly important to the pathogenesis of oropharyngeal cancer. As a result, the prognosis and treatment for this disorder radically changes since the efficacy of selective anti-HPV medications is unknown.

**Aim:** to assess the therapeutic potentiality of Allokin-alpha for the radiotherapy of HPV-positive patients with oropharyngeal cancer.

**Patients and Methods:** 40 patients with oropharyngeal cancer stage III–IV (study group: 19 patients; control group: 21 patients) underwent 3D conformal radiotherapy using 6 MeV linear particle accelerator (standard radiation exposure). In the study group, 1.0 mg of Allokin-alpha was administered subcutaneously every other day including radiation-free days (excepting scheduled treatment breaks). In total, 24.0±2.0 mg of Allokin-alpha were administered for two split-course radiotherapies.

**Results:** after the first course of radiotherapy, pain resolution was reported in 59.7% of study group patients vs. 23.8% of control group patients, the resolution of foreign body sensation in the throat in 36.8% vs. 19%, and the resolution of weakness, sub-febrile temperature, and bad breath in 58.4% vs. 28.6%. The total controlled effect was achieved in 94.7% of study group patients vs. 71.4% of control group

patients ( $p < 0.05$ ), i.e., tumor resorption was observed in 68.4% vs. 42.9% and lymph node metastasis regression in 47.3% vs. 9.6% ( $p < 0.05$ ). After the first course of radiotherapy, pellicle epithelitis was less common in the study group compared to the control group (28.5% vs. 5.3%,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** preliminary clinical data demonstrate the utility of Allokin-alpha administering during the radiotherapy of oropharyngeal cancer. Further studies on the potential radioprotective properties of Allokin-alpha are required to address the possible deintensification of radiation exposure.

**KEYWORDS:** oropharyngeal cancer, locally advanced cancer, human papillomavirus, HPV, conformal radiotherapy, subjective effect, radiotherapy side effects.

**FOR CITATION:** Frantsiyants E.M., Rozenko L.Ya., Gusev V.I. et al. The first experience with the inductor of endogenous interferons for the radiotherapy of oropharyngeal cancer. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(3):161–168. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-161-168.

## ВВЕДЕНИЕ

В России заболеваемость в 2018 г. раком орофарингеальной зоны (РОФЗ) составила 28,5 на 100 тыс. населения с индексом накопления 4,8, в Ростовской области эти показатели — 28,3 и 5,2 соответственно. Чаще болеют мужчины в возрасте от 40 до 54 лет, более чем у половины заболевших очаг поражения выявляется в области небных миндалин (63,7%), затем, по убывающей, поражаются корень языка (20,8%), задняя стенка глотки (9,1%) и область мягкого неба (5,2%) [1].

При этом, несмотря на простоту визуальной диагностики, более 50% больных РОФЗ имеют первично местнораспространенные III–IV ( $T_3N_{0-1}M_0$ ;  $T_{1-3}N_{1-3}M_0$ ) стадии процесса, сопровождающиеся массивным поражением регионарных лимфатических зон [2, 3].

Возможности самостоятельного стандартного конвенционального лучевого лечения, по сути, единственно адекватного терапевтического пособия при распространенных опухолях, весьма скромные. Общий резорбционный эффект под действием ионизирующего излучения достигается в среднем лишь у 65–70% пациентов, полная регрессия после курса облучения отмечается лишь у каждого 3-го больного, прогрессирование — у каждого 5-го [4–8].

Различные варианты использования цитостатиков, обладающих в т. ч. радиосенсибилизирующими свойствами, несущественно изменяют клиническую ситуацию и сопровождаются заметной токсичностью. В среднем 3- и 5-летняя выживаемость при III–IV стадии РОФЗ находится на уровне 43,4% и 35,5% соответственно [2–11].

Исторически большинство случаев возникновения РОФЗ связывали с употреблением табака и алкоголя и преимущественно у пожилых пациентов. В настоящее время этиопатогенетически развитие РОФЗ сложно не связать с вирусом из семейства *Papillomaviridae*, который выявляется почти в 70% вновь диагностированных случаев этого заболевания. Установлено, что способный к персистенции вирус папилломы человека (ВПЧ) с онкогенным характером в 30 раз увеличивает риск рака миндалин, блокируя при этом механизмы врожденного и адаптивного противовирусного иммунитета организма-хозяина [12–15].

Среди множества вновь созданных лекарственных препаратов, обладающих противовирусными свойствами, на сегодняшний день нет средств с убедительно доказанным избирательным действием против ВПЧ. Лечение нозологических форм, связанных с папилломавирусной инфекцией, остается сложной и актуальной задачей.

Пока не существует противовирусной терапии для борьбы с этими видами рака [16].

Современные профилактические вакцины против ВПЧ активируют иммунитет хозяина, стимулируя выработку антител, специфически нацеленных на капсидные белки ВПЧ [12]. Однако эти вакцины не способны уничтожить клетки, инфицированные ВПЧ, поскольку капсидные белки присутствуют только перед проникновением вируса или в терминально дифференцированном эпителии. Поэтому необходима терапевтическая вакцина, чтобы вызвать клеточно-опосредованные иммунные ответы против вирусных антигенов, которые конститутивно экспрессируются в инфицированных клетках.

В этом плане обоснованный интерес представляет один из представителей новой группы антивирусных препаратов природного происхождения — Аллокин-альфа, синтезированный на основе действующего вещества аллоферон (гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин), который способен индуцировать в организме синтез эндогенных интерферонов и активировать систему функциональной активности естественных клеток-киллеров. Опосредованно через активацию цитотоксической активности иммунокомпетентных клеток проявляется терапевтический эффект Аллокина-альфа по подавлению очагов вирусной инфекции [17–19].

В экспериментах на животных с перевитыми опухолями было выявлено, что помимо способности распознавать и уничтожать очаги вирусной инфекции аллоферон обладает и определенным противоопухолевым действием, впервые обнаруженным в опытах на животных с трансплантированными опухолями [20].

Проведение курса неспецифической иммунотерапии препаратом Аллокин-альфа в ходе лекарственного лечения больных местнораспространенным раком шейки матки при снижении токсичности химиотерапии способствовало переводу 78% больных в резектабельное состояние и увеличению выживаемости больных раком шейки матки [21, 22].

**Цель исследования:** оценить терапевтические возможности использования препарата Аллокин-альфа при лучевом лечении больных РОФЗ с ВПЧ-позитивным статусом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинический материал представлен 40 больными РОФЗ III–IV ( $T_3N_{0-1}M_0$ ,  $T_{1-3}N_{1-3}M_0$ ) стадий, получа-

ших лучевое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (ранее ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России) в период с 2017 по 2019 г.

Критерии включения в исследование: морфологически верифицированный рак с подтвержденным наличием ДНК ВПЧ в мазках с поверхности опухоли; отсутствие признаков органного отдаленного метастазирования; решение консилиума о необходимости проведения 1-м этапом лучевого лечения; отсутствие стандартных противопоказаний к проведению курсов облучения и информированное согласие больного на предлагаемое лечение. Критерии исключения: отсутствие или отрицательные данные по одному из пунктов критериев включения.

Пациенты распределены на 2 сопоставимые по клиническим параметрам группы. Средний возраст больных составил  $54,5 \pm 5,6$  года (от 40 до 69 лет). Соотношение мужчин и женщин в среднем составило 5,3:1. Стадирование процесса проводилось по системе UICC TNM (7-й пересмотр, 2009) [23].

Основную группу составили 19 больных, из которых 10 (52,6%) имели III ( $T_3N_{0-1}M_0$ ) стадию процесса, 6 (31,6%) — IVa ( $T_3N_2M_0$ ), 3 (15,8%) — IVb ( $T_2N_3M_0$ ) стадию. В контрольную (ретроспективную) группу вошел 21 пациент, из которых 14 (66,7%) были со стадией III, 5 (23,8%) и 2 (9,5%) — соответственно со стадией IVa и IVb. В обеих группах чаще имела место локализация опухоли на миндалинах: в 8 (42,2%) случаях в основной группе и в 10 (47,7%) — в контрольной. Поражение корня языка и мягкого неба было соответственно в 5 (26,3%) и 4 (21,0%) случаях в основной группе и по 19% (по 4) случаев — в контрольной группе. На задней стенке глотки опухоль была обнаружена у 2 (10,5%) и 3 (14,3%) пациентов соответственно в основной и контрольной группах.

В обеих группах гистологическая структура опухоли была представлена плоскоклеточным раком различной степени дифференцировки с тенденцией к ороговению в 67,5% (27 из 40), без ороговения — в 25% (10 из 40) и опухоли другого генеза в 7,5% (3 из 40) случаев.

До начала лечения и для контроля клинической эффективности на этапах лучевой терапии все больные подвергались клиническому (визуальные, пальпаторные и др.) и лабораторному обследованию в стандартном объеме для оценки общего состояния и локального статуса. Использовались ларингоскопические исследования, инструментальные методы: ультрасонографическое исследование лимфоузлов, спиральная рентгеновская компьютерная томография (СРКТ) и, по показаниям, магнитно-резонансная томография (МРТ).

Основным методом лечения для больных обеих групп являлось наружное облучение в монорежиме по радикальной программе. После топометрической подготовки с использованием компьютерного томографа Siemens Sonatom Definition AS (Siemens, Германия), изготовления термопластической маски с рентгенконтрастными метками с использованием системы лазерной навигации Lap-Lasers и станции виртуальной симуляции Syngo Via с помощью программного обеспечения Eclips Varian выполнялось определение поля облучения с выведением критических областей из зоны облучения. Расчет и формирование плана лечения в режиме 3D-планирования проводились для линейного ускорителя низких энергий ЛУЭ с энергией 6 МэВ Unique (Varian, США).

Облучение осуществлялось в соответствии с современными клиническими стандартами в конвенциональном режиме разовой очаговой дозы (РОД) 2 Гр ежедневно, 5 фракций в неделю. Применялся расщепленный курс лечения (сплит-курс) и перепланировка лечебного плана в зависимости от клинического эффекта после 1-го этапа облучения. За 2 этапа лечебного курса на первичный очаг подводилась суммарная очаговая доза (СОД) 65–72 Гр. На регионарные зоны лимфогенного метастазирования в зависимости от их поражения при  $N_{0-1}$  СОД составляла 46–50 Гр, при  $N_{2-3}$  — 66 Гр.

Всем пациентам только основной группы с 1-го дня и, в дальнейшем, на этапах лучевого лечения вводили подкожно 1,0 мг препарата Аллокин-альфа (производитель — ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России, владелец регистрационного удостоверения — ООО «Аллоферон»). Находящийся (в сухом виде) в ампуле 1,0 мг Аллокина-альфа растворяли 1,0 мл физиологического раствора. Инъекции Аллокина-альфа осуществляли через день, включая дни, свободные от проведения сеансов облучения, — календарные выходные и праздничные дни. Во время планового перерыва в курсе облучения Аллокин-альфа не вводили. Всего за курс лечения пациенты основной группы получали  $24 \pm 2,0$  мг Аллокина-альфа.

Мазки с поверхности очага поражения для определения ДНК ВПЧ исследовались методом полимеразной цепной реакции с соблюдением санитарных норм до лечения, перед началом 2-го этапа и после завершения запланированного курса лучевой терапии.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 (StatSoft, США). Оценку значимости различий средних значений показателя осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистические гипотезы считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение клинических отличий между группами для выявления положительных и отрицательных сторон использования препарата Аллокин-альфа оценивали, прежде всего, по динамике субъективных и объективных признаков заболевания. Необходимо сразу отметить, что введение препарата не сопровождалось болевыми ощущениями и переносилось пациентами без каких бы то ни было побочных реакций.

Изменение характера жалоб больных как показатель субъективного эффекта лечения мы регистрировали до начала облучения и перед началом 2-го этапа облучения. Суммарно при этом все пациенты получали на зону мишени СОД  $42 \pm 2$  изоГр, а больные основной группы — дополнительно  $15 \pm 1,0$  мг Аллокина-альфа. Данные о динамике субъективной симптоматики представлены в таблице 1.

Из данных таблицы 1 видно, что после 1-го этапа лучевого лечения в обеих группах уменьшилось число больных, предъявлявших жалобы на самостоятельные и/или усиливающиеся при глотании боли в горле или иррадирующие в ухо. Однако такую положительную динамику в своем состоянии по сравнению с исходом отметили 57,9% больных в основной группе и 23,8% (в 2,4 раза меньше) в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1.** Динамика клинической симптоматики больных РОФЗ после 1-го этапа лучевого лечения, абс. (%)  
**Table 1.** The changes in the clinical symptoms of oropharyngeal cancer after the first course of radiation therapy, n (%)

Характер клинических симптомов Symptoms	Основная группа, n=19 Study group (n=19)		Контрольная группа, n=21 Control group (n = 21)	
	до лечения before treatment	после 1-го этапа after 1st course	до лечения before treatment	после 1-го этапа after 1st course
Боль в горле Sore throat	19 (100)	8 (42,1)*^	20 (95,2)	15 (71,4)*^
Ощущение «инородного образования» в горле Foreign body sensation in the throat	15 (78,9)	8 (42,1)*	13 (61,9)	9 (42,9)
Изменение речи Speech problems	11(57,9)	6(31,6)	10 (47,6)	6 (28,6)
Нарушение акта глотания Difficulty swallowing	9 (47,3)	5 (26,3)	10 (47,6)	6 (28,6)
Запах изо рта Bad breath	18 (94,7)	7 (36,3)*^	19 (90,5)	13 (61,9)*^
Слабость Weakness	14 (73,7)	6 (31,5)*	15 (71,4)	10 (47,6)
Субфебрильная температура Sub-febrile temperature	12 (63,2)	5 (26,3)*	13 (61,9)	9 (42,9)
Признаки метастазов в регионарных лимфоузлах Regional lymph node metastases	15 (78,9)	6 (31,6)*	14 (66,7)	12 (57,1)

Примечание. \*  $p < 0,05$  между показателями на этапах лечения внутри группы, ^  $p < 0,05$  между показателями сравниваемых групп.

Note. \*  $p < 0.05$  when comparing the parameters within the group, ^  $p < 0.05$  when comparing the parameters between the groups.

Характерная для патологии орофарингеальной области жалоба на постоянное чувство «инородного тела» в горле исчезла практически у каждого 3-го (36,8%,  $p < 0,05$ ) больного из получавших Аллокин-альфа дополнительно к облучению. В контрольной группе это тягостное ощущение перестало беспокоить только 19% пациентов.

Примерно в равной степени в обеих группах отмечена положительная динамика в восстановлении акта глотания и характера речи.

Жалобы на гнилостный запах изо рта до лечения с одинаковой частотой предъявляли больные обеих групп. Этот неприятный субъективный симптом после 1-го этапа лечения сохранился только у каждого 3-го больного (36,3%) в основной группе, а в контрольной — у 61,9% пациентов (в 1,7 раза больше) ( $p < 0,05$ ). Слабость и субфебрильная температура перестали беспокоить 39,6% ( $p < 0,05$ ) больных основной группы (68,5% в исходе и 28,9% после 1-го этапа) и только 21,4% (66,7% в исходе и 45,3% после 1-го этапа) больных, получавших стандартное лечение.

Известно, что в связи с низкой толерантностью к действию ионизирующего излучения уже на уровне очаговых доз 35–40 Гр со стороны слизистых оболочек органов головы и шеи неизбежно возникают лучевые реакции в виде явлений стоматита, эпителиита (мукозита). Это, собственно, и обуславливает необходимость 2–3-недельного перерыва в курсе облучения при этой патологии [24, 25]. Мы проанализировали характер и частоту лучевых реакций в обеих группах наших больных после

1-го этапа облучения. Данные представлены в таблице 2. Выявлено, что больные основной группы, получавшие Аллокин-альфа, легче, чем пациенты со стандартным лечением, переносят курс облучения.

Подтверждением этого может служить частота развития тяжелой лучевой реакции в виде пленчатого эпителиита. У больных основной группы эпителиит

**Таблица 2.** Характер лучевых реакций у больных РОФЗ после 1-го этапа лучевого лечения, абс. (%)

**Table 2.** Radiotherapy side effects in oropharyngeal cancer patients after the first course of radiotherapy, n (%)

Характер и степень лучевых эпителиитов The type and severity of radiation-induced epithelitis	Основная группа, n=19 Study group (n=19)	Контрольная группа, n=21 Control group (n=21)
Катаральный — 1-я степень Catarrhal, 1 <sup>st</sup> degree	11 (57,9)	6 (28,5)^
Островковый — 2-я степень Insular, 2 <sup>nd</sup> degree	7 (36,8)	9 (42,8)
Пленчатый — 3-я степень Pellicle, 3 <sup>rd</sup> degree	1 (5,3)	6 (28,5)^
Язва — 4-я степень Ulcer, 4 <sup>th</sup> degree	0	0

Примечание. ^  $p < 0,05$  между сравниваемыми группами.

Note. ^  $p < 0.05$  between the groups.

3-й степени сформировался в конце лечения только у 1 (5,3%) больного, в то время как в группе контроля подтвержденный данными орофарингоскопии пленчатый эпителиит имел место в 28,5% случаев (в 5,3 раза чаще;  $p < 0,05$ ). При примерно равной частоте случаев развития островкового эпителиита (2-я степень) в обеих группах у больных основной группы в 2 раза чаще, чем в контроле, возникал лучевой эпителиит 1-й степени (57,9% против 28,5%,  $p < 0,05$ ). С одинаковой частотой по срокам в обеих группах отмечались эритема и сухость кожи зоны облучения.

Всем больным обеих групп проводилось методически идентичное лучевое лечение с адекватным предлучевым топометрическим планированием курса и выбором оптимального распределения полей облучения, аналогичное общепринятое сопроводительное лечение в процессе курса облучения. На фоне этого у больных основной группы отмечена не только существенная положительная динамика в стихании клинической симптоматики, но и сдерживание в определенной степени тяжести лучевых реакций. Не исключено, что эти позиции связаны с использованием Аллокина-альфа на этапах облучения. Вероятность радиопротекторного влияния Аллокина-альфа требует дополнительного исследования.

После планового перерыва продолжительностью 2–3 нед. возобновлялся курс лучевой терапии с реформированием плана облучения в зависимости от клинического эффекта. Всем больным основной группы продолжалось подкожное введение 1,0 мг Аллокина-альфа. На 2-м этапе требовалось в среднем  $10 \pm 1,0$  мг препарата.

Противоопухолевый эффект в обеих группах больных мы оценивали через 1 мес. после завершения курса лечения, после стихания проявлений лучевых реакций и восстановления тканей. Использовали критерии оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1 [26].

Данные о противоопухолевой эффективности в зависимости от варианта лечения представлены в таблице 3. При анализе этих данных обратила на себя внимание высокая противоопухолевая эффективность у больных основной группы. Общий контролируемый эффект уже после 1-го этапа облучения установлен у 94,7% больных, получавших Аллокин-альфа. В контрольной группе подобный эффект выявлен у существенно меньшего числа пациентов — у 71,4% ( $p < 0,05$ ). При этом в основной группе полная регрессия опухоли зафиксирована у 13 больных (68,4%), в контрольной группе — у 9 (42,9%) ( $p < 0,1$ ). Наряду с этим в контрольной группе имелся 1 случай прогрессии рака задней стенки глотки (отдаленный метастаз в легкое) и было в 4,5 раза больше, чем в основной группе, случаев стабилизации ( $p < 0,1$ ).

Нужно отметить, что подавляющее число случаев полной регрессии опухоли составили больные раком миндалин: 8 (61,5%) из 13 в основной группе и 8 (88,8%) из 9 — в контрольной. В основной группе полная регрессия наступила также у 3 больных раком языка и у 2 — раком мягкого неба, в контрольной — еще у 1 пациента со злокачественным новообразованием мягкого неба. Несомненно, в увеличении числа случаев полной регрессии опухоли свой вклад внесла и реакция на лечение лимфогенных метастазов. В основной группе у больных, получавших Аллокин-альфа, уже на 1-м этапе облучения (см. табл. 1) резорбция опухоли в регионарных лимфо-

**Таблица 3.** Противоопухолевый эффект лечения больных РОФЗ, абс. (%)

**Table 3.** Treatment efficacy in oropharyngeal cancer patients, n (%)

Степень регрессии Regression	Основная группа, n=19 Study group (n=19)	Контрольная группа, n=21 Control group (n=21)
<b>Резорбция (полный регресс)</b> Resorption (complete regression)	13 (68,4)	9 (42,9)
<b>Частичная регрессия</b> Partial regression	5 (26,3)	6 (28,6)
<b>Стабилизация</b> Stabilization	1 (5,3)	5 (23,8)
<b>Прогрессирование</b> Progression	0	1 (4,7) <sup>^</sup>
<b>Общий эффект</b> Total effect	18 (94,7)	15 (71,4) <sup>^</sup>

**Примечание.** <sup>^</sup> – достоверно при  $p < 0,05$  между сравниваемыми группами.

**Note.** <sup>^</sup> significant differences between the groups ( $p < 0,05$ ).

узлах была установлена в 47,3% случаев, а в контрольной группе — только в 9,6% ( $p < 0,05$ ).

В рамках данного сообщения мы не анализировали показатели отдаленной выживаемости больных. Однако известный факт о значительном влиянии степени первичной регрессии опухоли, включая реакцию регионарных метастазов на облучение, на окончательные результаты лечения [3, 7, 8] позволяет надеяться на их достаточно высокие значения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предварительные клинические данные свидетельствуют о целесообразности использования противовирусного препарата Аллокин-альфа дополнительно на этапах стандартного лучевого лечения местно-распространенного РОФЗ. Данный препарат хорошо переносится больными, способствует достижению противоопухолевого эффекта, включая влияние на лимфатические зоны, возможно, определяя тем самым судьбу больного. Аллокин-альфа способствует более быстрому стиханию тягостной клинической симптоматики и в определенной степени уменьшает степень лучевых реакций, значительно улучшая качество жизни. Выявленные предположительно радиопротекторные свойства Аллокина-альфа нуждаются в дополнительном исследовании по возможности деинтенсификации лучевых нагрузок.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять детальные механизмы взаимодействия между раковыми и иммунными клетками в условиях заражения организма ВПЧ. Лучшее понимание этих взаимодействий поможет разработать новые терапевтические стратегии для преодоления многочисленных барьеров при ВПЧ-опосредованной иммуносупрессии и синергизировать их с современными исследовательскими терапевтическими средствами для лечения рака, связанного с ВПЧ.

**Благодарность**

Редакция благодарит компанию ООО «Аллоферон» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

**Acknowledgement**

Editorial Board is grateful to LLC "Alloferon" for the assistance in the technical edition of this publication.

**Литература**

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России — МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019.
- Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С. Терапевтическая радиология: Руководство для врачей. М.: «Специальное Издательство Медицинских Книг» (МК); 2010.
- Каприн А.Д., Бойко А.В., Геворков А.Р., Болотина Л.В. Современное состояние проблемы лучевой терапии больных плоскоклеточным раком орфарингеальной зоны. Взгляд радиотерапевта. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017;6(4):4–8. DOI: 10.17116/onkolog2017644-8.
- Максимов С.А., Мардынский Ю.С., Медведев В.С. и др. Мегавольтная лучевая терапия рака ротоглотки. Российский онкологический журнал. 2004;2:18–23. DOI: 10.7748/ns.18.18.23.s36.
- Тамаркина Е.И., Миронова Е.Б., Жаркова О.В. и др. Химиолучевое лечение местно-распространенного рака органов полости рта и ротоглотки. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2006;17(3):49–52.
- Гордон К.Б., Гулидов И.А., Рожнов В.А., Семенов А.В. Возможности химиолучевого лечения первичных местно-распространенных опухолей головы и шеи. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018;7(3):68–73. DOI: 10.17116/onkolog20187368.
- Kang H.S., Roh J.L., Lee S. et al. Noncancer-related health events and mortality in head and neck cancer patients after definitive radiotherapy. A Prospective Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(19): e3403. DOI: 10.1097/MD.0000000000003403.
- Cheng Y.-J., Tsai M.-H., Chiang C.-J. et al. Adjuvant radiotherapy after curative surgery for oral cavity squamous cell carcinoma and treatment effect of timing and duration on outcome — A Taiwan Cancer Registry national database analysis. *Cancer Med*. 2018;7:3073–3083. DOI: 10.1002/cam4.1611.
- Шутко А.Н., Коротова Л.И., Сокуренок В.П. и др. Системный компонент в формировании отдаленных результатов лучевого и химиолучевого лечения орфарингеального рака. Онкохирургия. 2009;1(2):31.
- Стукань А.И., Мурашко Р.А., Бодня В.Н. и др. Актуальные вопросы химиолучевого лечения орфарингеальной плоскоклеточной карциномы: эффективность и токсичность режимов химиотерапии с целью радиомодификации. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018;7(3):61–67. DOI: 10.17116/onkolog20187361.
- Huang P.-W., Lin C.-Y., Hsieh C.-H. et al. A phase II randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in advanced squamous cell carcinoma of the pharynx or larynx. *Biomedical Journal*. 2018;41(2):129–136. DOI: 10.1016/j.bj.2018.04.003.
- Frazer H. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nature Rev Immunol*. 2004;4(1):46–54. DOI: 10.1038/nri1260.
- El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R. et al. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. IARC; 2017.
- Baskin R.M., Boyce B.J., Amdur R. et al. Transoral robotic surgery for oropharyngeal cancer: patient selection and special considerations. *Cancer Manag Res*. 2018;10:839–846. DOI: 10.2147/CMAR.S118891.
- Özcan-Wahlbrink M., Schifflers C., Riemer A.B. Enhanced Radiation Sensitivity of Human Papillomavirus-Driven Head and Neck Cancer: Focus on Immunological Aspects. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:2831. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02831.
- James C.D., Fontan C.T., Otoa R. et al. Human Papillomavirus 16 E6 and E7 Synergistically Repress Innate Immune Gene Transcription. *mSphere*. 2020;5(1): e00828–19. DOI: 10.1128/mSphere.00828-19.

- Черныш С.И. Аллокины (цитокиноподобные пептиды насекомых) как модуляторы иммунного ответа человека и других млекопитающих. *Российский иммунологический журнал*. 2004;9(1):36.
- Серебряная Н.Б. Иммунные дисфункции при герпес-вирусной инфекции: новые подходы к терапии. *Медицинская иммунология*. 2005;7(2–3):321–322.
- Сафронникова Н.Р., Мерабишвили В.М. Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции (пособие для врачей). СПб.: изд-во Науч.-исслед. ин-та онкологии им. Н.Н. Петрова; 2005.
- Chernysh S.I., Kim S.I., Bekker G. et al. Antiviral and antitumor peptides from insects. *PNAS*. 2002;9(20):12628–12632. DOI: 10.1073/pnas.192301899.
- Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Франциянц Е.М. и др. Сравнительная оценка различных модификаций предоперационной полихимиотерапии у больных местно-распространенным раком шейки матки. *Фундаментальные исследования*. 2015;1(8): 1629–1633.
- Шихлярова А.И., Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Ушакова Н.Д. Отражательная динамика общих адаптационных реакций при проведении плазмафереза и иммунотерапии в ходе лекарственного лечения рака шейки матки. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2015;1:114–118.
- Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. The TNM classification of malignant tumors, 8th edn: Wiley-Blackwell; 2009.
- Киселева Е.С. Лучевая терапия злокачественных опухолей (руководство для врачей). М., 1996.
- Виноградов М.В. Перспективные методики лучевой терапии. *Практическая онкология*. 2007;(4):194–203.
- Van Persijn van Meerten E.L., Gelderblom H., Bloem J.L. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol*. 2010;20:1456–1467. DOI: 10.1007/s00330-009-1685-y.

**References**

- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. State of oncological care for the population of Russia in 2018. М.: MNIОI n.a. P.A. Gertsena; 2019 (in Russ.).
- Tsyb A.F., Mardynskiy Yu.S. Therapeutic Radiology: A Guide for Physicians. М.: Special Publishing House of Medical Books; 2010 (in Russ.).
- Kaprin A.D., Boiko A.V., Gevorkov A.R., Bolotina L.V. The current state of radiotherapy in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. A radiation therapist's view. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2017;6(4):4–8 (in Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2017644-8.
- Maksimov S.A., Mardynskiy Yu.S., Medvedev V.S. et al. Megavolt radiation therapy for oropharyngeal cancer. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2004;2:18–23 (in Russ.). DOI: 10.7748/ns.18.18.23.s36.5.
- Tamarkina E.I., Mironova E.B., Zharkova O.V. et al. Chemoradiation treatment of locally advanced cancer of the oral cavity and oropharynx. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina*. 2006;17(3):49–52 (in Russ.).
- Gordon K.B., Gulidov I.A., Rozhnov V.A., Semenov A.V. Possibilities of chemoradiation treatment primary locally advanced head and neck tumors. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2018;7(3):68–73 (in Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20187368.
- Kang H.S., Roh J.L., Lee S. et al. Noncancer-related health events and mortality in head and neck cancer patients after definitive radiotherapy. A Prospective Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(19): e3403. DOI: 10.1097/MD.0000000000003403.
- Cheng Y.-J., Tsai M.-H., Chiang C.-J. et al. Adjuvant radiotherapy after curative surgery for oral cavity squamous cell carcinoma and treatment effect of timing and duration on outcome — A Taiwan Cancer Registry national database analysis. *Cancer Med*. 2018;7:3073–3083. DOI: 10.1002/cam4.1611.
- Shutko A.N., Korytova L.I., Sokurenko V.P. et al. Systemic component in the formation of long-term results of radiation and chemoradiation treatment of oropharyngeal cancer. *Onkokhirurgiya*. 2009;1(2):31 (in Russ.).



10. Stukan A.I., Murashko R.A., Bodnya V.N. et al. Topical issues of chemoradiotherapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: the efficiency and toxicity of chemotherapy regimens with the goal of radiomodification. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2018;7(3):61–67 (in Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20187361.
11. Huang P.-W., Lin C.-Y., Hsieh C.-H. et al. A phase II randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in advanced squamous cell carcinoma of the pharynx or larynx. *Biomedical Journal*. 2018;41(2):129–136. DOI: 10.1016/j.bj.2018.04.003.
12. Frazer H. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nature Rev Immunol*. 2004;4(1):46–54. DOI: 10.1038/nri1260.
13. El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R. et al. editors. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. IARC; 2017.
14. Baskin R.M., Boyce B.J., Amdur R. et al. Transoral robotic surgery for oropharyngeal cancer: patient selection and special considerations. *Cancer Manag Res*. 2018;10:839–846. DOI: 10.2147/CMAR.S118891.
15. Özcan-Wahlbrink M., Schiffers C., Riemer A.B. Enhanced Radiation Sensitivity of Human Papillomavirus-Driven Head and Neck Cancer: Focus on Immunological Aspects. *Frontiers in immunology*. 2019;10:2831. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02831.
16. James C.D., Fontan C.T., Otoa R. et al. Human Papillomavirus 16 E6 and E7 Synergistically Repress Innate Immune Gene Transcription. *mSphere*. 2020;5(1): e00828–19. DOI: 10.1128/mSphere.00828-19.
17. Chernysh S.I. Allokinеs (insect cytokine-like peptides) as modulators of the immune response in humans and other mammals. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2004;9(1):36 (in Russ.).
18. Serebryanaya N.B. Immune dysfunctions in herpesvirus infection: new approaches to therapy. *Meditinskaya immunologiya*. 2005;7(2–3):321–322 (in Russ.).
19. Safronnikova N.R., Merabishvili V.M. Prevention of virus-dependent cancer diseases. Diagnostics and treatment of human papillomavirus infection (manual for physicians). SPb.: NII onkologii im. N.N. Petrova; 2005 (in Russ.).
20. Chernysh S.I., Kim S.I., Bekker G. et al. Antiviral and antitumor peptides from insects. *PNAS*. 2002;9(20):12628–12632. DOI: 10.1073/pnas.192301899.
21. Menshenina A.P., Moiseenko T.I., Frantsiyants E.M. et al. comparative assessment of various modifications preoperative polychemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2015;1(8):1629–1633 (in Russ.).
22. Shikhlyarova A.I., Menshenina A.P., Moiseenko T.I., Ushakova N.D. Reflective dynamics of general adaptive reactions at plasmapheresis and immunotherapy during drug treatment of cervical cancer. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Yestestvennyye nauki*. 2015;1:114–118 (in Russ.).
23. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. The TNM classification of malignant tumors, 8th edn: Wiley-Blackwell; 2009.
24. Kiseleva E.S. Radiation therapy for malignant tumors (guide for physicians). M., 1996 (in Russ.).
25. Vinogradov M.V. Promising methods of radiation therapy. *Prakticheskaya onkologiya*. 2007;4(4):194–203 (in Russ.).
26. Van Persijn van Meerten E.L., Gelderblom H., Bloem J.L. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol*. 2010;20:1456–1467. DOI: 10.1007/s00330-009-1685-y.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Франциянц Елена Михайловна** — д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, ORCID iD 0000-0003-3618-6890.

**Розенко Людмила Яковлевна** — д.м.н., профессор, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, ORCID iD 0000-0001-7032-8595.

**Гусев Владимир Иванович** — ведущий специалист по перспективным исследованиям, ООО «Аллоферон», 115162, Россия, г. Москва, ул. Шухова, д.14, пом. 7, ORCID iD 0000-0001-5551-1287.

**Евсегнеева Ирина Владимировна** — директор по развитию, ООО «Аллоферон», 115162, Россия, г. Москва, ул. Шухова, д.14, пом. 7, ORCID iD 0000-0001-5435-8938.

**Беккер Герман Петрович** — генеральный директор, ООО «Аллоферон», 115162, Россия, г. Москва, ул. Шухова, д.14, пом. 7, ORCID iD 0000-0001-6302-450X.

**Гусарева Марина Александровна** — к.м.н., заведующая отделением радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, ORCID iD 0000-0002-9426-9662.

**Зыкова Татьяна Алексеевна** — к.м.н., заведующая лабораторией вирусологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, ORCID iD 0000-0001-5345-4872.

**Донская Алия Катифовна** — врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, ORCID iD 0000-0001-7353-2807.

**Крохмаль Юлия Николаевна** — к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, ORCID iD 0000-0002-3100-339X.

**Кошелева Наталия Геннадьевна** — врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, ORCID iD 0000-0001-7630-1502.

**Солнцева Анна Анатольевна** — к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, ORCID iD 0000-0003-4052-3597.

**Контактная информация:** Кошелева Наталия Геннадьевна, e-mail: natalya.doctorko@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов:** Гусев В.И., Евсегнеева И.В., Беккер Г.П. являются сотрудниками компании ООО «Аллоферон». **Статья поступила 11.07.2020, поступила после рецензирования 23.07.2020, принята в печать 28.07.2020.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Elena M. Frantsiyants** — *Doct. of Sci. (Biol.), Deputy General Director for Scientific Work, National Medical Research Center of Oncology, 63, 14<sup>th</sup> line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-3618-6890.*

**Lyudmila Ya. Rozenko** — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, radiotherapist of the Department of Radiotherapy, National Medical Research Center of Oncology, 63, 14<sup>th</sup> line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-7032-8595.*

**Vladimir I. Gusev** — *leading specialist for prospective studies, LLC "Alloferon", 14 Off. 7, Shukhov str., Moscow, 115162, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-5551-1287.*

**Irina V. Evstigneeva** — *Director for Development, LLC "Alloferon", 14 Off. 7, Shukhov str., Moscow, 115162, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-5435-8938.*

**German P. Bekker** — Director General, LLC “Alloferon”, 14 Off. 7, Shukhov str., Moscow, 115162, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-6302-450X.

**Marina A. Gusareva** — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiotherapy, National Medical Research Center of Oncology, 63, 14th line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-9426-9662.

**Tat'yana A. Zykova** — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Virology, National Medical Research Center of Oncology, 63, 14th line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-5345-4872.

**Aliya K. Donskaya** — radiotherapist of the Department of Radiotherapy, National Medical Research Center of Oncology, 63, 14th line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-7353-2807.

**Yuliya N. Krokmal'** — Cand. of Sci. (Med.), radiotherapist of the Department of Radiotherapy, National Medical Research Center of Oncology, 63, 14th line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-3100-339X.

**Nataliya G. Kosheleva** — radiotherapist of the Department of Radiotherapy, National Medical Research Center of Oncology, 63, 14th line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-7630-1502.

**Anna A. Solntseva** — Cand. of Sci. (Med.), radiotherapist of the Department of Radiotherapy, National Medical Research Center of Oncology, 63, 14th line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-4052-3597.

**Contact information:** Nataliya G. Kosheleva, e-mail: [natalya.doctorko@yandex.ru](mailto:natalya.doctorko@yandex.ru). **Financial Disclosure:**

no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. Conflict of interests: Vladimir I. Gusev, Irina V. Evstigneeva, and German P. Bekker are staff members of LLC “Alloferon”.

**Received** 11.07.2020, **revised** 23.07.2020, **accepted** 28.07.2020.

## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть** статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо вводить разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155 (5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155 (5):619–625 (in Russ.).  
За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).

## Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Medical Inquiry”

“Russian Medical Inquiry” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of clinical medicine that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

**The title page** should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

**The abstract** should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

**The keywords** (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our

foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

**The text of the article** should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

**The list of references** should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343 (7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).



VII Междисциплинарный форум

**Медицина молочной железы**

**10–12 декабря 2020, Москва**

«AZIMUT Отель Олимпик Москва»



IV Национальный конгресс

**Онкология репродуктивных органов**

**10–12 декабря 2020, Москва**

«AZIMUT Отель Олимпик Москва»



РУДН



МАРС



Онко атруль

StatusPraesens  
*profmedia*



spnavigator



+7 (499) 346 3902



praesens.ru



info@praesens.ru



praesens



stpraesens



statuspraesens