

# MD-ONCO

ПЛАЗМАФЕРЕЗ В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ  
ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ,  
ОСЛОЖНЕННОЙ ГИПЕРПРОТЕИНЕМИЕЙ

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ТЕРАПИИ ВПЕРВЫЕ  
ВЫЯВЛЕННОЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА  
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

ТОРАКОСКОПИЧЕСКАЯ ЛОБЭКТОМИЯ У ПАЦИЕНТА  
С ВНУТРИЛОБАРНОЙ ЛЕГОЧНОЙ СЕКВЕСТРАЦИЕЙ

ДЕНДРИТНО-КЛЕТОЧНЫЕ ВАКЦИНЫ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО  
ОБЗОР НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ  
«МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ГЕМАТОЛОГИИ  
И ОНКОЛОГИИ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ»

Журнал «MD-Онко» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЕЖЕВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# MD-ONCO

**Главная задача журнала «MD-Онко» – публикация современной информации о проведенных клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, диагностике и лечении онкологических заболеваний, а также вспомогательных материалов по всем актуальным проблемам, лежащим в плоскости тематики журнала.**

**Цель издания** – информировать врачей разных специальностей, которые оказывают консультативную и лечебную помощь больным с онкологическими заболеваниями, о современных достижениях в этой области, включая новейшие методы диагностики и лечения опухолей, а также злокачественных заболеваний системы крови. Журнал является междисциплинарным научным изданием, объединяющим врачей различных специальностей – онкологов, хирургов, лучевых терапевтов, анестезиологов-реаниматологов, гематологов, клинических фармакологов, патологов, молекулярных биологов и др. – для создания комплексного междисциплинарного подхода к терапии в целях повышения эффективности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями.

3  
Том 5  
2025

Основан в 2021 г.

**Учредитель:** М.М. Давыдов

**Издатель:**  
ООО «ИД «АБВ-пресс»  
115478 Москва,  
Каширское шоссе, 24, стр. 15

**Адрес редакции:**  
115478 Москва,  
Каширское шоссе, 24, стр. 15,  
НИИ онкогенеза,  
3-й этаж.  
Тел.: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: abv@abvpress.ru  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Статьи направлять по адресу:

jenneta@inbox.ru  
Чекини Дженнет Ашировне

Редактор **Е.М. Печерская**  
Корректор **Т.Н. Помилуйко**

Дизайн и верстка: **Е.В. Степанова**

Служба подписки

и распространения

**И.В. Шургаева**

base@abvpress.ru

Руководитель проекта

**А.В. Донских**

a.donskih@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций, ПИ № ФС 77-81466 от 03.08.2021.

**Условия использования статей  
в соответствии с лицензией  
CC BY 4.0.**

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2782-3202 (Print)

ISSN 2782-6171 (Online)

MD-Онко. 2025.

Том 5, № 3. 1–104.

Периодичность: 4 выпуска в год

© Оформление, верстка.

ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025

Подписной индекс в каталоге

«Пресса России» – 85727

Отпечатано в типографии

ООО «Медиаколор», 127273, Москва,

Сигнальный проезд, 19

Тираж 3500 экз. Бесплатно.

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Давыдов Михаил Михайлович**, д.м.н., хирург-онколог, член-корреспондент РАН, руководитель онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

**Зейналова Первин Айдыновна**, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель директора онкологического центра, заведующая отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), член правления региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

**Мудунов Али Мурадович**, д.м.н., онколог, нейрохирург, хирург-онколог, профессор РАН, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий отделением опухолей головы и шеи Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

**Феденко Александр Александрович**, д.м.н., заместитель директора по лекарственному лечению Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», исполнительный директор Восточно-Европейской группы по изучению сарком (EESG), эксперт Европейского общества клинических онкологов (ESMO) по лечению сарком и GIST, Российского общества клинических онкологов (RUSSCO), член Американского общества клинических онкологов (ASCO) и Онкологического общества по опухолям соединительной ткани (CTOS) (Москва, Россия)

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

**Чекини Дженнет Ашировна**, к.м.н., врач-онколог, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

**ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ**

**Рябухина Юлия Евгеньевна**, к.м.н., врач-гематолог, онколог онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ****Онкология головы и шеи**

**Кутукова Светлана Игоревна**, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

**Пужеду Роберто**, профессор, оториноларинголог, Clinica ORL (Кальяри, Италия)

**Торакоабдоминальная онкология**

**Акбаров АЛЕК Н.**, доктор медицины, торакальный хирург, медицинский директор по торакальной хирургии, Caromont Heart (Гастония, США)

**Аллахвердиев Ариф Керимович**, д.м.н., профессор, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

**Онкогинекология**

**Аминова Лиана Назимовна**, к.м.н., заслуженный врач Республики Башкортостан, заведующая отделением онкогинекологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

**Галлямов Эдуард Абдулхаевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

**Гущин Вадим Викторович**, доктор медицины, хирург, Медицинский центр Mercy (Балтимор, США)

**Онкоурология**

**Панахов Анар Давудович**, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

**Фигурин Константин Михайлович**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Гшвенд Юрген**, профессор, Университетская клиника Рехтс дер Изар (Мюнхен, Германия)

**Онкоколопроктология**

**Невольских Алексей Алексеевич**, д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

**Расулов Арсен Османович**, д.м.н., профессор, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, заведующий отделением колопроктологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

**Теккис Пэрис**, профессор, хирург, консультант по колопроктологии, Royal Marsden (Лондон, Великобритания)

**Онкология костных тканей и кожных покровов**

**Кулага Андрей Владимирович**, к.м.н., врач-хирург 3-го хирургического отделения общей онкологии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

**Мусаев Эльмар Расимович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

**Тепляков Валерий Вячеславович**, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкологической ортопедии комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

**Онкогематология**

**Исхаков Эльдор Джасурович**, д.м.н., профессор, главный гематолог Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, заместитель директора по лечебной работе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

**Клясова Галина Александровна**, д.м.н., профессор, заведующая научно-клинической лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

**Мутгу Арат**, профессор, директор отделения ТГСК для взрослых группы больниц Флоренс Найтингейл (Турция)

**Анестезиология и реанимация**

**Горобец Евгений Соломонович**, д.м.н., профессор, главный научный консультант отделения реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Кричевский Лев Анатольевич**, д.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

**Груздев Вадим Евгеньевич**, к.м.н., врач высшей категории, заведующий отделением анестезиологии и реанимации Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

**Ультразвуковая диагностика**

**Аллахвердиева Гонча Фарид Кызы**, д.м.н., врач ультразвуковой диагностики Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

**Куайя Эмилио**, доктор медицины, профессор, радиолог, заведующий кафедрой радиологии Университета Падуи (Италия), директор программы резидентуры по радиологии в Университете Падуи (Италия), почетный консультант по радиологии Эдинбургского университета (Великобритания)

**Чекалова Марина Альбертовна**, д.м.н., профессор кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

**Противоопухолевая терапия**

**Мария Дель Гранде**, врач-онколог, Институт онкологии Южной Швейцарии (Швейцария)

**Клиническая иммунология**

**Гривцова Людмила Юрьевна**, д.б.н., д.м.н., руководитель отдела лабораторной медицины Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

**Молекулярная генетика и клеточные технологии**

**Любченко Людмила Николаевна**, д.м.н., заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

**Детская онкология**

**Ахаладзе Дмитрий Гурамович**, к.м.н., врач-хирург, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии Института онкологии и детской хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

**Валиев Тимур Теймуразович**, д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Керимов Полад Акшин оглы**, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения №2 отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Алиев Мамед Багир Джавад оглы, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, советник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)**

**Давыдов Михаил Иванович, д.м.н., хирург-онколог, профессор, академик РАН, главный онколог клиники «МЕДСИ», член Европейского и Американского обществ хирургов, Международного общества хирургов (Москва, Россия)**

**Канер Дмитрий Юрьевич, к.м.н., главный врач ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», член Московского онкологического общества (Москва, Россия)**

**Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации, академик РАО, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)**

**Кит Олег Иванович, д.м.н., профессор, врач-хирург, онколог, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)**

**Левченко Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, онколог, торакальный хирург, детский хирург, заведующий хирургическим торакальным отделением, заведующий научным отделением торакальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)**

**Парханов Владимир Алексеевич, д.м.н., академик РАН, российский хирург, Герой Труда Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, лауреат Государственной премии Российской Федерации, главный врач ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края (Краснодар, Россия)**

**Строяковский Даниил Львович, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)**

**Чойнзонов Евгений Лхамацыренович, д.м.н., профессор, академик РАН, член Президиума РАН, ученый-клиницист, общественный деятель, лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий, директор НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск, Россия)**

The journal "MD-Onco" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses. The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI), CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

QUARTERLY PEER-REVIEWED  
SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

# MD-ONCO

**The main objective of the MD-Onco journal** is publication of up-to-date information on clinical, experimental and basic scientific research, diagnosis and treatment of oncological diseases, as well as supportive materials on all current problems associated with the scope of the journal.

**The purpose of the journal** is to inform doctors in various fields who provide consulting and treatment care for patients with oncological diseases on current advancements in this area including the newest methods of diagnosis and treatment of solid tumors, as well as malignant disorders of the blood. The journal is an interdisciplinary scientific publication and brings together doctors of various specialties: oncologists, surgeons, radiologists, anesthesiologists, hematologists, clinical pharmacologists, pathologists, molecular biologists et al. to create integrated interdisciplinary approach to therapy with the goal of improved treatment effectiveness for patients with oncological diseases.

Founded in 2021

3 VOL. 5  
2025

**Founder:** M.M. Davydov

**Publisher:** PH "ABV-Press"  
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,  
Moscow 115478

**Editorial Office:**  
Research Institute of Carcinogenesis,  
Floor 3, 24 Kashirskoe Shosse,  
Build. 15, Moscow 115478.  
Tel: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: abv@abvpress.ru  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Articles should be sent

to Jennet A. Chekini by e-mail:

jenneta@inbox.ru

Editor **E.M. Pecherskaya**

Proofreader **T.N. Pomiluyko**

Designer and maker-up

**E.V. Stepanova**

Subscription & Distribution Service

**I.V. Shurgaeva**

base@abvpress.ru

Project Manager **A.V. Donskikh**

a.donskih@abvpress.ru

The journal was registered  
at the Federal Service for Surveillance  
of Communications, Information  
Technologies, and Mass Media  
(PI No. FS77-81466 dated 03 August 2021).

**Terms of use of articles in accordance with CC BY 4.0 license.**

The editorial board is not responsible  
for advertising content. The authors'  
point of view given in the articles may  
not coincide with the opinion of the  
editorial board.

ISSN 2782-3202 (Print)

ISSN 2782-6171 (Online)

MD-Onco. 2025.

Volume 5, No. 3. 1–104.

Periodicity: 4 issues per year.

© Design, layout  
PH "ABV-Press", 2025

Pressa Rossii catalogue index: 85727

Printed at the Mediicolor LLC.

19, Signalny Proezd, Moscow, 127273.

3,500 copies. Free distribution.

**EDITOR-IN-CHIEF**

**Davydov, Mikhail M., DSc, MD, oncological surgeon, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Oncology Center, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)**

**DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF**

**Zeynalova, Pervin A., DSc, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; vice-president of the Oncology Center, head of the Oncological Hematology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group; member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); member of the board of the regional community organization Russian Association of Supportive Care in Cancer (RASCC) (Moscow, Russia)**

**Mudunov, Ali M., DSc, MD, oncologist, neurosurgeon, oncological surgeon, Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; head of the Head Tumors Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)**

**Fedenko, Aleksandr A., DSc, MD, deputy director for drug treatment, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group, executive director of the East European Sarcoma Group (EESG), expert on treatment of sarcomas and GIST of the European Society of Medical Oncology (ESMO), Russian Society of Clinical Oncologists (RUSSCO); member of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and Connective Tissue Oncology Society (CTOS) (Moscow, Russia)**

**EXECUTIVE SECRETARY**

**Chekini, Jennet A., PhD, MD, oncologist, head of the Oncology Division of Antitumor Drug Therapy, Clinical Hospital Lapino, Mother and Child Group (Haven LLC) (Moscow, Russia)**

**ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY**

**Ryabukhina, Yulia E., PhD, MD, hematologist, oncologist, Oncology Center, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)**

**EDITORIAL BOARD****Oncology of the head and neck**

**Kutukova, Svetlana I., PhD, Associate Professor of the Surgical Dentistry and Maxillo-Facial Surgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)**

**Puxeddu, Roberto, Professor of otolaryngology, Clinica ORL (Cagliari, Italy)**

**Thoracoabdominal oncology**

**Akbarov, Alek N., DSc, MD, medical director of thoracic surgery, Caromont Heart (Gastonia, USA)**

**Allakhverdiev, Arif K., DSc, MD, Professor, head of the Thoracoabdominal Surgery Division, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)**

**Oncological gynecology**

**Aminova, Liana N., PhD, MD, Honored Physician of the Bashkortostan Republic, head of the Oncological Gynecology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)**

**Gallyamov, Eduard A., DSc, Professor, head of the Faculty Surgery Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Guschin, Vadim V., DSc, MD, surgeon, Mercy Medical Center (Baltimore, USA)**

## Oncological urology

**Panakhov, Anar D., PhD, MD, head of the Oncological Urology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)**

**Figurin, Konstantin M., DSc, MD, Professor, leading researcher, Oncological Urology Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Gschwend, Jürgen, DSc, MD, Professor, Rechts der Isar university clinic (Munich, Germany)**

## Oncological proctology

**Nevolskikh, Aleksei A., DSc, MD, Professor, deputy director of medical treatment, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Rasulov, Arsen O., DSc, MD, Professor, laureate of the Award of the Government of the Russian Federation for Science and Technology, head of the Coloproctology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)**

**Tekkis, Paris, Professor of colorectal surgery, consultant surgeon, Royal Marsden (London, UK)**

## Oncology of the bones and skin

**Kulaga, Andrei V., PhD, MD, surgeon of the 3<sup>rd</sup> General Oncology Surgical Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)**

**Musaev, Elmar R., DSc, MD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Bone, Skin, Soft Tissue Tumors Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)**

**Teplyakov, Valeriy V., DSc, MD, Professor, head of the Oncological Orthopedics Combination Treatment Methods Division, Russian Scientific Center for Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

## Oncological hematology

**Iskhakov, Eldor D., DSc, MD, Professor, head hematologist of the Uzbekistan Republic Ministry of Healthcare, deputy director of medical treatment, Republican Specialized Scientific Practical Center of Hematology, Ministry of Healthcare of the Uzbekistan Republic (Tashkent, Uzbekistan)**

**Klyasova, Galina A., DSc, MD, Professor, head of the Clinical Bacteriology Scientific Clinical Laboratory, National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Mutlu, Arat, DSc, MD, Professor, director of the HPCT in Adults Division, Group Florence Nightingale Hospitals (Turkey)**

## Anesthesiology and resuscitation

**Gorobetz, Evgeny S., DSc, MD, Professor, head research consultant, Resuscitation Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Krichevskiy, Lev A., DSc, MD, head of the Anesthesiology and Resuscitation Division, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)**

**Gruzdev, Vadim E., PhD, MD, Doctor of the Highest Category, head of the Anesthesiology and Resuscitation Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)**

## Ultrasound diagnostics

**Allakhverdieva, Goncha F., DSc, MD, doctor of ultrasound diagnostics, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)**

**Quaia, Emilio, DSc, MD, Full Professor of Radiology, Chief of Department of Radiology, Padua University (Italy); director of Radiology Residency Program, Padua University (Italy); honorary consultant on radiology, Edinburgh University (UK)**

**Chekaloa, Marina A., DSc, MD, Professor of the X-ray and Ultrasound Diagnostics Department, Academy of Postgraduate Education, Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency (Moscow, Russia)**

## Antitumor therapy

**Maria Del Grande, oncologist, Oncology Institute of Southern Switzerland (Switzerland)**

**Clinical immunology**

**Grivtsova, Ludmila Yu., DSc, MD, head of the Laboratory Medicine Division, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Molecular genetics and cell technologies**

**Lubchenko, Ludmila N., DSc, MD, head of the Molecular Genetics and Cell Technologies Department, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Pediatric oncology**

**Akhaldzhe, Dmitry G., PhD, MD, surgeon, head of the Thoracoabdominal Surgery Division, Institute of Oncology and Pediatric Surgery, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Valiev, Timur T., DSc, MD, head of the Chemotherapy of Hemoblastoses Pediatric Department, Hematology and Bone Marrow Transplantation Division, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Kerimov, Polad A., DSc, MD, lead researcher of the Surgical Department No. 2, General Oncology Division, Scientific Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**EDITORIAL COUNCIL**

**Aliev, Mamed Bagir D., DSc, MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Davydov, Mikhail I., DSc, MD, oncological surgeon, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, head oncologist, MEDSI clinic, member of the European and American Surgical Associations, International Society of Surgery (Moscow, Russia)**

**Kaner, Dmitry Yu., PhD, MD, head doctor, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department, member of the Moscow Oncological Society (Moscow, Russia)**

**Kaprin, Andrey D., DSc, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Physician of the Russian Federation, academician of the Russian Academy of Education, executive director of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; director of the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; chief non-staff oncologist of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Kit, Oleg I., DSc, MD, Professor, surgeon, oncologist, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, executive director of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia)**

**Levchenko, Evgeny V., DSc, MD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, oncologist, thoracic surgeon, pediatric surgeon, head of the Pediatric Thoracic Division, head of the Thoracic Oncology Scientific Division, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)**

**Parkhanov, Vladimir A., DSc, academician of the Russian Academy of Sciences, Russian surgeon, Hero of Labor of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation, laureate of the State Award of the Russian Federation, chief doctor of the Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor C.V. Ochapovsky, Ministry of Health of Krasnodar Region (Krasnodar, Russia)**

**Stroyakovsky, Daniil L., PhD, head of the Chemotherapy Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)**

**Choyzonov, Evgeny L., DSc, MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, board member of the Russian Academy of Sciences, clinician, community leader, laureate of the State Award of the Russian Federation for Science and Technology, director of the Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, head of the Oncology Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia)**

# ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «MD-Onco» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

## 1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанныго согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

## 2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, учченое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: [http://elibrary.ru/projects/science\\_index/author Tutorial.asp](http://elibrary.ru/projects/science_index/author Tutorial.asp)),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

## 3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

## 4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

**Оригинальная статья** – не более 12 страниц (больший объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

**Описание клинических случаев** – не более 8 страниц.

**Обзор литературы** – не более 20 страниц.

**Краткие сообщения и письма в редакцию** – 3 страницы.

## 5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы или иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

## 6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),

- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

## 7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

**Фотографии** представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

**Рисунки, графики, схемы, диаграммы** должны быть редактируемыми, выполнеными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

**Таблицы** должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

## 8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

## 9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

**Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.**

## Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

**Материалы для публикации принимаются по адресу** jenneta@inbox.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в MD-Onco».

**Полная версия требований представлена на сайте журнала.**

## НОВОСТИ И СОБЫТИЯ НАУЧНОЙ ЖИЗНИ

- Обзор научно-образовательной конференции «Мультидисциплинарный подход в гематологии и онкологии в Московской области». 22 мая 2025 г. .... 14

## НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

- Т.И. Моисеенко, А.П. Меньшинина, Е.М. Франциянц, Н.А. Назаралиева, Е.М. Непомнящая, Е.П. Ульянова, А.А. Овсянникова*  
Влияние сонодинамического компонента неоадьювантной химиотерапии на результаты лечения больных раком шейки матки ..... 29
- Ю.И. Ключагина, П.А. Зейналова, Е.Н. Мисюрина, Е.Г. Громова, Т.Т. Валиев*  
Плазмаферез в терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией. Опыт одного центра ..... 38
- Г.Г. Хакимова, И.В. Решетов, А.Д. Зикиряходжаев, Ш.Г. Хакимова*  
Различия показателей выживаемости у больных ранним раком молочной железы (cT1–2N0–1) при биопсии сторожевого лимфатического узла и лимфаденэктомии. .... 49
- Е.А. Трошенков, М.Ю. Власова, А.Д. Зикиряходжаев, А.Д. Каприн, Д.С. Малик, Ф.Н. Усов*  
Анализ факторов и ошибок, влияющих на развитие осложнений после реконструкции молочной железы силиконовыми эндопротезами у онкологических пациенток. .... 58

## РЕДКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

- А.А. Косова, М.И. Савельева, Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова*  
Отдаленные последствия терапии впервые выявленной классической лимфомы Ходжкина у детей и подростков (обзор литературы) ..... 71
- Д.А. Джавадов, Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, Ю.Ю. Козель, В.В. Дмитриева, О.В. Козюк, С.Н. Димитриади, Г.А. Мкртчян, К.С. Асланян*  
Влияние химиотерапевтического лечения на гормональную функцию гипофиза у детей пубертатного возраста с лимфомой Ходжкина ..... 80

## РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

- А.К. Аллахвердьев, П.И. Ахмедов, Д.М. Климкова*  
Торакоскопическая лобэктомия у пациента с внутрилобарной легочной секвестрацией. .... 89

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ДИСКУТАБЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ В ОНКОЛОГИИ

- Е.А. Шейко, Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, Е.И. Сурикова, А.И. Шихлярова, И.В. Каплиева, Н.Д. Ушакова, С.Ю. Филиппова, И.В. Межевова, Д.А. Харагезов*  
Дендритно-клеточные вакцины при раке легкого: современное состояние и перспективы развития  
Обзор литературы ..... 94

## ПОЗДРАВЛЕНИЯ ..... 103

## NEWS AND EVENTS OF SCIENTIFIC LIFE

- Review of the Scientific and Educational Conference “Multidisciplinary approach in hematology and oncology in the Moscow Region”. May 22, 2025.....14

## NEW APPROACHES AND SUCCESSES IN TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS AT THE CURRENT STAGE

- T.I. Moiseenko, A.P. Menshenina, E.M. Frantsiyants, N.A. Nazaralieva, E.M. Nepomnyashchaya, E.P. Ulyanova, A.A. Ovsyannikova*  
Effects of sonodynamic component of neoadjuvant chemotherapy on treatment outcomes of cervical cancer patients .....29
- Iu.I. Kliuchagina, P.A. Zeynalova, E.N. Misjurina, E.G. Gromova, T.T. Valiev*  
Plasmapheresis in treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma complicated by hyperproteinemia: a single-center experience .....38
- G.G. Khakimova, I.V. Reshetov, A.D. Zikiryakhodjaev, Sh.G. Khakimova*  
Differences in survival rates in patients with early breast cancer (cT1–2N0–1) with sentinel lymph node biopsy and lymphadenectomy .....49
- E.A. Troshenkov, M.Yu. Vlasova, A.D. Zikiryakhodjaev, A.D. Kaprin, D.S. Malik, F.N. Usov*  
Analysis of factors and errors affecting the development of complications after breast reconstruction with silicone implants in cancer patients .....58

## RARE COMPLICATIONS, QUALITY OF LIFE, AND FOLLOW-UP CARE OF ONCOHEMATOLOGICAL PATIENTS

- A.A. Kosova, M.I. Savelyeva, Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova*  
Long-term effects of primary diagnosed Hodgkin's lymphoma therapy in children and adolescents (literature review) .....71
- D.A. Dzhavadov, E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, Yu.Yu. Kozel, V.V. Dmitrieva, O.V. Kozyuk, S.N. Dimitriadi, G.A. Mkrtchyan, K.S. Aslanyan*  
The impact of chemotherapy on pituitary hormonal function in pubertal children with Hodgkin's lymphoma .....80

## RARE AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: DIAGNOSIS AND SELECTION OF TREATMENT TACTICS

- A.K. Allakhverdiev, P.I. Akhmedov, D.M. Klimkova*  
Thoracoscopic lobectomy in a patient with intralobar pulmonary sequestration .....89

## THEORETICAL AND DISCUSSIBLE ASPECTS IN ONCOLOGY

- E.A. Sheiko, E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, E.I. Surikova, A.I. Shikhlyarova, I.V. Kaplieva, N.D. Ushakova, S.Yu. Filippova, I.V. Mezhevova, D.A. Kharagezov*  
Dendritic cell vaccines for lung cancer: current status and development prospects. Literature review .....94

## CONGRATULATIONS .....103

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-14-28>

# Обзор научно-образовательной конференции «Мультидисциплинарный подход в гематологии и онкологии в Московской области»

## 22 мая 2025 г.

22 мая 2025 г. состоялась научно-образовательная конференция в онлайн-формате «Мультидисциплинарный подход в гематологии и онкологии в Московской области».

В ходе конференции были представлены современные данные и собственный клинический опыт медицинских учреждений Московской области по диагностике и терапии онкогематологических заболеваний. Акцент был сделан на сопроводительном лечении гемобластозов, протекающих с развитием почечной недостаточности, остеодеструкциями, хроническим болевым синдромом, кардиальной патологией, тромбозами, а также на возникающих осложнениях проведенной противоопухолевой терапии. Два доклада были посвящены одной из актуальных проблем современной онкологии и гематологии – анемии. Рассмотрены основные аспекты патогенеза, диагностики и лечения анемии хронического заболевания и анемии, протекающей с железодефицитом, с позиции гематолога и онколога.

**Для цитирования:** Обзор научно-образовательной конференции «Мультидисциплинарный подход в гематологии и онкологии в Московской области». 22 мая 2025 г. MD-Onco 2025;5(3):14–28.

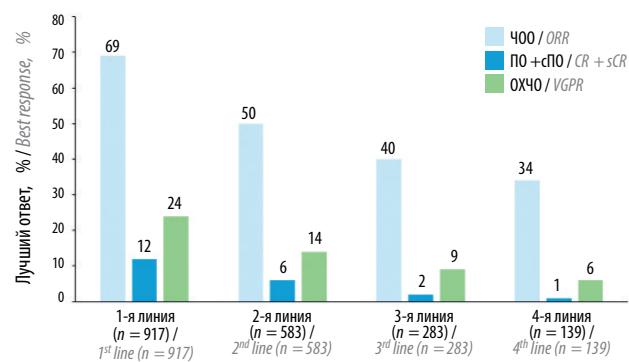
DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-14-28>

**For citation:** Review of the Scientific and Educational Conference “Multidisciplinary approach in hematology and oncology in the Moscow Region”. May 22, 2025. MD-Onco 2025;5(3):14–28. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-14-28>

Возможность поделиться клиническим опытом и обсудить наиболее актуальные вопросы терапии онкогематологических заболеваний и возникающих осложнений, а также сопроводительного лечения предопределила участие гематологов, онкологов, а также врачей других специальностей ведущих учреждений Московской области в научно-образовательной конференции «Мультидисциплинарный подход в гематологии и онкологии в Московской области», состоявшейся 22 мая 2025 г.

Изучение молекулярно-генетических особенностей патогенеза множественной миеломы (ММ) и выделение хромосомных нарушений высокого риска наряду с другими прогностическими факторами привели к разработке риск-адаптированной терапии, целью которой являются достижение глубокого противоопухолевого ответа, длительно сохраняющегося отрицательного статуса по минимальной остаточной болезни (МОБ-негативного статуса) и улучшение выживаемости в подгруппах пациентов разного возраста. В подгруппе пожилых пациентов высокая эффективность терапии должна сочетаться с удовлетворительной переносимостью, низкой токсичностью, сохранением хорошего качества жизни. Поскольку с каждой последующей линией терапии ухудшаются как общая выживаемость (ОВ), так и выживаемость без прогрессирования (ВБП), а также глубина противоопухолевого ответа (рис. 1) [1], целесообразно проведение эффективного лечения на более раннем этапе.



**Рис. 1.** Ретроспективное исследование данных пациентов с множественной миеломой из гематологического регистра для обсервационных исследований (PHAROS) (Нидерланды, 2008–2013 гг., n = 1887). Лучший ответ по критериям Международной рабочей группы по множественной миеломе (IMWG) [1]. ЧОО – частота общего ответа; ПО – полный ответ; сПР – строгий полный ответ; ОХЧО – очень хороший частичный ответ

**Fig. 1.** Retrospective study of data of patients with multiple myeloma from the Population Haematological Registry for Observational Studies (PHAROS) (Netherlands, 2008–2013, n = 1887). Best response per the International Myeloma Working Group criteria [1]. ORR – overall response rate; CR – complete response; sCR – stringent complete response; VGPR – very good partial response

Конференция была открыта докладом **О.Л. Тимофеевой** «Применение моноклональных антител в первой линии у пациентов с множественной миеломой. Опыт Клинического госпиталя «Лапино», посвященным современным подходам к терапии впервые диагностиро-

ванной множественной миеломы (ВДММ). Докладчик остановилась на результатах исследований, включивших пациентов с ВДММ, не являющихся кандидатами для последующей аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), которым проводилась терапия анти-CD38-антителом дарatumумабом в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (режим D-Rd, исследование III фазы MAIA) или бортезомибом, алкераном и преднизолоном (режим D-VMP, исследование ALCYONE). Продемонстрировано преимущество добавления дарatumумаба в виде увеличения частоты достижения стойкого МОБ-негативного статуса и улучшения ВБП по сравнению с контрольными группами.

Стоит отметить, что эффективность дарatumумаба обусловлена способностью как индуцировать гибель опухолевых клеток за счет ряда эффекторных функций, так и модулировать ферментативную функцию CD38, вследствие чего уменьшается иммуносупрессивное влияние опухолевого микроокружения. Благодаря возможности связываться с CD38 на предшественниках остеокластов (с помощью эффекторных клеток) происходит снижение активации остеокластов и уменьшение резорбции костной ткани. При совместном применении дарatumумаба с леналидомидом наблюдается усиление опосредованной дарatumумабом антителозависимой клеточной цитотоксичности за счет активации NK-клеток леналидомидом.

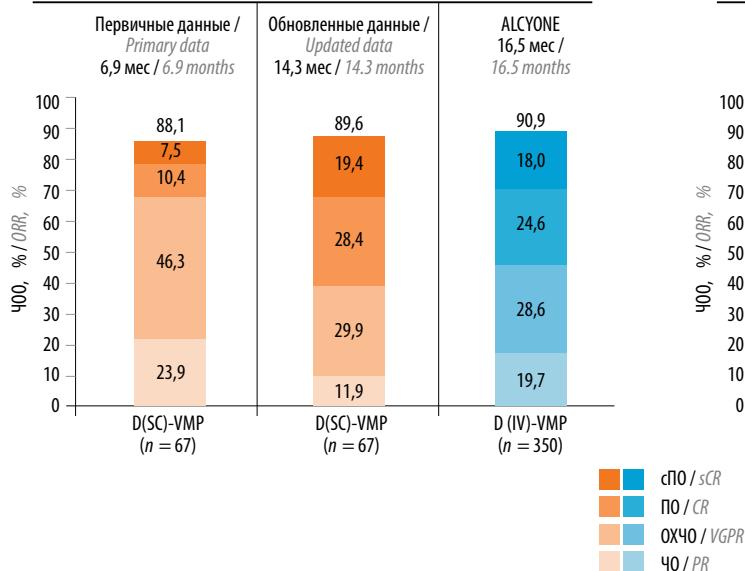
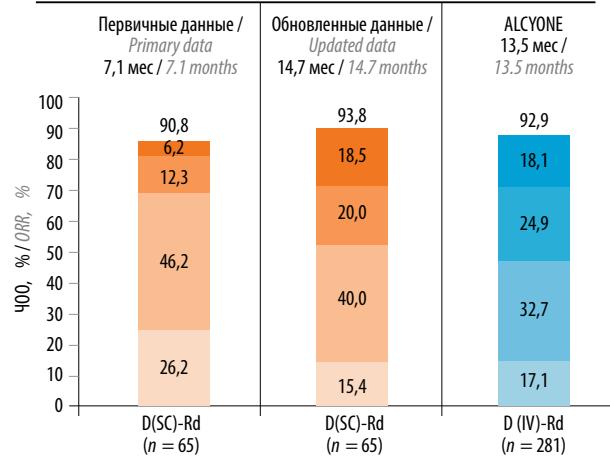
Были представлены данные Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» по оценке эффективности терапии в режиме D-Rd у больных с ВДММ. У всех 23 пациентов (медиана возраста 65 лет), данные которых включены в анализ, определена III стадия заболевания по Durie–Salmon, в 27 % наблюдений заболевание характеризовалось высоким цитогенетическим риском. В результате проведенного лечения полная ремиссия была достигнута у 43 % больных, частичная и очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) – у 29 и 24 % соответственно. Стабилизация заболевания отмечена в 10 % случаев. МОБ-негативный статус зафиксирован в 62 % наблюдений. С учетом достигнутого глубокого противоопухолевого ответа и отсутствия значимой сопутствующей патологии 35 % больным в последующем была проведена высокодозная химиотерапия и ауто-ТГСК в ведущих трансплантационных центрах.

Тему продолжила **Ф.М. Аббасбейли** в докладе «Подкожная форма применения триплетов в реальной клинической практике. Первый опыт в России», представив данные ключевых исследований по оценке фармакокинетики, эффективности и безопасности лекарственной формы препарата дарatumумаб для подкожного введения (Дарatumумаб-ПК) в сравнении с лекарственной формой для внутривенного введения в терапии больных с рецидивирующими/рефрактерной ММ (PPMM) и ВДММ (PAVO, COLUMBA, PLEIADES).

Докладчик отметила, что при фармакокинетическом анализе концентрация Дарatumумаба-ПК оказалась сопоставимой или стабильно более высокой по сравнению с внутривенной формой, а при введении в фиксированной дозе (1800 мг) наблюдалась адекватная экспозиция независимо от массы тела пациента. При длительном наблюдении за больными эффективность обеих лекарственных форм оказалась одинаковой. Частота общего ответа (ЧОО) в группе больных с ВДММ, не являющихся кандидатами для ауто-ТГСК и получавших Дарatumумаб-ПК в комбинации с бортезомибом, алкераном, преднизолоном (режим D(SC)-VMP), составила 89,6 %, тогда как у пациентов, которым проводилось лечение с использованием внутривенной лекарственной формы (режим D(IV)-VMP) – 90,9 %. ЧОО в группе больных с PPMM после терапии Дарatumумабом-ПК в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (режим D(SC)-Rd) также оказалась сопоставимой с таковой при лечении с применением внутривенной лекарственной формы (режим D(IV)-Rd) – 93,8 и 92,9 % соответственно (рис. 2) [2–4]. Не выявлено различий и в частоте достижения МОБ-негативного статуса: 16,4 % против 22,3 % при проведении 1-го режима терапии и 15,4 % против 26,2 % – при проведении 2-го режима лечения.

Докладчик подчеркнула, что продемонстрированная в исследовании PLEIADES эффективность Дарatumумаба-ПК, сопоставимая с эффективностью внутривенной лекарственной формы, наряду с благоприятным профилем безопасности, небольшой продолжительностью введения и низкой частотой инфузионных реакций улучшают качество жизни пациентов, а также влияют на приверженность лечению. В завершение доклада было представлено собственное клиническое наблюдение пациента 60 лет с ВДММ, которому ранее была выполнена ауто-ТГСК по поводу другого лимфопролиферативного заболевания с достижением продолжительной ремиссии. После 2 циклов терапии в режиме D(IV)-Rd внутривенная лекарственная форма дарatumумаба была заменена на подкожную в фиксированной дозе 1800 мг, что было обусловлено социально-активным образом жизни пациента, необходимостью снизить вероятность развития инфекционных эпизодов, связанных с нахождением в стационаре, и инфузионных реакций. В процессе лечения отмечено дальнейшее углубление противоопухолевого ответа до частичной ремиссии, что наряду с удовлетворительной переносимостью и отсутствием значимых нежелательных явлений позволило обеспечить приверженность пациента лечению и улучшить качество жизни.

Как правило, противоопухолевую терапию проводят при развитии симптоматической ММ. В случае отсутствия критерии CRAB (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия и остеолитические изменения) ММ определяют как бессимптомную (тлеющую) и осуществляют динамическое наблюдение за больным.

Пациенты с ВДММ, не являющиеся кандидатами на проведение трансплантации /  
Transplant-ineligible patients with NDMMМедиана продолжительности последующего наблюдения /  
Median further follow-upПациенты с РРММ, получившие ≥1 предшествовавшей линии терапии /  
Patients with RRMM who received ≥1 previous therapy linesМедиана продолжительности последующего наблюдения /  
Median further follow-up

**Рис. 2. Исследование PLEIADES.** Частота общего ответа (ЧОО) в подгруппах больных, получавших терапию в режимах VMP (бортезомиб, алкеран, преднизолон) и Rd (леналидомид и дексаметазон) либо с внутривенной формой дарatumумаба (D (IV)), либо с подкожной (D (SC)) [2–4]. ВДММ – впервые диагностированная множественная миелома; РРММ – рефрактерная/рецидивирующая множественная миелома; ПО – полный ответ; сПО – строгий полный ответ; ЧО – частичный ответ; ОХЧО – очень хороший частичный ответ

**Fig. 2. PLEIADES trial.** Overall response rate (ORR) in the patient subgroups receiving VMP (bortezomib, alkeran, prednisolone) and Rd (lenalidomide and dexamethasone regimens with daratumumab intravenously (D (IV)) or subcutaneously (D (SC)) [2–4]. NDMM – newly diagnosed multiple myeloma; RRMM – relapsed/refractory multiple myeloma; CR – complete response; sCR – stringent complete response; PR – partial response; VGPR – very good partial response

При ММ высокого риска трансформация в симптоматическое плазмоклеточное заболевание происходит за короткий промежуток времени, что предопределяет целесообразность раннего начала лечения.

Особенности современной классификации плазмоклеточных заболеваний, диагностические критерии тлеющей и симптоматической ММ и выбор оптимальной тактики терапии ВДММ и РРММ с описанием собственного клинического наблюдения представила Е.А. Романова в докладе «Бессимптомное плазмоклеточное заболевание. Клинический случай». Докладчик отметила, что с каждой последующей линией терапии ухудшается противоопухолевый ответ, в связи с чем целесообразно использовать анти-CD38-антитела в 1-й линии терапии ММ у пациентов, не являющихся кандидатами для ауто-ТГСК, а также в случае тлеющей ММ высокого риска. В представленном клиническом наблюдении пациенту 70 лет с установленным диагнозом тлеющей ММ после 3 курсов терапии в режиме VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон) с достижением стабилизации была начата монотерапия дарatumумабом. Достигнута ОХЧР. Докладчик подчеркнула, что проводимая пациенту с вялотекущей ММ терапия моноклональным антителом (МКА) на раннем этапе

улучшает прогноз и снижает риск трансформации в симптоматическую ММ.

Множественная миелома высокого риска с наличием экстрамедуллярных плазмоцитом у пациентов, не являющихся кандидатами для ауто-ТГСК и имеющими сопутствующие заболевания, характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. В ряде исследований было показано, что медиана ОВ пациентов с наличием экстрамедуллярных опухолевых образований вдвое ниже, чем у больных, у которых ММ протекает с костными плазмоцитомами.

В докладе «Современный взгляд на рецидивы множественной миеломы. Клинический случай» М.М. Чукавина представила собственное клиническое наблюдение пациента 70 лет с ММ, протекающей с экстрамедуллярным вовлечением тонкой кишки, мягких тканей спины, надпочечников. У больного на момент начала противоопухолевой терапии (режим VCD) имела место сопутствующая кардиальная патология. После 3 курсов терапии развилась перфорация тонкой кишки и тромбоэмболия легочной артерии, что потребовало длительного лечения возникших осложнений. В дальнейшем пациенту проводили терапию в режиме D-Rd с выраженным противоопухолевым эффектом (регрессом большинства

экстрамедуллярных очагов, достижением глубокого ответа – ОХЧР), удовлетворительной переносимостью и отсутствием значимых нежелательных явлений. Докладчик подчеркнула, что выбор в пользу данной программы терапии 2-й линии у пациента с коморбидностью и ММ высокого риска был сделан на основании результатов исследования POLLUX. В анализе продемонстрировано преимущество применения дарatumумаба в виде увеличения медианы ВБП (в 2,5 раза), достижения полной ремиссии (в 2 раза чаще) и частоты достижения МОБ-негативного статуса (33 и 7 % соответственно) по сравнению с результатами лечения пациентов, которые не получали это МКА. Результаты данного исследования позволяют надеяться на достижение продолжительной ремиссии ММ высокого риска в представленном клиническом наблюдении.

Успехи в понимании молекулярного патогенеза ММ, разработка и внедрение в клиническую практику МКА (в 1-ю и последующие линии терапии) привели к улучшению прогноза заболевания. Обнаружение сигнальных молекул активации лимфоцитов (SLAM) и одного из рецепторов SLAMF7, экспрессируемого иммунными и опухолевыми плазматическими клетками, послужило основой для создания анти-SLAMF7-антитела элотузумаба. Данное МКА обладает двойным механизмом действия, включающим антителозависимую клеточную цитотоксичность и прямую активацию NK-клеток, а в комбинации с леналидомидом приводит к большей активации последних, усилиению продукции интерферона  $\gamma$  и большему уничтожению опухолевых клеток, чем при использовании в монорежиме.

Применение элотузумаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (режим Elo-Rd) у больных РРММ основано на результатах исследования III фазы

ELOQUENT-2, которые показали преимущество добавления элотузумаба к комбинации Rd в достижении выживаемости во всех подгруппах пациентов наряду с управляемым профилем безопасности. Небольшая частота эпизодов индуцированной миелосупрессии III–IV степени определяет целесообразность использования этого режима у пожилых и ослабленных больных.

В докладе «Роль моноклональных антител в терапии первого и последующего рецидивов множественной миеломы» Ю.Е. Рябухина представила клиническое наблюдение пациента с РРММ, которому была инициирована терапия в режиме Elo-Rd после 1 линии предшествующего лечения. Докладчик сообщила о результатах рандомизированного исследования III фазы ELOQUENT-2 (рис. 3, 4) [5], показавших достоверное увеличение как ВБП в группе больных, получавших терапию Elo-Rd, по сравнению с пациентами, не получавшими данное МКА, при медиане наблюдения  $>70$  мес (19,4 мес против 14,9 мес,  $p = 0,0005$ ), так и ОВ (48,3 мес против 39,6 мес,  $p = 0,0408$ ). Были отмечены дополнительные преимущества терапии элотузумабом в увеличении ОВ в подгруппах больных с неблагоприятным прогнозом (ММ высокого риска, рефрактерность к последней предшествующей линии терапии, высокий цитогенетический риск).

Руководствуясь результатами исследования III фазы ELOQUENT-2, пациенту 66 лет, получившему по поводу ММ (IIIА стадия по Durie–Salmon) 3 курса терапии в режиме VCD с достижением стабилизации заболевания и отсутствием клинического эффекта, была инициирована терапия в режиме Elo-Rd, которая к настоящему времени проводится в течение 2,5 года. Докладчик отметила значительное клиническое улуч-

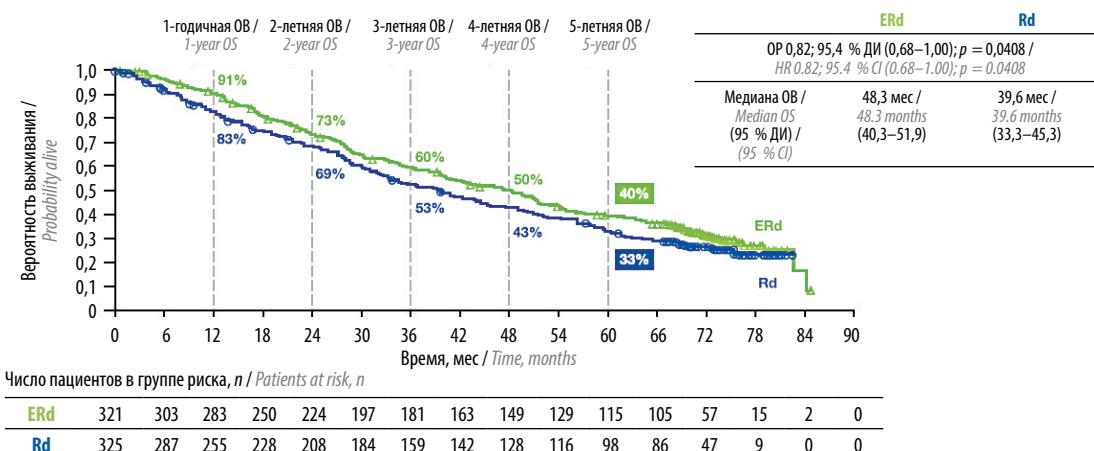
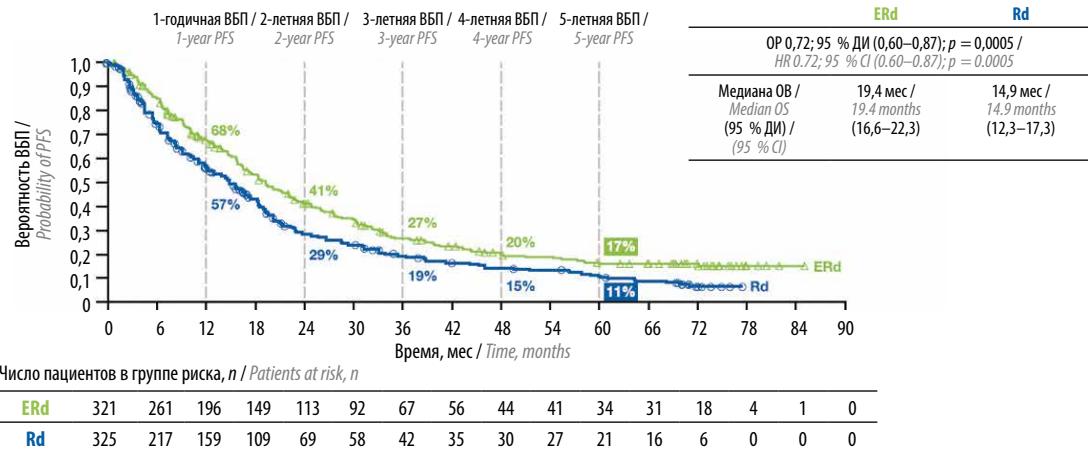


Рис. 3. Исследование III фазы ELOQUENT-2. Результаты окончательного анализа: общая выживаемость (ОВ) [5]. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ERd – элотузумаб + леналидомид и дексаметазон; Rd – леналидомид и дексаметазон

Fig. 3. ELOQUENT-2 phase III trial. Results of final analysis: overall survival (OS) [5]. HR – hazard ratio; CI – confidence interval; ERd – elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone; Rd – lenalidomide and dexamethasone



**Рис. 4.** Исследование III фазы ELOQUENT-2. Результаты окончательного анализа: выживаемость без прогрессирования (ВБП) [5]. OP – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ERd – элотузумаб + леналидомид и дексаметазон; Rd – леналидомид и дексаметазон

**Fig. 4.** ELOQUENT-2 phase III trial. Results of final analysis: progression free survival [5]. HR – hazard ratio; CI – confidence interval; ERd – elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone; Rd – lenalidomide and dexamethasone

шение, нормализацию уровней гемоглобина и общего белка, увеличение скорости клубочковой фильтрации уже после 2 курсов проводимого лечения наряду с достижением частичной ремиссии согласно критериям Международной рабочей группы по множественной миеломе (IMWG). В настоящее время сохраняется частичный ответ с дальнейшим прогрессивным снижением секреции парапротеина, планируется оценка МОБ-статуса.

Докладчик отметила, что в представленном наблюдении удовлетворительная переносимость терапии Elo-Rd наряду с благоприятным профилем безопасности, отсутствием гематологической токсичности и инфекционных эпизодов III–IV степени подчеркивают преимущества применения элотузумаба в составе триплета на более раннем этапе лечения пациентов с PPMM и позволяют надеяться на улучшение прогноза заболевания.

Тему современных подходов к лечению PPMM продолжила **Е.Ф. Клинушкина** в докладе «Современные подходы к терапии рецидивной и резистентной множественной миеломы». Докладчик остановилась на клинических рекомендациях (российских и EHA/ESMO (Европейской гематологической ассоциации/Европейского общества по медицинской онкологии)), содержащих режимы противоопухолевой лекарственной терапии PPMM, в которые включены МКА в составе триплетов. Было подчеркнуто, что выбор того или иного режима следует осуществлять не только исходя из факторов эффективности, безопасности и переносимости, но и принимая во внимание индивидуальные характеристики пациента, особенности течения ММ и доступность лекарственного обеспечения. Помимо таких МКА, как дарatumумаб, элотузумаб, в составе триплетов для лечения PPMM применяется

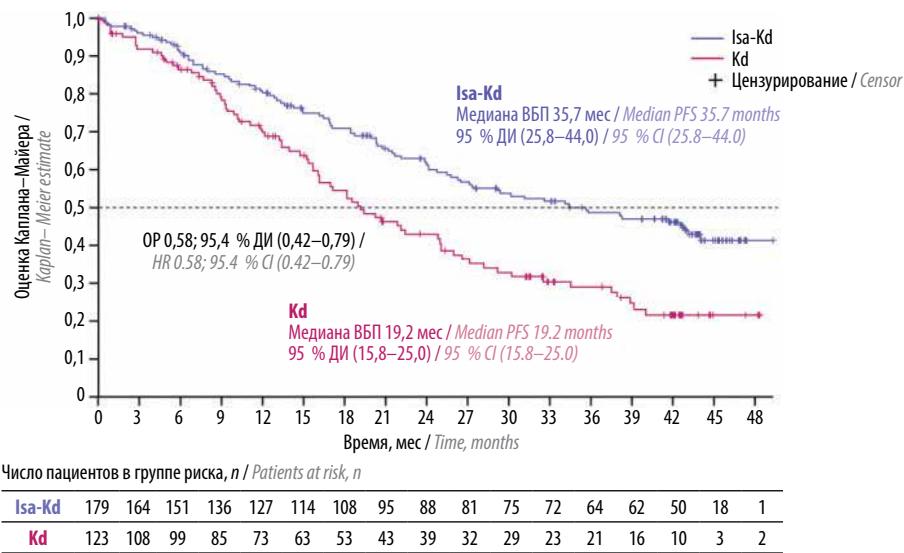
изатуксимаб. Особенности механизма его действия (как Fc-зависимые иммунные эффекторные механизмы, так и не зависимые, включающие прямую индукцию апоптоза, ингибирование ферментативной активности CD38, прямую активацию NK-клеток, усиление прямой и опосредованной иммунными клетками цитотоксичности в комбинации с помалидомидом) предполагают комплексное влияние на опухолевый процесс и улучшение прогноза при рефрактерном или рецидивирующем течении ММ, особенности биологии которой проявляются в образовании опухолевых клонов в процессе проводимой терапии.

Представлены результаты проведенных исследований по оценке эффективности и безопасности применения изатуксимаба в составе триплетов в лечении PPMM: в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном (режим Isa-Kd, исследование IKEMA) и в сочетании с помалидомидом и дексаметазоном (режим Isa-Pd, исследование ICARIA-MM).

В исследовании IKEMA при медиане наблюдения 44 мес применение режима Isa-Kd обеспечило увеличение ВБП по сравнению с результатами пациентов, которые не получали изатуксимаб (35,7 и 19,2 % соответственно), во всех подгруппах, в том числе с неблагоприятным прогнозом (рис. 5) [6].

Важно отметить, что полная ремиссия и строгая полная ремиссия наблюдались чаще в группе пациентов, получавших Isa-Kd, по сравнению со 2-й группой (44,1 и 28,5 % соответственно) при сопоставимой ЧОО (86,6 и 83,7 % соответственно). Преимущество использования изатуксимаба заключалось также в достижении МОБ-негативного статуса: 33,5 % – в группе Isa-Kd и 15,4 % – в группе Kd.

В исследовании ICARIA-MM оценивали эффективность изатуксимаба в комбинации с Pd по сравнению



**Рис. 5. Исследование IKEMA. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группах Isa-Kd (изатуксимаб, карфилзомиб, дексаметазон) и Kd (карфилзомиб, дексаметазон) при медиане наблюдения 44 мес [6]. OP – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал**

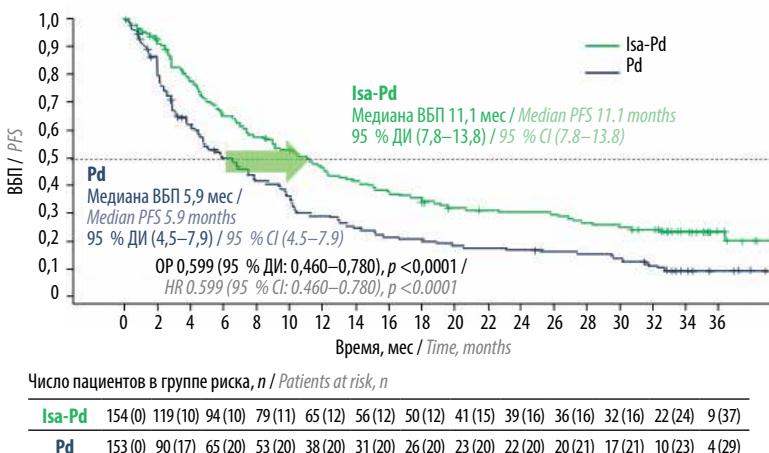
**Fig. 5. IKEMA trial. Progression-free survival (PFS) in Isa-Kd (isatuximab, carfilzomib, dexamethasone) and Kd (carfilzomib, dexamethasone) groups for median follow-up of 44 months [6]. HR – hazard ratio; CI – confidence interval**

с режимом Pd. У большинства пациентов в обеих группах наблюдалась рефрактерность к леналидомиду либо двойная рефрактерность. При медиане наблюдения 35,3 мес применение изатуксимаба привело к увеличению ВБП в группе Isa-Pd на 5,2 мес по сравнению с группой Pd (рис. 6) [7].

Преимущество использования изатуксимаба также проявилось в частоте и глубине противоопухолевого ответа. Если в группе Isa-Pd ОХЧР и более глубокий ответ были достигнуты в 38,3 % случаев при ЧОО 63,0 %,

то в группе Pd эти показатели составили 10,5 и 33,3 % соответственно.

Докладчик представила собственные данные о применении изатуксимаба в терапии РРММ. Из 13 находящихся под наблюдением пациентов, получивших на ранних этапах бортезомиб, леналидомид (режимы VCD, VRd), дарatumумаб, а также ауто-ТГСК, 12 больным проведено лечение в режиме Isa-Pd и 1 пациенту – в режиме Isa-Kd. При медиане наблюдения 10 мес ЧОО составила 33,4 %, стабилизация достигнута в 25 % слу-



**Рис. 6. Исследование ICARIA-MM. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группах Isa-Pd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон) и Pd (помалидомид, дексаметазон) при медиане наблюдения 35,3 мес (n = 302) [7]. OP – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал**

**Fig. 6. ICARIA-MM trial. Progression-free survival (PFS) in Isa-Pd (isatuximab, pomalidomid, dexamethasone) and Pd (pomalidomid, dexamethasone) groups for median follow-up of 35.3 months (n = 302) [6]. HR – hazard ratio; CI – confidence interval**

чаев. Автор доклада отметила управляемый профиль безопасности терапии: негематологическая токсичность проявлялась в виде 2 эпизодов пневмонии и 1 эпизода фибрилляции предсердий; гематологическая токсичность была представлена анемией, тромбоцитопенией и нейтропенией I–II степени.

В заключение докладчик подчеркнула необходимость применения новых высокоеффективных лекарственных агентов (МКА и их комбинаций) с управляемым профилем безопасности на более ранних этапах терапии ММ с использованием персонализированного подхода, что, несомненно, улучшит прогноз заболевания во всех группах пациентов с РРММ.

Помимо серии докладов, посвященных терапии ВДММ и РРММ, на конференции были рассмотрены особенности диагностики и лечения редкого миелопролиферативного заболевания, характеризующегося клonalным гемопоэзом тучных клеток, — мастоцитоза. Согласно современной классификации, наряду с кожной формой и тучноклеточной саркомой выделяют системный мастоцитоз, который может ассоциироваться с гематологическим новообразованием. Результаты клинического опыта ведущих медицинских учреждений (НМИЦ гематологии и НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой) показали, что может наблюдаться как ассоциированное миелоидное, так и ассоциированное лимфоидное новообразование. Среди ассоциированных миелоидных новообразований встречались хронический миеломоноцитарный лейкоз, истинная полицитемия, миелодистрофический синдром, острый лейкоз, миелоидная саркома, а в группе ассоциированных лимфоидных новообразований — ММ, лимфома Ходжкина, фолликулярная лимфома, болезнь Вальденстрема [8, 9].

Особенности диагностики и терапии системного мастоцитоза на примере клинического наблюдения продемонстрировала **М.И. Маслова** в докладе «Алгоритмы диагностики и терапии системного мастоцитоза». В связи с наличием симптомов интоксикации, спленомегалии, тромбоцитопении, прогрессирующего лейкоцитоза с эозинофилией пациенту с подозрением на развитие миелопролиферативного заболевания было проведено диагностическое обследование в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями. Результаты гистологического и последующего иммуногистохимического исследования трепанобиоптата костного мозга в совокупности с обнаружением мутации гена *C-KIT*, наличием высокого уровня триптазы в сыворотке крови и данными инструментальных методов обследования позволили установить диагноз системного мастоцитоза, ассоциированного с хроническим миелопролиферативным заболеванием. Тактика лечения заключалась в циторедуктивной терапии гидроксикарбамидом с последующим добавлением мидостаурина, который пациент получает в настоящее время. Достигнут положительный противоопухолевый

эффект в виде значительного клинического улучшения, уменьшения размеров селезенки, редукции гиперлейкоцитоза и эозинофилии, а также уменьшения зависимости от гемотрансфузий. Докладчик подчеркнула необходимость мультидисциплинарного подхода к тактике ведения пациента и диагностическому обследованию.

Большое внимание на конференции было уделено сопроводительной терапии, необходимость в которой возникает как в дебюте ММ, так и при развитии осложнений противоопухолевого лечения. Симптоматическая ММ характеризуется литическим поражением костей, обусловленным повышенной активностью остеокласт-активирующих факторов, индуцируемых клональными плазматическими клетками, вследствие чего увеличивается резорбция кости с возникновением патологических переломов и болевого синдрома. При разрушении кортикального слоя кости и распространении мягкотканного компонента в окружающие ткани может развиться компрессия спинного мозга и неврологический дефицит. Важным аспектом при возникновении компрессионных патологических переломов тел позвонков является применение хирургической тактики, в частности ламинэктомии с декомпрессией спинного мозга и удалением мягкотканного компонента. При вовлечении трубчатых костей хирургическое лечение (эндопротезирование, остеосинтез) обеспечивает значительное уменьшение боли, предотвращение или стабилизацию патологических переломов, восстановление функции конечности.

Выбор тактики онкоортопедического хирургического лечения в зависимости от прогноза и объема поражения костного скелета является актуальной задачей. В докладе «Тактика хирургического лечения у пациентов с метастатическим поражением трубчатых костей» **А.О. Ахов** остановился на особенностях и результатах хирургического лечения пациентов с метастазами в длинные трубчатые кости, представив собственные данные. У большинства пациентов (52,2 %) был верифицирован метастатический рак молочной железы, в 27,7 % случаев — рак почки, ММ с деструкцией длинных трубчатых костей была диагностирована в 4,4 % случаев, при этом всем больным в последующем был выполнен остеосинтез. Угроза патологического перелома той или иной кости была выявлена в 51 % случаев, состоявшийся перелом диагностирован у 49 % пациентов. Докладчик сообщил о показаниях к эндопротезированию (солитарное поражение, состоявшийся патологический перелом эпифизов длинных костей, наличие мягкотканного компонента), сроках активизации после выполненного вмешательства и методах реабилитации; остановился на показаниях к погружному или накостному остеосинтезу, осуществляющему в первую очередь при состоявшемся патологическом переломе в метадиафизарной зоне. Затем докладчик представил ряд клинических наблюдений, демонстри-

рующих эффективность данных хирургических методов и анатомо-функциональные результаты лечения. В заключение автор доклада отметил, что выбор того или иного метода хирургического лечения обусловлен рядом факторов, включающих не только рентгенологическую картину и объем поражения, но и предлагаемый противоопухолевый ответ.

Помимо наличия костных плазмоцитом, течение ММ может осложняться развитием почечной недостаточности (ПН), обусловленной как особенностями патогенеза (миеломная нефропатия), так и наличием у пациента сопутствующих заболеваний, а также токсическим действием противоопухолевых агентов (синдром лизиса опухоли). Почти у половины пациентов на момент диагностики ММ выявляют ПН, в ряде случаев требующую проведения сеансов гемодиализа и являющуюся фактором неблагоприятного прогноза, влияющим на ОВ.

Подходы к тактике ведения пациентов с ММ и ПН были представлены в докладе **Е.Г. Громовой** «Современные возможности противоопухолевой терапии больных множественной миеломой с сопутствующей почечной недостаточностью». Докладчик отметила, что развитие острого почечного повреждения вследствие миеломной нефропатии является показанием к началу специфической противоопухолевой терапии в кратчайшие сроки с целью достижения почечного и гематологического ответа, и остановилась на алгоритме выбора того или иного противоопухолевого агента и их комбинаций, сделав акцент на возможности проведения высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК у пациентов с ММ и ПН. В ряде случаев необходимо осуществлять заместительную почечную терапию, вариантами которой в настоящее время являются плазмаферез/плазмофильтрация, гемодиализ/гемо(диа)фильтрация и др. Если первый метод для лечения ПН у пациентов с ММ используется реже (вследствие сохранения внесосудистого объема свободных легких цепей), а основным показанием к его выполнению остается гипервискозный синдром, то проведение гемодиализа с использованием НСО-мембран остается актуальным и клинически эффективным.

Докладчик продемонстрировала результаты рандомизированных исследований (EuLITE и MYRE), посвященных сравнению эффективности применения данного варианта гемодиализа с высокопоточным гемодиализом, которые не выявили статистически значимых различий. Автор доклада отдельно остановилась на перспективных методах гемофильтрации с регенерацией ультрафильтрата путем адсорбции в смоле, что позволяет удалять также продуцируемые цитокины, и технологии CPFA – двойной плазмофильтрации (сочетающей плазмофильтрацию, адсорбцию и гемофильтрацию).

Представлены также другие варианты мембран, используемых при гемодиализе: адсорбирующая полиме-

тилметакрилатная, мембрана МСО и SUPRA-HFR, различающиеся по степени элиминации свободных легких цепей. В заключение сделан акцент на необходимости применения персонализированного подхода с ориентацией на клинические рекомендации по тактике лечения при развитии ПН не только у пациентов с ММ, но и с новообразованиями негемопоэтической природы.

Проведение оптимальной анальгетической терапии хронического болевого синдрома, присущего у многих пациентов с ММ, а также введение ряда противоопухолевых лекарственных агентов возможно с применением эластомерных помп (ЭМП), механических регуляторов потока, инфузоматов (стационарных и амбулаторных), обеспечивающих прежде всего необходимую скорость инфузии. Об особенностях применения, показаниях к использованию данных устройств, а также о преимуществах и недостатках рассказал **М.И. Ахмедов** в докладе «Микроинфузионные системы в онкогематологии». Докладчик представил данные исследований, результаты которых продемонстрировали преимущества использования ЭМП в амбулаторных условиях, такие как возможность проведения пролонгированной инфузии с постоянной концентрацией антибиотика в крови, доставка химиопрепаратов в виде суточной инфузии без потери химической и физической стабильности растворов цитостатиков, экономическая эффективность. В представленных клинических наблюдениях продемонстрированы преимущества применения ЭМП у пациентов с гемобластозами (портативность, простота использования, мобильность), позволившие значимо улучшить качество жизни.

Хронический болевой синдром, обусловленный наличием остеодеструкций у пациентов с ММ, требует назначения оптимальной анальгетической терапии. В процессе проводимого противоопухолевого лекарственного лечения возможны развитие быстрого лизиса опухоли, а также возникновение тяжелых инфекционных осложнений. В таких ситуациях оправданно начало интенсивной терапии в кратчайшие сроки.

В докладе «Точки взаимодействия реаниматолога и гематолога в комплексном лечении множественной миеломы» **В.Е. Груздев** остановился на особенностях тумор-лизис-синдрома, являющегося неотложным состоянием и характеризующегося выраженными электролитными нарушениями (развитием гиперурикемии, гиперкалиемии, гиперфосфатемии, гипокальциемии и метаболического ацидоза), привел критерии диагностики, методы профилактики и алгоритм мониторинга данного осложнения. Развитие фебрильной нейтропении вследствие миелосупрессивного действия противоопухолевых агентов повышает риск возникновения тяжелых инфекционных осложнений, в связи с чем основанным является назначение эмпирической антибактериальной терапии. Докладчик подчеркнул, что инфекции остаются ведущей причиной летальности

в отделениях реанимации и интенсивной терапии, при этом у 70 % поступивших в экстренном порядке больных диагностируют сепсис или септический шок. С целью снижения летальности целесообразно назначение оптимальной антибактериальной терапии в кратчайшие сроки (в течение 1–3 ч) и санация локуса инфекции, поскольку, по данным литературы, выживаемость с каждым последующим часом задержки начала антибактериальной терапии снижается в среднем на 7,6 % [10]. Автор доклада сообщил о показаниях к назначению эмпирической, дезакалационной и целенаправленной терапии и отдельно остановился на остающейся актуальной проблеме резистентности, представив алгоритм диагностического обследования и выбора тактики последующей целенаправленной антибактериальной терапии. На клиническом примере было продемонстрировано применение данного алгоритма у пациента с ММ и флегмой, развившейся на фоне фебрильной нейтропении после проведенного курса противоопухолевой лекарственной терапии.

Докладчик остановился на принципах анальгетической терапии хронического болевого синдрома, обусловленного особенностями патогенеза ММ и развитием остеодеструкций, подчеркнув необходимость соблюдения принципа мультимодальности и преемственности, а также возможности персонифицированного подхода. Такая тактика позволит значительно улучшить качество жизни пациентов с ММ.

Среди инфекционных осложнений, развивающихся у пациентов на фоне индуцированной миелосупрессии, длительного агранулоцитоза (при лечении острых лейкозов, у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, в процессе иммуносупрессивной терапии, проводимой по поводу реакции «трансплантат против хозяина»), инвазивный аспергиллез (ИА) является одним из самых частых плесневых микозов. Реже диагностируют мукоцикоз, гиалогифомикоз, феогифомикоз.

В настоящее время в клинической практике для лечения ИА рекомендовано использовать вориконазол, позаконазол и изавуконазол. Выбор того или иного агента зависит от ряда факторов и определяется клинической эффективностью, токсичностью и возможностью в последующем продолжить терапию в амбулаторных условиях.

У иммунокомпрометированных больных на начальном этапе развития грибковой инфекции отличия между ИА и мукоцикозом практически отсутствуют, дифференциальная диагностика затруднена, что позволяет считать выбор превентивной терапии новым противогрибковым препаратом из группы триазолов изавуконазолом обоснованным.

В докладе «Инвазивный аспергиллез – опасное осложнение: какие возможности у нас есть сегодня?»

**Ю.С. Осипов** обозначил актуальность проблемы ИА, представив результаты одноцентрового ретроспективного исследования, продемонстрировавшие высокие

частоту развития инвазивных грибковых инфекций и 90-дневную летальность в группе больных острым миелоидным лейкозом. При этом в большинстве наблюдений этиология не была уточнена, а ИА был диагностирован лишь в 18 % случаев. Докладчик описал современные подходы к диагностике ИА, достоинства и недостатки того или иного метода, в частности, остановился на выполнении бронхоальвеолярного лаважа с возможностью последующих исследований в этом материале аспергиллезного антигена галактоманнана, *Aspergillus* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и культурального анализа в совокупности с выявлением галактоманнана в сыворотке крови.

Приведены результаты ретроспективных когортных исследований, включивших пациентов с гемобластозами высокого риска, которым при подозрении на инвазивную грибковую инфекцию был выполнен бронхоальвеолярный лаваж с последующим ПЦР-исследованием *Aspergillus* и *Mucorales*. В большинстве случаев был установлен диагноз вероятного или доказанного ИА, реже – мукоцикоза. Автор доклада сообщил об особенностях диагностики и выявления ИА, мукоцикоза, дал оценку чувствительности и специфичности ПЦР-диагностики, подчеркнул, что ПЦР-диагностика *Mucorales* является полезным дополнением к рутинному анализу бронхоальвеолярного лаважа при труднодиагностируемых инвазивных легочных инфекциях, однако для установления диагноза ИА этот метод диагностики *Aspergillus* не имеет решающего значения.

Следует помнить и о наличии коинфекции. Докладчик остановился на вопросах распространенности того или иного вида *Aspergillus* (наиболее часто *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*), отметив их гетерогенность и вследствие этого различную чувствительность к антимикотикам. Он представил фармакологические особенности вориконазола, позаконазола, изавуконазола и привел клиническое наблюдение пациента с инвазивным микозом, которому проводили терапию вориконазолом, на фоне чего была заподозрена коинфекция с разным паттерном чувствительности. Антимикотическая терапия была скорректирована и начато лечение изавуконазолом, приведшее к полному ответу. Докладчик отметил такие преимущества изавуконазола, как способность проникать в центральную нервную систему и накапливаться в должных терапевтических концентрациях в веществе головного мозга, вследствие чего возможно его использование в терапии инвазивных микозов с поражением центральной нервной системы. В другом клиническом наблюдении пациент с мукоцикозом легких и гематогенной диссеминацией в центральную нервную систему получил лечение изавуконазолом с выраженным положительным эффектом.

В заключение докладчик отметил, что проблема выявления инвазивных микозов остается актуальной прежде всего вследствие наличия объективных слож-

ностей диагностики, вероятности развития коинфекции. Целесообразно раннее применение антимикотиков, обладающих наряду с высокой эффективностью управляемым профилем безопасности.

Проведение противоопухолевой терапии может сопровождаться развитием гематологической токсичности и, в частности, тромбоцитопении. У ряда пациентов с гематологическими заболеваниями и имеющих хроническую патологию также выявляют тромбоцитопению, генез которой требует проведения дифференциальной диагностики. В докладе «Подходы к осложнениям у гематологических больных» **С.Г. Захаров** обратил внимание на проблему иммунной тромбоцитопении (ИТП), показав собственные данные регистра за период с 2009 по 2005 гг., ошибки диагностики по данным клинической практики и подходы к терапии. Представлены 2 основных направления лечения ИТП, включающие воздействие на аутоиммунный процесс и уменьшение разрушения тромбоцитов, а также на стимуляцию выработки тромбоцитов. Докладчик дал характеристику применяемых в лечении ИТП тех или иных лекарственных агентов, привел данные об их эффективности и безопасности. В частности, использование глюкокортикоидов (ГКС) приводит к развитию осложнений со стороны разных органов и систем, а при длительном лечении развиваются остеонекроз, надпочечниковая недостаточность, синдром Кушинга, гипергликемия, миопатия, психические и когнитивные нарушения, иммуносупрессия, задержка роста и полового развития. Более чем у половины пациентов с ИТП могут наблюдаться сочетанные побочные эффекты терапии ГКС. В связи с этим в последнее время многие эксперты рекомендуют сократить продолжительность терапии ГКС.

Применяемые в клинической практике агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, такие как ромиплостим, элтромбопаг и аватромбопаг, отличаются по механизму действия и способу введения, но обладают равнозначной эффективностью, по собственным данным докладчика. Данная подробная характеристика эффективности и безопасности аватромбопага, его фармакокинетики и фармакодинамики. Помимо ИТП, приведены другие показания к терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов (аватромбопагом). Наличие хронических заболеваний печени, в частности цирроза, может приводить к развитию тромбоцитопении, обусловленной секвестрацией тромбоцитов в селезенке (вследствие гиперспленизма), миелосупрессией (вследствие злоупотребления алкоголем, наличия вирусного гепатита), снижением продукции тромбопоэтина и пролиферации мегакариоцитов, а также сепсисом. Докладчик представил алгоритм оценки кровотечения и подходы к коррекции тромбоцитопении у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Докладчик также остановился на актуальной проблеме тромбоцитопении, индуцированной проведенной химиотерапией по поводу того или иного злокачествен-

ного новообразования (ЗНО), в том числе гемобластоза, и привел данные рандомизированного исследования III фазы по оценке эффективности и безопасности аватромбопага у пациентов с индуцированной тромбоцитопенией на фоне химиотерапии по поводу ЗНО негематологической природы. Результаты показали эффективность аватромбопага в виде увеличения наименьшего числа тромбоцитов по сравнению с контрольной группой наряду с управляемым профилем безопасности [11]. В заключение была подчеркнута целесообразность перехода на терапию агонистами тромбопоэтиновых рецепторов, характеризующихся устойчивым тромбоцитарным ответом, при отсутствии значимого эффекта от лечения ГКС, продолжительность которого должна быть ограничена вследствие развития нежелательных явлений.

Наряду с тромбоцитопенией актуальной остается проблема анемии, наблюданной у пациентов как на амбулаторном этапе, так и в стационаре, имеющей разную этиологию, гетерогенные симптомы и в ряде случаев значимо ухудшающей качество жизни и усугубляющей течение хронических заболеваний. В клинической амбулаторной практике наиболее часто встречаются железодефицитная,  $B_{12}$ - и фолиеводефицитная анемии, гемолитические, наследственные ( $\beta$ -талассемия, наследственный микросфеноцитоз и др.), а также анемия хронического заболевания (АХЗ). С целью дифференциальной диагностики применяют различные тесты, в большинстве случаев необходимо исследовать обмен железа.

В докладе «Дефицит железа и железодефицитная анемия у онкологических пациентов на амбулаторном этапе. Взгляд гематолога» **Ю.Е. Рябухина** остановилась на вопросе дифференциальной диагностики наиболее часто встречающихся видов анемии в амбулаторной практике медицинского учреждения; рассмотрела особенности патогенеза АХЗ, наблюданной у пациентов со ЗНО, ключевыми аспектами которого являются неадекватная продукция эндогенного эритропоэтина вследствие опухолевой инфильтрации костного мозга и миелосупрессивного действия цитостатиков, нарушение метаболизма железа с развитием его функционального дефицита за счет повышенной секреции опухолевыми клетками цитокинов и активации синтеза гепсидина. Другими причинами развития АХЗ у пациентов со ЗНО являются острая или хроническая кровопотеря, гемолиз (возникающий из-за абсорбции на мембране эритроцитов токсических агентов, что приводит к снижению ее устойчивости и более быстрому разрушению эритроцитов), а также нутритивная недостаточность. Докладчик отметила, что наряду с другими диагностическими тестами целесообразно выполнение исследования обмена железа, включающего определение концентрации сывороточного железа, ферритина, общей и латентной железосвязывающей способностей, трансферрина и насыщения трансферрина железом.

У пациентов со ЗНО может иметь место как функциональный, так и абсолютный дефицит железа вследствие развития кровотечения различной этиологии, проведенных хирургических вмешательств, наличия сопутствующих воспалительных заболеваний кишечника, особенностей питания или на фоне терапии эритропоэтистимулирующими препаратами. Докладчик представила современные подходы к терапии АХЗ и коррекции железодефицита, подчеркнув преимущества в эффективности и безопасности парентеральных препаратов железа у пациентов пожилого возраста, составляющих основную когорту и имеющих сопутствующие заболевания.

Автор доклада привела собственные данные по случайной выборке пациентов с АХЗ и железодефицитной анемией: большинство пациентов с железодефицитной анемией были молодого возраста; все пациенты пожилого возраста с абсолютным дефицитом железа имели клинически значимые сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, хроническую болезнь почек, хроническую почечную недостаточность); у части пациентов наряду с дефицитом железа были диагностированы недостаток витамина  $B_{12}$  или  $B_9$ . Отмечены результаты исследований, убедительно продемонстрировавших, что наличие дефицита железа у пациентов с сердечной недостаточностью усугубляет ее течение, повышая вероятность госпитализации и риск смерти, а применение лекарственных форм железа для внутривенного введения статистически значимо снижало эти риски по сравнению с пациентами, которым парентеральная ферротерапия не проводилась [12–14].

Докладчик представила клинические наблюдения, остановившись на особенностях диагностики дефицита железа у пожилых пациентов с сопутствующей патологией. В одном случае у пациента было диагностировано сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), по поводу которого планировалось выполнить стентирование коронарной артерии, выявлен дефицит витамина  $B_9$ , а также верифицирован моноклональный В-клеточный лимфоцитоз, требующий лишь динамического наблюдения. У другого пациента с сопутствующими ССЗ и хронической болезнью почек дефицит железа сочетался с недостатком витамина  $B_{12}$ . В обоих случаях было проведено комплексное обследование, результаты которого позволили определить дальнейшую оптимальную тактику лечения, в соответствии с которой с целью коррекции дефицита успешно использовалась лекарственная форма железа для внутривенного введения. В заключение докладчик подчеркнула целесообразность проведения парентеральной ферротерапии у пациентов пожилого возраста с мультиморбидной патологией в связи с высокой эффективностью, управляемым профилем безопасности, снижением зависимости от гемотрансфузий и клинико-лабораторным улучшением в кратчайшие сроки.

Тему анемии у пациентов со ЗНО продолжила **Д.А. Чекини** в докладе «Коррекция анемии. Опыт Кли-

нического госпиталя “Лапино”. Докладчик описала особенности патогенеза и дала оценку лабораторным признакам, с высокой долей вероятности свидетельствующим о развитии данного вида анемии; представила алгоритм диагностического обследования и последующего лечения пациентов с сопутствующим дефицитом железа либо его отсутствием согласно имеющимся клиническим рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) и Российского общества специалистов по поддерживающей терапии в онкологии (RASSC). Отмечены показания к гемотрансфузиям и имеющиеся ограничения этой тактики коррекции анемии, прежде всего из-за кратковременного эффекта и риска развития тромбоэмбolicких осложнений. В отличие от гемотрансфузий, применение эритропоэтистимулирующих препаратов (ЭСП) обеспечивает пролонгированное повышение уровня гемоглобина. В докладе были представлены показания к назначению, режим введения и особенности подбора дозы наиболее часто используемых ЭСП, среди которых наиболее широкий выбор дозировки имеет эпoэтин альфа, что дает возможность его эффективного и безопасного применения. Представлены результаты исследования, включившего группу пациентов с местно-распространенным колоректальным раком. Анализ показал, что в подгруппе пациентов с анемией и уровнем гемоглобина  $<90$  г/л противоопухолевый ответ был статистически значимо хуже, чем у пациентов, у которых данный показатель был  $>90$  г/л [15]. Далее докладчик остановилась на результатах применения ЭСП в собственной клинической практике. Анализ включил 17 пациентов со ЗНО и анемией, потребовавшей назначения ЭСП (эритропоэтин 40 000 МЕ 1 раз в неделю). В одном из наблюдений АХЗ с сопутствующим дефицитом железа была диагностирована у пациентки в дебюте местно-распространенного рака молочной железы, по поводу которого требовалось проведение химиотерапии. В связи с этим тактика лечения включала парентеральное введение железа с последующей инициацией терапии ЭСП (эпoэтин альфа 40 000 МЕ 1 раз в неделю). С учетом фармакокинетических и фармакодинамических характеристик эпoэтина альфа тенденция к увеличению уровня гемоглобина на фоне проводимой терапии ЭСП была зафиксирована перед началом 2-го курса химиотерапии и в дальнейшем отмечено пролонгированное постепенное повышение уровня гемоглобина. Докладчик отметила, что такая тактика позволила провести всю программу неoadъювантного лечения в полном объеме без нарушения межкурсовых интервалов, с соблюдением дозировки противоопухолевых агентов и улучшить качество жизни пациентки.

При длительно существующей анемии возникают тканевая гипоксия, тахикардия, увеличение сердечного выброса, дилатация кровеносных сосудов, снижается толерантность к физической нагрузке, увеличивается

риск развития ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности. Как было сказано ранее, анемия, наблюдавшаяся у пациентов с ССЗ, в частности с хронической сердечной недостаточностью, значительно ухудшает прогноз преимущественно вследствие снижения поступления кислорода к миокарду, ремоделирования желудочков, нейрогуморальной перестройки, повышенной секреции провоспалительных цитокинов. Снижение уровня гематокрита приводит к гипоксии и ишемии головного мозга. При наличии в анамнезе ССЗ, в частности инфаркта, стенокардии и хронической сердечной недостаточности, возрастает риск неблагоприятного исхода у пациентов с анемией и хронической болезнью почек.

У пациентов с ММ вследствие особенностей патогенеза этого лимфопролиферативного заболевания и в результате применения ряда противоопухолевых лекарственных агентов увеличивается риск развития ССЗ. В силу возраста у многих больных в дебюте ММ диагностируют гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, аритмию, сахарный диабет, дислипидемию, являющиеся дополнительными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при последующем проведении противоопухолевой терапии.

В докладе «Кардиологическая помощь больным с множественной миеломой и сопутствующей кардиальной патологией» **А.А. Ахобеков** остановился на особенностях патогенеза и факторах риска ССО у пациентов с ММ, подчеркнув актуальность рассматриваемой проблемы, прежде всего вследствие того, что ССО могут наблюдаться как в процессе противоопухолевой терапии, так и после ее завершения или через несколько лет, в первом случае приводя к увеличению межкурсовых интервалов и значительно ухудшая качество жизни пациентов с ММ. Докладчик отметил значительное влияние анемии, обусловленной как плазмоклеточной инфильтрацией костного мозга, так и ПН, нередко усугубляющей течение уже имеющихся у пациента ССЗ. Отмечены такие факторы риска (обусловленные патогенезом ММ), как гипервязкость, способствующая развитию транзиторных ишемических атак и образованию микротромбов в коронарных сосудах, а также AL-амилоидоз. При AL-амилоидозе сердца развивается рестриктивная кардиомиопатия, нарушается проводимость, возникают дисфункция предсердий и желудочковые аритмии.

В рамках доклада рассмотрены вопросы кардиотоксичности используемых противоопухолевых агентов и наиболее часто возникающих ССО проводимого специфического лечения, к которым относятся артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, венозные тромбоэмболии. Докладчик описал алгоритм терапии артериальной гипертензии и подходы к ведению пациентов с сердечной недостаточностью, отметив, что в большинстве случаев возможно сочетание противоопухолевой терапии с кардиотропным лечени-

ем и профилактикой. Согласно рекомендациям по профилактике кардиотоксичности Европейского общества кардиологов, на 1-м этапе осуществляется базовая оценка сердечно-сосудистого риска (клинические симптомы, лабораторные тесты, инструментальные исследования) с определением низкого, промежуточного, высокого и очень высокого риска развития ССО. В зависимости от группы риска с определенным интервалом осуществляются дальнейшие контрольные динамические исследования. Автор доклада привел перечень используемых в настоящее время лекарственных препаратов для профилактики и лечения кардиотоксичности и отдельно остановился на проблеме развития венозных тромбоэмбологических осложнений (ВТЭО), имеющих многофакторную этиологию и развивающихся прежде всего вследствие ограничения подвижности пациентов из-за хронического болевого синдрома, действия противоопухолевых лекарственных средств.

Докладчик дал оценку риск-адаптированным клиническим рекомендациям по профилактике и лечению кардиотоксичности. В заключение была подчеркнута необходимость применения мультидисциплинарного персонализированного подхода к лечению пациентов с ММ, входящих в группу высокого риска развития ССО.

Обсуждение проблемы ВТЭО у пациентов со ЗНО было продолжено **Е.А. Илюхиным** в докладе «Канцер-ассоциированный тромбоз: особенности ведения пациента, лечение». Докладчик рассмотрел алгоритм ведения пациентов с тромбозами глубоких вен, подчеркнув, что терапией выбора являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), назначаемые с определенной продолжительностью в дозировке, зависящей от фазы антикоагуляции. Результаты сравнительных рандомизированных исследований по оценке эффективности и безопасности применения ПОАК (апиксабана и ривароксабана), продемонстрировали преимущества апиксабана. В крупных метаанализах было показано, что терапия апиксабаном сопровождается меньшим риском развития желудочно-кишечных и других кровотечений, особенно в группе пожилых и коморбидных больных, по сравнению с применением других ПОАК [16, 17]. Кроме того, по результатам одного из метаанализов отмечена тенденция к снижению риска развития рецидива ВТЭО [17].

Автор доклада представил рекомендации NCCN (Национальной сети по борьбе с раком США) по профилактике ВТЭО у госпитализированных и амбулаторных пациентов со ЗНО, отдельно остановившись на шкалах, используемых с целью оценки риска ВТЭО при ММ (IMPEDE и SAVED). В зависимости от набранного количества баллов применяют либо аспирин в дозе 81–375 мг/сут, либо антикоагулянты в профилактической дозе, либо варфарин. Терапию рекомендовано проводить в течение всего периода противоопухолевого лечения. В целях лечения ВТЭО (канцер-ассоцииро-

ванных тромбозов) у пациентов со ЗНО предпочтительнее применение ПОАК вместо низкомолекулярного гепарина, – как при начальной, так и при поддерживающей терапии, что было продемонстрировано в ряде исследований. Было отмечено, что, согласно рекомендациям RUSSCO, противоопухолевую терапию можно проводить через несколько дней от начала антикоагулянтной терапии при развивающихся ВТЭО в случае положительного клинического эффекта. В рекомендациях Ассоциации флебологов России определена тактика лечения тромбозов верхних (в зависимости от локализации по отношению к аксилярным венам) и нижних (в зависимости от локализации по отношению к сафенофеморальному соустью) конечностей.

В заключение докладчик подчеркнул необходимость проведения тромбопрофилактики при госпита-

лизации пациентов со ЗНО по любой причине (в частности, для выполнения хирургического вмешательства) с использованием низкомолекулярного гепарина или фондапаринука с последующим ее продолжением в амбулаторных условиях, а для лечения уже возникших ВТЭО использовать ПОАК.

В заключительном слове **П.А. Зейналова** и **Т.А. Митина** подвели итоги конференции, выразив благодарность участникам и сделав акцент на необходимости мультидисциплинарного подхода не только с целью выбора оптимальной тактики ведения пациентов, но и для обмена клиническим опытом, совершенствования уже имеющихся знаний; отметили актуальность и важную практическую значимость представленных к обсуждению аспектов современной терапии гемобластозов и сопроводительного лечения.

#### *Материал подготовили*

**Первин Айдыновна Зейналова**  
д.м.н., член-корр. РАН, профессор кафедры онкологии  
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И. М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет),  
заместитель руководителя Онкологического центра,  
заведующая отделением онкогематологии Клинического  
госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»;

**Юлия Евгеньевна Рябухина**  
к.м.н., врач-гематолог, онколог поликлинического отделения  
Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

#### **Председатели:**

**Митина Татьяна Алексеевна**, д.м.н., руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии, профессор курса клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реанимации факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимиরского», главный внештатный специалист-гематолог Минздрава Московской области  
**Зейналова Первин Айдыновна**, д.м.н., член-корр. РАН, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель руководителя Онкологического центра, заведующая отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

#### **Эксперты:**

**Аббасбейли Фирзуза Мазахировна**, к.м.н., врач-гематолог, онколог отделения онкогематологии онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»  
**Ахмедов Мобил Илгарович**, к.м.н., старший научный сотрудник группы высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, доцент кафедры онкологии и онкохирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России  
**Ахобеков Альберт Амалиевич**, к.м.н., врач-кардиолог, заведующий отделением кардиологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»  
**Ахов Андемиркан Олегович**, врач-хирург, онколог отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

**Громова Елена Георгиевна**, д.м.н., врач отделения реанимации и интенсивной терапии № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

**Груздев Вадим Евгеньевич**, к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

**Захаров Сергей Геннадьевич**, к.м.н., врач-гематолог, старший научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии; доцент кафедры клинической трансфузиологии и гематологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимиরского»

**Илюхин Евгений Аркадьевич**, к.м.н., вице-президент Ассоциации флебологов России, главный врач флебологической клиники «Медальп», руководитель направления «флебология» сети клиник «Reaclinic»

**Клинушкина Елена Федоровна**, врач-гематолог, заведующая отделением клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимиরского»

**Маслова Мария Игоревна**, врач-гематолог ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница»

**Осипов Юрий Сергеевич**, врач отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга, ассистент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России

**Романова Елена Алексеевна**, к.м.н., врач-гематолог, заведующий гематологическим отделением ГБУЗ МО «Подольская областная клиническая больница»

**Рябухина Юлия Евгеньевна**, к.м.н., врач-гематолог, онколог поликлинического отделения Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

**Тимофеева Ольга Львовна**, к.м.н., врач-гематолог, онколог отделения онкогематологии Онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

**Чекини Дженнет Ашировна**, к.м.н., врач-онколог, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

**Чукавина Марина Михайловна**, врач-гематолог, заведующая гематологическим отделением ГБУЗ МО «Коломенская центральная районная больница»

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Verelst S.G.R., Blommestein H.M., De Groot S. et al. Long-term Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Retrospective Analysis of the Dutch Population-based Haematological Registry for Observational Studies (PHAROS). *Hemisphere* 2018;2(4):e45. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000045
- Chari A., Rodriguez-Otero P., McCarthy H. et al. Subcutaneous daratumumab plus standard treatment regimens in patients with multiple myeloma across lines of therapy (PLEIADES): an open-label Phase II study. *Br J Haematol* 2021;192(5):869–78. DOI: 10.1111/bjh.16980
- Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M. et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2018;378(6):518–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678.
- Dimopoulos M., San Miguel J., Belch A. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica* 2018;103(12):2088–96. DOI: 10.3324/haematol.2018.194282
- Dimopoulos M.A., Lonial S., White D. et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J* 2020;10(9):91. DOI: 10.1038/s41408-020-00357-4
- Martin T., Dimopoulos M.A., Mikhael J. et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized Phase 3 study. *Blood Cancer J* 2023;13(1):72. DOI: 10.1038/s41408-023-00797-8
- Richardson P.G., Perrot A., San-Miguel J. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022;23(3):416–27. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00019-5
- Меликян А.Л., Гильязитдинова Е.А., Суборцева И.Н. и др. Системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим новообразованием нетучноклеточной природы. *Вестник гематологии* 2022;18(2):68–9.
- Melikyan A.L., Gilyazitdinova E.A., Subortseva I.N. et al. Systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm of non-mast cell origin *Vestnik hematologii = Bulletin of Hematology* 2022;18(2):68–9.
- Абдулхаликова З.К., Барабанщикова М.В., Байков В.В. и др. Сложности первичной диагностики у пациентов с подозрением на системный мастоцитоз. *Онкогематология* 2024;19(3):142–8. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-142-148
- Abdulkhalikova Z.K., Barabanshchikova M.V., Baykov V.V. et al. Difficulties of primary diagnosis in patients with suspected systemic mastocytosis. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):142–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-142-148
- Kumar A., Roberts D., Wood K.E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34(6):1589–96. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.
- Al-Samkari H., Kolb-Sielecki J., Safina S.Z. et al. Avatrombopag for chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-haematological malignancies: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2022;9(3):e179–e89. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00001-1
- Anker S.D., Kirwan B.A., van Veldhuisen D.J. et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-

- analysis. *Eur J Heart Fail* 2018;20(1):125–33.  
DOI: 10.1002/ejhf.823
13. Ahmed M., Shafiq A., Javaid H. et al. Intravenous iron therapy for heart failure and iron deficiency: An updated meta-analysis of randomized clinical trials. *ESC Heart Fail* 2025;12(1):43–53.
14. Lam C.S.P., Doehner W., Comin-Colet J.; IRON CORE Group. Iron deficiency in chronic heart failure: case-based practical guidance. *ESC Heart Failure* 2018;5(5):764–71.  
DOI: 10.1002/ejhf.12333.
15. Lee S.D., Park J.W., Park K.S. et al. Influence of anemia on tumor response to preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(12):1451–8.  
DOI: 10.1007/s00384-009-0762-7
16. Pessôa R.L., Kessler V.G., Becker G.G. et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants for acute treatment of venous thromboembolism in older adults: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *Vasc Endovascular Surg* 2024;58(6):633–9. DOI: 10.1177/15385744241253201
17. Fredman D., McNeil R., Eldar O. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus apixaban for venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Thromb Thrombolysis* 2024;57(3):453–65. DOI: 10.1007/s11239-023-02926-3

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-29-37>

# Влияние сонодинамического компонента неоадьювантной химиотерапии на результаты лечения больных раком шейки матки

Т.И. Моисеенко, А.П. Меньшинина, Е.М. Франциянц, Н.А. Назаралиева, Е.М. Непомнящая,  
Е.П. Ульянова, А.А. Овсянникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону,  
ул. 14-я линия, 63

Контакты: Анна Петровна Меньшинина [anna.menshenina.00@mail.ru](mailto:anna.menshenina.00@mail.ru)

**Цель исследования** – изучить результаты модифицированной комбинированной неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ) с сонодинамическим компонентом у больных местно-распространенным раком шейки матки ПА2 стадии.

**Материалы и методы.** В исследование включены данные 82 больных местно-распространенным раком шейки матки стадии ПА2 (T2a2N0M0). Всем больным проводили курсы НАПХТ по схеме цисплатин + блеомицин. Пациенткам контрольной группы ( $n = 32$ ) проводили внутривенную НАПХТ; пациенткам основной группы ( $n = 50$ ) внутривенную НАПХТ дополняли контактной сонодинамической химиотерапией с 5-фторурацилом. Количество курсов НАПХТ варьировало от 2 до 3 и зависело от непосредственных результатов лечения. При достижении полной/частичной регрессии опухоли выполняли расширенную нервосберегающую экстирпацию матки с придатками. При недостаточном эффекте (стабилизация процесса) проводили химиолучевое лечение.

**Результаты.** Резектабельность опухоли у пациенток основной группы после 2 курсов НАПХТ с сонодинамическим компонентом значимо выше, чем в контрольной группе, – 94 и 56,2 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Большему числу пациенток контрольной группы потребовалось проведение 3-го курса НАПХТ – 43,75 % против 6 % в основной группе ( $p < 0,05$ ). Лекарственный патоморфоз III–IV степени в основной группе зарегистрирован в 64,3 % случаев; в контрольной группе превалировал лекарственный патоморфоз I–II степени (60 %). Общая 5-летняя выживаемость больных в основной группе была значимо выше, чем в контрольной, – 82,1 % против 63,6 % ( $p < 0,05$ ). Пятилетняя безрецидивная выживаемость в основной группе составила  $78,8 \pm 9,5$  % против  $58,8 \pm 6,2$  % в контрольной ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Ускоренная регрессия злокачественной опухоли под влиянием комбинированной НАПХТ позволяет сократить количество курсов НАПХТ, увеличить число оптимальных радикальных операций. Эффективность метода объективно подтверждена данными морфологического и иммуногистохимического исследований, что также нашло отражение в показателях 5-летней общей и безрецидивной выживаемости данной категории больных.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, неоадьювантная химиотерапия, сонодинамическая терапия

**Для цитирования:** Моисеенко Т.И., Меньшинина А.П., Франциянц Е.М. и др. Влияние сонодинамического компонента неоадьювантной химиотерапии на результаты лечения больных раком шейки матки. MD-Onco 2025;5(3):29–37.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-29-37>

## Effects of sonodynamic component of neoadjuvant chemotherapy on treatment outcomes of cervical cancer patients

T.I. Moiseenko, A.P. Menshenina, E.M. Frantsiyants, N.A. Nazaralieva, E.M. Nepomnyashchaya, E.P. Ulyanova, A.A. Ovsyannikova

National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63, 14<sup>th</sup> Line St., Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Anna Petrovna Menshenina [anna.menshenina.00@mail.ru](mailto:anna.menshenina.00@mail.ru)

**Aim.** The present study aims to investigate the efficacy of a modified combination neoadjuvant polychemotherapy (NACT) with a sonodynamic component in patients diagnosed with stage II A2 locally advanced cervical cancer.

**Materials and methods.** The study encompassed data from 82 patients diagnosed with locally advanced cervical cancer, classified as stage II A2 (T2a2N0M0). All patients underwent NACT courses according to the cisplatin and bleomycin regimen. Patients in the control group ( $n = 32$ ) underwent intravenous NACT, while patients in the main group ( $n = 50$ ) underwent intravenous NACT in conjunction with contact sonodynamic chemotherapy comprising 5-fluorouracil. The number of NACT courses ranged from two to three, contingent upon the immediate treatment outcomes. Following the attainment of complete or partial regression of the tumor, an extended nerve-sparing extirpation of the uterus, including the appendages, was performed. In instances where the initial treatment did not yield the desired outcome, that is, stabilization of the process, the subsequent treatment plan involved the administration of chemoradiation therapy.

**Results.** The study revealed that patients in the experimental group demonstrated a substantially higher degree of resectability following two cycles of NACT with a sonodynamic component when compared to the control group. The observed values were 94 and 56.2 %, respectively ( $p < 0.05$ ). A greater proportion of patients in the control group required the third course of NACT, with 43.75 % of patients requiring this intervention, compared to 6 % of patients in the main group ( $p < 0.05$ ). The prevalence of drug-induced pathomorphosis grades III–IV in the main group was documented in 64.3 % of cases, while in the control group drug-induced pathomorphosis grades I–II were predominant (60 %). The overall 5-year survival rate of patients in the primary cohort was notably higher than that of the control group. The study revealed that 82.1 % of the subjects in the first group exhibited a positive response, in contrast to 63.6 % of the subjects in the second group ( $p < 0.05$ ). The five-year relapse-free survival rate in the primary cohort was  $78.8 \pm 9.5$  %, while in the control group, it was  $58.8 \pm 6.2$  % ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** The application of accelerated regression of cancer tumors under the influence of combined NACT has been demonstrated to result in a reduction in the number of NACT courses and an increase in the number of optimal radical surgeries. The efficacy of the method was substantiated by the findings of morphological and immunohistochemical studies, as evidenced by the indicators of 5-year overall and relapse-free survival for this patient population.

**Keywords:** cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, sonodynamic therapy

**For citation:** Moiseenko T.I., Menshenina A.P., Frantsiyants E.M. et al. Effects of sonodynamic component in neoadjuvant chemotherapy on treatment outcomes of cervical cancer patients. MD-Onco 2025;5(3):29–37. (In Russ.).

**DOI:** <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-29-37>

## Введение

Рак шейки матки (РШМ) – одна из немногих злокачественных опухолей с известной этиологией, поэтапной клинической картиной, доступными методами визуализации, отработанными возможностями диагностики и эффективными способами лечения. В то же время РШМ остается существенной проблемой для онкологов многих стран мира, включая Россию, лидируя по заболеваемости, смертности и устойчивой тенденции к омоложению контингента заболевших [1]. Наибольшая часть больных РШМ приходится на социально-активную группу женского населения в возрасте 15–35 лет (46,9 %) с показателем смертности 21,3 % [2]. При этом до 50 % случаев РШМ у женщин репродуктивного возраста выявляют на стадиях IIА2–IIВ, расцениваемых как местно-распространенный рак шейки матки (МРРШМ), когда радикальное хирургическое лечение становится сомнительным или невозможным [3]. Согласно стандартам, химиолучевое лечение является оптимальным вариантом терапии МРРШМ [4–6]. Однако химиолучевое лечение больных МРРШМ как самостоятельный вариант не всегда приводит к выздоровлению: рецидивы заболевания отмечены в 54–91 % случаев. И даже при II стадии РШМ 5-летняя выживаемость после химиолучевой терапии составляет 63,1 % [7–10].

В течение последних десятилетий велось активное изучение альтернативного варианта лечения больных МРРШМ – неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ) с последующей операцией в случае достижения выраженного эффекта полихимиотерапии [11, 12]. К сожалению, системная НАПХТ 1-й линии препаратами платины и таксанами, предусмотренная отечественными клиническими рекомендациями и используемая во многих онкологических стационарах мира, оказывается исходно неэффективной у 35,2 % больных с МРРШМ [13]. Вопросы оптимизации НАПХТ у данной категории больных сегодня являются крайне актуальными и своевременными. Предпринимаются

попытки качественного изменения схемы НАПХТ, усиления цитотоксического воздействия за счет присоединения физических факторов, влияющих на ареал и глубину проникновения химиопрепараторов в опухолевую ткань не только через системный кровоток, но и путем непосредственного контакта с опухолью [14, 15]. Особое место в обеспечении синергического эффекта действия цитостатиков и среднечастотных ультразвуковых (УЗ) колебаний занимает сонодинамическая терапия (СДТ) – одновременное локальное сфокусированное воздействие лекарственного препарата и УЗ-излучения. Препараты, способные повышать биологическую эффективность УЗ-излучения, принято называть соносенсибилизаторами. К последним относят фотосенсибилизаторы (гематопорфирин, хлорин, фотолон) и цитостатики (цистплатин, циклофосфам, метотрексат, 5-фторурацил (5-ФУ), доксорубицин) [16–18]. В ряде зарубежных и отечественных публикаций показана высокая эффективность СДТ в лечении злокачественных опухолей полости рта, глиобластомы, опухолей легких, толстой кишки и анального рака, рака молочной железы, яичников [18–20]. В доступной литературе сведений об одновременном применении комбинированной НАПХТ и ультразвука у больных МРРШМ нами не обнаружено, что послужило поводом к проведению настоящего исследования.

**Цель исследования** – изучить результаты модифицированной комбинированной НАПХТ с сонодинамическим компонентом у больных МРРШМ IIА2 стадии.

## Материалы и методы

Материалом для данной работы послужили данные 82 больных МРРШМ стадии IIА2 (T2a2N0M0), находившихся на обследовании и лечении в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте в период с 2014 по 2017 г. В целях проведения исследования больные были разделены на 2 группы – основную и контрольную (см. далее).

### Характеристика пациенток и групп исследования.

Средний возраст пациенток составил  $32,4 \pm 0,9$  года. Эзофитная форма опухоли выявлена у 82 % пациенток основной группы и 81,3 % пациенток контрольной группы; эндофитная форма – у 18 % пациенток основной группы и у 18,75 % – контрольной группы. По степени дифференцировки опухоли группы исследования были также сопоставимы: у большинства пациенток (68 % в основной и 71,9 % – в контрольной группе) степень дифференцировки соответствовала умеренной (G<sub>2</sub>). Оценка тяжести состояния пациенток по шкале ECOG/ВОЗ (Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status): у 76 (92,6 %) пациенток – 0 баллов, у 6 (7,3 %) – 1 балл.

Лечение всех пациенток начинали с курсов НАПХТ по схеме РВ: цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 1-й день + блеомицетин 15 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни внутривенно струйно (каждые 3 нед).

Для проведения сравнительного анализа пациентки были разделены на 2 группы. В основной группе ( $n = 50$ ) НАПХТ по схеме РВ сочетали с локальной сонодинамической химиотерапией с 5-ФУ. Пациентки контрольной группы ( $n = 32$ ) получали внутривенную НАПХТ по схеме РВ. Разницы в режимах, дозах и интервалах введения системных цитостатиков у больных обеих групп не было. Набор в группы осуществлялся методом «случай–контроль». На внедрение нового варианта НАПХТ получено разрешение этического комитета ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России (Ростов-на-Дону).

Количество курсов НАПХТ определялось индивидуально и варьировало от 2 до 3. При достижении объективного ответа в виде полной или частичной регрессии опухоли выполняли хирургический этап лечения – нервосберегающую расширенную экстирпацию матки с придатками и верхней третью влагалища. При достижении стабилизации процесса после 3 курсов НАПХТ эффект считали недостаточным, больным проводили химиолучевую терапию по радикальной программе в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России (АОР) 2014 г. Адьювантное лучевое лечение после выполненной радикальной операции назначали индивидуально в зависимости от выявленных факторов прогрессирования (АОР, 2014 г.).

Для оценки непосредственного эффекта использовали шкалу RECIST1.1, для оценки побочных токсических проявлений химиотерапии – классификацию CTCAE Version 4.03 (2010 г.). В качестве прямого критерия эффективности лечения были выбраны 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных.

Лекарственный патоморфоз (ЛП) оценивали по методу Г.А. Лавниковой (1976), дополнительно исследовали иммуногистохимические параметры в ткани опухоли: Ki-67, p53, BCL-2, VEGF.

**Методика комбинированной сонодинамической химиотерапии.** Больным основной группы помимо вну-

трической химиотерапии проводили локальную контактную химиотерапию с сонодинамическим воздействием с 5-ФУ в виде официального геля, непосредственно воздействуя на опухоль ультразвуком с частотой 0,88 МГц и интенсивностью 0,4–1,0 Вт/см<sup>2</sup> в зависимости от макроскопической формы роста опухоли. УЗ-воздействие на опухоль осуществляли контактным методом с помощью аппарата для УЗ-терапии УЗТ-1.03У (сертификат соответствия № РООС RU. ИМ 18. ВО1660, паспорт тАЗ. 863.013 ПС). Озвучивающую поверхность волновода с нанесенным на нее гелем подводили к очагу опухоли и, легко передвигая, осуществляли УЗ-воздействие на поверхность опухоли. Использовали цитостатик – официальный гель 5-ФУ 22,25 мг (1,5 см столбика геля), для поддержания постоянной концентрации препарата в связи с импрегнацией геля в поверхность опухоли и продолжающимся воздействием нанесение геля осуществляли дополнительно еще 2 раза (т. е. за 1 процедуру пациентка суммарно получала 66,75 мг геля 5-ФУ). На каждом этапе лечения пациентка получала 8 сеансов СДТ между введением системных цитостатиков, что составляло 534 мг 5-ФУ за 1 курс.

Нами были применены следующие режимы контактного сонодинамического воздействия с 5-ФУ: при эндофитной форме роста опухоли – с интенсивностью 1,0 Вт/см<sup>2</sup> в течение 15 мин; при эзофитной форме роста – с интенсивностью 0,4 Вт/см<sup>2</sup> в течение 10 мин. В обоих случаях частота УЗ-воздействия была 0,88 МГц.

**Статистическую обработку** результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Соответствие распределения нормальному закону оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Значимость различий оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна–Уитни. Расчет показателей выживаемости проводили с помощью метода Каплана–Майера. Выбор метода статистической обработки определялся видом изучаемых признаков и характером решаемой задачи.

### Результаты

При оценке степени воздействия проводимого лечения на характер жалоб пациенток выявлено, что после проведения 2 курсов НАПХТ такой наиболее частый симптом РШМ, как атипические кровянистые выделения из влагалища, отмечен у 14 (28 %) пациенток основной группы и у 16 (50 %) – контрольной. При мониторинговых гинекологических осмотрах у каждой пациентки мы фиксировали визуальные и пальпаторные изменения опухоли.

Следует отметить, что в процессе комбинированной сонодинамической химиотерапии объем эзофитной опухоли уменьшался значительно быстрее, чем в контрольной группе. При этом поверхность опухоли оставалась свободной от некротических масс, теряя контактную кровоточивость. Уменьшение размеров опухоли

происходило от периферии, постепенно освобождая своды и вагинальную порцию шейки матки. Создавалось впечатление, что регрессия опухоли происходила путем естественного уменьшения объема патологической ткани, без признаков некроза и вторичных изменений. Параллельно при бимануальном осмотре мы фиксировали регрессию инфильтрации вокруг шейки матки. При выраженном эффекте лечения на шейке матки оставались мелкие плоские разрозненные дефекты эпителия — яркие, но не травмируемые и не кровоточащие. При эндофитной форме роста опухоли визуальные изменения были выражены не столь ярко. Мы наблюдали уменьшение размеров непосредственно пораженной зоны шейки матки, сокращение зоны опухолевой патологии в области наружного зева, инфильтрации в парацервикальной клетчатке. После каждого курса НАПХТ проводили УЗ-мониторинг в комбинированном режиме.

Общий клинический эффект в виде полной/частичной регрессии опухоли после 2 курсов комбинированной сонодинамической химиотерапии зарегистрирован в 94 % случаев в основной группе и в 56,3 % — в группе контроля. При этом в основной группе после 2 курсов комбинированной сонодинамической химиотерапии полную регрессию опухолевого поражения регистри-

ровали в 2 раза чаще по сравнению с контрольной группой. Частичная регрессия опухоли у пациенток основной группы отмечена в подавляющем числе случаев — 76 % (табл. 1). Таким образом, после 2 курсов НАПХТ были прооперированы 94 % больных основной группы и 56,2 % — контрольной группы (см. табл. 1). После 3 курсов химиотерапии резектабельность опухоли увеличилась до 96 % в основной группе и только до 78,2 % — в контрольной (см. табл. 1). Прогрессирование заболевания на фоне предоперационной химиотерапии не наблюдалось ни у одной из пациенток. Трех курсов неоадьювантной химиотерапии оказалось недостаточно для проведения хирургического этапа лечения (стабилизация процесса) у 21,9 % пациенток контрольной группы и только у 4 % пациенток основной группы (см. табл. 1).

Частота основных нежелательных явлений (лейкопении, тромбоцитопении, анемии, тошноты, рвоты) у больных обеих групп была сопоставима. Добавление локального сонодинамического воздействия, а также еще одного цитостатика (5-ФУ) не приводило к ухудшению состояния больных по сравнению с традиционной химиотерапией и не нарушало сроков последующего лечения. Местных побочных явлений контактной химиотерапии не отмечено. Сама процедура не сопро-

**Таблица 1.** Степень регрессии опухоли после 2 и 3 курсов неоадьювантной полихимиотерапии у больных в основной и контрольной группах, n (%)

**Table 1.** Degree of tumor regression after 2 and 3 courses of neoadjuvant chemotherapy in patients of the main and control groups, n (%)

Эффективность терапии Effectiveness of therapy	После 2 курсов After 2 courses		Контрольная группа (n = 32) Control group (n = 32)
	Основная группа (n = 50) Main group (n = 50)	—	
Полный ответ Complete response	9 (18)*	3 (9,4)	
Частичный ответ Partial response	38 (76)*	15 (46,9)	
Прогрессирование заболевания Disease progression	—	—	
Стабилизация Stabilization	3 (6)*	14 (43,8)	
После 3 курсов After 3 courses			
Полный ответ Complete response	—	—	
Частичный ответ Partial response	1 (2)*	7 (21,8)	
Прогрессирование заболевания Disease progression	—	—	
Стабилизация Stabilization	2 (4)*	7 (21,9)	

\*Статистически значимо по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

\*Statistically significant compared to the control group ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2. Экспрессия опухолевыми клетками маркеров *mut-p53*, *BCL-2*, *Ki-67* в исследуемых группах, %Table 2. Expression of *mut-p53*, *BCL-2*, *Ki-67* markers by tumor cells in the studied groups, %

Маркеры апоптоза и пролиферации Markers of apoptosis and proliferation	До лечения (n = 30) Before treatment (n = 30)	Контрольная группа (n = 25) Control group (n = 25)	Основная группа (n = 49) Main group (n = 49)
Ki-67	41,8 ± 5,6	26,1 ± 2,9*	18,8 ± 2,1*, **
mut-p53	18,4 ± 4,1	8,3 ± 2,4*	7,6 ± 1,2*
BCL-2	36,3 ± 4,1	19,8 ± 5,7*	12,7 ± 3,8*

\*Различия показателей статистически значимы по отношению к группе без лечения ( $p < 0,05$ ); \*\*различия показателей статистически значимы по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

\*Differences are statistically significant in relation to the untreated group ( $p < 0,05$ ); \*\*differences are statistically significant in relation to the control group ( $p < 0,05$ ).

вождалась усилением кровянистых выделений из опухоли, ощущениями дискомфорта, не вызывала кольпитов, циститов, ректитов. Предлагаемый вариант комбинированной сонодинамической химиотерапии не влиял на течение послеоперационного периода, заживление операционной раны, формирование влагалищного рубца.

В результате предлагаемой нами терапии в основной группе ЛП III и IV степени был отмечен у 51 и 14,3 % пациенток соответственно. В контрольной группе ЛП III степени отмечен в 28 % случаев, ЛП IV степени не зафиксирован ни в одном из наблюдений. Кроме того, у 12 % пациенток контрольной группы признаков ЛП не выявлено.

Показатель пролиферативной активности Ki-67 в основной группе снизился на 55 % по сравнению с данными до лечения, на 28 % – по сравнению с показателем контрольной группы ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Экспрессия mut-p53 у пациенток основной группы была

в 2,4 раза ниже по сравнению с таковой в опухоли до лечения, а у пациенток контрольной группы – в 2,2 раза ниже ( $p > 0,05$ ). Среднее значение уровня экспрессии BCL-2 в цитоплазме опухолевых клеток у пациенток контрольной группы было на 45 % ниже по сравнению с таковым до лечения, тогда как у пациенток основной группы – на 65 % ниже (различия статистически значимы:  $p < 0,05$ ). По результатам сравнительного анализа данный показатель в основной группе был ниже на 36 %, чем в контрольной, хотя различия оказались статистически незначимы ( $p > 0,05$ ). В основной группе внутриопухолевая микрососудистая плотность была в 1,6 раза ниже по сравнению с данными контрольной группы и в 6 раз ниже по сравнению с характеристиками опухоли до лечения ( $p < 0,05$ ).

Пятилетняя безрецидивная выживаемость в основной группе составила 78,8 %, а в контрольной – 58,8 % (*log-rank test*:  $p = 0,137$ ) (рис. 1). Различия статистически значимы по тесту Гехан–Вилкоксона ( $p = 0,0390$ ). Ме-

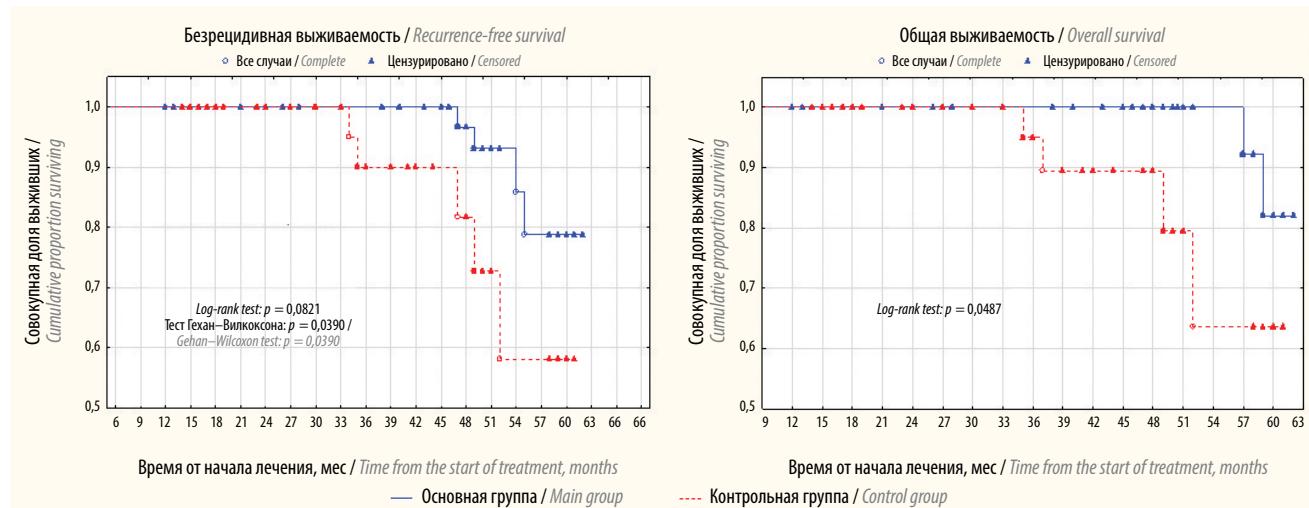


Рис. 1. Анализ выживаемости больных раком шейки матки при различных вариантах лечения (кривые Каплана–Майера): а – 5-летняя безрецидивная выживаемость; б – 5-летняя общая выживаемость

Fig. 1. Survival rates of cervical cancer patients with different treatment options (Kaplan–Meier curves): a – 5-year recurrence-free survival rate; b – 5-year overall survival rate

дианы безрецидивного периода в основной и контрольной группах не достигнуты. Средняя продолжительность жизни в основной группе составила  $42,0 \pm 2,4$  мес, в контрольной –  $37,2 \pm 2,6$  мес.

Общая 5-летняя выживаемость больных, подвергавшихся дополнительно НАПХТ с сонодинамическим компонентом, была значимо выше, чем при использовании только системной НАПХТ. Так, если в контроле она составила 63,6 %, то в основной группе – 82,1 % (*log-rank test: p = 0,0487*) (см. рис. 1).

### Обсуждение

Предоперационная системная химиотерапия в лечении больных МРРШМ внесена в клинические рекомендации АОР 2024 г. Однако существует определенная неудовлетворенность, связанная со схемой НАПХТ, – ее токсичностью и исходной резистентностью РШМ. В настоящее время уже не требуется клинических доказательств несовершенства «золотого стандарта» полихимиотерапии. Улучшения непосредственного эффекта НАПХТ пытаются достичь посредством изменения схемы НАПХТ, путей ее доставки через эндолимфатическое или артериальное русло или через подведение цитостатиков непосредственно в ткань опухоли [14, 15, 21–28].

Известно, что системный и внутриартериальный способы подведения химиопрепараторов в опухолевую ткань ограничены степенью васкуляризации опухоли. Этот транспортный барьер препятствует локальной концентрации активного цитостатика в зоне роста опухоли. По мнению ряда исследователей, УЗ-воздействие с частотой 0,5–3 МГц и интенсивностью 0,5–5 Вт/см<sup>2</sup> обладает способностью усиливать цитотоксичность некоторых препаратов, в том числе 5-ФУ за счет эффекта кавитации, увеличения проницаемости клеточных мембран и реализации индуцированных ультразвуком процессов свободнорадикального окисления [16].

В основу разработки предложенного нами способа СДТ (патент РФ № 2595855 от 27.07.2015) были положены результаты экспериментальных исследований *in vitro*, проведенных в нашем онкоцентре в модельных опытах на культуре клеточной линии HeLa и на опухолевой ткани плоскоклеточного рака прямой кишки. Полученные данные о цитотоксическом влиянии сочетанного воздействия среднечастотного ультразвука с цитостатиком (цисплатин, 5-ФУ) позволили подобрать оптимальную дозировку химиопрепарата и опре-

делить эффективную продолжительность процедуры в зависимости от глубины продвижения цитостатика в опухоль [29–31]. Таким образом, мы обосновали разные режимы СДТ с 5-ФУ на экзофитные и эндофитные варианты РШМ в предложенной нами методике.

Особенностью данного метода предоперационного лечения больных МРРШМ явилось сочетание 2 способов введения химиопрепараторов в организм: системного и локального, поддерживаемого ультразвуком. Фактически СДТ проводилась на фоне системной циркуляции в организме больных цисплатина и блеомицицина, доза которых, достигая опухоли, подвергалась УЗ-воздействию, наращивая свою цитотоксичность. При этом частота нежелательных явлений у больных на фоне комбинированной НАПХТ с сонодинамическим компонентом не увеличивалась по сравнению с группой контроля. Не исключено, что ультразвук низкой интенсивности действительно способствует уменьшению проявления эндогенной интоксикации, как полагают некоторые авторы [32]. Ускоренная регрессия карциномы шейки матки под влиянием комбинированной НАПХТ, особенно при экзофитных вариантах опухоли, позволяла сократить количество курсов НАПХТ, увеличить число оптимальных радикальных операций. Объективно подтвердить эффективность метода позволили данные морфологического и иммуногистохимического исследований – ЛП III–IV степени у больных основной группы отмечен более чем в 65 % случаев, что нашло отражение в показателях 5-летней общей и безрецидивной выживаемости данной категории больных.

### Заключение

Лечение МРРШМ остается проблемной зоной онкогинекологии. В последнее время терапевтические возможности применения ультразвука весьма расширились. Одним из примеров подобных инноваций является СДТ – минимальное неинвазивное локальное противоопухолевое воздействие, в котором синергически проявляют взаимодействие цитостатик – сенсибилизатор – и фокусное УЗ-излучение, которое существенно усиливает противоопухолевую активность химиопрепарата. Сочетание нескольких соносенсибилизаторов-цитостатиков вполне может обладать усиленным канцероидным эффектом: стимулируя апоптоз, вызывать гибель опухолевых клеток на фоне адекватного иммунного ответа.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пак Р.В. Эпидемиологические особенности рака шейки матки в мире. Вестник Казахского национального медицинского университета 2019;(1):678–80.  
Pak R.V. Epidemiological features of cervical cancer in the world. Vestnik Kazahskogo natsionalnogo meditsinskogo universiteta = Vestnik KazNNU 2019;(1):678–80. (In Russ.).
2. Кулиева Г.З., Мкртчян Л.С., Крикунова Л.И. и др. Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком шейки матки и смертности от него (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(3):77–84.  
DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-77-84.  
Kulieva G.Z., Mkrtchyan L.S., Krikunova L.I. et al. Epidemiological aspects of the incidence and mortality of cervical cancer (literature review). Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(3):77–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-77-84
3. Протасова А.Э., Ляшенко В.А. Социально-демографические и клинико-морфологические особенности распространенных форм инвазивного рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):93–9.  
DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-93-99  
Protasova A.E., Lyashchenko V.A. Sociodemographic and clinical characteristics of patients with advanced forms of invasive cervical cancer and morphological features of their tumors. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(2):93–9. (In Russ.).  
DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-93-99
4. Мкртчян Л., Каприн А., Иванов С. и др. Эффективность лечения местнораспространенного рака шейки матки в зависимости от факторов прогноза. Вопросы онкологии 2019;65(4):584–9. DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-4-584-589  
Mkrtchyan L., Kaprin A., Ivanov S. et al. The effectiveness of treatment for locally advanced cervical cancer depending on the factors of prognosis. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2019;65(4):584–9. (In Russ.).  
DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-4-584-589
5. Дубинина А.В. Современные методики химиолучевой терапии в лечении местнораспространенного рака шейки матки. Онкогинекология 2021(1):75–87.  
Dubinina A.V. Novel techniques of chemoradiation therapy in the treatment of locally-advanced cervical cancer. Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology 2021(1):75–87. (In Russ.).
6. Koh W.J., Abu-Rustum N.R., Bean S. et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2019;17(1):64–84. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0001
7. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н. и др. Рак шейки матки: проблемы профилактики и скрининга в Российской Федерации. Доктор.Ру 2019;11(166):50–4.  
DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-50-54  
Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Kuznetsov I.N. et al. Cervical cancer: issues with prevention and screening in the Russian Federation. Doctor.Ru = Doctor.Ru 2019;11(166):50–4. (In Russ.).  
DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-50-54
8. Овденко Д.Л. Неоадьювантная химиотерапия и радикальные операции при раке шейки матки стадий IB2–IIIB. Дис. ... д.м.н. М., 2020. 233 с.  
Ovodenko D.L. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery for cervical cancer stages IB2–IIIB. Dis. ... doct. med. sci. Moscow, 2020. 233 p. (In Russ.).
9. Coleman R.L., Lorusso D., Gennigens C. et al.; innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 Collaborators. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2021;22(5):609–19. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00056-5
10. De Foucher T., Bendifallah S., Ouldamer L. et al.; Groupe de Recherche Francogyn, France. Patterns of recurrence and prognosis in locally advanced FIGO stage IB2 to IIIB cervical cancer: retrospective multicentre study from the FRANCOGYN group. Eur J Surg Oncol 2019;45(4):659–65.  
DOI: 10.1016/j.ejso.2018.11.014
11. Ашрафян Л.А., Аleshikova О.И., Babaeva Н.А. и др. Оценка результатов неоадьювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки IIIB–IIIV стадий при комплексной ультразвуковой диагностике. Опухоли женской репродуктивной системы 2015;11(2):76–81.  
DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-2-76-81  
Ashrafyan L.A., Aleshikova O.I., Babaeva N.A. et al. Complex ultrasound diagnostic assessment of the results of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer (Stages IIIB–IIIV). Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2015;11(2):76–81. (In Russ.).  
DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-2-76-81
12. Ульрих Е.А., Боршевский В.Г., Захаров И.С. и др. Химиотерапия рака шейки матки и контрацепция: дискуссионные вопросы и клинический случай. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):147–52.  
DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-147-152  
Ulrikh E.A., Borshchevskiy V.G., Zakharov I.S. et al. Chemotherapy for cervical cancer and contraception: discussion issues and clinical case. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system. 2024;20(1):147–52. (In Russ.).  
DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-147-152
13. Ou Z., Zhao D., Li B. et al. A preoperative nomogram for predicting chemoresistance to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced cervical squamous carcinoma treated with radical hysterectomy. Cancer Res Treat 2021;53(1):233–42.  
DOI: 10.4143/crt.2020.159
14. Остянко В.С. Оптимизация диагностики и лечения рака шейки матки. Дис. ... д.м.н. Ростов-на-Дону, 2003. 392 с.  
Ostanko V.S. Optimization of diagnostics and treatment of cervical cancer. Dis. ... doct. med. sci. Rostov-on-Don, 2003. 392 p. (In Russ.).
15. Шпилева О.В., Коломиец Л.А., Старцева Ж.А., Чуруксаева О.Н. Локальная гипертермия в лечении местнораспространенного рака шейки матки: современное состояние проблемы. Сибирский онкологический журнал 2021;20(4):122–9.  
DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-122-129  
Shpilева O.V., Kolomiets L.A., Startseva Zh.A., Churuksaeva O.N. Local hyperthermia in the treatment of locally advanced cervical cancer: current view on the problem. Sibirski onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2021;20(4):122–9. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-122-129
16. Церковский Д.А., Протопович Е.Л., Ступак Д.С. Сонодинамическая и фото-сонодинамическая терапия в онкологии. Biomedical photonics 2019;8(2):31–46.  
DOI: 10.24931/2413-9432-2019-8-2-31-46  
Tzerkovsky D.A., Protopovich E.L., Stupak D.S. Sonodynamic and sono-photodynamic therapy in oncology. Biomedical Photonics 2019;8(2):31–46. (In Russ.).  
DOI: 10.24931/2413-9432-2019-8-2-31-46
17. Mo S., Coussios C.C., Seymour L., Carlisle R. Ultrasound-enhanced drug delivery for cancer. Expert Opin Drug Deliv 2012;9(12):1525–38. DOI: 10.1517/17425247.2012.739603
18. Yamaguchi T., Kitahara S., Kusuda K. et al. Current landscape of sonodynamic therapy for treating cancer. Cancers (Basel) 2021;13(24):6184.  
DOI: 10.3390/cancers13246184
19. Крохмаль Ю.Н. Модифицированное химиолучевое лечение больных местнораспространенным раком слизистой полости рта. Автореф. дис. ... к.м.н. Ростов-на-Дону, 2014.  
Krokhmal Yu.N. Modified chemoradiation treatment for patients with locally advanced cancer of the oral mucosa. Abstract of dis. ... cand. med. sci. Rostov-on-Don, 2014. (In Russ.).

20. Кит О.И., Розенко Л.Я., Франциянц Е.М. и др. Способ лечения анального рака с переходом на кожу. Сибирский онкологический журнал 2019;18(3):84–9.  
DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-84-89  
Kit O.I., Rozenko L.Ya., Frantsiyants E.M. et al. Method of treatment for anal cancer affecting the skin. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2019;18(3):84–9. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-84-89
21. Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И. и др. Роль селективной химиоэмболизации маточных артерий в комплексном лечении местнораспространенного рака шейки матки. Доктор.Ру 2018;2(146):20–5.  
Babaeva N.A., Antonova I.B., Aleshikova O.I. et al. The role of the selective uterine artery chemoembolization in combination therapy of locally advanced cervical cancer. Doctor.Ru = Doctor. Ru 2018;2(146):20–5. (In Russ.).
22. Смирнова О.А., Бондарев Н.Э., Ульрих Е.А. и др. Оценка эффективности неоадьювантной дозоинтенсивной платино-содержащей химиотерапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):56–64.  
DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-56-64  
Smirnova O.A., Bondarev N.E., Ulrikh E.A. et al. Efficacy of dose-intensive platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in the combination treatment for locally advanced cervical cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(4):56–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-56-64
23. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Мальцагова Х.Р. Современный подход в лечении местно-распространенного рака шейки матки – внутриартериальная химиотерапия. Злокачественные опухоли 2019;9(3S1):91–2.  
Novikova E.G., Chulkova O.V., Malcagova H.R. Modern approach to treatment of locally advanced cervical cancer – intraarterial chemotherapy. Zlokachestvenniye opukholi = Malignant Tumours 2019;9(3S1):91–2. (In Russ.).
24. Солодкий В.А., Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А. и др. Анализ результатов селективной химиоэмболизации маточных артерий в комплексном лечении местнораспространенного рака шейки матки. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии 2020;20(2):1–20.  
Solodkiy V.A., Ashrafyan L.A., Babaeva N.A. et al. Analysis of the results of selective chemoembolization of the uterine arteries in the complex treatment of locally advanced cervical cancer. Vestnik Rossiijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii = Bulletin of the Russian Scientific Center for Radiology 2020;20(2):1–20. (In Russ.).
25. Оводенко Д.Л., Хабас Г.Н., Крейнина Ю.М. и др. Рак шейки матки стадий IB2–IIIB: неоадьювантная химиотерапия, радикальные операции и выживаемость пациенток. Сибирский онкологический журнал 2021;20(3):82–9.  
DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-82-89  
Ovodenko D.L., Khabas G.N., Kreinina Yu.M. et al. Stage IB2–IIIB cervical cancer: neoadjuvant chemotherapy, radical surgery and patient survival. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2021;20(3):82–9. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-82-89
26. Серова Л.Г., Хмелевский Е.В., Бойко А.В. и др. Вариант комбинированного лечения местно-распространенного рака шейки матки с неоадьювантной регионарной химиотерапией. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2022;11(1):17–22.  
DOI: 10.17116/onkolog20221101117  
Serova L.G., Khmlelevsky E.V., Boiko A.V. et al. Combination treatment option in conjunction with neoadjuvant regional chemotherapy for locally advanced cervical cancer. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Hertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology 2022;11(1):17–22. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20221101117
27. Li X., Huang K., Zhang Q. et al. Early response to neoadjuvant chemotherapy can help predict long-term survival in patients with cervical cancer. Oncotarget 2016;7(52):87485–95.  
DOI: 10.18632/oncotarget.11460
28. Zou W., Han Y., Zhang Y. et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus concurrent chemoradiotherapy in stage IB2–IIIB cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2019;14(11):e0225264. DOI: 10.1371/journal.pone.0225264
29. Франциянц Е.М., Розенко Л.Я., Комарова Е.Ф. и др. Влияние ультразвукового воздействия на доставку цитостатика вглубь опухолевой ткани. Современные проблемы науки и образования 2013;(6). Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=11650> (дата обращения: 12.05.2025). Frantsiyants E.M., Rozenko L.Ya., Komarova E.F. et al. The influence of ultrasonic exposure on transport of cytostatic agent deep into the tumor tissue. Sovremenniye problem nauky i obrazovaniya = Modern problems of Science and Education 2013;(6). (In Russ.). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=11650> (accessed: 12.05.2025).
30. Водолажский Д.И., Назаралиева Н.А., Моисеенко Т.И. и др. Усиление цитотоксического действия 5-фторурацила при сочетанном применении с ультразвуком. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки 2018;2(198):100–5.  
DOI: 10.23683/0321-3005-2018-2-100-105  
Vodolazhsky D.I., Nazaralieva N.A., Moiseenko T.I. et al. Intensification of cytotoxic activity of 5-fluorouracil in combined use with ultrasound. Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskiy region. Yestestvenniye nauky = News of higher educational institutions. North Caucasus region. Natural Sciences 2018;2(198):100–5. (In Russ.). DOI: 10.23683/0321-3005-2018-2-100-105
31. Франциянц Е.М., Сурикова Е.И., Горошинская И.А. и др. Изучение поврежденности ДНК клеток культуры HeLa методом ДНК-комет при комбинированном воздействии ультразвуком и 5-фторурацилом. Сибирский онкологический журнал 2019;18(5):68–73. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-68-73  
Frantsiyants E.M., Surikova E.I., Goroshinskaya I.A. et al. Study of the DNA damage in HeLa cells exposed to the combination of ultrasound and 5-fluoruracyl. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian journal of oncology 2019;18(5):68–73. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-68-73
32. Педдер В.В., Набока М.В., Косенок В.К. и др. О возможности коррекции синдрома эндогенной интоксикации у онкологических больных с применением комплекса физических и физико-химических факторов. Омский научный вестник 2012;1(108):120–5.  
Pedder V.V., Naboka M.V., Kosyenok V.K. et al. Possibilities of endogenous intoxication syndrome correction in oncologic patients applying physical and chemical factors. Omskij nauchnyj vestnik = Omsk Scientific Bulletin 2012;1(108):120–5. (In Russ.).

**Вклад авторов**

Т.И. Моисеенко: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;  
А.П. Меньшенина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;  
Е.М. Франциянц, Е.М. Непомнящая: разработка дизайна исследования;  
Н.А. Назаралиева: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;  
Е.П. Ульянова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
А.А. Овсянникова: обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

T.I. Moiseenko: research design development, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, article writing;  
A.P. Menshenina: research design development, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, article writing;  
E.M. Frantsiyants, E.M. Nepomnyashchaya: research design development;  
N.A. Nazaralieva: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, article writing;  
E.P. Ulyanova: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained;  
A.A. Ovsyannikova: review of publications on the topic of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Т.И. Моисеенко / T.I. Moiseenko: <https://orcid.org/0000-0003-4037-7649>  
А.П. Меньшенина / A.P. Menshenina: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>  
Е.М. Франциянц / E.M. Frantsiyants: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>  
Е.П. Ульянова / E.P. Ulyanova: <https://orcid.org/0000-0001-5226-0152>

**Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.**

Funding. The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Rostov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of Russia. All patients signed an informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-38-48>

# Плазмаферез в терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией. Опыт одного центра

Ю.И. Ключагина<sup>1</sup>, П.А. Зейналова<sup>1,2</sup>, Е.Н. Мисюрина<sup>1,3</sup>, Е.Г. Громова<sup>4</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>2</sup>Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

<sup>3</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Юлия Ивановна Ключагина [klyuchagina92@mail.ru](mailto:klyuchagina92@mail.ru)

**Введение.** Множественная миелома часто сопровождается развитием гиперпротеинемии – повышенного уровня патологического белка в сыворотке крови, обусловленного избыточной секрецией свободных легких цепей или иммуноглобулинов клональными плазматическими клетками. Гиперпротеинемия ассоциирована с развитием жизниугрожающих осложнений, таких как синдром гипервязкости крови, криоглобулинемия, нарушение почечной функции, нарушение свертывающей системы крови. Проведение сеансов плазмафереза (ПФ) является одним из методов, используемых для быстрого снижения уровня парапротеина в сыворотке крови.

**Цель исследования** – проанализировать результаты терапии больных с впервые диагностированной множественной миеломой (ВДММ), осложненной гиперпротеинемией, у которых применялся ПФ.

**Материалы и методы.** Проведен анализ данных 32 пациентов с ВДММ, у которых в дебюте заболевания применялся ПФ, проходивших комплексную терапию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с января 2000 по декабрь 2020 г.

**Результаты.** Показаниями к проведению ПФ были синдром гипервязкости крови – у 3 (9,4 %) пациентов, повышение уровня общего белка сыворотки крови >120 г/л – у 29 (90,6 %) пациентов. Медиана количества проведенных сеансов ПФ составила 3 (диапазон 1–11). В качестве индукционной противоопухолевой терапии 16 (50 %) пациентов получили лечение по схемам на основе бортезомиба: VCP (бортезомиб + циклофосфамид + преднизолон) – 3 (9,3 %) пациента, VCD (бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон) – 12 (37,6 %) пациентов, VMP (бортезомиб + мелфалан + преднизолон) – 1 (3,1 %) пациент. Остальные 16 (50 %) пациентов получали химиотерапевтические режимы, такие как CR (циклофосфамид + преднизолон) – 3 (9,3 %) пациента, VAD (винクリстин + доксорубицин + преднизолон) – 9 (28,2 %) пациентов, VMCR (винクリстин + мелфалан + циклофосфамид + преднизолон) – 4 (12,5 %) пациента. Общий гематологический ответ достигнут у 18 (56,2 %) пациентов.

Из 32 пациентов, включенных в исследование, 27 (84,4 %) были моложе 65 лет и формально являлись кандидатами на проведение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Ауто-ТГСК была выполнена 12 (44,4 %) пациентам. У 8 (66,8 %) пациентов улучшились показатели гематологического ответа: 2 (16,6 %) пациента с очень хорошей частичной ремиссией и 1 (8,3 %) пациент с частичной ремиссией достигли полной ремиссии после выполнения ауто-ТГСК; 5 (41,7 %) пациентов с частичной ремиссией достигли очень хорошей частичной ремиссии после ауто-ТГСК.

При медиане наблюдения 26,5 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 1–119 мес), медиана выживаемости без прогрессирования составила 36 мес (95 % ДИ 15–56 мес), общей выживаемости – 73 мес (95 % ДИ 15–109 мес). При проведении многофакторного анализа выявлено статистически значимое влияние наличия костных плазмоцитом на выживаемость без прогрессирования (отношение рисков (ОР) 0,090; ДИ 0,018–0,466;  $p = 0,004$ ) и общую выживаемость (ОР 0,111; 95 % ДИ 0,024–0,517;  $p = 0,005$ ), а также применяемых схем противоопухолевой терапии (ОР 6,426; 95 % ДИ 1,075–38,433;  $p = 0,041$ ) на показатели выживаемости без прогрессирования и возраста (ОР 0,072; 95 % ДИ 0,006–0,798;  $p = 0,032$ ) – на показатели общей выживаемости.

**Заключение.** Применение ПФ в сочетании с индукционной терапией на основе бортезомиба у пациентов с ВДММ, осложненной гиперпротеинемией, эффективно снижает уровень патологического белка и стабилизирует состояние больных. ПФ уменьшает риск развития тяжелых осложнений синдрома гипервязкости, позволяя безопасно провести индукционную терапию в полном объеме.

**Ключевые слова:** множественная миелома, гиперпротеинемия, плазмаферез

**Для цитирования:** Ключагина Ю.И., Зейналова П.А., Мисюрина Е.Н. и др. Плазмаферез в терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией. Опыт одного центра. MD-Onco 2025;5(3):38–48.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-38-48>

## Plasmapheresis in treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma complicated by hyperproteinemia: a single-center experience

Iu.I. Kliuchagina<sup>1</sup>, P.A. Zeynalova<sup>1, 2</sup>, E.N. Misyurina<sup>1, 3</sup>, E.G. Gromova<sup>4</sup>, T.T. Valiev<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 1, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>2</sup>Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1<sup>st</sup> Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

<sup>3</sup>City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

<sup>4</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

**Contacts:** Iulia Ivanovna Kliuchagina klyuchagina92@mail.ru

**Background.** Multiple myeloma is often accompanied by the development of hyperproteinemia, an increased level of pathological protein in blood serum resulting from excessive secretion of free light chains or immunoglobulins by clonal plasma cells. Hyperproteinemia is associated with life-threatening complications such as hyperviscosity syndrome, cryoglobulinemia, impaired renal dysfunction, and coagulation disorders. Plasmapheresis (PF) sessions are among the methods used to rapidly reduce the level of paraprotein in the blood serum.

**Aim.** To analyze the treatment results of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients complicated by hyperproteinemia who underwent PF.

**Materials and methods.** We analyzed the data of 32 patients with NDMM patients who underwent PF and received complex therapy at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in the period from January 2000 to December 2020.

**Results.** Indications for PF included hyperviscosity syndrome in 3 (9.4 %) patients and serum total protein levels exceeding 120 g/L in 29 (90.6 %) patients. The median number of PF sessions performed was 3 (range 1–11). As induction therapy, 16 (50 %) patients received bortezomib-based regimens: VCP (bortezomib + cyclophosphamide + prednisolone) – 3 (9.3 %) patients, VCD (bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone) – 12 (37.6 %) patients, and VMP (bortezomib + melphalan + prednisolone) – 1 (3.1 %) patient. Another 16 (50 %) patients received chemotherapy regimens such as CP (cyclophosphamide + prednisolone) – 3 (9.3 %) patients, VAD (vincristine + doxorubicin + prednisolone) – 9 (28.2 %) patients, and VMCP (vincristine + melphalan + cyclophosphamide + prednisolone) – 4 (12.5 %) patients. Overall response rate was achieved in 18 (56.2 %) patients.

Of the 32 patients included in the study, 27 (84.4 %) were younger than 65 years and formally eligible for high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). Auto-HSCT was performed in 12 (44.4 %) patients. After auto-HSCT, improvement of hematologic response was observed in 8 (66.8 %) patients: 2 (16.6 %) patients with very good partial response and 1 (8.3 %) patient with partial response achieved complete response, while 5 (41.7 %) patients with partial response reached very good partial response. With a median follow-up of 26.5 months (95 % confidence interval (CI) 1–119 months), median progression-free survival was 36 months (95 % CI 15–56 months), and median overall survival was 73 months (95 % CI 15–109 months). Multivariate analysis revealed statistically significant effects of the presence of bone plasmacytomas on progression-free survival (hazard ratio (HR) 0.090; 95 % CI 0.018–0.466;  $p = 0.004$ ) and overall survival (HR 0.111; 95 % CI 0.024–0.517;  $p = 0.005$ ), as well as the type of chemotherapy regimen administered on progression-free survival (HR 6.426; 95 % CI 1.075–38.433;  $p = 0.041$ ) and age on overall survival (HR 0.072; 95 % CI 0.006–0.798;  $p = 0.032$ ).

**Conclusion.** The use of plasmapheresis combined with bortezomib-based induction therapy in NDMM patients and hyperproteinemia effectively reduces the level of pathological protein and stabilizes the patients' condition. PF decreases the risk of severe complications associated with hyperviscosity syndrome, allowing the safe administration of full-dose induction therapy.

**Keywords:** multiple myeloma, hyperproteinemia, plasmapheresis

**For citation:** Kliuchagina Iu.I., Zeynalova P.A., Misyurina E.N. et al. Plasmapheresis in treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma complicated by hyperproteinemia: a single-center experience. MD-Onco 2025;5(3):38–48.

**DOI:** <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-38-48>

### Введение

Множественная миелома (ММ) представляет собой злокачественное новообразование, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин (Ig) [1]. Частым осложнением ММ является развитие гиперпротеинемии – повышенного уровня патологического белка в сыворотке крови, обусловленного избыточной секрецией свободных легких цепей (СЛЦ) или Ig клonalными плазматическими клетками. Гиперпротеинемия ассоциирована с риском возникновения ряда тяжелых и потенциально жизнеугрожающих состояний, таких

как синдром гипервязкости крови (СГВ), клинически проявляющийся кровоточивостью, повышением артериального давления, нарушениями зрения и неврологическими симптомами, а также повышением риска тромбоболнических осложнений. Кроме того, гиперпротеинемия может приводить к развитию криоглобулинизма, нарушениям свертывающей системы крови и почечной функции. Управление гиперпротеинемией является важной составляющей комплексной терапии пациентов с ММ. Один из эффективных методов быстрого снижения концентрации парапротеина в сыворотке крови – проведение сеансов плазмафереза (ПФ) [2].

Синдром гипервязкости крови – редкое и неотложное состояние при ММ. Согласно данным литературы, частота диагностирования СГВ у пациентов с впервые диагностированной ММ (ВДММ) варьирует от 2 до 6 % при постановке диагноза [3]. Вязкость – физическое свойство жидкости, отражающее степень сопротивления относительному движению ее молекул и частиц. В плазме и сыворотке крови вязкость определяется преимущественно концентрацией белков, поэтому термин СГВ применяется для обозначения патологического повышения уровня сывороточных белков, приводящего к клинически значимому увеличению вязкости крови. Классическая триада клинических проявлений СГВ включает слизистые кровотечения (носовые, десневые), зрительные нарушения (затуманивание зрения, отек диска зрительного нерва, кровоизлияния в сетчатку, тромбоз вен сетчатки) и неврологические симптомы (сонливость, атаксию, геморрагический инсульт). Наиболее частые клинические проявления СГВ – ороназальные кровотечения и зрительные нарушения. Важно отметить, что кровоизлияния в сетчатку не всегда сопровождаются субъективными зрительными расстройствами, поэтому при выявлении носовых или десневых кровотечений, а также у пациентов с отсутствием симптомов при высокой концентрации белка необходимо обязательное офтальмологическое обследование для своевременной диагностики поражений глазного дна [4].

Основные типы моноклональных белков, ассоциированных с развитием СГВ, – Ig классов M, G, A (IgM, IgG, IgA). При этом минимальная концентрация для развития клинически значимого СГВ составляет примерно 3 г/дл для IgM, 4 г/дл – для IgG и 6 г/дл – для IgA. Наиболее часто (в 10–30 % случаев) СГВ развивается при макроглобулинемии Вальденстрема, характеризующейся продукцией патологического IgM, тогда как при ММ частота СГВ значительно ниже и составляет около 2–6 % [5].

Эффективность ПФ при лечении СГВ зависит от типа патологического Ig и особенностей его расположения в сосудистом русле. Так, около 75 % IgM находится во внутрисосудистом пространстве, поэтому обычно достаточно 2–3 процедур ПФ для снижения уровня IgM на 30–60 % от исходных значений. В то же время только 45 % IgG циркулирует непосредственно в сосудистом русле, в течение 48 ч уровень IgG в сыворотке крови возвращается примерно к 60 % от исходного уровня до проведения ПФ. Кроме того, для IgG характерен так называемый «феномен рикошета», когда быстрое прекращение сеансов ПФ после нескольких процедур может привести к возвращению концентрации белка до исходных значений или даже их превышению. Следовательно, для эффективного снижения уровня IgG необходим более интенсивный режим ПФ в сочетании с назначением специфической противоопухолевой терапии, направленной на подавление опухолевого клона клеток [6].

При развитии СГВ важно своевременно начать терапевтические мероприятия во избежание серьезных осложнений (тромбозов, кишечных кровотечений, развития неврологической симптоматики). Лечение включает внутривенную гидратацию, инициацию сеансов ПФ и назначение специфической противоопухолевой терапии, направленной на элиминацию опухолевого клона клеток, продуцирующих патологический белок. При тяжелых формах СГВ (наличие выраженных неврологических симптомов, массивных кровотечений или тромбозов) требуется комплексный подход и лечение в условиях отделения интенсивной терапии. На сегодняшний день не существует общепринятого порогового уровня концентрации сывороточных Ig, который бы однозначно указывал на необходимость начала ПФ; решение принимается индивидуально на основании клинической симптоматики и тяжести состояния пациента [4].

Плазмаферез – метод экстракорпорального очищения крови, направленный на удаление из плазмы крупномолекулярных веществ или клеток. При проведении этой процедуры кровь пациента пропускают через специализированный аппарат для удаления определенных компонентов плазмы. После удаления части вредных или патологических компонентов плазмы клеточные элементы смешиваются с замещающей жидкостью и возвращают обратно в организм пациента [7]. Эффективность и целесообразность проведения ПФ зависят от ряда факторов: молекулярной массы удаляемого вещества, продолжительности его периода полувыведения, устойчивости к традиционным методам терапии, а также степени токсичности. ПФ наиболее эффективен при удалении таких веществ, как патогенные аутоантитела, циркулирующие иммунные комплексы, криоглобулины, СЛЦ при ММ, эндотоксины и холестеринсодержащие липопротеины [8]. Согласно рекомендациям Американского общества афереза (American Society for Apheresis, ASFA), ПФ проводят более чем при 30 различных заболеваниях. Метод применяют в составе комплексного лечения аутоиммунных, гематологических и неврологических заболеваний, а также при терапии осложнений после трансплантации солидных органов и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В зависимости от конкретного клинического случая ПФ может использоваться как самостоятельный метод лечения, так и в качестве вспомогательной терапевтической процедуры [9].

**Цель исследования** – проанализировать результаты терапии больных с ВДММ, осложненной гиперпротеинемией, у которых применяли ПФ.

## Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 32 пациента с подтвержденным диагнозом ВДММ, осложненной гиперпротеинемией, получавшие про-

тивоопухоловую терапию и сеансы ПФ в условиях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с января 2000 г. по декабрь 2020 г. Медиана наблюдения за пациентами на момент проведения анализа составила 26,5 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 1–119 мес). Диагноз ММ устанавливали на основании стандартных критерий IMWG (International Myeloma Working Group, Международная рабочая группа по множественной миеломе) [10]. Высокий цитогенетический риск определяли при выявлении цитогенетических аномалий  $t(4;14)$ ,  $t(14;16)$ ,  $del(17p)$  методом флуоресцентной гибридизации *in situ*. Показанием к началу противоопухоловой терапии служило наличие любого из критерий симптомокомплекса CRAB (hyperCalcemia, Renal impairment, Anemia, Bone disease). Оценку гематологического ответа проводили согласно единым критериям IMWG [11].

Сеансы ПФ выполняли с помощью оборудования Fresenius (Германия). У 18 (56 %) пациентов сосудистый доступ для проведения сеансов ПФ был осуществлен с помощью катетеризации бедренной вены, у 2 (6 %) пациентов использовали яремный доступ, у 12 (38 %) – подключичный. Показаниями для проведения сеансов ПФ считали наличие клинических проявлений СГВ или бессимптомное повышение уровня общего белка  $>120$  г/л. Данные о нежелательных явлениях, связанных с проводимой индукционной противоопухоловой терапией, были собраны из первичной медицинской документации. Степень тяжести нежелательных явлений оценивали согласно классификации CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 5.0 [12].

**Статистический анализ.** Количественные переменные проверяли на соответствие закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. При наличии нормального распределения данные описывали с помощью средних арифметических величин (М), стандартных отклонений (SD) и границ 95 % ДИ. В случае отклонения от нормального распределения количественные показатели представляли в виде медианы (Ме) и межквартильного размаха ( $Q_1$ – $Q_3$ ). Категориальные переменные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Эффективность терапии оценивали по частоте достижения общего гематологического ответа, который включал полную ремиссию (ПР), очень хорошую частичную ремиссию (ОХЧР) и частичную ремиссию (ЧР). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) рассчитывали как промежуток времени от начала противоопухоловой терапии до момента выявления рецидива, прогрессирования заболевания или смерти пациента от любой причины. Общую выживаемость (ОВ) определяли как время от начала противоопухоловой терапии ММ до смерти пациента от любой причины или даты последнего визита. Пациенты, у которых не было зарегистрировано указанных событий, подвергались цензированию на дату последнего визита.

Для оценки показателей ВБП и ОВ использовали метод Каплана–Майера.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программных пакетов IBM SPSS Statistics 23.0 и StatTech v.4.0.4 (ООО «Статтех», Россия). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. В анализ вошли данные 32 больных ВДММ, у которых в дебюте заболевания проводился ПФ, среди них 21 (65,6 %) мужчины и 11 (34,4 %) женщин. Медиана возраста составила 53,5 года (диапазон 32–80 лет), 5 (15,6 %) пациентов были старше 65 лет. При оценке общего состояния по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная группа исследования рака) статус  $\geq 3$  на момент госпитализации диагностирован у 9 (28,1 %) больных.

Согласно международной системе стадирования ISS (International Staging System), III стадия заболевания была диагностирована у 21 (65,7 %) пациента. Стадирование по системе R-ISS (Revised International Staging System) было выполнено у 19 (59,4 %) пациентов, у остальных 13 (40,6 %) пациентов полное стадирование по системе R-ISS не удалось провести из-за отсутствия данных о цитогенетическом исследовании или уровне лактатдегидрогеназы на момент постановки диагноза.

Медиана уровня общего белка в сыворотке крови на момент начала противоопухоловой терапии составила 129,3 г/л с максимальным значением 194,9 г/л. Медиана уровня М-протеина составила 68,6 (33,8–126,15) г/л. СЛЦ в сыворотке крови были определены у 7 (21,9 %) пациентов, медиана уровня СЛЦ – 116 (10,3–1180) мг/л. Повышение уровня  $\beta_2$ -микроглобулина  $>5,5$  мг/л выявлено у 12 (70,1 %) из 17 пациентов, у которых был известен данный показатель, при максимальном значении 10,27 мг/л.

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга методом флуоресцентной гибридизации *in situ* выполнено у 18 (56,2 %) пациентов. Высокий цитогенетический риск был установлен у 4 (12,4 %) больных: транслокация  $t(4;14)$  обнаружена у 3 (9,3 %) пациентов,  $del(17p)$  – у 1 (3,1 %) пациента. Остальные 14 (43,8 %) пациентов отнесены к группе стандартного цитогенетического риска. Данные о наличии костных плазмоцитом имеются у 8 (25 %) пациентов.

Особенности проведения 1-й линии терапии ММ представлены в табл. 2. Показаниями к проведению ПФ у 3 (9,4 %) пациентов были СГВ и у 29 (90,6 %) пациентов – повышение уровня общего белка сыворотки крови  $>120$  г/л. При этом у 9 (28,1 %) пациентов уровень общего белка превышал 140 г/л на момент 1-го сеанса ПФ. Медиана количества проведенных сеансов ПФ составила 3 (диапазон 1–11), медиана времени

**Таблица 1. Общая характеристика первичных больных множественной миеломой, которым проводили плазмаферез (n = 32)**

Table 1. General characteristics of newly diagnosed multiple myeloma patients who underwent plasmapheresis (n = 32)

Показатель Parameter	Значение Value
Медиана (диапазон) возраста, лет Median (range) age, years	53,5 (32–80)
Число пациентов старше 65 лет, n (%) Patients over 65 years old, n (%)	5 (15,6)
Пол, n (%): Sex, n (%):	
мужской male	21 (65,6)
женский female	11 (34,4)
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG status, n (%):	
1–2	23 (71,9)
3–4	9 (28,1)
Тип М-протеина, n (%): M-protein type, n (%):	
A	3 (9,3)
G	28 (87,6)
G + A	1 (3,1)
Тип СЛЦ, n (%): FLC type, n (%):	
κ	23 (71,9)
λ	9 (28,1)
Стадия по ISS, n (%): ISS staging, n (%):	
I	1 (3,1)
II	10 (31,2)
III	21 (65,7)
Стадия по R-ISS, n (%): R-ISS staging, n (%):	
II	7 (21,9)
III	12 (37,5)
нет данных no data	13 (40,6)
Медиана (диапазон) уровня общего белка, г/л Median (range) total protein level, g/L	129,3 (91–194,9)
Медиана (диапазон) уровня М-протеина, г/л Median (range) M-protein level, g/L	68,6 (33,8–126,15)
Медиана (диапазон) уровня СЛЦ в сыворотке крови, мг/л Median (range) FLC level in blood, mg/L	116 (10,3–1180)
Медиана (диапазон) уровня белка Бенс-Джонса в моче, г/сут Median (range) level of Bence-Jones protein in urine, g/day	1,03 (0,03–7,59)
Медиана (диапазон) уровня гемоглобина, г/л Median (range) hemoglobin level, g/L	95 (51–134)
Уровень $\beta_2$ -микроглобулина $\geq 5,5$ мг/л, n (%) $\beta_2$ -microglobulin level $\geq 5,5$ mg/L, n (%)	12 (70,1)
Медиана (диапазон) уровня ЛДГ, ЕД/л Median (range) LDH level, U/L	270,5 (150–855)
Медиана (диапазон) уровня креатинина, мкмоль/л Median (range) creatinine level, mmol/L	119 (42–321)
Скорость клубочковой фильтрации (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> Glomerular filtration rate (CKD-EPI), ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	51,52 (14,37–127,03)

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Parameter	Значение Value
Цитогенетический риск, <i>n</i> (%): Cytogenetic risk, <i>n</i> (%):	
высокий* high*	4 (12,4)
t(4;14)	3 (9,3)
del(17p)	1 (3,1)
стандартный standard	14 (43,8)
нет данных absence data	14 (43,8)
Остеодеструктивный синдром, <i>n</i> (%) Osteodestructive syndrome, <i>n</i> (%)	32 (100)
Костные плазмоцитомы, <i>n</i> (%) Bone plasmacytomas, <i>n</i> (%)	8 (25)
Медиана (диапазон) плазматических клеток в миелограмме, % Median (range) of plasma cells, %	38,9 (10,2–86,4)

\*Наличие *del(17p)*, *t(4;14)*, *t(14;16)*.

**Примечание.** ECOG – Восточная объединенная группа исследования рака; СЛЦ – свободные легкие цепи; ISS – Международная система стадирования; R-ISS – пересмотренная Международная система стадирования; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; CKD-EPI – рабочая группа по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек.

\**del(17p)*, *t(4;14)*, *t(14;16)* presence.

**Note.** ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; FLC – free light chains; ISS – International Staging System; R-ISS – Revised International Staging System; LDH – lactate dehydrogenase; CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

от начала ПФ до старта противоопухолевой терапии – 1 день (диапазон 0–6). Средний процент снижения уровня общего белка в сыворотке крови после заключительного сеанса ПФ составил  $25 \pm 10\%$  (95 % ДИ 22–29 %).

В качестве индукционной противоопухолевой терапии 16 (50 %) пациентов получили лечение по схемам на основе бортезомиба: VCP (бортезомиб + циклофосфамид + преднизолон) – 3 (9,3 %) пациента, VCD (бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон) – 12 (37,6 %) пациентов и VMP (бортезомиб + мелфалан + преднизолон) – 1 (3,1 %) пациент. Остальные 16 (50 %) пациентов получали химиотерапевтические режимы, такие как СР (циклофосфамид + преднизолон) – 3 (9,3 %) пациента, VAD (винクリстин + доксорубицин + преднизолон) – 9 (28,2 %) пациентов, VMCP (винクリстин + мелфалан + циклофосфамид + преднизолон) – 4 (12,5 %) пациента. При оценке эффективности терапии после проведения 3–4 курсов, согласно критериям IMWG, ПР была достигнута у 2 (6,2 %) пациентов, ОХЧР – также у 2 (6,2 %) пациентов, ЧР – у 14 (43,8 %). Стабилизация заболевания отмечена у 4 (12,5 %) пациентов, прогрессирование – у 1 (3,1 %). Эффект не оценен у 9 (28,1 %) пациентов. Таким образом, общий гематологический ответ достигнут у 18 (56,2 %) пациентов. В течение первых 2 мес от начала противоопухолевой терапии погибли 3 (9,3 %) пациента. В 2 из этих случаев причиной смерти явилось прогрессирование основного заболевания, 1 пациент умер во время 2-го курса терапии

по схеме VAD вследствие тромбоэмболии легочной артерии с последующим развитием отека легких и кардиогенного шока.

На рис. 1 представлена структура осложнений индукционной противоопухолевой терапии у пациентов с ВДММ, которым проводили ПФ.

В группу пациентов с анемическим синдромом не включали больных, у которых анемия (уровень гемоглобина  $<8$  г/дл) была зарегистрирована в дебюте заболевания и являлась одним из диагностических критериев симптомокомплекса CRAB. Среди гематологических осложнений наиболее распространенной была нейтропения IV степени – 31,2 % случаев, в том числе с развитием фебрильной нейтропении в 3,1 % случаев. Среди инфекционных осложнений преобладала бактериальная пневмония, диагностированная в 34,4 % случаев. Сенсорная полинейропатия зафиксирована у 3 (9,3 %) пациентов, при этом 2 пациента получали химиотерапевтические режимы с включением винクリстина (VAD и VMCP), а 1 пациент – бортезомибсодержащий режим VMP.

Из 32 пациентов, включенных в исследование, 27 (84,4 %) были моложе 65 лет и формально являлись кандидатами на проведение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (авто-ТГСК). Однако среди них общего гематологического ответа достигли 16 (59,2 %) пациентов (ПР – 1 (3,7 %), ОХЧР – 2 (7,4 %), ЧР – 13 (48,1 %)), у 3 (11,1 %) пациентов констатирована стабилизация заболевания, у 1 (3,7 %) –

**Таблица 2. Основные характеристики комплексной терапии первичных больных множественной миеломой, которым проводили плазмаферез (n = 32)****Table 2. General characteristics of complex therapy of newly diagnosed multiple myeloma patients who underwent plasmapheresis (n = 32)**

Показатель Parameters	Значение Value
Медиана (диапазон) количества сеансов плазмафереза Median (range) number of plasmapheresis sessions	3 (1–11)
Медиана (диапазон) времени от старта плазмафереза до начала противоопухолевой терапии, дни Median (range) time from the start of plasmapheresis to the start of induction therapy, days	1 (0–6)
Процент снижения уровня общего белка, г/л Percentage of decrease in total protein, g/L	25 ± 10 (8–48)
Индукционная противоопухолевая терапия, n (%): Induction therapy, n (%):	
VCD	12 (37,6)
VCP	3 (9,3)
VMP	1 (3,1)
CP	3 (9,3)
VAD	9 (28,2)
VMCP	4 (12,5)
Оценка после 3–4 курсов индукционной терапии, n (%): Evaluation after 3–4 courses of induction therapy, n (%):	
ПР	2 (6,2)
CR	
ОХЧР	2 (6,2)
VGPR	
ЧР	14 (43,8)
PR	
стабилизация	4 (12,5)
stabilization	
прогрессирование	1 (3,1)
progression	
не оценено	9 (28,1)
not rated	
Индукционная летальность (первые 60 дней), n (%): Induction mortality (first 60 days), n (%):	3 (9,3)
Высокодозная химиотерапия и ауто-ТГСК (n = 27), n (%): High dose chemotherapy and auto-HSCT (n = 27), n (%):	12 (44,4)
Тандемная ауто-ауто-ТГСК (n = 27), n (%): Tandem auto-auto-HSCT (n = 27), n (%):	3 (11,1)
Алло-ТГСК (n = 27), n (%): Aullo-HSCT (n = 27), n (%):	2 (7,4)

**Примечание.** VCD – бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон; VCP – бортезомиб + циклофосфамид + преднизолон; VMP – бортезомиб + мелфалан + преднизолон; CP – циклофосфамид + преднизолон; VAD – винクリстин + доксорубицин + преднизолон; VMCP – винクリстин + мелфалан + циклофосфамид + преднизолон; ПР – полная ремиссия; ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия; ЧР – частичная ремиссия; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

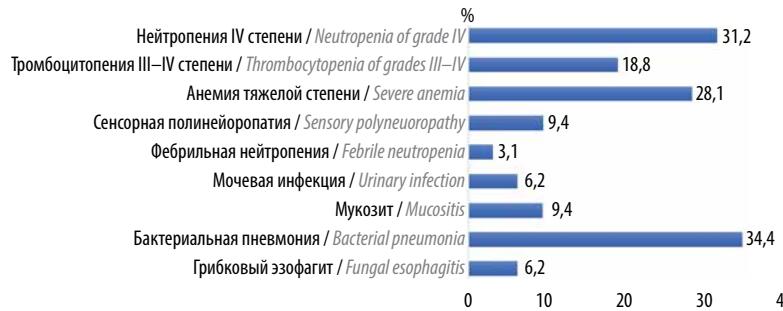
**Note.** VCD – bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone; VCP – bortezomib + cyclophosphamide + prednisolone; VMP – bortezomib + melphalan + prednisolone; CP – cyclophosphamide + prednisolone; VAD – vincristine + doxorubicin + prednisolone; VMCP – vincristine + melphalan + cyclophosphamide + prednisolone; CR – complete remission; VGPR – very good partial remission; PR – partial remission, auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

прогрессирование, 3 (11,1 %) пациента погибли на этапе проведения индукционной противоопухолевой терапии (1 (3,7 %) – вследствие прогрессирования основного заболевания, 2 (7,4 %) – из-за развившихся осложнений), у 4 (14,8 %) пациентов эффект не оценен.

Сбор стволовых клеток периферической крови выполнен у 13 (48,1 %) пациентов: у 7 (26 %) из них мо-

билизация проводилась с использованием циклофосфамида в дозе 4 г/м<sup>2</sup> в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, у 6 (22,2 %) – с применением только гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

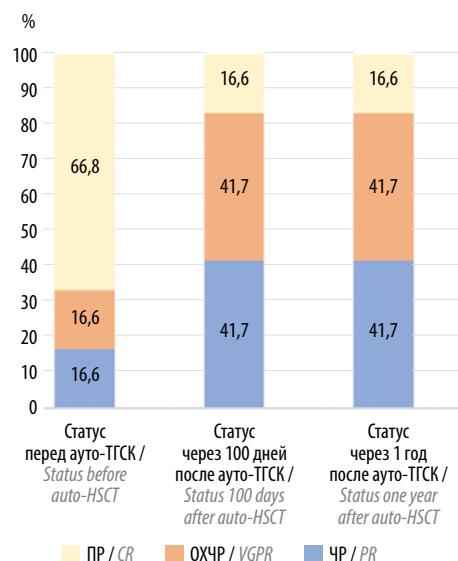
Ауто-ТГСК была выполнена 12 (44,4 %) пациентам, у 1 (3,7 %) пациента после сбора стволовых клеток



**Рис. 1. Структура осложнений индукционной противоопухолевой терапии у первичных больных множественной миеломой, которым проводили плазмаферез**

Fig. 1. Complications structure of induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients who underwent plasmapheresis

периферической крови выявлено прогрессирование ММ; 3 (11,1 %) пациентам была проведена tandemная ауто-ауто-ТГСК. При оценке статуса гематологического ответа перед выполнением ауто-ТГСК ПР зафиксирована у 2 (16,6 %) пациентов, ОХЧР – у 2 (16,6 %), ЧР – у 8 (66,8 %). При оценке статуса по ММ на 100-й день после выполнения ауто-ТГСК ПР установлена у 5 (41,7 %) пациентов, ОХЧР – у 5 (41,7 %), ЧР – у 2 (16,6 %). У 8 (66,8 %) пациентов улучшились показатели гематологического ответа: 2 (16,6 %) пациента с ОХЧР и 1 (8,3 %) пациент с ЧР достигли ПР после выполнения ауто-ТГСК, 5 (41,7 %) пациентов с ЧР достигли ОХЧР после ауто-ТГСК (рис. 2).



**Рис. 2. Характеристика основных этапов терапии пациентов с первые диагностированной множественной миеломой, которым проводили плазмаферез. Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ПР – полная ремиссия; ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия; ЧР – частичная ремиссия**

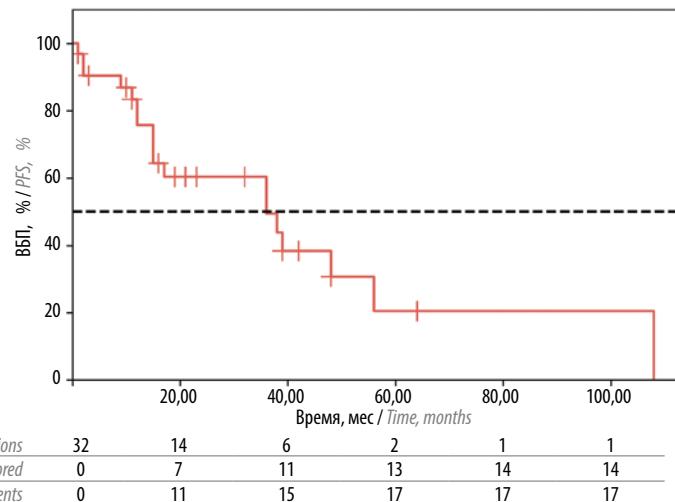
Fig. 2. Characteristics of the main stages of therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients who underwent plasmapheresis. Auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; CR – complete remission; VGPR – very good partial remission; PR – partial remission

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) была выполнена 2 молодым пациентам в рамках tandemной ауто-алло-ТГСК. Оба пациента – мужского пола в возрасте 39 лет с IIIА стадией по Durie–Salmon. У 1 пациента определены II стадия по ISS и R-ISS и стандартный цитогенетический риск с исходным уровнем общего белка сыворотки крови 147 г/л. У 2-го пациента определены III стадия по ISS и R-ISS и высокий цитогенетический риск за счет транслокации t(4;14), а исходный уровень общего белка сыворотки крови составлял 124,7 г/л.

Поддерживающая терапия леналидомидом проводилась у 6 (18,8 %) пациентов.

Проведен анализ показателей ВБП и ОВ в исследуемой группе пациентов. Медиана периода наблюдения составила 26,5 мес (95 % ДИ 1–119 мес). За указанный период рецидив или прогрессирование заболевания развились у 17 (53 %) пациентов. В результате медиана ВБП составила 36 мес (95 % ДИ 15–56 мес), а показатель 5-летней ВБП составил 20,5 % (95 % ДИ 4,5–44,4 %) (рис. 3). Медиана ОВ составила 73 мес (95 % ДИ 15–109 мес), при этом 5-летняя ОВ составила 50,4 % (95 % ДИ 29,2–68,3 %) (рис. 4). В течение всего периода наблюдения умерли 14 (43,6 %) пациентов. В 1 случае причиной смерти стала тромбоэмболия легочной артерии, осложнившаяся отеком легких и кардиогенным шоком на фоне 2-го курса индукционной противоопухолевой терапии; еще 1 пациент умер во время 3-го курса терапии вследствие пневмонии, осложнившейся острой дыхательной недостаточностью и отеком головного мозга; у 10 пациентов причиной смерти явилось прогрессирование ММ, а у 2 пациентов летальный исход был обусловлен сопутствующими заболеваниями.

Проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса для оценки независимых факторов, влияющих на показатели ВБП и ОВ у пациентов с ВДММ, у которых применяли ПФ. В оцениваемые факторы включали такие параметры, как возраст (молодеж или старше 65 лет), пол, цитогенетический риск (высокий или стандарт-

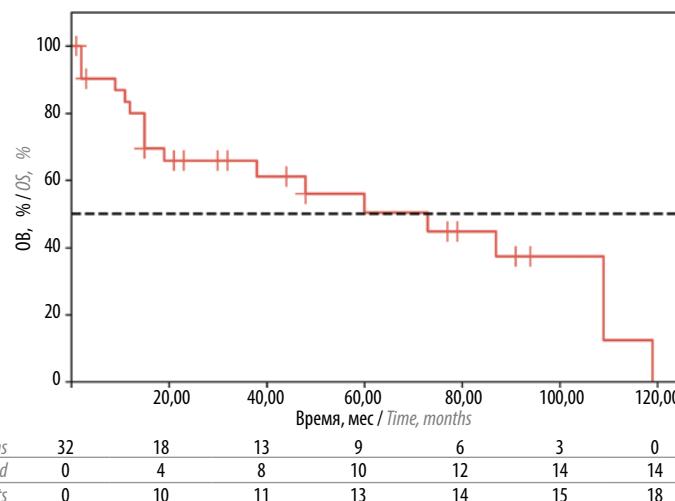


**Рис. 3. Кривая выживаемости без прогрессирования (ВБП) пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, которым проводили плазмаферез**

Fig. 3. Progression-free survival (PFS) curve of newly diagnosed multiple myeloma patients who underwent plasmapheresis

ный), костные плазмоцитомы (наличие или отсутствие), гематологический ответ (наличие или отсутствие), выполнение ауто-ТГСК, количество дней от 1-го сеанса ПФ до старта противоопухолевой терапии (менее или более 3 дней), противоопухолевая терапия (без включения или с включением бортезомиба). При проведении многофакторного анализа выявлено статистически значимое влияние наличия костных плазмоцитом (отношение рисков (ОР) 0,090; 95 % ДИ 0,018–0,466,  $p = 0,004$ ) и применяемых схем противоопухолевой терапии (ОР 6,426; 95 % ДИ 1,075–38,433,  $p = 0,041$ ) на показатели ВБП. Медиана ВБП в группе пациентов с наличием костных плазмоцитом состави-

ла 15 мес (95 % ДИ 1–36 мес) против 48 мес (95 % ДИ 15–108 мес) в группе пациентов без костных плазмоцитом, в то время как 2-летняя ВБП составила 25 % (95 % ДИ 3,7–55,8 %) против 74,3 % (95 % ДИ 48,8–88,4 %) соответственно ( $p = 0,007$ ). Медиана ВБП в группе пациентов, у которых применялись схемы противоопухолевой терапии с включением бортезомиба, не достигнута (95 % ДИ 1–NA мес), а в группе пациентов, у которых применялись схемы без включения бортезомиба, составила 36 мес (95 % ДИ 12–48 мес); 3-летняя ВБП в этих группах пациентов составила 66,7 % (95 % ДИ 16–91,4 %) и 28,8 % (95 % ДИ 9,8–51,3 %) соответственно ( $p = 0,039$ ).



**Рис. 4. Кривая общей выживаемости (ОВ) пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, которым проводили плазмаферез**

Fig. 4. Overall survival curve (OS) of newly diagnosed multiple myeloma patients who underwent plasmapheresis

При проведении многофакторного анализа выявлено статистически значимое влияние наличия костных плазмоцитом (ОР 0,111; 95 % ДИ 0,024–0,517;  $p = 0,005$ ) и возраста (ОР 0,072; 95 % ДИ 0,006–0,798;  $p = 0,032$ ) на показатели ОВ. Медиана ОВ в группе пациентов с наличием костных плазмоцитом составила 15 мес (95 % ДИ 2–87 мес) против 109 мес (95 % ДИ 19–119 мес) в группе пациентов без костных плазмоцитом, 3-летняя ОВ составила 21,4 % (95 % ДИ 1,2–58,6 %) против 72,4 % (95 % ДИ 48,6–86,6 %) соответственно ( $p = 0,022$ ). Медиана ОВ в группе пациентов моложе 65 лет составила 87 мес (95 % ДИ 15–109 мес) против 48 мес (95 % ДИ 15–109 мес) в группе пациентов старше 65 лет; 3-летняя ОВ составила 100 % (95 % ДИ 100,0–100,0 %) против 53,3 % (95 % ДИ 31,3–71,1 %) соответственно ( $p = 0,02$ ).

## Обсуждение

По результатам проведенного ретроспективного исследования пациенты с ВДММ, осложненной гиперпротеинемией, продемонстрировали хорошую переносимость процедуры ПФ и значительное снижение уровня общего белка – в среднем на 25 % от исходных значений. «Феномен рикошета» не наблюдался ни в одном случае. Показанием к ПФ служили высокий уровень белка ( $>120$  г/л) в сыворотке крови, а в 3 случаях – развивающаяся клиническая картина СГВ. Своевременно начатое комплексное лечение пациентов, включающее проведение противоопухолевой терапии и сеансов ПФ, позволило оперативно уменьшить вязкость сыворотки крови и избежать развития такого грозного осложнения, как СГВ, у остальных 29 пациентов.

P.-E. Debureaux и соавт. в 2022 г. опубликовали результаты ретроспективного когортного исследования, включившего 39 пациентов с ВДММ и СГВ за период с 2011 по 2021 г. Проявления синдрома варьировали: у 23 % пациентов симптомы отсутствовали, у 59 % наблюдались легкие проявления, а у 18 % – неврологические симптомы. Тромбозы и серьезные кровотечения не были зафиксированы. ПФ, применяемый у 92 % пациентов, показал высокую эффективность и хорошую переносимость. «Феномен рикошета» не наблюдался. Большинство пациентов в качестве противоопухолевой терапии получали бортезомиб и высокие дозы стероидов (95 %) в сочетании с иммуномодулирующим препаратом (43 %) или алкилирующими агентами (42 %). У пациентов с ВДММ и СГВ показатели ОВ были хуже по сравнению с контрольной группой (ММ без СГВ) (медиана 3,6 года против 7,7 года,  $p = 0,01$ ), что подтверждено результатами многофакторного анализа. Случаи ранней смерти (в первые 2 мес) произошли у 21 % пожилых пациентов (старше 65 лет). Авторы сделали вывод о том, что СГВ у пациентов с ВДММ является редким, но жизнеугрожающим осложнением, связанным с высокой летальностью у пожилых пациентов, и может быть потенциальным неблагоприятным прогностическим фактором в эпоху современной терапии [13].

В полученных нами данных обращают на себя внимание относительно невысокие показатели общего гематологического ответа на индукционную терапию (56,2 %), всего 2 пациента достигли ПР. Такой профиль ответа во многом определяется гетерогенностью примененных режимов противоопухолевой терапии. Уровень индукционной летальности (9,3 %) можно объяснить высокой долей пациентов с исходно тяжелым соматическим статусом (по шкале ECOG  $\geq 3$  в 28 % случаев). Несмотря на значительный прогресс в терапии ММ за последние десятилетия, высокодозная химиотерапия (мелфалан 200 мг/м<sup>2</sup>) с последующей ауто-ТГСК по-прежнему считаются стандартом лечения пациентов моложе 65–70 лет без тяжелой сопутствующей патологии. Ауто-ТГСК приводит к углублению противоопухолевого ответа, увеличивает показатели ВБП и ОВ [14]. По результатам нашей работы после этапа высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК у 8 (66,8 %) из 12 пациентов улучшились показатели гематологического ответа: 2 (16,6 %) пациента с ОХЧР и 1 (8,3 %) пациент с ЧР достигли ПР после выполнения ауто-ТГСК, 5 (41,7 %) пациентов с ЧР достигли ОХЧР.

В рамках нашего исследования при проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки независимых факторов, влияющих на показатели ВБП и ОВ, выявлено, что применение бортезомибсодержащих режимов индукционной противоопухолевой терапии является благоприятным фактором прогноза, ассоциированным с более длительной ВБП, по сравнению с программами терапии без включения бортезомиба (что подтверждается современными представлениями об эффективности протеасомных ингибиторов [15]), а также что наличие костных плазмоцитом отрицательно влияет на показатели ВБП и ОВ ( $p = 0,007$ ;  $p = 0,022$ ), что также коррелирует с данными литературы [16].

Ограничениями нашего исследования являются малый объем выборки, ретроспективный дизайн, неполные данные по цитогенетике (стадирование по R-ISS проведено у 59 % пациентов), гетерогенность применяемых индукционных схем противоопухолевой терапии. Кроме того, в настоящее время при выборе подхода к лечению пациентов с ВДММ, осложненной гиперпротеинемией, необходимо учитывать вариабельность современной терапии (например, включение моноклональных антител и иммуномодуляторов в 1-ю линию).

## Заключение

Своевременное применение мультидисциплинарного подхода к терапии пациентов с ВДММ, осложненной гиперпротеинемией, включающего использование ПФ в сочетании с бортезомибсодержащими режимами, значимо повышает вероятность благоприятного исхода и улучшает прогноз заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. и др. Множественная миелома. Клинические рекомендации. Современная онкология 2020;22(4):6–28. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457
2. Mendeleeva L.P., Votikova O.M., Rekhtina I.G. Multiple myeloma. Clinical recommendations. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2020;22(4):6–28. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457
3. Kalayoglu-Besik S. The use of emergency apheresis in the management of plasma cell disorders. Transfus Apher Sci 2018;57(1):35–9. DOI: 10.1016/j.transci.2018.02.014
4. Talamo G., Farooq U., Zangari M. et al. Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2010;10(6):464–8. DOI: 10.3816/CLML.2010.n.080
5. Padmanabhan A., Padmanabhan, L., Connelly-Smith N. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The eighth special issue. J Clin Apheresis 2019;34(3):171–354. DOI: 10.1002/jca.21705
6. Mehta J., Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. Semin Thromb Hemost 2003;29(5):467–71. DOI: 10.1055/s-2003-44554
7. Gertz M.A. Acute hyperviscosity: syndromes and management. Blood 2018;27:132(13):1379–85. DOI: 10.1182/blood-2018-06-846816
8. Fernández-Zarzoso M., Gómez-Seguí I., de la Rubia J. Therapeutic plasma exchange: review of current indications. Transfus Apher Sci 2019;58(3):247–53. DOI: 10.1016/j.transci.2019.04.007
9. Schwartz J., Padmanabhan A., Aqui N. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice–evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. J Clin Apher 2016;31(3):149–62. DOI: 10.1002/jca.21470
10. Rajkumar S., Dimopoulos M., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
11. Kumar S., Paiva B., Anderson K. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;17(8):e328–e346. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
12. Freites-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed) 2021;112(1):90–2. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009
13. Debureaux P.-E., Harel S., Parquet N. et al. Prognosis of hyperviscosity syndrome in newly diagnosed multiple myeloma in modern-era therapy: A real-life study. Front Immunol 2022;13:1069360. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1069360
14. Pasvolsky O., Marcoux C., Dai J. et al. Trends in outcomes after upfront autologous transplant for multiple myeloma over three decades. Transplant Cell Ther 2024;30(8):772.e1–e11. DOI: 10.1016/j.jct.2024.06.001
15. Scott K., Hayden P., Will A. et al. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev 2016;4: CD010816. DOI: 10.1002/14651858. CD010816 pub2
16. Rosiñol L., Beksaç M., Zamagni E. et al. Expert review on soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: definition, disease assessment and treatment considerations. Br J Haematol 2021;194(3):496–507. DOI: 10.1111/bjh.17338

## Вклад авторов

Ю.И. Ключагина, П.А. Зейналова, Е.Н. Мисюрина, Е.Г. Громова, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, окончательное одобрение рукописи. Все авторы внесли равнозначный вклад в подготовку статьи.

## Authors' contributions

Iu.I. Kliuchagina, P.A. Zeynalova, E.N. Misurina, E.G. Gromova, T.T. Valiev: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval. All the authors equally participated in writing the article.

## ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.И. Ключагина / Iu.I. Kliuchagina: <http://orcid.org/0000-0003-2748-9208>  
 П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>  
 Е.Н. Мисюрина / E.N. Misurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>  
 Е.Г. Громова / E.G. Gromova: <https://orcid.org/0000-0002-4633-8301>  
 Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

## Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

## Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Протокол № 24–23 от 07.12.2023. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). Protocol No. 24–23 dated 07.12.2023. All patients signed an informed consent to participate in the study.

**Статья поступила: 02.06.2025. Принята к публикации: 21.07.2025. Опубликована онлайн: 22.09.2025.**

Article submitted: 02.06.2025. Accepted for publication: 21.07.2025. Published online: 22.09.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-49-57>

# Различия показателей выживаемости у больных ранним раком молочной железы (cT1–2N0–1) при биопсии сторожевого лимфатического узла и лимфаденэктомии

Г.Г. Хакимова<sup>1,2</sup>, И.В. Решетов<sup>3,4</sup>, Ш.Г. Хакимова<sup>2,5</sup>, Л.П. Казарян<sup>5</sup>, А.Д. Зикиряходжаев<sup>4–6</sup>

<sup>1</sup>Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии; Республика Узбекистан, 100070 Ташкент, ул. Богистон, 1;

<sup>2</sup>кафедра детской онкологии, паллиативной помощи Ташкентского педиатрического медицинского института; Республика Узбекистан, 100140 Ташкент, ул. Богишамол, 223;

<sup>3</sup>Институт кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>4</sup>кафедра онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119021 Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2;

<sup>5</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

<sup>6</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

**Контакты:** Гулноз Голибовна Хакимова [hgg\\_doc@mail.ru](mailto:hgg_doc@mail.ru)

**Введение.** Эпоха диагностики сторожевого лимфатического узла имеет вектор снижения хирургической агрессии в зоне регионарного лимфооттока. Такой подход сформировался благодаря проведенным исследованиям, которые позволили понять, что поражение лимфатического узла не всегда является основанием для удаления всего лимфатического коллектора, так как не влияет на результаты лечения.

**Цель исследования** – изучить влияние биопсии сторожевого лимфатического узла и лимфаденэктомии на показатели выживаемости у пациенток с первично-операбельным раком молочной железы (T0–2N0/N0–1).

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование были включены 524 пациентки с протоковым/дольковым раком молочной железы I–IIБ стадии. В зависимости от объема хирургического вмешательства на лимфатическом коллекторе пациентки были разделены на 2 группы: 1-я группа – 111 (21,2 %) пациенток, которым выполнена биопсия сторожевых лимфатических узлов; 2-я группа – 413 (78,8 %) пациенток, которым выполняли аксилярную лимфодиссекцию (из них 280 пациенток после биопсии сторожевого лимфатического узла).

**Результаты.** Среднее время наблюдения за пациентками составило  $61,3 \pm 22,8$  мес (от 18,1 до 140 мес, медиана 57,7 мес). Медиана возраста – 51 [42,0; 61,0] год. В зависимости от клинической стадии по системе TNM распределение пациенток было следующим: T1N0M0 – 277 пациенток, T2N0M0 – 213, T1N1M0 – 3, T2N1M0 – 31. Неoadьювантная химиотерапия была проведена 137 (26,2 %) пациенткам. Частота проведения неoadьювантной химиотерапии статистически значимо нарастала с увеличением клинической стадии: от 2,2 % (n = 6) при T1N0M0 до 100 % (n = 31) – при T2N1M (p = 0,00001). Хирургическое лечение выполнено в объеме секторальной резекции у 50,6 % пациенток (n = 265), радикальной мастэктомии – у 49,4 % (n = 259). Смерть наступила у 14 (2,7 %) пациенток, прогрессирование выявлено у 36 (6,9 %). Показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в 1-й и 2-й группах статистически значимо не различались, составив  $98,2 \pm 1,3$  % против  $92,93 \pm 1,6$  % и 100 % против  $97,9 \pm 0,9$  % соответственно. Медианы общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования не достигнуты.

**Заключение.** У пациенток с диагнозом рака молочной железы T0–2N0/N0–1, которым была проведена лимфаденэктомия, общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования не уступали показателям пациенток, которым выполнена биопсия сторожевого лимфатического узла.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, биопсия сторожевого лимфатического узла, лимфаденэктомия, лимфатический узел

**Для цитирования:** Хакимова Г.Г., Решетов И.В., Хакимова Ш.Г. и др. Различия показателей выживаемости у больных ранним раком молочной железы (cT1–2N0–1) при биопсии сторожевого лимфатического узла и лимфаденэктомии. MD-Onco 2025;5(3):49–57.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-49-57>

## Differences in survival rates in patients with early breast cancer (cT1–2N0–1) with sentinel lymph node biopsy and lymphadenectomy

G.G. Khakimova<sup>1, 2</sup>, I.V. Reshetov<sup>3, 4</sup>, Sh.G. Khakimova<sup>2, 5</sup>, L.P. Kazaryan<sup>5</sup>, A.D. Zikiryakhodjaev<sup>4–6</sup>

<sup>1</sup>Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Ministry of Health of Republic of Uzbekistan; 1 Bogiston St., Tashkent 100070, Republic of Uzbekistan;

<sup>2</sup>Department of Pediatric Oncology, Palliative Care, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223 Bogishamol St., Tashkent 100140, Republic of Uzbekistan;

<sup>3</sup>L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>4</sup>Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 11 Rossolimo St., Moscow 119021, Russia;

<sup>5</sup>P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>6</sup>Peoples' Friendship University of Russia n. a. Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

**Contacts:** Gulnoz Golibovna Khakimova hgg\_doc@mail.ru

**Background.** The era of sentinel lymph node diagnostics has a vector of reducing surgical aggression in the area of regional lymph outflow. This was due to the studies that have been conducted, which have made it possible to understand that lymph node involvement is not always a call for removal of the entire lymphatic collector, as it does not affect the treatment results.

**Aim.** To study the effects of sentinel lymph node biopsy and lymphadenectomy on survival rates in patients with primary operable breast cancer (cT0–2N0/N0–1).

**Materials and methods.** The retrospective study included 524 women with ductal/lobular breast cancer stage I–IIB. Depending on the extent of surgical intervention on the lymphatic collector, patients were divided into the following groups: group 1, where sentinel lymph node biopsy was performed in 111 (21.2 %) patients; group 2, where axillary lymph node dissection was performed in 413 (78.8 %) patients (280 patients after sentinel lymph node biopsy).

**Results.** The average follow-up time for patients was  $61.3 \pm 22.8$  months (from 18.1 to 140 months, median 57.7 months). The median age was 51 [42.0; 61.0] years. Depending on the clinical stage according to TNM, the distribution of patients was as follows: T1N0M0 – 277 patients, T2N0M0 – 213, T1N1M0 – 3, T2N1M0 – 31. Neoadjuvant chemotherapy was administered to 137 (26.2 %) patients. The frequency of neoadjuvant chemotherapy statistically significantly increased with increasing clinical stage, from 2.2 % (n = 6) for T1N0M0 to 100 % (n = 31) for T2N1M0 ( $p = 0.00001$ ). Surgical treatment included sectoral resection in 50.6 % (n = 265) and radical mastectomy in 49.4 % (n = 259). Death occurred in 14 (2.7 %) patients, progression was detected in 36 (6.9 %) patients. The 5-year progression-free survival and overall survival rates in groups 1 and 2 did not differ significantly, amounting  $98.2 \pm 1.3$  % versus  $92.93 \pm 1.6$  % and 100 % versus  $97.9 \pm 0.9$  %, respectively. The median overall survival and progression-free survival were not reached.

**Conclusion.** In patients with T0–2N0/N0–1 breast cancer who underwent lymphadenectomy, overall survival and progression-free survival were not inferior to those who underwent sentinel lymph node biopsy.

**Keywords:** breast cancer, sentinel lymph node biopsy, lymphadenectomy, lymph node

**For citation:** Khakimova G.G., Reshetov I.V., Khakimova Sh.G. et al. Differences in survival rates in patients with early breast cancer (cT1–2N0–1) with sentinel lymph node biopsy and lymphadenectomy. MD-Onco 2025;5(3):49–57. (In Russ.).

**DOI:** <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-49-57>

### Введение

По данным GLOBOCAN, в 2022 г. зарегистрировано 2,3 млн новых случаев рака молочной железы (РМЖ) (11,6 % всех новых случаев рака) и 665 684 (6,9 %) случаев смерти от него. РМЖ занял 1-е место в структуре заболеваемости женщин и 4-е место в структуре смертности населения [1]. В России более половины (72,5 %) впервые выявленных случаев РМЖ диагностируют на ранних (I–II) стадиях заболевания [2]. Хирургическое лечение РМЖ остается одним из основных методов. В течение последнего десятилетия предпринимались попытки ограничить объем хирургического лечения аксилярных зон. Аксилярная лимфатическая диссекция всегда была частью лечения РМЖ [3].

Два крупных рандомизированных контролируемых исследования не продемонстрировали преимуществ аксилярной лимфодиссекции в показателях общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) по сравнению с биопсией сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) с клинически не пораженными лимфатическими узлами (cN0) [4, 5]. По результатам исследования ACOSOG Z0011, при рандомизации 891 пациентки с РМЖ cN0 и до 2 положительных сторожевых лимфатических узлов (СЛУ), обнаруженных после органосохраных операций или аксилярной лимфодиссекции либо в группе наблюдения, статистически значимой разницы в ОВ после наблюдения в течение 9,3 года не выявлено [6, 7].

В настоящее время показаниями к БСЛУ при инвазивном РМЖ являются стадии Т0–2N0 или N0–1 (после точной оценки лимфатического узла (ЛУ) с помощью ультразвукового исследования с пункцией или без нее и цитологического исследования), а также (опционально) протоковая карцинома *in situ*. После БСЛУ частота подмышечных рецидивов обычно составляет <2 % после наблюдения в течение 8–10 лет, что сопоставимо с таковой после лимфаденэктомии (ЛАЭ). Аналогично, когда СЛУ содержит <2 метастазов, частота подмышечных рецидивов остается низкой, даже если исключить ЛАЭ. В случае выявления >2 метастатических СЛУ ЛАЭ все равно показана.

Объем вмешательства на регионарном лимфоколлекторе у пациенток с РМЖ сN0T1–2 с положительным результатом БСЛУ после мастэктомии широко обсуждается. Недавние ретроспективные исследования показали, что ЛАЭ не улучшает показатели выживаемости после мастэктомии у пациенток с положительным результатом БСЛУ, и частота выполнения ЛАЭ в повседневной клинической практике неуклонно снижается [8].

На сегодняшний день значительно расширились показания к проведению химиотерапии на 1-м этапе лечения. Неoadьювантная химиотерапия (НАХТ) показала свою эффективность не только при местно-распространенных, но и при первично-операбельных формах РМЖ. Анализ данных литературы показывает, что БСЛУ чрезвычайно надежна при сN0–уcN1. Проведение БСЛУ в неoadьювантном режиме позволяет оценить исходный статус ЛУ и может привести к изменению протокола химиотерапии с последующим повторным хирургическим вмешательством в объеме резекции молочной железы либо мастэктомии. И наоборот, БСЛУ может выполняться после НАХТ.

Сначала существовали опасения по поводу целесообразности БСЛУ после НАХТ. Однако исследование GANEА продемонстрировало, что такие показатели БСЛУ, как частота выявления опухолевых клеток, частота ложноотрицательных результатов и точность данного метода, были одинаковыми у пациентов как получивших, так и не получивших НАХТ, что показывает возможность применения БСЛУ после НАХТ [9].

Схожие результаты были получены в отечественной работе, проведенной Ю.И. Волковой и соавт. [10]: БСЛУ перед НАХТ не влияла на объем хирургического вмешательства на регионарном лимфоколлекторе впоследствии, а БСЛУ после неoadьювантной полихимиотерапии в случае сN0–уcN0 позволяла сократить объем хирургического вмешательства на зонах регионарного метастазирования. Немаловажным фактором является ответ пораженных ЛУ на проведенную неoadьювантную полихимиотерапию. Полный патоморфологический ответ позволяет не только снизить объем хирургического вмешательства в зонах регионарного лимфооттока с помощью БСЛУ, но и оценить прогнозы выживаемости пациентов.

Таким образом, эпоха диагностики СЛУ имеет вектор снижения хирургической агрессии в зоне регионарного лимфооттока. Такой подход сформировался благодаря проведенным исследованиям, которые позволили понять, что поражение ЛУ не всегда является основанием для удаления всего лимфатического коллектора, поскольку не влияет на результаты лечения.

**Цель исследования** — изучение влияния БСЛУ и ЛАЭ у пациенток с РМЖ Т0–2N0 или N0–1 и оценка их прогностической значимости.

## Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 524 пациентки с диагнозом РМЖ, проходившие лечение в НМИЦ онкологии им. П.А. Герцена в период с 2013 по 2021 г. Основные критерии включения пациенток в исследование: возраст >18 лет, морфологическая верификация опухоли — протоковый, дольковый рак, сT1–2N0 или сN1–уcN0M0 (I–IIБ стадии).

В зависимости от объема хирургического вмешательства на лимфатическом коллекторе все пациентки были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 111 (21,2 %) больных РМЖ, которым выполняли БСЛУ; во 2-ю группу — 413 (78,8 %) больных, которым выполняли аксилярную лимфодиссекцию (из них 280 больных после БСЛУ).

Статистическая обработка материалов и расчеты показателей выполнены с использованием статистического пакета программ Statistica for Windows v.10 и SPSS v.21. Достоверность различий между количественными показателями определяли с помощью t-критерия Стьюдента для нормально распределенных величин или непараметрического критерия Манна–Уитни. Соответствие количественных показателей нормальному распределению проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка или критерия Колмогорова–Смирнова. Для описания количественных показателей с нормальным распределением использовали расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [ $Q_1 – Q_3$ ].

Качественные и номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и критерий  $\chi^2$ . Различия считали значимыми при  $p < 0,05$  (95 % точности). Степень взаимосвязи параметров оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена. Показатели ОВ рассчитывали на основе реальных данных о длительности жизни каждой пациентки на момент завершения исследования с использованием методики Каплана–Майера, также оценивали выживаемость без признаков прогрессирования (ВБП). Сравнение кривых выживаемости и определение достоверности

различий в группах осуществляли с использованием *log-rank*-теста. Проведен регрессионный анализ Кокса.

Основными конечными точками в данном исследовании были ОВ и ВБП. ОВ определяли как время от момента начала лечения РМЖ до момента смерти пациентки от любой причины либо до даты последнего контакта с пациенткой. ВБП определяли как время от начала лечения заболевания до появления отдаленных метастатических очагов.

## Результаты

**Характеристика пациентов.** В исследование были включены 524 пациентки с диагнозом РМЖ. Возраст пациенток варьировал от 20 до 85 лет, медиана возраста – 51 [42,0; 61,0] год. В зависимости от клинической стадии по системе TNM пациентки были распределены следующим образом: T1N0M0 – 277 пациенток, T2N0M0 – 213, T1N1M0 – 3, T2N1M0 – 31. Таким образом, у 490 (93,5 %) пациенток поражение ЛУ не выявлено, у 34 (6,5 %) пациенток клиническая стадия соответствовала N+. Среднее время наблюдения за больными составило  $61,3 \pm 22,8$  мес (от 18,1 до 140 мес, медиана 57,7 мес).

У включенных в исследование пациенток в основном встречался рак левой молочной железы – 268 (51,1 %) случаев; синхронный рак обеих молочных желез диагностирован у 13 (2,5 %) пациенток.

**Таблица 1. Характеристика групп пациенток**

Table 1. Characteristics of the patient groups

Показатель Parameter	1-я группа (БСЛУ) (n = 111) Group 1 (SLNB) (n = 111)	2-я группа (ЛАЭ) (n = 413) Group 2 (LND) (n = 413)	Всего (n = 524) Total (n = 524)
<b>Клиническая стадия, n (%):</b> Clinical stage, n (%):			
I	57 (51,4)	219 (53,0)	271 (51,7)
IIa	53 (47,7)	163 (39,5)	216 (41,2)
IIb	1 (0,9)	31 (7,5)	32 (6,1)
<b>Сторона поражения, n (%):</b> Affected side, n (%):			
правая right	59 (53,2)	184 (44,6)	243 (46,4)
левая left	46 (41,4)	222 (53,7)	568 (51,1)
обе стороны both sides	6 (5,4)	7 (1,7)	13 (2,5)
<b>Молекулярный подтип, n (%):</b> Molecular subtype, n (%):			
люминальный А luminal A	29 (26,1)	87 (21,1)	116 (22,1)
люминальный В HER2neu-отрицательный luminal B HER2neu-negative	20 (18,0)	86 (20,8)	106 (20,2)
люминальный В HER2neu-положительный luminal B HER2neu-positive	16 (14,4)	76 (18,4)	92 (17,6)
Erb-B2-сверхэкспрессирующий Erb-B2-overexpressing	14 (12,6)	64 (15,5)	78 (14,9)
базальноподобный (тройной негативный) basal-like (triple negative)	32 (28,8)	100 (24,2)	132 (25,2)

Гистологически РМЖ был преимущественно представлен инвазивной протоковой карциномой – 450 (85,9 %) случаев. Чаще других молекулярных подтипов у пациенток встречались трижды негативный РМЖ (25,2 %) и люминальный А подтипа (22,1 %); в зависимости от степени дифференцировки преобладал умеренно дифференцированный РМЖ – 298 (56,9 %) случаев; в зависимости от экспрессии белка HER2 – HER2-положительный РМЖ встречался в 2 раза реже (32,4 %), чем HER2-отрицательный (67,6 %) (табл. 1).

**Результаты лечения.** На 1-м этапе 137 (26,2 %) пациенткам проведена НАХТ – 103 (21,0 %) из 490 пациенток без вовлечения регионарного лимфоколлектора и всем 34 (100 %) пациенткам с N+ ( $p = 0,00001$ ). Так, в группу с N0 и N1 вошли случаи IIА стадии (T1N1M0 – 6 (2,2 %) и 3 (100 %)) и IIВ стадии (T2N0M0 – 97 (45,5 %) и 31 (100 %)) соответственно.

Проведение НАХТ привело к уменьшению стадии заболевания (downstaging) более чем у 2/3 пациенток ( $n = 114$ , 83,2 %). ypT0N0 зарегистрирована у 35,8 % пациенток ( $n = 49$ ): переход с cT1N0M0 – 2/6 (33,3 %), cT2N0M0 – 33/97 (34,0 %), cT1N1M0 – 3/3 (100 %), cT2N1M0 – 11/31 (35,5 %) соответственно. Уменьшение размеров первичной опухоли констатировано у 47,4 % пациенток ( $n = 65$ ): cT2N0M0 – 45/97 (46,4 %), cT2N1M0 – 20/31 (64,5 %).

После проведения 137 пациенткам предоперационного лечения и 387 пациенткам без него в зависимости

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Parameter	1-я группа (БСЛУ) (n = 111) Group 1 (SLNB) (n = 111)	2-я группа (ЛАЭ) (n = 413) Group 2 (LND) (n = 413)	Всего (n = 524) Total (n = 524)
Гистологический тип рака, n (%): Histological type of cancer, n (%):			
инвазивный протоковый invasive ductal	92 (82,9)	358 (86,7)	450 (85,9)
инвазивный дольковый invasive lobular	8 (7,2)	30 (7,3)	38 (7,2)
слизистый mucosal	1 (0,9)	7 (1,7)	8 (1,5)
инвазивный протоковый + внутридольковый invasive ductal + intralobular	2 (1,8)	1 (0,2)	3 (0,6)
тубулярный tubular	2 (1,8)	1 (0,2)	3 (0,6)
инвазивный протоковый + инвазивный дольковый invasive ductal + invasive lobular	1 (0,9)	1 (0,2)	2 (0,4)
инвазивный протоковый + слизистый invasive ductal + mucosal	1 (0,9)	1 (0,2)	2 (0,4)
инвазивный дольковый + внутрипротоковый invasive lobular + intraductal	—	6 (1,5)	6 (1,1)
инвазивный протоковый + инвазивный дольковый + слизистый invasive ductal + invasive lobular + mucosal	—	3 (0,8)	3 (0,6)
атипичный медуллярный atypical medullary	1 (0,9)	4 (1,0)	5 (0,9)
метапластический metaplastic	3 (2,7)	1 (0,2)	4 (0,8)
Степень дифференцировки, n (%): Differentiation grade, n (%):			
G <sub>1</sub>	2 (1,8)	12 (2,9)	14 (2,7)
G <sub>2</sub>	54 (48,7)	244 (59,1)	298 (56,9)
G <sub>3</sub>	55 (49,5)	157 (38,0)	212 (40,5)
HER2neu-статус, n (%): HER2neu status, n (%):			
отрицательный negative	81 (73,0)	273 (66,1)	354 (67,6)
положительный positive	30 (27,0)	140 (33,9)	170 (32,4)
Объем операции, n (%): Surgery type, n (%):			
радикальная мастэктомия radical mastectomy	70 (63,1)	195 (47,2) p = 0,003*	265 (50,6)
секторальная резекция sectoral resection	41 (36,9)	218 (52,8)	259 (49,4)
Неоадъювантная химиотерапия Neo-adjuvant chemotherapy	43 (38,7)	94 (22,8) p = 0,0007*	137 (26,2)
Медиана возраста, лет Median age, years	47 [41; 58]	52 [43; 61] p = 0,026*	51 [42; 61]
Медиана времени наблюдения, мес Median follow-up, months	61,6 [54,8; 71,1]	53,0 [41,5; 78,0] p = 0,0005*	57,7 [43; 75]

\*Статистически значимые различия по сравнению с группой БСЛУ (p &lt; 0,05).

Примечание. БСЛУ – биопсия сторожевого лимфатического узла; ЛАЭ – лимфаденэктомия.

\*Statistically significant differences from the SLNB group (p &lt; 0,05).

Note. SLNB – sentinel lymph node biopsy; LND – lymph node dissection.

сти от объема хирургического лечения 265 (50,6 %) пациенткам выполнили секторальную резекцию и 259 (49,4 %) – радикальную мастэктомию. После проведения НАХТ полный лечебный патоморфоз (IV степени) достигнут у 55 (40,1 %) пациенток – преимуще-

ственno в группах T2N0M0 (в 38 (39,2 %) случаях) и T2N1M0 (в 11 (35,5 %) случаях). Лечебный патоморфоз II и III степени достигнут у 29 (21,2 %) и 31 (22,6 %) пациенток соответственно. Данные по аксилярным ЛУ обобщены в табл. 2.

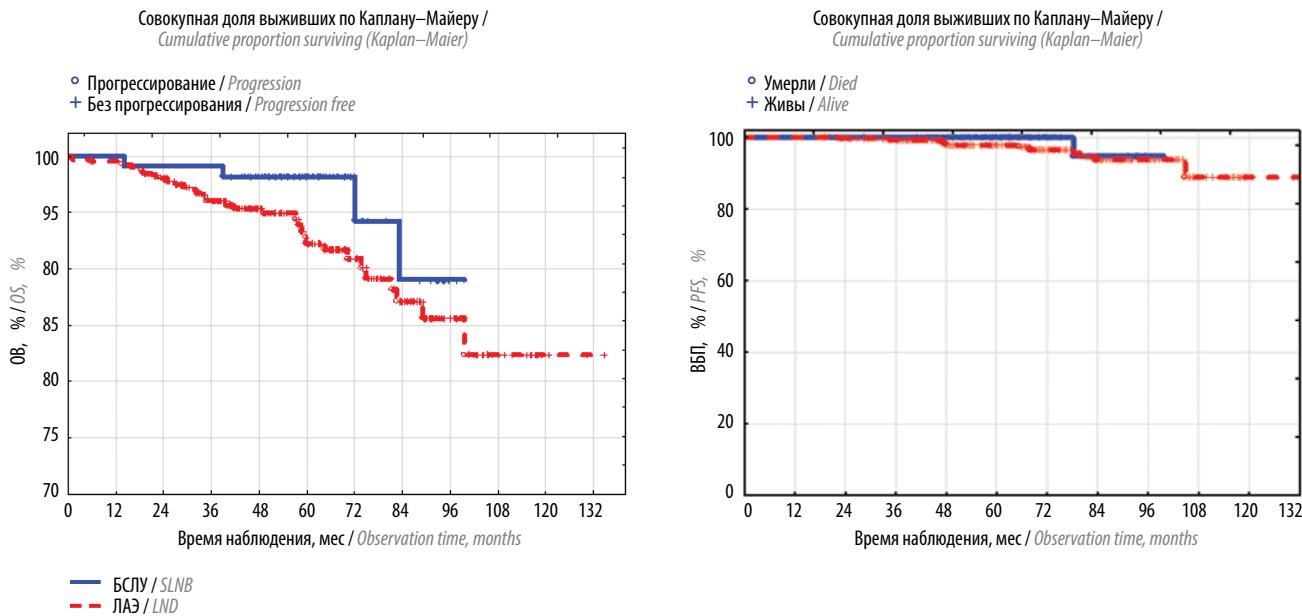
**Таблица 2. Данные по аксилярным лимфатическим узлам**

Table 2. Data on axillary lymph nodes

Показатель Indicator	1-я группа (БСЛУ) (n = 111) Group 1 (SLNB) (n = 111)	2-я группа (n = 413) Group 2 (n = 413)		Всего (n = 524) Total (n = 524)
		БСЛУ + ЛАЭ (n = 280) SLNB + LND (n = 280)	ЛАЭ (n = 133) LND (n = 133)	
Выделенные СЛУ при БСЛУ, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] (min–max) Identified SLNs during SLNB, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] (min–max)	1 [1; 2] (1–7)	1 [1; 2] (1–7)	–	1 [1; 2] (1–7)
Выделенные метастатически измененные СЛУ при БСЛУ, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] (min–max) Identified metastatic SLNs during SLNB, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] (min–max)	0 [0; 0] (0–1)	0 [0; 1] (0–3)	–	0 [0; 0] (0–3)
Удаленные ЛУ при ЛАЭ (дополнительно), Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] (min–max) Resected LNs during LND (additional), Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] (min–max)	–	5 [2; 11] (1–33)	13 [11; 17] (1–36)	9 [4; 13] (1–36)
Метастатически измененные ЛУ при ЛАЭ, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] (min–max) Metastatic LNs in LND, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] (min–max)	–	0 [0; 0] (0–4)	0 [0; 0] (0–10)	0 [0; 0] (0–10)
Удаленные ЛУ (суммарно при БСЛУ + ЛАЭ), Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] (min–max) Resected LNs (total SLNB + LND), Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] (min–max)	–	7 [4; 12] (2–34)	–	–
Пораженные ЛУ (суммарно – БСЛУ + ЛАЭ), Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] (min–max) Affected LNs (total SLNB + LND), Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] (min–max)	–	0 [0; 1] (0–5)	–	–
Суммарное число удаленных ЛУ при БСЛУ, n Total number of resected LNs during SLNB, n	206	399	–	605
Суммарное число метастатически измененных ЛУ при БСЛУ, n (%) Total number of metastatic LNs in SLNB, n (%)	9 (4,4)	79 (19,8)	–	88 (14,5)
Суммарное число удаленных ЛУ при ЛАЭ (дополнительно), n Total number of resected LNs during LND (additional), n	–	1982	1920	3902
Суммарное число метастатически измененных ЛУ при ЛАЭ (дополнительно), n (%) Total number of metastatic LNs in LND (additional), n (%)	–	53 (2,7)	55 (2,9)	108 (2,8)
Категория pN, n (%): pN category, n (%):				
pN0	102 (91,9)	195 (69,6)	114 (85,7)	411 (78,4)
pN1	8 (7,2)	75 (26,8)	13 (9,7)	96 (18,3)
pN2	1 (0,9)	10 (3,6)	6 (4,5)	17 (3,2)
Всего N+ Total N+	9 (8,1)	85 (30,4)	19 (14,3)	113 (21,6)
Метод определения N+, n/N (%): Detection method N+, n/N (%):				
БСЛУ		52/85 (61,2)		
SLNB				
БСЛУ + ЛАЭ		33/85 (38,8)		
SLNB + LND				

**Примечание.** ЛУ – лимфатический узел; СЛУ – сторожевой лимфатический узел; БСЛУ – биопсия сторожевого лимфатического узла; ЛАЭ – лимфаденэктомия.

**Note.** LNs – lymph nodes; SLN – sentinel lymph node; SLNB – sentinel lymph node biopsy; LND – lymph node dissection.



**Рис. 1.** Показатели выживаемости больных раком молочной железы I–IIБ стадии в зависимости от объема хирургического вмешательства на лимфатическом коллекторе: а – выживаемость без прогрессирования (ВБП); б – общая выживаемость (ОВ). БСЛУ – биопсия сторожевого лимфатического узла; ЛАЭ – лимфаденэктомия

Fig. 1. Survival rates of patients with stage I–IIB breast cancer, depending on the extent of surgical intervention on the lymphatic collector: a – survival without progression (PFS); б – overall survival (OS). SLNB – sentinel lymph node biopsy; LND – lymph node dissection

По результатам выполнения только БСЛУ после удаления 1–7 ЛУ (медиана 1 [1; 2]) статус N+ определен у 8,1 % (n = 9) больных. При выполнении ЛАЭ с удалением 1–36 ЛУ (медиана 13 [11; 17]) статус N+ определен у 14,3 % (n = 19) больных (p = 0,095). При выполнении БСЛУ + ЛАЭ метастатическое поражение ЛУ выявлено у 30,4 % больных (85/280), причем у 61,2 % из них уже на 1-м этапе – при БСЛУ, и у 38,8 % – при последующей ЛАЭ. При анализе удаленных при БСЛУ ЛУ в данной группе частота их метастатического поражения составила 19,8 % (79/399), тогда как при последующей ЛАЭ – только 2,7 % (53/1982).

**Выживаемость больных.** За время наблюдения умерли 14 (2,7 %) пациенток, прогрессирование выявлено у 36 (6,9 %) пациенток.

Пятилетняя ВБП в 1-й и 2-й группах составила  $98,2 \pm 1,3$  и  $92,93 \pm 1,6$  % соответственно, 5-летняя ОВ в 1-й и 2-й группах составила 100 и  $97,9 \pm 0,9$  % соответственно. Статистически значимых различий не выявлено.

По результатам регрессионного анализа Кокса такие факторы, как анализируемые группы (БСЛУ, ЛАЭ), объем операции на лимфоколлекторе, НАХТ, молекулярный подтип опухоли, HER2-статус, степень дифференцировки (G), возраст и сторона поражения, статистически значимо не влияли на ОВ и ВБП. Однако статус ЛУ после операции значимо влиял на вероят-

ность прогрессирования. Так, при pN0 частота прогрессирования составила 5,8 % (24/411), при pN1 – 8,3 % (8/96), при N2 – 23,5 % (4/17). Летальность составила 2,4 % (10/411), 2,1 % (2/96) и 11,8 % (2/17) соответственно.

## Обсуждение

В последние два десятилетия лечение раннего РМЖ было сосредоточено на уменьшении хирургического объема как со стороны молочной железы, так и в аксилярной зоне. В то же время подход к лечению больных первично-операбельным РМЖ – сдвиг парадигмы с включением НАХТ. Результаты клинических исследований SINODAR-ONE и ACOSOG Z0011 показали, что у пациентов с cN0 с 2 макроскопически положительными СЛУ после органосохранных операций можно избежать аксилярной лимфодиссекции. Для пациенток после мастэктомии клиническое значение ЛАЭ четко не определено. До сих пор ведутся споры по поводу дезактивации хирургии на аксилярной зоне у пациенток после мастэктомии с 1 или 2 макрометастазами в ЛУ [11, 12].

В ретроспективном исследовании NSABP B-32, включившем 3986 пациенток, для оценки ОВ, БРВ больных с БСЛУ или ЛАЭ был проведен анализ недиагностированных пораженных ЛУ с помощью иммуногистохимического исследования. Установлено, что количество недиагностированных метастазов уве-

личивается на 15,9 %, однако 72 % этих метастазов представлены изолированными опухолевыми клетками. Распространенность скрытых метастазов, выявленных в исследовании ACOSOG Z0010 при использовании иммуногистохимического анализа, составила 10,5 %. Таким образом, за период наблюдения 96 мес значительных различий в 2 группах пациенток не получено. При этом метастатические ЛУ не оказывали влияния на ОВ и БРВ [13].

W. Gao и соавт. провели крупное многоцентровое исследование с включением 1161 пациентки с диагнозом РМЖ с 1–2 положительными СЛУ. Из них 763 пациенткам была выполнена мастэктомия, 84 из этих пациенток проведена только БСЛУ, при этом в 31,0 % случаев (26/84) обнаружены микрометастазы и объем операции расширен до мастэктомии. Различий в БРВ и ОВ между группами не выявлено, что подтверждает отсутствие необходимости выполнения ЛАЭ [14].

S. Milgrom и соавт. проанализировали результаты 535 пациенток с I–IIА стадиями РМЖ с pN+–статусом после хирургического лечения без проведения ЛАЭ (210 случаев мастэктомии (1-я группа); 325 случаев – органосохраные операции (2-я группа)). При медиане наблюдения 57,8 мес 4-летние показатели БРВ и ОВ составили 94,8 и 97,8 % в 1-й группе и 90,1 и 92,6 % – во 2-й группе соответственно [15].

Текущее многоцентровое исследование POSNOC29 направлено на оценку безопасности выполнения только БСЛУ с 1–2 СЛУ с макрометастазами после мастэктомий и органосохраных операций [16].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F, Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
- Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. The State of Cancer Care in Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsen – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
- Halsted W.S. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. Ann Surg 1894;20(5):497–555. DOI: 10.1097/00000658-189407000-00075
- Fisher B., Jeong J.H., Anderson S. et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. New Engl J Med 2002;347(8):567–75. DOI: 10.1056/NEJMoa020128
- Louis-Sylvestre C., Clough K., Asselain B. et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. J Clin Oncol 2004;22(1):97–101. DOI: 10.1200/JCO.2004.12.108
- Giuliano A.E., McCall L., Beitsch P. et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. Ann Surg 2010;252(3):426–32; discussion 432–3. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181f08f32
- Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L. et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. JAMA 2017;318(10):918–26. DOI: 10.1001/jama.2017.11470
- Stafford A.P., Hoskin T.L., Day C.N. et al. Contemporary axillary management in cT1–2N0 breast cancer with one or two positive sentinel lymph nodes: factors associated with completion axillary lymph node dissection within the national cancer database. Ann Surg Oncol 2022;29(8):4740–9. DOI: 10.1245/s10434-022-11759-y
- Classe J.M., Bordes V., Campion L. et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinel et Chimoitherapie Neoajuvante, a French prospective multicentric study. J Clin Oncol 2009;27:726–32.
- Волкова Ю.И., Старкова М.В., Зикирхаджаев А.Д. Биопсия сторожевого лимфатического узла или таргетная аксилярная диссекция у больных раком молочной железы при проведении неоадьювантной полихимиотерапии. Новости клинической цитологии России 2021;25(2):13–8. DOI: 10.24412/1562-4943-2021-3-0002
- Volkova Yu.I., Starkova M.V., Zikiryakhodzhayev A.D. et al. Biopsy of the sentinel lymph node and targeted axillary lymph node dissection in patients with breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Novosty klinicheskoy Meditsiny = Russian News of Clinical Cytology 2022;11(6):44–48. (In Russ.).

SEONOMAC – не менее значимое международное исследование, в котором пациентки с РМЖ T1–3cN0 с 1–2 положительными СЛУ были рандомизированы на группы аксилярной лимфодиссекции и наблюдения. Адьювантную системную терапию назначали в соответствии с национальными клиническими рекомендациями для каждой страны-участницы. Первые опубликованные результаты показали, что спустя 1 год после операции заболеваемость в группе ЛАЭ была хуже, чем в группе наблюдения [17, 18]. Первоначальные результаты рандомизированного клинического исследования SINODAR-ONE также продемонстрировали, что показатели 3-летней выживаемости пациенток с T1–2 и 1–2 макрометастазами РМЖ в СЛУ после органосохраных операций с БСЛУ (1-я группа ( $n = 107$ )) и адьювантной терапией были не хуже по сравнению с пациентками, которым выполнена ЛАЭ (2-я группа ( $n = 111$ )). При медиане наблюдения 33 мес смерть наступила у 3 пациенток (2 случая смерти во 2-й группе, 1 случай – в 1-й группе). Рецидив произошел у 5 больных в каждой из групп. Пятилетняя ОВ и БРВ составили 98,7 и 97,8 % ( $p = 0,597$ ) и 94,1 и 95,7 % ( $p = 0,821$ ) в группах с БСЛУ и ЛАЭ соответственно [19]. Результаты всех вышеупомянутых исследований согласуются с результатами нашего исследования.

## Заключение

У пациенток с диагнозом РМЖ T1–2N0–1, которым была выполнена только БСЛУ, показатели ОВ и БРВ не уступали таковым у пациенток, которым была выполнена диссекция подмышечных лимфатических узлов.

11. Poodt I.G.M., Spronk P.E.R., Vugts G. et al. Trends on axillary surgery in nondistant metastatic breast cancer patients treated between 2011 and 2015: a Dutch population-based study in the ACOSOG-Z0011 and AMAROS era. *Ann Surg* 2018;268(6): 1084–90. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002440
12. Tadros A.B., Moo T.A., Stempel M. et al. Axillary management for young women with breast cancer varies between patients electing breast-conservation therapy or mastectomy. *Reast Cancer Res Treat* 2020;180(1):197–205. DOI: 10.1007/s10549-019-05520-5
13. Arisio R., Borella F., Porpiglia M. et al. Axillary dissection vs. no axillary dissection in breast cancer patients with positive sentinel lymph node: a single institution experience. *In vivo* 2019;33(6):1941–7. DOI: 10.21873/invivo.11689
14. Gao W., Lu S., Zeng Y. et al. Axilla lymph node dissection can be safely omitted in patients with 1–2 positive sentinel nodes receiving mastectomy: a large multi-institutional study and a systemic meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2022;196(1):129–41. DOI: 10.1007/s10549-022-06727-9
15. Milgrom S., Cody H., Tan L. et al. Characteristics and outcomes of sentinel node–positive breast cancer patients after total mastectomy without axillary-specific treatment. *Ann Surg Oncol* 2012;19(12):3762–70. DOI: 10.1245/s10434-012-2386-3
16. Goyal A., Mann G.B., Fallowfield L.D. et al. POSNOC – PPositive Sentinel NODe: adjuvant therapy alone versus adjuvant therapy plus Clearance or axillary radiotherapy: a randomised controlled trial of axillary treatment in women with early-stage breast cancer who have metastases in one or two sentinel nodes. *BMJ open* 2021;11(12):e054365. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-054365
17. De Boniface J., Frisell J., Andersson Y. et al.; SENOMAC Trialists' Group. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial. *BMC Cancer* 2017;17(1):379. DOI: 10.1186/s12885-017-3361-y
18. Appelgren M., Sackey H., Wengström Y. et al. Patient-reported outcomes one year after positive sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in the randomized SENOMAC trial. *Breast* 2022;63:16–23. DOI: 10.1016/j.breast.2022.02.013
19. Tinterri C., Canavese G., Gatzemeier W. et al.; SINODAR-ONE Collaborative Group. Sentinel lymph node biopsy *versus* axillary lymph node dissection in breast cancer patients undergoing mastectomy with one to two metastatic sentinel lymph nodes: sub-analysis of the SINODAR-ONE multicentre randomized clinical trial and reopening of enrolment. *Br J Surg* 2023;110(9):1143–52. DOI: 10.1093/bjs/znad215

#### Вклад авторов

Г.Г. Хакимова: подготовка материалов, написание и научное редактирование текста статьи;

И.В. Решетов: научное редактирование текста статьи;

Ш.Г. Хакимова: подготовка материалов;

Л.П. Казарян: интерпретация результатов;

А.Д. Зикиряходжаев: техническое редактирование текста статьи.

#### Authors' contributions

G.G. Khakimova: preparation of materials, writing and scientific editing of the article;

I.V. Reshetov: scientific editing of the article text;

Sh.G. Khakimova: preparation of materials;

L.P. Kazaryan: interpretation of results;

D. Zikiryakhodjaev: technical editing of the article text.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Г. Хакимова / G.G. Khakimova: <https://orcid.org/0000-0002-4970-5429>

И.В. Решетов / I.V. Reshetov: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Ш.Г. Хакимова / Sh.G. Khakimova: <https://orcid.org/0000-0002-9491-0413>

Л.П. Казарян / L.P. Kazaryan: <https://orcid.org/0000-0002-3860-450X>

А.Д. Зикиряходжаев / A.D. Zikiryakhodzhaev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и биоэтики.

Все процедуры, проведенные в рамках данного исследования, соответствовали этическим стандартам институционального и/или национального комитета по биоэтике, а также Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.) с последующими дополнениями. Информированное согласие на участие в исследовании было получено от всех пациентов (или их законных представителей).

Compliance with patient rights and principles of bioethics. All procedures performed as part of this study were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national bioethics committee, as well as the World Medical Association's Declaration of Helsinki (1964), with subsequent amendments. All patients (or their legal representatives) gave informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-58-70>

# Анализ факторов и ошибок, влияющих на развитие осложнений после реконструкции молочной железы силиконовыми эндопротезами у онкологических пациенток

Е.А. Трошенков<sup>1</sup>, М.Ю. Власова<sup>1</sup>, А.Д. Зикиряходжаев<sup>1-3</sup>, А.Д. Каприн<sup>1-4</sup>, Д.С. Малик<sup>4</sup>, Ф.Н. Усов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский Университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>4</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Мария Юрьевна Власова [vlasova\\_maria2092@mail.ru](mailto:vlasova_maria2092@mail.ru)

В настоящее время реконструкция молочной железы силиконовыми эндопротезами получила широкое распространение. Этому способствовали простота техники операции, быстрое восстановление пациентов, доступность качественных синтетических и биологических материалов. При одномоментной реконструкции молочной железы можно добиться оптимальных эстетических результатов за одно хирургическое вмешательство. Однако некоторые факторы могут привести к осложнениям и неудачному исходу реконструкции. Большинство зарубежных и российских публикаций посвящены влиянию лучевой терапии на развитие осложнений после использования силиконовых эндопротезов/тканевых экспандеров. Мы проанализировали исследования, изучающие влияние различных факторов, которые могут спровоцировать развитие инфицирования, протрузии имплантата и других осложнений. Учитывая все возможные критерии на дооперационном, послеоперационном этапах и непосредственно во время хирургического вмешательства, можно значительно снизить риски потери имплантата и реопераций.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, реконструкция молочной железы, силиконовый эндопротез, имплантат, аллореконструкция, капсуллярная контрактура, лучевая терапия, осложнение после реконструкции молочной железы силиконовым эндопротезом

**Для цитирования:** Трошенков Е.А., Власова М.Ю., Зикиряходжаев А.Д. и др. Анализ факторов и ошибок, влияющих на развитие осложнений после реконструкции молочной железы силиконовыми эндопротезами у онкологических пациенток. MD-Onco 2025;5(3):58–70.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-58-70>

## Analysis of factors and errors affecting the development of complications after breast reconstruction with silicone implants in cancer patients

Е.А. Трошенков<sup>1</sup>, М.Ю. Власова<sup>1</sup>, А.Д. Зикиряходжаев<sup>1-3</sup>, А.Д. Каприн<sup>1-4</sup>, Д.С. Малик<sup>4</sup>, Ф.Н. Усов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinsky proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia n. a. Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>4</sup>A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

Контакты: Мария Юрьевна Власова [vlasova\\_maria2092@mail.ru](mailto:vlasova_maria2092@mail.ru)

Currently, breast reconstruction with silicone endoprostheses has become widespread. This was facilitated by the simplicity of the surgical technique, rapid recovery of patients, and the availability of high-quality synthetic and biological materials. With one-stage breast reconstruction, optimal aesthetic results can be achieved in one surgical intervention. However, some factors can make adjustments

to the reconstruction result. Most foreign and Russian publications are devoted to the effect of radiation therapy on the development of complications after the use of silicone endoprostheses/tissue expanders. In our article, we analyzed studies devoted to the analysis of the influence of various factors that can provoke the development of infection, implant protrusion, and other complications. Taking into account all possible criteria at the preoperative, postoperative stages, and directly during surgery, it is possible to significantly reduce the risks of implant loss and reoperations.

**Keywords:** breast cancer, breast reconstruction, silicone endoprosthesis, implant, alloreconstruction, capsular contracture, radiation therapy, complication after breast reconstruction with silicone endoprosthesis

**For citation:** Troshenkov E.A., Vlasova M.Yu., Zikiryakhodjaev A.D. et al. Analysis of factors and errors affecting the development of complications after breast reconstruction with silicone implants in cancer patients. MD-Onco 2025;5(3):58–70. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-58-70>

## Введение

Согласно последним статистическим данным Ассоциации пластических хирургов США (American Society of Plastic Surgeons, ASPS), в 2023 г. реконструкция молочной железы силиконовыми эндопротезами была выполнена в 122 527 случаях (табл. 1). Наиболее

часто пластические хирурги США отдавали предпочтение двухэтапной реконструкции экспандер–имплантат ( $n = 85\ 970$ ), тогда как одномоментная реконструкция (direct-to-implant, DTI) выполнялась значительно реже ( $n = 36\ 557$ ) [1].

**Таблица 1. Статистические данные Ассоциации пластических хирургов США за 2023 г. о типах реконструктивной маммопластики с распределением пациенток по возрасту (по данным [1])**

**Table 1. Statistical data from the American Society of Plastic Surgeons in 2023 on the reconstructive breast procedures with age distribution (per data from [1])**

Тип реконструктивной процедуры Reconstructive procedures	Общее число операций Total procedures	Распределение по возрасту Age distribution					
		≤19 лет ≤19 years	20–29 лет 20–29 years	30–39 лет 30–39 years	40–54 года 40–54 years	55–69 лет 55–69 years	≥70 лет ≥70 years
Реконструктивная маммопластика: Breast reconstruction:	157 740	463	2590	16 876	75 328	53 216	9267
тканевый экспандер и имплантат tissue expander and implant	85970	—	—	—	—	—	—
только имплантат direct to implant	36557	—	—	—	—	—	—
TRAM-лоскут на ножке Pedicle TRAM	1109	—	—	—	—	—	—
свободный TRAM-лоскут free TRAM	2344	—	—	—	—	—	—
DIEP-лоскут DIEP flap	20703	—	—	—	—	—	—
лоскут широчайшей мышцы спины latissimus dorsi flap	5386	—	—	—	—	—	—
другой лоскут other flap	5671	—	—	—	—	—	—
одномоментная реконструкция timing – immediate	117 512	—	—	—	—	—	—
отложенная реконструкция timing – delayed	40 228	—	—	—	—	—	—
препекторальная установка prepectoral	106 380	—	—	—	—	—	—
субпекторальная установка subpectoral	51 360	—	—	—	—	—	—
бесклеточный дермальный матрикс acellular dermal matrix	79 747	—	—	—	—	—	—
Удаление грудных имплантатов (только у пациенток с реконструкцией) Breast implant removals (reconstructive patients only)	25 221	58	364	1852	10869	9762	2316

**Примечание.** TRAM – поперечный кожно-мышечный (лоскут) передней брюшной стенки на основе прямой мышцы живота;  
DIEP – перфорант глубокой нижней эпигастральной артерии.

**Note.** TRAM – transverse rectus abdominis myocutaneous (flap); DIEP – deep inferior epigastric perforator (flap).

По данным ASPS, за анализируемый год отмечено увеличение частоты выполнения одномоментной реконструкции алломатериалами на 4 %, а за последние 20 лет – более чем на 29 % [1–3].

Приоритетное использование силиконовых эндопротезов связано с усовершенствованием техники выполнения подкожной мастэктомии, появлением новых качественных материалов (эндопротезы с полиуретановым, текстурированным/нанотекстурированным покрытиями, сетчатые имплантаты, различные алло-трансплантаты), селективным подходом к назначению лучевой терапии [2–4].

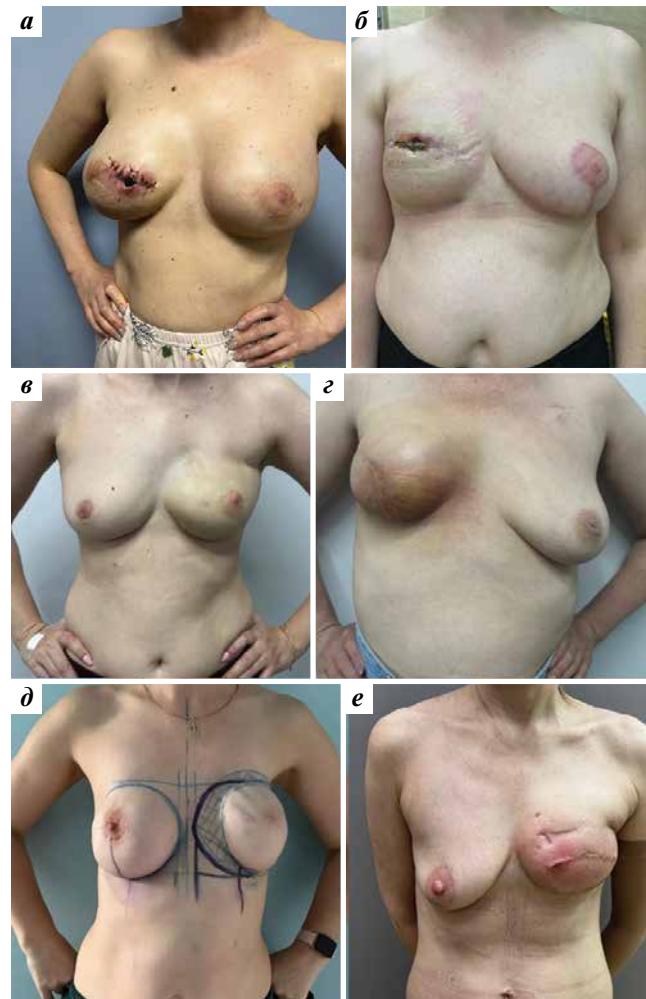
Основные преимущества применения имплантатов заключаются в более простой хирургической технике, быстрой реабилитации пациентов, отсутствии необходимости использования донорских тканей и, как следствие, меньшем травматизме и кровопотере [5]. Реконструкция молочной железы эндопротезами может быть выполнена одномоментно после мастэктомии (одноэтапная/двухэтапная реконструкция экспандер–имплантат) либо в отсроченном периоде [5].

Главным трендом в реконструктивной хирургии является препекторальная установка эндопротеза с полиуретановым либо с текстурированным покрытием с использованием дополнительных материалов или без такового.

Особый интерес для онкологов, пластических хирургов представляет развитие осложнений, напрямую влияющих на эстетический результат реконструкции. Наиболее часто в практике приходится сталкиваться с развитием капсуллярной контрактуры, перипротезной серомы, протрузии/экструзии эндопротеза, инфекционного осложнения, частичного некроза покровных тканей (рис. 1) [2].

По данным российской и зарубежной литературы, частота встречаемости капсуллярной контрактуры после реконструкции молочных желез может достигать 60 % [2, 4]. В свою очередь, после аугментационной маммопластики этот показатель значительно ниже и, по данным T.R. Hester и соавт., не превышает 10 % [4, 6, 7]. Развитие капсуллярной контрактуры зависит прежде всего от типа покрытия и способа установки имплантата, однако в реконструктивной хирургии основная роль отводится проведению лучевой терапии.

Осложнения в раннем послеоперационном периоде чаще всего разрешаются при помощи консервативного лечения (антибактериальной, противовоспалительной терапии при инфицировании эндопротеза, антигистаминной терапии – при развитии *red breast syndrome*, пункции перипротезной жидкости под контролем ультразвукового исследования, наложении вторичных швов – в случае девиации либо небольшой протрузии эндопротеза). Поздние послеоперационные осложнения зачастую разрешаются только при помощи реоперации, включающей капсулотомию, капсулэктомию и замену (либо удаление) эндопротеза на другой



**Рис. 1. Осложнения после реконструкции молочной железы алломатериалами: а, б – протрузия эндопротеза, краевой некроз; в–д – капсуллярная контрактура III–IV степени (J.L. Baker); д – риплинг; е – инфекционное осложнение**

**Fig. 1. Complications after breast reconstruction using alloplastic materials: a, b – endoprosthesis protrusion, marginal necrosis; c–d – capsular contracture, grade III–IV (J.L. Baker); d – rippling; e – infectious complication**

с аналогичным либо альтернативным покрытием, возможной сменой кармана и, в некоторых случаях, использованием собственных тканей [8].

Еще более актуальной и недостаточно изученной темой представляется определение дополнительных предикторов, влияющих на развитие осложнений. В многочисленных зарубежных и российских публикациях основной акцент сделан на связи между лучевой терапией и развитием осложнений со стороны реконструированной молочной железы. В свою очередь, в данной работе мы анализируем второстепенные факторы, которым зачастую не придают должного внимания, тем самым повышая риски развития вышеперечисленных осложнений.

В основном в литературе обозначены такие факторы, как возраст, курение, индекс массы тела ( $>30 \text{ кг}/\text{м}^2$ ), несоответствие сформированного карма-

на и объема эндопротеза, ошибочный выбор хирургического доступа [9]. Прогнозирование факторов, способных привести к неудачному исходу реконструкции, будет способствовать значительному снижению риска развития осложнений, уменьшению количества повторных операций, и, как следствие, улучшению качества жизни онкологических пациентов.

### Факторы, влияющие на развитие осложнений после реконструкции молочной железы у онкологических пациенток

V.L. Negenbort и соавт. в 2018 г. на основе данных многоцентрового рандомизированного исследования BRIOS проанализировали предикторы, способствующие возникновению осложнений после DTI-реконструкции. В группу исследования вошли 59 пациенток после выполнения одномоментной реконструкции молочной железы с дополнительным укрытием нижнего склона эндопротеза ацеллюлярным дермальным матриксом (91 операция). Развитие осложнений было отмечено в 35 случаях. Реоперации были выполнены в 32 % случаев ( $n = 29$ ), удаление эндопротеза потребовалось в 24 % случаев ( $n = 22$ ). К основным предикторам, влияющим на неудачный исход реконструкции, авторы отнесли формирование избыточного кожного чехла (вероятность развития осложнения: отношение шансов (ОШ) 1,94, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,33–2,83; повторных операций: ОШ 1,70; 95 % ДИ 1,12–2,59; удаления имплантата: ОШ 1,55; 95 % ДИ 1,11–2,17), проведение адьювантной полихимиотерапии (ОШ 4,83; 95 % ДИ 1,15–20,24) и дистанционной лучевой терапии (ОШ 7,23; 95 % ДИ 0,75–69,95). Наилучшие результаты авторы отметили у пациенток с небольшим объемом молочных желез и отсутствием показаний к проведению лучевого лечения [9].

C.L. Su и соавт. в 2021 г. оценили влияние различных индивидуальных предикторов на частоту развития осложнений в группах DTI ( $n = 100$ ) и двухэтапной реконструкции экспандер–имплантат ( $n = 29$ ) без дополнительного укрытия эндопротеза. Помимо макромастии, хирурги отметили немаловажное влияние возраста пациенток (ОШ 1,65; 95 % ДИ 1,08–2,51;  $p = 0,021$ ). Возраст старше 50 лет коррелировал с более высокими рисками развития тех или иных осложнений (ОШ 5,43; ДИ 95 % 1,50–19,74;  $p = 0,010$ ) [10].

К относительно значимым рискам развития осложнений некоторые хирурги относят табакокурение. Этот фактор играет более значимую роль при планировании реконструкции лоскутами, однако при использовании синтетических материалов также может оказаться отрицательное влияние в виде недостаточного кровоснабжения кожного чехла. По данным исследования J. Kalstrup и соавт., курение было связано с погранично высоким риском потери имплантата (ОШ 4,0; 95 % ДИ 1,0–15,8;  $p = 0,050$ ) [11].

Некоторые авторы отводят немаловажную роль сопутствующим заболеваниям как дополнительным провоцирующим факторам развития осложнений. В 2022 г. M.A. Mrad и соавт. опубликовали результаты исследования, в которое были включены  $>100$  тыс. пациенток после одномоментной реконструкции различными вариантами алло- либо аутоматериалов. Согласно полученным данным, декомпенсированный сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, гипертоническая болезнь и ожирение приводили к развитию инфекционного осложнения при реконструкции эндопротезами (ОШ 1,52; 95 % ДИ 1,39–1,66; I<sup>2</sup> 84 %;  $p < 0,00001$ ). Авторы также отметили влияние сахарного диабета на развитие серомы (ОШ 1,51; 95 % ДИ 1,02–2,24; I<sup>2</sup> 0 %,  $p = 0,04$ ) [12].

Однако стоит подчеркнуть, что, несмотря на описание зарубежными авторами вышеуказанных предикторов, развитие осложнений по-прежнему остается актуальным вопросом, требуя более детального подхода к индивидуальным особенностям каждого пациента.

Проведя тщательный анализ собственного опыта, мы выделили дополнительные факторы, которые могут стать причиной осложнений и должны учитываться при планировании реконструкции силиконовыми эндопротезами, а именно: ошибки в выборе типа кармана и покрытия эндопротеза в соответствии с pinch-тестом; нерациональный выбор параметров имплантата (ширина, высота, проекция, объем); неправильная разметка и некорректный доступ; некачественный шовный материал; тщательность обработки антисептическими/антибактериальными растворами сформированного кармана; замена перчаток перед работой с эндопротезом; проведение антибиотикопрофилактики; использование компрессионного белья; подход к ведению дренажей.

Основным критерием, определяющим способ установки эндопротеза, является pinch-тест. Согласно исследованию M.Ю. Власовой, наименьшее количество осложнений и наилучшие результаты отмечены при толщине покровных тканей  $\leq 7$  мм и отсутствии проведения лучевой терапии [13].

Препекторальная реконструкция наиболее подходит пациенткам с небольшим объемом молочной железы или небольшим уровнем птоза, для коррекции анимационной деформации после субпекторальной установки имплантата, при отсутствии необходимости в дополнительном укрытии эндопротеза. В свою очередь, субпекторальная реконструкция может быть рекомендована пациенткам с более тонкими кожными покровами, снижает риски развития риплинга и последующего корригирующего липофилинга [3].

Немаловажную роль в достижении благоприятного исхода играет техника выполнения подкожной/кожесохранной мастэктомии. Существуют различные подходы к мобилизации ткани молочной железы. Ос-

новным анатомическим ориентиром является фасция Скарпа. В последнее время некоторые хирурги стали отдавать предпочтение технике гидропрепаровки кожного чехла с использованием физиологического раствора (с добавлением или без добавления адреналина) [3]. После субдермального введения раствора хирург использует ножницы для пересечения связок Купера. Методика может выполняться без визуального контроля и быстрее, чем стандартный подход. Однако в постоперационном периоде достаточно высок риск кровотечения. В связи с этим хирурги, практикующие данную технику, отказываются от использования адреналина и осуществляют гидропрепаровку физиологическим раствором [3]. Такой подход позволяет минимизировать риск кровотечения в раннем постоперационном периоде. Несомненным плюсом метода является отсутствие электротравмы и термальной травмы кожного лоскута. Более современным вариантом исполнения данной техники является применение биполярных ножниц-коагулятора [3].

Похожий подход описывают отечественные хирурги. Например, О.С. Ходорович и соавт. в публикации 2023 г. отмечают, что выполняют подкожную мастэктомию щадящим образом, при помощи ножниц отделяя ткань железы от фасциальных структур, прибегая к электроагуляции лишь при необходимости [14]. Согласно нашему опыту, этап мобилизации ткани молочной железы необходимо выполнять с использованием электроагуляции малой мощности. Такая тактика позволяет, не повреждая жировые дольки, сохранить необходимую толщину подкожно-жирового слоя и, как следствие, минимизировать риски развития протрузии эндопротеза и некроза покровных тканей.

Исследования, научно подтверждающие влияние хирургического доступа на частоту развития осложнений, отсутствуют. Вызывает определенный интерес работа S. Glasberg, в которой отмечено преимущество выполнения кожесохранной, а не подкожной мастэктомии. Автор аргументирует это тем, что сосок и выводные млечные протоки могут быть источниками бактериальной контаминации и провоцировать в постоперационном периоде инфицирование и имплантата [3, 15]. По той же причине T.C. Wiener и соавт. считают менее безопасным периареолярный доступ, отдавая предпочтение субмаммарному [15–17].

Стоит отметить, что при выполнении лимфаденэктомии необходимо соблюдать принцип изолированных пространств, тем самым предупреждая миграцию лимфоидного отделляемого в карман имплантата. Необходимо устанавливать 2 отдельных не сообщающихся дренажа, располагая один из них по нижнему полюсу имплантата, другой – в аксилярной области.

С целью профилактики лигатурных свищей необходимо для ушивания использовать монофираментные нити. При ушивании подкожно-жирового слоя

наиболее целесообразно отдавать предпочтение отдельным узловым швам, так как непрерывная нить создает дополнительную нагрузку на шов.

Также важным фактором, предрасполагающим к развитию осложнений, является неадекватный выбор эндопротеза – несоответствие объема имплантата и кожного чехла [14]. Избыточное давление эндопротеза может провоцировать формирование пролежня с развитием некроза покровных тканей с последующей протрузией или экструзией имплантата. В свою очередь, недостаточный объем имплантата, несмотря на использование в постоперационном периоде компрессионного бюстгальтера, способствует сохранению «мертвого пространства» в течение длительного времени, развитию серомы и ротации эндопротеза. Последнее осложнение особенно выражено и приводит к неудовлетворительному эстетическому результату при установке анатомических имплантатов.

Параметры имплантатов подбираются в зависимости от конституциональных особенностей пациентки, результатов предварительных замеров и интраоперационного подбора сайзеров [14]. Залог правильно подобранного имплантата – выполнение разметки у пациентки по правилам. Необходимо максимально точно замерить ширину и высоту пятна молочной железы, определить проекцию pinch-теста.

При достаточной толщине покровных тканей (pinch  $\geq 7$  мм) и ожидаемой лимфорее большинство хирургов отдают предпочтение имплантатам с полиуретановым покрытием (рис. 2). Полиуретановая поверхность способствует более надежному, жесткому «сцеплению» с окружающими тканями и более быстрому облитерированию пустого «мертвого» пространства [13].

В случае недостаточной толщины покровных тканей (по данным И.М. Широких, pinch  $\leq 5$  мм) целесообразно остановить выбор на имплантатах с текстурированным покрытием с использованием дополнительных биологических (ацеллюлярный дермальный матрикс, твердая мозговая оболочка, ксеноперикард) либо синтетических (сетчатые имплантаты) материалов (рис. 3) [18]. При не-



Рис. 2. Фотографии пациенток через год после препекторальной реконструкции эндопротезами

Fig. 2. Photos of the patients one year after prepectoral implant-based reconstruction



**Рис. 3. Фотографии пациенток через год после субпекторальной реконструкции с дополнительным использованием сетчатых имплантатов, матриксов**

**Fig. 3. Photos of the patients one year after subpectoral reconstruction with additional mesh implants, matrix**

большом птозе контралатеральной молочной железы предпочтение также стоит отдать текстурированным эндопротезам.

Следует выделить категорию пациенток с дефицитом покровных тканей. Наиболее часто данная ситуация вызвана необходимостью удаления проекционного кожного лоскута при близком расположении опухоли к кожным покровам либо развитием осложнений после первичной реконструкции, также требующих частичного удаления кожного чехла. В таких случаях ошибочно выбирать использование алломатериалов без рассмотрения их комбинации с собственными тканями (например, оправданно использование торакодорсального лоскута в комбинации с тканевым экспандером/силиконовым эндопротезом).

К группе повышенного риска при реконструкции молочной железы силиконовыми эндопротезами относятся пациентки с сочетанием минимального значения *pinch*-теста (<5 мм), перерастянутым кожным чехлом, пустым верхним склоном и наличием стрий на коже молочной железы. В таких случаях ошибочно отдавать предпочтение реконструкции имплантатами без комбинации с собственными тканями и установке имплантатов в препекторальном пространстве. Напротив, выбор в пользу субмускулярного кармана (особенно комбинации широчайшей мышцы спины и большой грудной мышцы (БГМ)) либо отсроченной реконструкции с использованием лоскутных методик позволит снизить риски развития осложнений.

При субмускулярной контрактуре зачастую может наблюдаться анимационная деформация. Это осложнение, а точнее – нежелательное явление, представляет собой непроизвольное сокращение БГМ, что, в свою очередь, влияет на эстетический результат и снижает качество жизни пациентки. Коллеги из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в одной из публикаций отметили, что некоторые интраоперационные манипуляции позволяют избежать таких последствий. При описании методики одномоментной реконструкции с дополнительным использованием сетчатого им-

плантата TiLoop Bra авторами рекомендовано перед отсечением БГМ от точек фиксации сначала подсечь мышцу, истончив ее волокна на всех участках фиксации к костной основе [3].

Опираясь на собственный опыт, мы рекомендуем отсечь БГМ от реберной и брюшной частей до уровня 16 ч условного циферблата. Данный этап способствует снижению риска проявления в последующем анимационной деформации и уменьшению контурируемости БГМ.

В последнее время с целью миорелаксации многие хирурги используют интраоперационные инъекции ботулинического токсина типа А. Препарат вводят у места прикрепления и по передней поверхности БГМ, что способствует значительному расслаблению и увеличению мышечного кармана [19]. В дальнейшем для коррекции проявлений анимационной деформации также целесообразно использовать введение ботулинического токсина типа А.

С другой стороны, возможно развитие риплинга при препекторальной установке имплантата. Данная клиническая ситуация развивается на участках с недостаточной толщиной покровных тканей и чаще всего проявляется не ранее чем через год после реконструкции. Для коррекции наиболее целесообразно проведение 2–3 процедур липофилинга.

Фиксация дополнительных синтетических/биологических материалов при реконструкции также играет свою роль. Авторы из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова считают, что при фиксации сетчатого имплантата отдельными узловыми швами, а не непрерывной нитью в проекции швов появляются уплотнения, визуально ухудшающие эстетический результат (особенно при тонких покровных тканях) [3]. По нашему опыту, фиксация сетчатого имплантата к БГМ должна осуществляться внахлест поверх мышцы непрерывным швом Ревердена.

Помимо особенностей хирургической тактики и навыков хирурга немаловажное значение имеет предотвращение бактериальной контаминации раны, которое зависит от подхода к назначению системной антибиотикопрофилактики, особенностей выбора антисептических и антибактериальных растворов для обработки кожи, сформированного кармана и силиконового эндопротеза/тканевого экспандера.

В британских рекомендациях 2013 г. по снижению риска инфекционного осложнения после реконструктивно-пластических операций на молочной железе важная роль отведена выбору антисептического раствора для обработки операционного поля. Отмечено, что наиболее целесообразна обработка кожного покрова перед разрезом спиртовым раствором хлоргексидина [17, 20]. Такой выбор объясняется тем, что так часто используемые йодсодержащие антисептики проникают в клеточную стенку бактерий и окисляют их свободным йодом, в то время как эффективность

спиртового раствора хлоргексидина обеспечивается непосредственно разрушением клеточной стенки бактерий [17, 21].

Достаточно важным моментом является выбор эффективного антибактериального/антисептического раствора для интраоперационной обработки имплантата. По нашему опыту, имплантат перед установкой целесообразнее обрабатывать антибактериальным раствором амикацина. Сформированное ложе мы предварительно промываем водным раствором хлоргексидина до чистых вод. Такой подход позволяет убрать остатки жировых долек, микрочастицы волокон от салфеток, коагуляционный струп, который может являться одной из причин развития серомы, капсуллярной контрактуры.

По результатам опроса 2488 членов ASPS выявлена значительная вариабельность в практике и отсутствие консенсуса в выборе antimикробных препаратов в реконструктивно-пластической хирургии молочной железы среди пластических хирургов США [22].

Клинически значимые последствия капсуллярной контрактуры, инфекционного осложнения способствовали разработке протоколов по снижению частоты развития этих осложнений как для реконструктивных, так и для пластических операций. В рамках данных протоколов ключевым моментом является использование физиологического раствора с тройным содержанием антибиотиков, но составные части орошающего раствора остаются предметом дискуссий.

По данным W.P. Adams и соавт., S. Giordano и соавт., J.J. Drinane и соавт., A.L. Blount и соавт., наиболее часто при инфицировании эндопротезов молочных желез выделяется грамположительная флора (до 75 %), значительно реже – грамотрицательная (до 28 %) [23–27]. Наиболее распространеными выделенными микроорганизмами были метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Staphylococcus epidermidis* и *Pseudomonas aeruginosa* [23–27]. Таким образом, компоненты орошающего раствора должны обладать широким спектром действия и высокой чувствительностью ко всем вышеуказанным возбудителям.

До 2000 г. в США сформированный карман и силиконовые эндопротезы молочных желез обрабатывали физиологическим раствором с тройным содержанием антибиотиков (цефазолина, гентамицина, бацилламина) с добавлением повидон-йода [23]. После запрета Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration) на использование повидон-йода для приготовления орошающего раствора применялись только цефазолин, гентамицин и бацилламин [23]. W.P. Adams и соавт. отметили, что комбинация физиологического раствора со всеми 3 вышеуказанными антибиотиками может снижать частоту развития капсуллярных контрактур III–IV степени по J.L. Baker до 0 % у пациенток

после аугментационной маммопластики и до 9,5 % – после реконструкции молочной железы [28].

В работе S. Giordano и соавт. у пациентов после интраоперационного орошения эндопротеза 0,9 % раствором NaCl с добавлением цефазолина и гентамицина и 10 % повидон-йода частота развития клинически значимых капсуллярных контрактур была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе – 0,6 % против 6 % ( $p = 0,006$ ) [25].

Похожее исследование провели A.L. Blount и соавт., проанализировав частоту развития инфекционного осложнения у 856 пациенток после аугментации молочных желез за период наблюдения 14,9 мес. В 262 случаях интраоперационная обработка имплантата проводилась 0,9 % раствором NaCl с добавлением цефазолина, гентамицина, бацилламина или повидон-йода. Остальным пациентам (контроль) проводилось орошение только 0,9 % раствором NaCl. В 1-й группе частота инфицирования имплантата составила 0,4 %, в то время как в группе контроля 3,9 % ( $p = 0,27$ ) [27].

P.J. Pfeiffer и соавт. за 5-летний период проанализировали результаты 436 реконструкций молочной железы алломатериалами из практики одного хирурга. Было выявлено, что добавление цефалоспорина к физиологическому раствору (NaCl 0,9 %) для орошения имплантатов снижает уровень инфицирования с 12,8 до 6,7 % ( $p = 0,03$ ) и капсуллярной контрактуры с 8,1 до 5,9 % [23, 29].

M.T. Epps и соавт. в 2019 г. провели исследование *in vitro* для определения наиболее эффективной комбинации антибактериальных компонентов орошающего раствора и наиболее предпочтительной длительности интраоперационной обработки эндопротеза перед установкой. По результатам исследования подчеркнута необходимость либо увеличения времени обработки имплантата (>5 мин), либо добавления эффективных противомикробных агентов (например, бетадина) [22].

Еще одним достаточно эффективным компонентом орошающего раствора, по мнению некоторых авторов, является хлоргексидин. Так, в многофакторном анализе I. Khansa и соавт. были проанализированы результаты реконструкции алломатериалами у 305 пациенток (456 операций) за 5-летний период до применения протокола и у 198 пациенток (313 операций) за 2 года применения протокола с использованием физиологического раствора с тройным антибиотиком и хлоргексидином с назначением противомикробной терапии *per os* до удаления дренажей. Отмечено, что у пациенток 2-й группы значительно реже развивалась перипротезная инфекция (11,6 % против 18,4 %;  $p = 0,042$ ), а количество инфицированных тканевых экспандеров имело тенденцию к снижению (9,3 % против 13,2 %;  $p = 0,097$ ). Таким образом, добавление в орошающий раствор хлоргексидина и послеоперационная антибиотикопрофилактика значительно снизили вероятность перипротезной инфекции (ОШ 0,45;  $p = 0,022$ ) [30, 31].

Похожую тактику ведения пациенток описывают S. Glasberg и D. Light [32]. Авторы отмечают, что можно значительно снизить риски развития капсулярной контрактуры и инфекционного осложнения при использовании в качестве кожного антисептика спиртового раствора хлоргексидина, проведении антибиотикопрофилактики за 1 ч до начала операции, при тщательной обработке ложа эндопротеза физиологическим раствором NaCl для удаления фрагментов жировой ткани и растворами антибиотиков (гентамицин, цефазолин, бацитрацин), использовании и регулярной смене повязок у места выхода дренажной трубы, назначении антибактериальных препаратов *per os* до удаления дренажной трубы, ношении послеоперационного компрессионного бюстгальтера [3, 32].

В научных публикациях пластические хирурги и онкологи-маммологи уделяют недостаточно внимания системной антибиотикопрофилактике. На сегодняшний день нет консенсуса по вопросу назначения антибактериальных препаратов при выполнении реконструктивно-пластических операций на молочной железе.

Любое хирургическое вмешательство несет в себе определенные риски развития инфекционных осложнений, особенно у онкологических больных, находящихся в состоянии иммуносупрессии. Назначение антибактериальных препаратов до, во время и после операции значительно снижает риски развития инфекционных осложнений после выполнения реконструктивно-пластических вмешательств [15].

Важность этой темы отмечена L.S. Strachunsky, A. Teija-Kaisa и соавт. Авторы сообщают, что частота инфицирования имплантата при выполнении реконструктивного этапа с использованием алломатериалов может составлять от 5 до 35 %, и подчеркивают взаимосвязь между временем операции и риском развития инфицирования эндопротеза. Этим и объясняется довольно низкая частота развития инфекционного осложнения после аугментационной маммопластики ( $\leq 3\%$ ) в сравнении с показателями после реконструкции молочной железы силиконовым эндопротезом/тканевым экспандером [15, 33–35].

Кроме того, к отдельным факторам риска инфицирования имплантатов следует отнести бессимптомное носительство у хирургов *S. aureus*. E.B. O'Reilly и соавт. отмечают, что в США  $>2,3$  млн граждан инфицированы метициллинрезистентным штаммом *S. aureus*. Несмотря на это, все реже сообщается о распространенности бессимптомной колонизации среди врачей, в частности пластических хирургов, и о последующей связи с частотой инфицирования в области хирургического вмешательства. В 2014 г. E.B. O'Reilly и соавт. проанализировали различные многоцентровые исследования, посвященные данной проблеме. Результаты анализа показали, что в среднем распространенность метициллинрезистентного золотистого стафилококка

среди хирургического персонала составляет 4,5 % [15, 36].

S.P. Varg и соавт. сообщают, что в практической деятельности одного пластического хирурга – носителя *S. aureus* было зафиксировано 37,8 % случаев развития инфекционного осложнения у пациенток после аугментационной маммопластики, в то время как средняя частота развития данного осложнения в исследовании составила  $<1\%$  [15, 17].

Таким образом, представленные научные данные говорят о необходимости ежегодного скрининга хирургов (особенно пластических, реконструктивных хирургов, травматологов-ортопедов) на бессимптомное носительство *S. aureus* (метициллинчувствительных и метициллинрезистентных штаммов) и в случае их выявления – обязательной санации очагов бессимптомной колонизации [15].

Среди других патогенов следует отметить  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы A (*Streptococcus pyogenes*), *Cutibacterium* spp./*Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp. и др. [15, 37, 38]. Как отмечают микробиологи, антибиотикорезистентность к выше-перечисленным возбудителям значительно выше у онкологических больных при выполнении реконструктивного этапа, чем у пациенток после аугментационной маммопластики. При лечении рака молочной железы ситуацию отягощают декомпенсация сопутствующих заболеваний (в частности, сахарного диабета), проведение неоадъювантной полихимиотерапии.

Основной направленностью действия антибактериального препарата должна быть его бактерицидная активность в отношении грамположительных микробов, прежде всего стафилококков. В работе Р.С. Козлова и соавт. отмечено, что наиболее целесообразным при планировании реконструктивно-пластических операций на молочной железе является назначение  $\beta$ -лактамных антибиотиков (цефалоспорины 1-го и 2-го поколения либо ингибиторозащищенные аминопенициллины) [15, 39, 40]. Данные рекомендации подтверждаются результатами многих зарубежных исследований [39, 40].

Наиболее полноценно антибактериальная профилактика осуществляется при внутривенном болюсном введении 1-й дозы препарата за 30–60 мин до начала операции, что позволяет достичь его максимальных концентраций в плазме и тканях на момент хирургического разреза [15, 41, 42]. Длительность проведения антибактериальной терапии после реконструкции молочной железы остается дискутабельным вопросом, по которому в настоящее время нет единого мнения [43, 44].

Также недостаточно освещен вопрос работы вентиляционной системы в операционных. В британских рекомендациях 2013 г. по снижению риска инфекционного осложнения после реконструктивно-пластических операций на молочной железе отмечено, что вентиляторы с принудительной подачей воздуха

приводят к размножению бактерий и генерируют конвекционные потоки [17, 20, 45]. P. McGovern и соавт. при работе с ортопедическими эндопротезами также рекомендуют отдавать предпочтение альтернативным согревающим системам, таким как одеяла/матрасы с подогревом, а не устройствам с принудительной подачей воздуха [17, 45, 46]. Численность людей, присутствующих в операционной, и скорость открывания дверей являются факторами нарушения одностороннего ламинарного потока и распространения бактерий персоналом и также влияют на воздушно-кальпельное загрязнение воздуха [17].

Не стоит забывать и о том, что дополнительную бактериальную нагрузку может оказывать интраоперационное повреждение перчаток. Скрытые перфорации на перчатках встречаются с частотой до 61 % и зависят от продолжительности операции. При длительности хирургического вмешательства ≤90 мин степень микроперфорации составляет 15,4 % против 23,7 % при продолжительности операции >150 мин [17, 46, 47]. Согласно данным P.D. McGovern и соавт., замена внешней пары двойных перчаток через час после начала операции способствовала снижению бактериальной нагрузки с 23 до 13 % [46].

Таким образом, за счет уменьшения скрытых микроперфораций использование двойных перчаток способствует снижению бактериальной контаминации по сравнению с использованием одинарных перчаток. S.W. Jordan и соавт. при реконструктивно-пластиических вмешательствах с применением эндопротезов рекомендуют использовать двойные перчатки и менять внешнюю пару непосредственно перед установкой имплантата либо через 60–90 мин от начала операции [48].

В отечественной научной литературе публикации на эту тему встречаются в основном у травматологов-ортопедов. Например, А.А. Бояров и соавт. также рассматривают интраоперационное повреждение перчаток как один из ключевых факторов повышенного риска контаминации патогенной микрофлорой и развития перипротезной инфекции [49, 50]. Отмечается, что риск повреждения хирургических перчаток возможен даже при небольших хирургических манипуляциях и в среднем достигает 35 % [49].

Довольно важным моментом в послеоперационном периоде является тактика ведения двухпросветных трубчатых дренажей. Дренажи предотвращают накопление перипротезной жидкости в послеоперационном периоде и способствуют уменьшению мертвого пространства, но излишнее время нахождения в ложе эндопротеза может негативно повлиять на результат операции [51].

Этот вопрос детально проанализировали T. Tokiyoshi и соавт., проведя с 2013 по 2016 г. много-

мерный регрессионный статистический анализ. Авторы проанализировали результаты реконструкции тканевыми экспандерами у 89 пациенток. Отмечено, что при выполнении аксилярной лимфодиссекции устанавливали отдельный дренаж в подмышечной области. Дренажные трубки удаляли при суточном отделяемом ≤50 мл. Согласно результатам многофакторного анализа, установка дренажа ≥9 дней (диапазон от 5 до 14 дней) была статистически значимо связана с индексом массы тела ≥25 кг/м<sup>2</sup>, объемом тканевого экспандера ≥500 мл и интраоперационным кровотечением/гематомой ≥100 мл. Отдельно авторы подчеркнули важность разобщения полостей при проведении регионарной лимфаденэктомии для предотвращения миграции лимфоидного отделяемого в ложе эндопротеза [52].

По нашему мнению, значительный положительный вклад помимо своевременного удаления дренажей (<20 мл/сут) вносит «пассивное дренирование». Ведение на «пассиве» исключает обратный заброс отделяемого в ложе имплантата и также снижает риски инфекционного осложнения, особенно при длительном нахождении дренажа в ложе эндопротеза (>7–10 дней). Это особенно актуально при использовании имплантатов с полиуретановым покрытием.

Не стоит забывать и о роли компрессионного бюстгальтера после реконструктивно-пластиических операций на молочной железе. Использование его в течение 2 мес способствует надежной фиксации имплантата в сформированном пространстве, стабилизации формы и снижению количества перипротезной жидкости. По нашему опыту, ввиду выраженных адгезивных свойств полиуретанового покрытия ношение ленты при установке данного вида имплантатов нецелесообразно, в то время как при установке текстурированных имплантатов используется нами довольно широко.

Еще один положительный эффект использования компрессионного бюстгальтера – влияние на выраженность болевых ощущений после реконструктивного вмешательства. По наблюдению зарубежных коллег, M. Backman и соавт., ношение компрессионного бюстгальтера в течение 24 ч на протяжении не менее чем 3 нед после операции способствует значительному снижению выраженности болевого синдрома согласно опроснику Breast-Q ( $n = 184$ ,  $p \leq 0,05$ ) [53].

Проанализировав зарубежные и российские публикации, можно выделить наиболее важные факторы, влияющие на развитие осложнений после реконструкции молочной железы силиконовыми эндопротезами. Нами разработан алгоритм снижения риска осложнений, включающий тактику на этапах планирования, проведения хирургического вмешательства и послеоперационного наблюдения за пациентами (рис. 4).

**I. ДООПЕРАЦИОННАЯ ТАКТИКА /  
PREOPERATIVE TACTICS**

- Индивидуальные конституционные характеристики пациентов (составление кожного покрова, pinch-тест, форма и объем молочной железы) / *Individual physical characteristics of the patient (condition of the skin, pinch test, shape and volume of the breast)*
- Онкологические показатели (соотношение между опухолью и размером молочной железы, стадия заболевания) / *Oncological parameters (ratio between tumor and breast size, disease stage)*
- Возраст, сопутствующие заболевания / *Age, concomitant diseases*
- Курение, ожирение, индекс массы тела / *Smoking, obesity, body mass index*

**II. ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ТАКТИКА /  
INTRAOPERATIVE TACTICS**

- Интраоперационная оценка покровных тканей / *Intraoperative evaluation of the skin*
- Бережное обращение с тканями, тщательный гемостаз / *Gentle handling of the tissues, careful hemostasis*
- Соблюдение принципа изоляции пространств / *Adherence to the isolation of the operating fields principle*
- Обильное промывание кармана водным раствором хлоргексидина до чистых вод / *Profuse irrigation of the pocket with chlorhexidine water solution until the solution is clean*
- Расположение дренажной трубы по нижнему полюсу имплантата / *Placement of the draining tube at the lower pole of the implant*
- Использование двойных перчаток, замена внешней пары перед установкой имплантата и через 60–90 мин после начала операции / *Double gloving, change of the external pair prior to implant placement and 60–90 min after the start of the surgery*
- Обработка имплантата антибактериальным раствором / *Treatment of the implant with antibacterial solution*
- Перед установкой имплантата обработка кожных лоскутов спиртовым раствором хлоргексидина / *Prior to implant placement, skin treatment with chlorhexidine alcoholic solution*
- Минимизация контакта имплантата с воздухом / *Minimization of the contact between the implant and air*
- Ушивание раны монофиламентным швом / *Wound closure using monofilament sutures*

**III. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ТАКТИКА /  
POSTOPERATIVE TACTICS**

- Дренажи на «пассиве» / *Passive drains*
- Своевременное удаление дренажей (<20 мл/сут) / *Timely drain removal (<20 mL/day)*
- Ежедневное ношение компрессионного бюстгальтера в течение 2 мес / *Daily wear of a compression bra for 2 months*
- Грамотная антибиотикопрофилактика / *Sensible use of antibiotics for prevention of infections*

**ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ХИРУРГОВ /  
GENERAL GUIDELINES FOR SURGEONS**

- Санация очагов хронической инфекции верхних дыхательных путей / *Clearing out the sources of chronic upper respiratory tract infection*
- Скрининг хирургов (особенно пластических, реконструктивных хирургов, травматологов-ортопедов) на бессимптомное носительство *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) / *Screening of the surgeons (especially plastic, reconstructive surgeons, traumatologists and orthopedic surgeons) for asymptomatic *Staphylococcus aureus* infection (methicillin sensitive, methicillin-resistant)*
- Соблюдение правил асептики и антисептики / *Adherence with the rules of asepsis and antisepsis*

**Рис. 4. Алгоритм снижения риска развития осложнений при реконструкции молочной железы силиконовыми эндопротезами**

Fig. 4. Algorithm for decreasing risk of complications after breast reconstruction using silicone implants

**Заключение**

В заключение следует отметить важность таких аспектов, как многосторонний подход с учетом индивидуальных данных, выбор оптимального способа установки и типа имплантата, щадящая техника подкожной мастэктомии, грамотная местная и системная антибиотикопрофилактика и послеоперационное ведение

пациентов. Прогнозирование факторов, которые могут провоцировать неудачный исход реконструкции, будет способствовать значительному снижению риска развития осложнений, уменьшению количества повторных операций и, как следствие, улучшению качества жизни онкологических пациентов.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Статистические данные Ассоциации пластических хирургов США. Доступно по: <https://www.plasticsurgery.org>  
Statistics from the American Society of Plastic Surgeons. Available at: <https://www.plasticsurgery.org> (In Russ.).
- Власова М.Ю., Зикиряходжаев А.Д., Решетов И.В. и др. Осложнения после одномоментной препекторальной реконструкции имплантатами с полиуретановым покрытием при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(4):12–20. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-20  
Vlasova M.Yu., Zikiryakhodzhaev A.D., Reshetov I.V. et al. Complications after simultaneous prepectoral breast reconstruction using polyurethane-coated implants in patients with breast cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(4):12–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-20
- Криворотко П.В., Бессонов А.А., Песоцкий Р.С. и др. Реконструкция молочных желез при помощи эндопротеза и титани- зированного сетчатого имплантата TiLoop Bra®. Учебное пособие. СПб.: НМИЦ онкологии, 2021. 56 с.  
Krivorotko P.V., Bessonov A.A., Pesotsky R.S. et al. Reconstruction of the mammary glands using an endoprosthesis and a titanium-coated mesh implant TiLoop Bra®. Study guide. St. Petersburg: National Medical Research Center for Oncology, 2021. 56 p. (In Russ.).
- Власова М.Ю., Зикиряходжаев А.Д., Решетов И.В. и др. Препекторальная установка полиуретанового имплантата после подкожной мастэктомии у больных раком молочной железы. Research'n Practical Medicine Journal 2020;7(3):63–73.  
DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-3-6  
Vlasova M.Yu., Zikiryakhodzhaev A.D., Reshetov I.V. et al. Prepectoral reconstruction with polyurethane-coated implant after skin-sparing mastectomy in patients with breast cancer. Research and Practical Medicine Journal. 2020;7(3):63-73. (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-3-6

5. Малыгин С.Е. Реконструктивно-пластическая хирургия при раке молочной железы. Практическая онкология 2002;3(1):69–76.  
Malygin S.E. Reconstructive plastic surgery in breast cancer. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2002;3(1):69–76. (In Russ.).
6. Bergmann P.A., Tamouridis G., Lohmeyer J.A. et al. The effect of a bacterial contamination on the formation of capsular contracture with polyurethane breast implants in comparison with textured silicone implants: an animal study. J Plast Reconstr Aesth Surg 2014;67(10):1364–70. DOI: 10.1016/j.bjps.2014.05.040
7. Sinclair T.M., Kerrigan C.L., Buntic R. Biodegradation of the polyurethane foam covering of breast implants. Plast Reconstr Surg 1993;92(6):1003–13; discussion 1014.
8. Ярыгин М.Л., Соболевский В.А., Егоров Ю.С., Ярыгин Л.М. Осложнения при реконструктивных операциях с использованием силиконовых эндопротезов у больных раком молочной железы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2011;(6):11–7. Yarygin M.L., Sobolevskiy V.A., Egorov Yu.S., Yarygin L.M. Complications after reconstructive implantation of silicone endoprostheses in patients with breast cancer. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery 2011;(6): 11–7. (In Russ.).
9. Negenborn V.L., Dikmans R.E.G., Bouman M.B. et al. Predictors of complications after direct-to-implant breast reconstruction with an acellular dermal matrix from a multicentre randomized clinical trial. J Br Surg 2018;105(10):1305–12. DOI: 10.1002/bjs.10865
10. Su C.L., Yang J.R., Kuo W.L. et al. Direct-to-implant breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: predictive factors of adverse surgical outcomes in Asian patients. Arch Plast Surg 2021;48(5):483–93. DOI: 10.5999/aps.2021.00374
11. Kalstrup J., Balslev Willert C., Brinch-Møller Weitemeyer M. et al. Immediate direct-to-implant breast reconstruction with acellular dermal matrix: evaluation of complications and safety. Breast 2021;60:192–8. DOI: 10.1016/j.breast.2021.10.006
12. Mrad M.A., Al Qurashi A.A., Shah Mardan Q.N.M. et al. Predictors of complications after breast reconstruction surgery: a systematic review and meta-analysis. Plast Reconstr Surg Glob Open 2022;10(12):e4693. DOI: 10.1097/GOX.0000000000004693
13. Власова М.Ю. Одномоментная препекторальная реконструкция имплантатами с полиуретановым покрытием при раке молочной железы. Дис. ... к.м.н. М., 2021. 139 с.  
Vlasova M.Yu. Simultaneous prepectoral reconstruction with polyurethane-coated implants in breast cancer. Dis. ... cand. med. sci. Moscow, 2021. 139 p. (In Russ.).
14. Ходорович О.С., Солодкий В.А., Калинина-Масри А.А. и др. Опыт выполнения препекторальной реконструкции при раке молочной железы. РМЖ. Медицинское обозрение 2023;7(6):366–71. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-5  
Khodorovich O.S., Solodkiy V.A., Kalinina-Masri A.A. et al. Experience with prepectoral implant-based reconstruction for breast cancer. R.M.J. Meditsinskoe obozreniye = Russian Medical Inquiry 2023;7(6):366–71. (In Russ.).  
DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-5
15. Козлов Р.С., Каприн А.Д., Андреева И.В. и др. Практические рекомендации по применению антибиотиков при хирургии молочной железы: антибиотикопрофилактика и лечение инфекций области хирургического вмешательства и имплант-ассоциированных инфекций. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2024;26(3):244–73.  
DOI: 10.36488/cmac.2024.3.244273  
Kozlov R.S., Kaprin A.D., Andreeva I.V. et al. Practical guidelines for antibiotic prescribing in breast surgery: antibiotic prophylaxis and treatment of surgical site infections and implant-associated infections. Klinicheskaya mikrobiologiya i antibakterialnaya terapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2024;26(3):244–73. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2024.3.244273
16. Wiener T.C. Relationship of incision choice to capsular contracture. Aesthetic Plast Surg 2008;32(2):303–6.  
DOI: 10.1007/s00266-007-9061-2
17. Barr S.P., Topps A.R., Barnes N.L.P. et al. Infection prevention in breast implant surgery – a review of the surgical evidence, guidelines and a checklist. Eur J Surg Oncol 2016;42(5):591–603. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.02.240
18. Широких И.М. Использование аутологичных, биологических и синтетических материалов в реконструктивной хирургии при раке молочной железы. Дис. ... к.м.н. М., 2019. 180 с.  
Shirokikh I.M. Use of autologous, biological and synthetic materials in reconstructive surgery for breast cancer. Dis. ... cand. med. sci. Moscow, 2019. 180 p. (In Russ.).
19. Хакимова Ш.Г. Алгоритм выбора метода реконструкции при раке молочной железы. Дис. ... д.м.н. М., 2024. 302 с.  
Khakimova Sh.G. Algorithm for choosing a reconstruction method in breast cancer. Dis. ... doct. med. sci. Moscow, 2024. 302 p. (In Russ.).
20. Cutress R.I., Summerhayes C., Rainsbury R. Guidelines for oncoplastic breast reconstruction. The Annals of The Royal College of Surgeons of England. Ann R Coll Surg Engl 2013;95(3):161–2. DOI: 10.1308/003588413X13511609957696
21. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L. et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20(4):250–78; quiz 279–80. DOI: 10.1086/501620
22. Eppi M.T., Langsdon S., Pels T.K. et al. Pocket irrigation and technique during reconstructive surgery: an American Society of Plastic Surgery survey of current practice. Ann Plast Surg 2019;82(6S Suppl 5):S427–S32.  
DOI: 10.1097/SAP.0000000000001790
23. Campbell C.A. The role of triple-antibiotic saline irrigation in breast implant surgery. Ann Plast Surg 2018;80(6S Suppl 6):S398–S402.  
DOI: 10.1097/SAP.0000000000001345
24. Adams W.P., Conner W.C., Barton F.E. Jr., Rohrich R.J. Optimizing breast pocket irrigation: an *in vitro* study and clinical implications. Plast Reconstr Surg 2000;105(1):334–8; discussion 339–443.  
DOI: 10.1097/00006534-200001000-00051
25. Giordano S., Paltoniemi H., Lilus P., Salmi A. et al. Povidone-iodine combined with antibiotic topical irrigation to reduce capsular contracture in cosmetic breast augmentation: a comparative study. Aesthet Surg J 2013;33(5):675–80.  
DOI: 10.1177/1090820X13491490
26. Drinane J.J., Bergman R.S., Folkers B., Kortes M.J. Revisiting triple antibiotic irrigation of breast implant pockets: a placebo-controlled single practice cohort study. Plast Reconstr Surg Glob Open 2013;1(7):e55.  
DOI: 10.1097/GOX.0b013e3182aa8760
27. Blount A.L., Martin M.D., Lineberry K.D. et al. Capsular contracture rate in a low-risk population after primary augmentation mammoplasty. Aesthet Surg J 2013;33(4):516–21.  
DOI: 10.1177/1090820X13484465
28. Adams W.P. Jr., Rios J.L., Smith S.J. Enhancing patient outcomes in aesthetic and reconstructive breast surgery using triple antibiotic breast irrigation: six-year prospective clinical study. Plast Reconstr Surg 2006;117:30–6.
29. Pfeiffer P., Jørgensen S., Kristiansen T.B. et al. Protective effect of topical antibiotics in breast augmentation. Plast Reconstr Surg 2009;124(2):629–34. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181addc68
30. Olsen M.A., Nickel K.B., Fox I.K. Surveillance and prevention of surgical site infections in breast oncologic surgery with immediate reconstruction. Curr Treat Options Infect Dis 2017;9(2):155–72. DOI: 10.1007/s40506-017-0117-9
31. Khansa I., Hendrick R.G. Jr., Shore A. et al. Breast reconstruction with tissue expanders: implementation of a standardized best-practices protocol to reduce infection rates. Plast Reconstr Surg 2014;134(1):11–8. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000261
32. Glasberg S.B., Light D. AlloDerm and Strattec in breast reconstruction: a comparison and techniques for optimizing outcomes. Plast Reconstr Surg 2012;129(6):1223–33.  
DOI: 10.1097/PRS.0b013e31824ec429
33. Pittet B., Montandon D., Pittet D. et al. Infection in breast implants. Lancet Infect Dis 2005;5(2):94–106.  
DOI: 10.1016/S1473-3099(05)01281-8

34. Zhang H.L., Cheng Y., Wang X.J. Breast implant infections: clinical microbiology, early diagnosis, and antibiotic treatment. *Biomed Environ Sci* 2015;28(6):472–4. DOI: 10.3967/BES2015.068
35. Mesa F., Cataño S., Tuberquia O. Study of infections in breast augmentation surgery with implants in 9,691 patients over 5 years. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2021;9(8):e3752. DOI: 10.1097/GOX.00000000000003752
36. O'Reilly E.B., Johnson M.D., Rohrich R.J. Comprehensive review of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: screening and preventive recommendations for plastic surgeons and other surgical health care providers. *Plast Reconstr Surg* 2014;134(5):1078–89. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000626
37. Hu Y., Zhou X., Tong X. et al. Postoperative antibiotics and infection rates after implant-based breast reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *Front Surg* 2022;9:926936. DOI: 10.3389/FSURG.2022.926936
38. Bağhaki S., Soybir G.R., Soran A. Guideline for antimicrobial prophylaxis in breast surgery. *J Breast Health* 2014;10(2):79–82. DOI: 10.5152/TJBH.2014.1959
39. Anderson D.J., Podgorny K., Berrios-Torres S.I. et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35(6):605–27. DOI: 10.1086/676022
40. Яковлев С.В. Высокотехнологичная периоперационная иммунопрофилактика в контексте хирургической концепции Fast Track. *Доктор.Ру. Анестезиология и реаниматология* 2016;12(129):43–8.  
Yakovlev S.V. High-tech perioperative immunoprophylaxis in the context of the surgical concept of Fast Track. *Doctor.Ru. Anestesiologiya i reanomatologiya* = Doctor.ru. Anesthesiology and Critical Care Medicine 2016;12(129):43–8. (In Russ.).
41. Duell C.H., O'Sullivan D.M., Bilinskaya A., Linder K.E. Evaluation of timing of antimicrobial surgical prophylaxis on rates of surgical site infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2024;25(5):392–8. DOI: 10.1089/sur.2024.010
42. Jonge S.W., Boldsingh Q.J., Koch A.H. Timing of preoperative antibiotic prophylaxis and surgical site infection: TAPAS, An Observational Cohort Study. *Ann Surg* 2021;274(4):e308–e14. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003634
43. Avashia Y.J., Mohan R., Berhane C., Oeltjen J.C. Postoperative antibiotic prophylaxis for implant-based breast reconstruction with acellular dermal matrix. *Plast Reconstr Surg* 2013;131(3):453–61. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31827c6d90
44. Clayton J.L., Bazakas A., Lee C.N. et al. Once is not enough: withholding postoperative prophylactic antibiotics in prosthetic breast reconstruction is associated with an increased risk of infection. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(3):495–502. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31825dbefc
45. Wood A.M., Moss C., Keenan A. et al. Infection control hazards associated with the use of forced-air warming in operating theatres. *J Hosp Infect* 2014;88(3):132–40. DOI: 10.1016/j.jhin.2014.07.010
46. McGovern P.D., Albrecht M., Belani K.G. et al. Forced-air warming and ultra-clean ventilation do not mix: an investigation of theatre ventilation, patient warming and joint replacement infection in orthopaedics. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93(11):1537–44. DOI: 10.1302/0301-620X.93B11.27124
47. Partecke L.I., Goerdt A.M., Langner I. et al. Incidence of microperforation for surgical gloves depends on duration of wear. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30(5):409–14. DOI: 10.1086/597062
48. Jordan S.W., Minton L.M., Smetona J. et al. Resident involvement and plastic surgery outcomes: an analysis of 10,356 patients from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Plast Reconstr Surg* 2013;131(4):763–73. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182818bdd
49. Бояров А.А., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Мидаев А.И. Повреждение хирургических перчаток при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста* 2019;7(3):55–62. (In Russ.). DOI: 10.17816/PTORS7355-62  
Boyarov A.A., Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., Midaev A.I. Glove damage in total hip arthroplasty. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta* = Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery 2019;7(3):55–62. DOI: 10.17816/PTORS7355-62
50. Oliveira A.C., Gama C.S. Surgical antisepsis practices and use of surgical gloves as a potential risk factors to intraoperative contamination. *Esc Anna Nery* 2016;20(2):370–7. DOI: 10.5935/1414-8145.20160051
51. Lee K.T., Hong S.H., Jeon B.J. et al. Predictors for prolonged drainage following tissue expander-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2019;144(1):9e–17e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005697
52. Tokiyoshi T., Tsunashima C., Nomura T. et al. Factors preventing prolonged closed-suction drain placement after immediate breast reconstruction with tissue expanders. *Kobe J Med Sci* 2020;65(4):E132–E7.
53. Backman M., Hassan-Nur M., Fridblom K. et al. OptiBra study, a randomized controlled trial on optimal postoperative bra support after breast cancer surgery. *Eur J Oncol Nurs* 2023;63:102285. DOI: 10.1016/j.ejon.2023.102285

## Вклад авторов

Е.А. Трошенков: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи;  
М.Ю. Власова: редактирование статьи;  
А.Д. Зикиряходжаев: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи;  
А.Д. Каприн, Д.С. Малик, Ф.Н. Усов: разработка концепции и дизайна исследования.

## Authors' contributions

Е.А. Troshenkov: development of the concept and design of the study, article writing;  
M.Yu. Vlasova: editing of the article;  
A.D. Zikiryakhodzhaev: development of the concept and design of the study, editing of the article;  
A.D. Kaprin, D.S. Malik, F.N. Usov: development of the concept and design of the study.

## ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Трошенков / Е.А. Troshenkov: <https://orcid.org/0000-0003-2136-5028>  
М.Ю. Власова / М.Ю. Vlasova: <https://orcid.org/0000-0001-7502-2288>  
А.Д. Зикиряходжаев / А.Д. Zikiryakhodzhaev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>  
А.Д. Каприн / А.Д. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>  
Д.С. Малик / Д.С. Malik: <https://orcid.org/0000-0001-7008-0809>  
Ф.Н. Усов / Ф.Н. Usov: <https://orcid.org/0000-0001-9510-1434>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
Funding. The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.  
Compliance with patient rights. All patients signed an informed consent form to publish their data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-71-79>

# Отдаленные последствия терапии впервые выявленной классической лимфомы Ходжкина у детей и подростков (обзор литературы)

А.А. Косова<sup>1</sup>, М.И. Савельева<sup>2</sup>, Ю.Е. Рябухина<sup>3</sup>, П.А. Зейналова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5;

<sup>3</sup>Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина [gemonk.yur@mail.ru](mailto:gemonk.yur@mail.ru)

Современная риск-адаптированная терапия лимфомы Ходжкина позволяет достичь полной ремиссии и стойкой длительной бессобытийной выживаемости у подавляющего большинства пациентов. Вместе с тем актуальной остается проблема развития отдаленных осложнений лечения, среди которых отмечают вторичные злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания, нарушения репродуктивной функции и др.

В статье представлен обзор данных литературы по наиболее часто развивающимся отдаленным осложнениям терапии впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина у детей, подростков и молодых взрослых. Обоснована необходимость их ранней диагностики, длительного диспансерного наблюдения. Определена целесообразность разработки стратегии снижения риска развития этих осложнений, что наряду с высокой эффективностью противоопухолевого лечения позволит улучшить долгосрочные прогноз и качество жизни.

**Ключевые слова:** впервые диагностированная классическая лимфома Ходжкина, отдаленные последствия химиолучевой терапии, дети, подростки

**Для цитирования:** Косова А.А., Савельева М.И., Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А. Отдаленные последствия терапии впервые выявленной классической лимфомы Ходжкина у детей и подростков (обзор литературы). MD-Onco 2025;5(3):71–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-71-79>

## Long-term effects of primary diagnosed Hodgkin's lymphoma therapy in children and adolescents (literature review)

A.A. Kosova<sup>1</sup>, M.I. Savelyeva<sup>2</sup>, Yu.E. Ryabukhina<sup>3</sup>, P.A. Zeynalova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>2</sup>Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia; 5 Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia;

<sup>3</sup>Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1<sup>st</sup> Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina [gemonk.yur@mail.ru](mailto:gemonk.yur@mail.ru)

Modern risk-adapted therapy for Hodgkin lymphoma makes it possible to achieve complete remission and sustained long-term event-free survival in the overwhelming majority of patients. However, the problem of developing late treatment-related complications remains relevant. These include secondary malignant neoplasms, cardiovascular and endocrine diseases, reproductive dysfunction, among others.

This article presents a review of the literature on the most frequently occurring late complications of therapy for newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma in children, adolescents, and young adults. The need for their early diagnosis and long-term medical follow-up is substantiated. The expediency of developing a strategy to reduce the risk of these complications is determined, which, along with the high effectiveness of antitumor treatment, will make it possible to improve long-term prognosis and quality of life.

**Keywords:** newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma, late effects of chemoradiotherapy, children, adolescents

**For citation:** Kosova A.A., Savelyeva M.I., Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A. Long-term effects of primary diagnosed Hodgkin's lymphoma therapy in children and adolescents (literature review). MD-Onco 2025;5(3):71–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-71-79>

## Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, на долю которого приходится около 6 % всех злокачественных новообразований у детей. Этиология ЛХ остается до конца не изученной, однако, согласно современным эпидемиологическим данным, большую роль в развитии заболевания играет вирус Эпштейна–Барр, клетками-мишениями которого являются В-лимфоциты. Более чем у 80 % пациентов младше 10 лет обнаруживают признаки ранее перенесенной инфекции, вызванной этим вирусом [1].

Опухолевый субстрат ЛХ, представленный клетками Ходжкина и Рид–Штернберга, имеющими множество активированных транскрипционных факторов, составляет около 1 % и окружен выраженным реактивным полиморфноклеточным инфильтратом [2].

Современные программы лечения, включающие химио- и лучевую терапию, позволяют достичь полной ремиссии и стойкой длительной бессобытийной выживаемости у подавляющего большинства пациентов. Выбор той или иной программы противоопухолевого лечения основан на том, к какой группе риска относится пациент. Согласно имеющимся клиническим рекомендациям, в лекарственной терапии ЛХ у детей и подростков до 18 лет применяются такие схемы, как COPP/ABV, DBVE, OEPA/OPPA, COPDAC, ABVD, BEACOPPesc, включающие агенты разных фармакологических групп [3, 4].

Подходы к лучевой терапии (ЛТ) основаны на prognostической группе, к которой отнесен пациент, и эффективности предшествующего лекарственного лечения. Как правило, суммарная очаговая доза (СОД) облучения составляет 19,8 Гр при стандартном фракционировании с разовой очаговой дозой 1,8 Гр за фракцию (5 фракций в неделю).

В настоящее время целью многих исследователей является создание риск-адаптированных протоколов с возможностью отказа от ЛТ по причине развития отдаленных побочных эффектов [5].

Актуальной задачей остается не только достижение высокой эффективности лечения, но и уменьшение его токсичности.

По данным литературы, наиболее часто наблюдаются такие отдаленные последствия терапии, как сердечно-легочная токсичность (6,9 %), вторичные опухоли (13,5 %), ремоделирование костной ткани и репродуктивные нарушения. Несмотря на то что многие из этих осложнений чаще возникали ранее при применении ЛТ расширенными полями в СОД 35–44 Гр, в настоящее время проблема остается актуальной. Это послужило поводом для разработки оптимальной риск-адаптированной стратегии терапии ЛХ в педиатрической практике, совершенствования метода лучевого воздействия и в ряде случаев – возможности отказа от ЛТ без снижения эффективности. Так, об-

лучение лимфатических коллекторов проводят не расширенными, а вовлеченными полями, СОД снизилась до 15–20 Гр [6].

В исследование, проведенное К.С. Oeffinger и соавт. [7], были включены 2996 пациентов, получившие терапию по поводу ЛХ в период с 1970 по 1990 г. (47,4 % составили больные женского пола, почти половина из них – в возрасте от 15 до 20 лет). Отмечено, что кумулятивная частота развития хотя бы одного хронического заболевания, в том числе тяжелой степени, к 35 годам составила 31,4 %, вероятность их развития была в 2 раза выше у женщин, чем у мужчин. Наблюдались эндокринопатии, сердечно-легочные заболевания и вторичные опухоли: 13,3; 10,1 и 9,4 % случаев соответственно. При этом риск развития вторичных опухолей и эндокринопатий сохранялся на протяжении десятилетий. При оценке риска развития отдаленных осложнений лекарственной терапии частота возникновения сердечно-сосудистых заболеваний оказалась выше после применения режимов, включающих антрациклины, а эндокринопатий – при использовании программы COPP (циклофосфамид, винкристин, про-карбазин, преднизолон). Кроме того, по данным этого исследования, облучение грудной клетки и шеи мантийным полем в СОД 35 Гр привело к снижению риска развития вторичных злокачественных опухолей на 50 % по сравнению с пациентами, которым проводилось облучение расширенным полем (с тотальным облучением всех лимфатических коллекторов), а при СОД <35 Гр вероятность возникновения вторичных злокачественных опухолей еще более снижалась [7].

Современная тактика ведения пациентов с впервые диагностированной классической ЛХ основана не только на выборе оптимальной программы противоопухолевой терапии, но и на выявлении факторов риска развития поздних осложнений. Согласно данным Г.Е. Заевой и соавт. и Т.Ю. Павловой и Т.Т. Валиева [8, 9], к таким фактам относят женский пол, облучение области средостения или шеи, высокие кумулятивные дозы антрациклинов (доксорубицина), использование алкилирующих агентов (про-карбазин и циклофосфамид), сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Наличие этих факторов значительно повышает вероятность развития поздних осложнений, что требует не только тщательного планирования терапии, но и последующего наблюдения за больными после ее завершения. Достижение длительной общей и бессобытийной выживаемости пациентов с ЛХ определяет необходимость обеспечения высокого качества жизни.

Обзор посвящен анализу ключевых аспектов отдаленных последствий терапии впервые диагностированной классической ЛХ у детей и подростков, их патофизиологических механизмов, факторов риска и современных подходов к профилактике и лечению этих нарушений.

## Отдаленные последствия терапии впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина Онкофертильность

Сохранение репродуктивной функции у взрослых пациентов и детей, перенесших лечение по поводу злокачественного новообразования, является одной из актуальных проблем современной медицины. Вопросу качества жизни и возможности иметь здоровых детей исследователи уделяют большое внимание. Вместе с тем существует ограниченное число опубликованных работ, направленных на изучение этой проблемы у пациентов с ЛХ детского возраста, особенно в препубертатный период.

**Влияние химиолучевой терапии на мужскую репродуктивную систему.** Наиболее частым отдаленным последствием терапии ЛХ у мужчин является гонадотоксичность, возникающая, как правило, в результате применения алкилирующих лекарственных агентов, способствующих прекращению синтеза и репликации наследственного материала в делящихся клетках. В результате развиваются диспермия, азооспермия и нарушение секреции половых гормонов (увеличение концентрации фолликулостимулирующего гормона наряду с уменьшением секреции ингибина В и снижение уровня тестостерона). Продолжительность этих нарушений варьирует от нескольких лет до десятилетий [10].

Согласно данным исследования CCSS (Childhood Cancer Survivor Study), посвященного изучению отдаленных результатов у лиц, излеченных в детстве от злокачественных опухолей, влияние химиотерапии на фертильность во многом определяется кумулятивной дозой препаратов. Применение режима ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) не приводит к стойкой азооспермии, что позволяет в дальнейшем восстановить репродуктивную функцию. В то же время схема MOPP (включающая такие агенты, как мехлоретамин, винкристин, прокарбазин, преднизолон) сопряжена с более выраженным гонадотоксическим эффектом. Длительная азооспермия отмечается при накоплении высоких суммарных доз химиопрепаратов: циклофосфамида ( $\geq 6$  г/м<sup>2</sup>), прокарбазина ( $\geq 4$  г/м<sup>2</sup>), цисплатина ( $\geq 500$  мг/м<sup>2</sup>) [11].

По данным А.А. Винокурова и соавт., представивших результаты исследования, включившего 63 пациента в возрасте от 14 до 35 лет, излеченных от ЛХ по разным протоколам, азооспермия наиболее часто отмечалась после применения режима BEACOPP-Pesc (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин и преднизолон) (57 % случаев), реже – при использовании программ BEACOPP-14 и MOPP/ABVD (43 и 40 % случаев соответственно). У пациентов, получавших лечение по программе ABVD, азооспермия не была зафиксирована. Инициальные нарушения сперматогенеза были диагностированы у 48 % пациентов [12].

Не менее важное влияние на сперматогенез оказывает лучевое воздействие. При облучении яичек происходит повреждение зародышевых клеток. Кратковременное нарушение сперматогенеза возникает уже при дозе 0,1 Гр, азооспермия развивается при дозе 1–2 Гр, а применение дозы  $> 6$  Гр приводит к стойкому бесплодию [13].

В ряде исследований было показано, что у 55–70 % пациентов с ЛХ и другими злокачественными новообразованиями отмечаются инициальные нарушения сперматогенеза, обусловленные прямым или опосредованным действием цитокинов, продуцируемых опухолевыми клетками, что значимо повышает вероятность снижения фертильности в будущем [14]. С целью сохранения фертильности у молодых пациентов, достигших полового созревания, применяют криоконсервацию спермы с предшествующим исследованием параметров сперматогенеза.

Менее разработаны подходы к сохранению фертильности у пациентов препубертатного возраста, которым необходимо проведение противоопухолевой терапии до начала полноценного сперматогенеза. В таких случаях возможно применение экспериментального метода криоконсервации ткани яичка, содержащей сперматогониальные стволовые клетки. Вместе с тем необходимо проведение дальнейших долгосрочных исследований, направленных на поиск оптимальных способов сохранения фертильности у этой когорты пациентов [15].

**Влияние химиолучевой терапии на женскую репродуктивную систему.** Яичники содержат ограниченный запас фолликулов, количество которых снижается от момента рождения девочки к наступлению менархе и далее с увеличением возраста. Скорость потери фолликулов зависит от внешних факторов, в том числе от проводимой химиотерапии и лучевого воздействия. Гранулезными клетками антравальные фолликулы в яичниках секрецируется ингибин В, снижение концентрации которого является маркером нарушения фертильности. Преантравальные и антравальные фолликулы в большей степени чувствительны к повреждающему действию цитостатических агентов, в первую очередь алкилирующих средств. Истощение пула фолликулов происходит преимущественно за счет повреждения сосудов в яичниках [16].

Согласно результатам исследования CCSS, частота рождения живых детей у пациенток, которым в детском возрасте проводилась противоопухолевая терапия по поводу злокачественного новообразования, статистически значимо ниже по сравнению со здоровой популяцией. Наряду с этим было показано, что вероятность наступления беременности значимо снижалась только при применении таких лекарственных агентов, как бусульфан в суммарной дозе  $> 450$  мг/м<sup>2</sup> и ломустин в дозе 411 мг/м<sup>2</sup> [11, 17].

При проведении ЛТ на область малого таза, по данным W.H. Wallace и соавт., доза 2 Гр приводит к уничтожению 50 % ооцитов [18].

В другом исследовании авторы представили математическую модель, где рассчитали сроки наступления преждевременной менопаузы у девочек 10 лет, получивших одновременно облучение в дозе 3, 6, 9 и 12 Гр, — они составили 36,7; 26,5; 19,7 и 15,3 года соответственно [17].

При воздействии ЛТ на область малого таза повышается вероятность развития осложнений последующей беременности (нарушение имплантации, преэклампсия, задержка роста плода и др.).

Если подходы к сохранению фертильности у взрослых женщин предполагают проведение криоконсервации ооцитов, эмбрионов, овариальной ткани, то у девочек возможно осуществление лишь первого метода. Применение гормональной контрацепции (использование пероральных контрацептивов и аналогов гонадотропин-рилизинг гормона) у девочек ограничено возрастом, а также необходимостью в ряде случаев немедленного начала противоопухолевой терапии. В исследованиях, как правило, включают пациенток в возрасте от 14 до 30 лет, в связи с чем данных об использовании этого метода у девочек более раннего возраста недостаточно. Также имеется небольшое число опубликованных работ о применении криоконсервации овариальной ткани у пациенток препубертатного и пубертатного возраста [19].

Таким образом, методы сохранения фертильности детей и подростков с ЛХ требуют персонализированного подхода и определяют целесообразность дальнейшего изучения и проведения проспективных исследований, основанных на совокупной оценке исходной репродуктивной функции, факторов риска и анализа механизмов токсического действия цитостатических агентов, а также ЛТ.

## Вторичные опухоли

У пациентов, излеченных от ЛХ, повышается риск развития вторичных злокачественных новообразований, нередко приводящих к инвалидизации, а в некоторых случаях — к летальному исходу. Наиболее часто наблюдаются рак молочной железы (РМЖ), рак щитовидной железы (РЩЖ), саркомы, опухоли желудочно-кишечного тракта, рак легкого и гемобластозы [9, 20].

По данным исследования CCSC с длительностью наблюдения >30 лет, общая частота развития вторичных злокачественных новообразований у пациентов, получивших лечение по поводу ЛХ, составила 18,4 %, а факторами риска наряду с этим лимфопролиферативным заболеванием явились женский пол, ранее начало лечения и проведенная ЛТ [21].

В исследование A.J. Swerdlow и соавт. были включены >5000 пациентов с ЛХ, получивших противоопухолевое лечение в период с 1963 по 1993 г. Авторы показали, что относительный риск развития вторичных злокачественных новообразований оказался выше у тех пациентов, которым на момент проведения терапии

было менее 25 лет. При этом риск развития рака легкого был значительно повышен как после комбинированного лечения, так и после химиотерапии или ЛТ. Риск развития опухолей желудочно-кишечного тракта повышался при применении комбинированного лечения, а РМЖ — только после использования ЛТ [22].

В другом исследовании, проведенном в Дании, было отмечено, что среди пациентов с ЛХ, впервые получивших лечение в возрасте 20 лет и моложе, вероятность развития солидной опухоли была статистически значимо выше по достижении 40 лет, чем таковая в возрасте от 40 до 49 лет ( $p = 0,0001$ ) [23].

**Вторичные опухоли: РЩЖ.** Ведущим фактором риска развития вторичного РЩЖ, чаще папиллярного, является ЛТ на область шеи. В ряде исследований отмечено, что при достижении СОД <20 Гр вероятность развития РЩЖ возрастает, а при более высоких дозах — снижается. Вторичный РЩЖ преимущественно развивается у женщин более молодого возраста с длительным периодом наблюдения после излечения от ЛХ [24].

Подходы к диагностике и лечению вторичного РЩЖ не отличаются от таковых при первичной опухоли. Своевременное выявление с учетом факторов риска и предшествующего лучевого лечения в совокупности с оперативным вмешательством позволяют значительно улучшить прогноз.

**Вторичные опухоли: РМЖ.** Риск развития РМЖ повышается у пациентов, которым была проведена ЛТ на область грудной клетки, и сохраняется в течение 25 лет после окончания лечения ЛХ [11, 25]. В исследовании L.B. Travis и соавт. показано, что предполагаемый кумулятивный риск развития вторичного РМЖ у пациентки, которой в возрасте 25 лет была проведена ЛТ на область грудной клетки в СОД 40 Гр и не применялись алкилирующие агенты, к 35 годам составит 1,4 %, к 45 годам — 11,1 %, а к 55 годам — 29 % [26].

В ряде исследований было показано, что наибольший риск развития РМЖ (34 %) отмечен в когорте больных, которым мантиевидное облучение по поводу ЛХ было проведено в период от полового созревания до 20–30 лет, а наименьший (3,5 %) — у пациенток старше 30 лет [27].

В другом исследовании, результаты которого представили J.L. Conway и соавт., расчетный 20-летний риск развития вторичного РМЖ после мантиевидного облучения составил 7,5 %, после облучения исходно вовлеченных зон — 3,1 %, а при проведении пациентам только лекарственной терапии — 2,2 % ( $p = 0,01$ ) [28].

Хотя по своему клиническому течению и молекулярно-биологическим особенностям патогенеза вторичный (радиационно-индуцированный) и первичный РМЖ не отличаются, E. Aleksandrova и соавт. показали, что в первом случае чаще наблюдаются высокая степень злокачественности, метастатический процесс в регионарные лимфатические узлы и предрасположенность к развитию отдаленных метастазов (различия статисти-

чески не достоверны). Авторы предположили, что вторичный РМЖ характеризуется более агрессивным течением и худшим прогнозом, однако для окончательного суждения необходимы дальнейшие исследования с включением большей выборки пациентов [29].

В связи с высоким риском развития вторичного РМЖ целесообразно осведомлять женщин о необходимости скрининга и первичной профилактики. Несмотря на то что в настоящее время не существует единого алгоритма скрининга в такой ситуации, исследователи предлагают проводить маммографию через 5–8 лет после окончания лечения ЛХ [30].

**Вторичные опухоли: гемобластозы.** Согласно результатам проведенных исследований, применение алкилирующих агентов, эпиподофиллотоксинов, антрациклинов в лечении первичных злокачественных опухолей увеличивает вероятность развития вторичных новообразований гемопоэтической природы (острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), миелодиспластического синдрома).

Вторичный ОМЛ развивается через 5–7 лет после терапии алкилирующими средствами и представлен M1- и M2-вариантами, согласно Франко-американо-британской классификации, в отличие от вторичного ОМЛ, возникшего вследствие лечения антрациклином или эпиподофиллотоксинами – в этих случаях M4- и M5-варианты этого заболевания диагностируют через 2–3 года [31].

Вместе с тем остается до конца не ясным, является ли вновь диагностированный острый лейкоз вторичным или возникшим *de novo*. J. Zuna и соавт. выполнили молекулярно-генетический анализ клональных маркеров и, основываясь в первую очередь на различиях в перестройке гена Т-клеточного рецептора, отметили, что частота вторичных ОЛЛ составила 0,5–1,5 % от 366 предполагаемых случаев рецидива этого заболевания. Авторы предложили свои диагностические критерии дифференциальной диагностики [32].

Вследствие применения в 70–80-х годах XX в. программы MOPP в лечении впервые диагностированной классической ЛХ риск развития солидных опухолей повышался в 2–5 раз, а ОМЛ – в 50 раз по сравнению с таковыми в популяции [23].

S. Bhatia и соавт. представили результаты исследования поздних побочных эффектов химиолучевой терапии ЛХ, которую получили пациенты в детском возрасте. В анализируемой когорте больных риск развития острых лейкозов (преимущественно миелоидной дифференцировки) в течение 15 лет наблюдения был выше в подгруппе пациентов, получавших только химиотерапию, по сравнению с пациентами, которым проводилось комбинированное химиолучевое лечение. При этом наибольшее влияние оказало применение алкилирующих агентов. Вероятность развития острых лейкозов после применения режима MOPP составила

2,9 %, тогда как у больных, получавших терапию антрациклином (программа ABVD) – 0,9 %. При многофакторном анализе оказалось, что риск развития вторичных острых лейкозов был выше в группе больных с распространенными стадиями и рецидивирующим течением ЛХ [33].

Некоторые авторы указывают на увеличение риска развития вторичного ОМЛ вследствие определенной частоты введения (1–2 раза в неделю) и достижения средней кумулятивной дозы  $>6000$  мг/м<sup>2</sup> эпиподофиллотоксинов (этопозида), применения аспарагиназы, а также антрациклинов при лечении первичных солидных злокачественных новообразований и ОЛЛ. Большинство этих исследований направлены на изучение проблемы возникновения вторичного ОМЛ после лечения солидных опухолей и ОЛЛ [34].

По данным некоторых авторов, при развитии вторичного ОМЛ прогноз более неблагоприятный, частота достижения ремиссии и бессобытийной выживаемости ниже по сравнению с ОМЛ, возникшим *de novo*. В то же время другие исследователи отмечают, что при использовании риск-адаптированной терапии в зависимости от цитогенетического риска прогноз обоих заболеваний не отличается [35].

**Другие вторичные опухоли.** Вероятность развития других вторичных злокачественных опухолей, например вторичного рака легкого, повышается в 2–4 раза с увеличением количества циклов химиотерапии, включающих алкилирующие агенты, прокарбазин, винкристин. Также установлена взаимосвязь между кумулятивной дозой прокарбазина и риском развития вторичного рака желудка [36].

### Эндокринные нарушения

Эндокринные нарушения включают дисфункцию щитовидной железы, нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы и половых желез.

У пациентов детского возраста, получивших ЛТ на область шеи, повышается вероятность развития гипотиреоза, тиреоидита, болезни Грейвса, аденом щитовидной железы, многоузлового зоба. По некоторым данным, первичный гипотиреоз встречается у 20–30 % пациентов в течение 5–6 лет после окончания лечения. При этом частота клинически значимых проявлений дисфункции щитовидной железы составляет 12 %, а у 64 % больных отклонения выявляют при исследовании гормонального статуса. Это определяет целесообразность тщательного мониторинга пациентов, подвергшихся облучению области шеи.

С целью раннего выявления дисфункции щитовидной железы выполняют исследования гормонального профиля перед началом лечения и в последующем 1 раз в год. Терапия радиационно-индуцированных заболеваний щитовидной железы аналогична таковым, возникшим спонтанно [37, 38].

## Кардиоваскулярная токсичность

Помимо развития вторичных опухолей остается актуальной проблема кардиоваскулярных осложнений химиолечевой терапии ЛХ (кардиомиопатии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, перикардита, инфаркта миокарда, дисфункции клапанов), вследствие чего увеличивается смертность больных [39, 40].

Антрациклиновая кардиотоксичность может проявляться как бессимптомной сердечной дисфункцией, выявляемой только при диагностическом обследовании, так и клинической картиной сердечной недостаточности. Риск развития последней, по данным некоторых авторов, увеличивается у женщин более молодого возраста. Также большое значение имеют кумулятивная доза вводимого агента, комбинированное применение с другими противоопухолевыми средствами (в частности, с циклофосфамидом) [41].

В зависимости от кумулятивной дозы антрациклинов возможно развитие как острой кардиомиопатии, возникающей в течение 7 дней от начала лечения и в ряде случаев проявляющейся фатальными желудочковыми аритмиями, так и хронических сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Кардиальные осложнения лучевой и лекарственной терапии ЛХ патогенетически отличаются. Вследствие лучевого воздействия повреждается эндотелий сосудов, развивается атеросклероз, повышается риск развития тромбозов. Через 10 лет после проведенного лучевого воздействия на область средостения и в более поздние сроки можно наблюдать рестриктивную кардиомиопатию и констриктивный перикардит. Такие ССО возникали, как правило, после мантиевидного облучения в СОД  $\geq 40$  Гр [42].

В ретроспективном исследовании, проведенном F. A. van Nimwegen и соавт., включившем 2524 пациента с ЛХ (медиана возраста 27,3 года), через 35 лет наблюдения стандартизованный коэффициент заболеваемости ишемической болезнью сердца или сердечной недостаточностью был в 4–6 раз выше по сравнению с общей популяцией. Самый высокий относительный риск развития этих осложнений был отмечен в подгруппе пациентов, которым терапия по поводу ЛХ проводилась в возрасте до 25 лет. У этих больных кумулятивная частота развития ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности к 60 годам жизни составила 20 и 11 % соответственно. Предшествующая ЛТ на область средостения и использование антрациклинов значительно увеличивали риск развития данных осложнений [43].

В другом исследовании была проведена оценка факторов сердечно-сосудистого риска у 80 пациентов, получивших химиолечевую терапию по поводу ЛХ более 10 лет назад. Средний возраст на момент обследования составил 34,7 года. По сравнению с контрольной группой в этой когорте статистически значимо чаще наблюдался неблагоприятный липидный профиль (повышение уровня триглицеридов ( $p = 0,01$ ), общего холестерина ( $p = 0,0004$ ), липопротеинов низкой плот-

ности ( $p = 0,005$ )); чаще наблюдались артериальная гипертензия ( $p = 0,004$ ) и инсулинерезистентность ( $p = 0,0002$ ). При ультразвуковом исследовании общих сонных артерий частота выявления атеросклеротических бляшек у пациентов, излеченных от ЛХ, также оказалась значимо выше ( $p = 0,0009$ ) [44].

Проблема развития ССО комбинированной химиолечевой терапии у детей и молодых взрослых с ЛХ остается актуальной, прежде всего в связи с необходимостью сохранения качества жизни. Особенности возникновения тех или иных ССЗ предполагают необходимость использования скрининга с целью раннего выявления и последующего динамического наблюдения. Необходимы дальнейшие долгосрочные проспективные исследования с включением больших когорт пациентов для оценки риска развития ССО и разработки оптимальной стратегии противоопухолевой терапии с минимальным воздействием на сердечно-сосудистую систему.

## Мониторинг отдаленных последствий противоопухолевой терапии

Развитие отдаленных осложнений противоопухолевого лечения требует проведения длительного диспансерного наблюдения за пациентами и мероприятий по ранней диагностике. В табл. 1 представлены краткие рекомендации по долгосрочному наблюдению за пациентами, перенесшими онкологическое заболевание в детском или подростковом возрасте, содержащиеся в руководствах Национальной сети по борьбе с раком США (National Comprehensive Cancer Network), американской Группы по детской онкологии (Children's Oncology Group) и голландского консорциума BETER (Better care after Hodgkin lymphoma: Evaluation of long-term Treatment Effects and screening Recommendations) [45].

## Заключение

Проблема отдаленных последствий терапии ЛХ определяет необходимость совершенствования ранней диагностики, осуществления длительного диспансерного наблюдения и разработки эффективной системы мониторинга. Имеющиеся руководства содержат рекомендации по долгосрочному наблюдению за пациентами, перенесшими онкологическое заболевание в детском и подростковом возрасте, однако они включают разнородные когорты пациентов и основаны на мнениях экспертов. Кроме того, в связи с появлением и внедрением в клиническую практику новых противоопухолевых препаратов необходимо продолжение исследований по оценке риска развития отдаленных последствий лечения злокачественных новообразований и обновление текущих рекомендаций.

Мультидисциплинарный подход к своевременной профилактике и лечению поздних осложнений противоопухолевой терапии, разработка стратегии снижения риска их развития и структурированные рекомендации для применения в клинической практике позволят улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

**Таблица 1. Краткие рекомендации по долгосрочному наблюдению за пациентами, скринингу наиболее частных отдаленных последствий терапии лимфомы Ходжкина в детском возрасте (адаптировано из [45])**

**Table 1. Short guidelines on long-term observation, screening of long-term consequences of therapy in pediatric patients with Hodgkin lymphoma (adapted from [45])**

Отдаленное последствия терапии Long-term consequence of therapy	NCCN	COG	BETER
Вторичные опухоли: рак молочной железы breast cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>Маммография и МРТ – ежегодно, начиная с 8-го года наблюдения (или при достижении возраста 40 лет)</li> <li>Mammography and MRI yearly starting from the 8<sup>th</sup> year of observation (or after the age of 40 years)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Маммография и МРТ – ежегодно, начиная с 8-го года наблюдения</li> <li>Самообследование молочных желез – ежегодно, начиная с периода полового созревания и до 25 лет, далее – 1 раз в 6 мес</li> <li>Mammography and MRI yearly starting from the 8<sup>th</sup> year of observation</li> <li>Self-examination of the breasts yearly starting from puberty and through the age of 25 years, then once every 6 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Скрининг только у пациентов, получавших ЛТ:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– 25–30 лет – ежегодно (самообследование и МРТ)</li> <li>– 30–60 лет – ежегодно (самообследование, маммография, МРТ)</li> <li>– 60–70 лет – 1 раз в 2 года (самообследование и маммография)</li> <li>– 70–75 лет – 1 раз в 2 года (Маммография)</li> </ul> </li> <li>Скрининг only in patients who had RT:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– 25–30 years, yearly: self-examination and MRI</li> <li>– 30–60 years, yearly: self-examination, mammography, MRI</li> <li>– 60–70 years, once every 2 years: self-examination and mammography</li> <li>– 70–75 years, once every 2 years: mammography</li> </ul> </li> </ul>
рак щитовидной железы thyroid cancer		<ul style="list-style-type: none"> <li>Обследование 1 раз в год (методы не уточнены)</li> <li>Examination once a year (methods not specified)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Скрининг на дисфункцию щитовидной железы           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Скрининг на дисфункцию щитовидной железы</li> <li>• Screening for thyroid dysfunction</li> </ul> </li> </ul>
Сердечно-сосудистые заболевания Cardiovascular diseases		<ul style="list-style-type: none"> <li>Нагрузочные тесты, ЭхоКГ, УЗДГ сонных артерий – через 10 лет после ЛТ</li> <li>Измерение АД, уровня липидов – ежегодно</li> <li>Устранение факторов сердечно-сосудистого риска</li> <li>Stress test, Echo, carotid artery DU: 10 years after RT</li> <li>BP, lipid level measurements yearly</li> <li>Treatment of cardiovascular disease risk factors</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Скрининг проводят, если кумулятивная доза антрациклинов &gt;300 мг/м<sup>2</sup> или в анамнезе были ЛТ + антрациклины: ЭхоКГ, ЭКГ, измерение АД, уровня липидов, биомаркеров (NT-proBNP, BNP) – каждые 5 лет           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening is performed if cumulative anthracycline dose &gt;300 mg/m<sup>2</sup> or patient received RT + anthracyclines: Echo, ECG, BP, lipid, biomarker (NT-proBNP, BNP) measurements every 5 years</li> </ul> </li> <li>При проведении ЛТ на область шеи: пальпация щитовидной железы – 1 раз в 1–3 года; контроль уровня ТТГ, Т4 – 1 раз в год           <ul style="list-style-type: none"> <li>• For RT on the neck area: once every 1–3 years palpation of the thyroid once a year control of TSH, T4</li> </ul> </li> </ul>
Эндокринопатии Endocrinopathies		<ul style="list-style-type: none"> <li>Контроль уровня ТТГ и свободного Т4 – 1 раз в год</li> <li>Once a year control of TSH and free T4 control of TSH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>При проведении ЛТ на область шеи: контроль уровня ТТГ – 1 раз в год           <ul style="list-style-type: none"> <li>• For RT on the neck area: once a year control of TSH</li> </ul> </li> </ul>

**Примечание.** NCCN – Национальная сеть по борьбе с раком США; COG – американская Группа по долгосрочным Treatment Effects and screening Recommendations, оценка онкологов; BETER – голландский консорциум BETER (Better care after Hodgkin lymphoma: Evaluation of long-term Treatment Effects and screening Recommendations; TTT – тиреоупротекторный гормон; T4 – тироксин).  
МРТ – магнитно-резонансная томография; ЛТ – лучевая терапия; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; УЗДГ – ультразвуковая допплерография; АД – артериальное давление; COG – Children's Oncology Network; BETER – Dutch BETER consortium (Better care after Hodgkin lymphoma: Evaluation of long-term Treatment Effects and screening Recommendations); MRI – magnetic resonance imaging; RT – лучевая терапия; ECG – electrocardiography; DU – Doppler ultrasound; BP – blood pressure; TSH – thyroid-stimulating hormone; T4 – thyroxine.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Botezatu I.V., Valiev T.T., Dushen'kina T.E. et al. Вирус Эпштейна–Барр у детей, больных классической лимфомой Ходжкина. Современная онкология 2018;20(1):23–8. Botezatu I.V., Valiev T.T., Dushen'kina T.E. et al. Epstein–Barr virus in children with classical Hodgkin's lymphoma. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2018;20(1):23–8. (In Russ.).
- Барышников А.Ю., Валиев Т.Т., Губин А.Н. и др. Лимфомы у детей. Практическое руководство. Под. ред. Г.Л. Манткевича, С.А. Маяковой. М.: Практическая медицина, 2014. 238 с. Baryshnikov A.Yu., Valiev T.T., Gubin A.N. et al. Lymphomas in children. Practical guide. Ed. by G.L. Mantevich, S.A. Mayakova. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2014. 238 p. (In Russ.).
- Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации. 2021. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/03/limfoma-hodzhkina-2021.pdf?ysclid=m200zozkho76497668> (In Russ.).
- Демина Е.А., Тумян Г.С., Моисеева Т.Н. и др. Лимфома Ходжкина. Современная онкология 2020;22(2):6–33. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200132
- Demina E.A., Tumyan G.S., Moiseeva T.N. et al. Hodgkin's lymphoma. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2020;22(2):6–33. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200132
- Беляева Е.С., Сусуleva Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. РМЖ. Мать и дитя 2020;3(2):149–54. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154
- Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for the treatment of children with advanced stages of Hodgkin's lymphoma. RMJ. Mat i ditya = Russian Medical Journal. Mother and Child 2020;3(2):149–54. (In Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154
- Huynh-Le M.P., Walker A.J., Kominers S.D. et al. Patterns of failure after involved field radiation therapy for pediatric and young adult Hodgkin Lymphoma. Pediatr Blood Cancer 2014;61(7):1210–4. DOI: 10.1002/pbc.24968
- Oeffinger K.C., Stratton K.L., Hudson M.M. et al. Impact of risk-adapted therapy for pediatric Hodgkin lymphoma on risk of long-term morbidity: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2021;39(20):2266–75. DOI: 10.1200/JCO.20.01186
- Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф. и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. Современная онкология 2016;18(1):55–60.
- Zaeva G.E., Valiev T.T., Gavrilenko T.F. et al. Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35-year clinical experience. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2016;18(1):55–60. (In Russ.).
- Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т. Вторые злокачественные опухоли у лиц, перенесших онкологическое заболевание в детстве. Педиатрия. Consilium Medicum 2020;2:12–6.
- Pavlova T.Y., Valiev T.T. Second malignant tumors in pediatric cancer survivors. Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum 2020;2:12–6. (In Russ.).
- Кулева С.А., Курочкина Д.Н., Звягинцева Д.А. и др. Онкофertility у мужчин, излеченных в детстве от лимфомы Ходжкина. Медицинский совет 2019;10:164–70.
- Kuleva S.A., Kurochkina D.N., Zvyagintseva D.A. et al. Oncofertility in men cured of Hodgkin lymphoma in childhood. Meditsinsky sovet = Medical Council 2019;10:164–70. (In Russ.).
- Chow E.J., Stratton K.L., Leisenring W.M. et al. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. Lancet Oncol 2016;17(5):567–76. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00086-3
- Винокуров А.А., Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И. и др. Фертильность подростков и молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина. Злокачественные опухоли 2012;2(1):18–28. DOI: 10.18027/2224-5057-2012-1-18-28
- Vinokurov A.A., Varfolomeeva S.R., Tarusin D.I. et al. Fertility of adolescents and young men cured of Hodgkin's lymphoma. Zlokachestvennyi opukholy = Malignant Tumors 2012;2(1):18–28. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2012-1-18-28
- Goossens E., Jahnukainen K., Mitchell R.T. et al. Fertility preservation in boys: recent developments and new insights. Hum Reprod Open 2020(3):hoaa016. DOI: 10.1093/hropen/hoaa016
- Rueffer U., Breuer K., Josting A. et al. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. Ann Oncol 2001;12(9):1307–11. DOI: 10.1023/a:1012464703805
- Полякова М.В. Криоконсервация сперматогониальных стволовых клеток: возможности клинического применения для сохранения фертильности у пациентов предпубертатного возраста. Журнал медико-биологических исследований 2017;5(3):33–42. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.3.33
- Polyakova M.V. Cryopreservation of spermatogonial stem cells: clinical applications for preserving fertility in prepubertal patients. Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research 2017;5(3):33–42. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.3.33
- Meirow D., Dor J., Kaufman B. et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. Hum Reprod 2007;6(22):1626–33. DOI: 10.1093/humrep/dem027
- Кулева С.А., Курочкина Д.Н., Звягинцева Д.А. и др. Онкофertility у женщин, излеченных в детстве от лимфомы Ходжкина. Медицинский совет 2019;6:176–83.
- Kuleva S.A., Kurochkina D.N., Zvyagintseva D.A. et al. Oncofertility in women cured of Hodgkin lymphoma in childhood. Meditsinsky sovet = Medical Council 2019;6:176–83. (In Russ.).
- Wallace W.H., Thomson A.B., Kelsey T.W. The radiosensitivity of the human oocyte. Hum Reprod 2003;18(1):117–21. DOI: 10.1093/humrep/deg016
- Pereyra Pacheco B., Méndez Ribas J.M., Milone G. et al. Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: a preliminary report. Gynecol Oncol 2001;81(3):391–7. DOI: 10.1006/gyno.2001.6181
- Сусуleva Н.А., Валиев Т.Т., Мартынова Н.С., Михайлова С.Н. Проблема развития вторых опухолей у детей с гемобластозами. Онкогематология 2021;16(1):36–46. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-36-46
- Susuleva N.A., Valiev T.T., Martynova N.S., Mikhaylova S.N. Second tumors in children with hematological malignancies. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(1):36–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-36-46
- Friedmann D.L., Whitton J., Leisenring W. et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst 2010;102(14):1083–95. DOI: 10.1093/jnci/djq238
- Swerdlow A.J., Barber J.A., Hudson G.V. et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. J Clin Oncol 2000;18(3):498–509. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.3.498
- Van Leeuwen F.E., Klokman W.J., Veer M.B. et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. J Clin Oncol 2000;18(3):487–97. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.3.487
- Bhatti P., Veiga L.H.S., Ronkers C.M. et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large

- cohort study: an update from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiat Res* 2010;174(6):741–52. DOI: 10.1667/RR2240
25. Travis L.B., Hill D.A., Dores G.M. et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003;290(4):465–75. DOI: 10.1001/jama.290.4.465
26. Travis L.B., Hill D.A., Dores G.M. et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(19):1428–37. DOI: 10.1093/jnci/dji290
27. Aisenberg A.C., Finkelstein D.M., Doppke K.P. et al. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer* 1997;79(6):1203–10. DOI: 10.1002/(sici)10970142(19970315)79:6<1203::aid-cncr20>3.0.co;2-2
28. Conway J.L., Connors J.M., Tyldesley S. et al. Secondary breast cancer risk by radiation volume in women with Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(1):35–41. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.004
29. Aleksandrova E., Mihaylova I., Sergieva S. et al. Radiation-induced breast cancer in women with Hodgkin's disease. *Rep Pract Oncol Radiother* 2014;19(5):317–21. DOI: 10.1016/j.rpor.2014.01.003
30. Diller L., Nancarrow C.M., Shaffer K. et al. Breast cancer screening in women previously treated for Hodgkin's disease: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2085–91. DOI: 10.1200/JCO.2002.08.031
31. Валиев Т.Т., Павлова Т.Ю., Kovrigina А.М., Серебрякова И.Н. Острый миелоидный лейкоз как вторая опухоль у больного лимфомой Беркита: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Клиническая онкогематология* 2021;14(2):167–72. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-167-172  
Valiev T.T., Pavlova T.Yu., Kovrigina A.M., Serebryakova I.N. Acute myeloid leukemia as second tumor in a patient with Burkitt's lymphoma: literature review and a case report. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(2):167–72. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-167-172
32. Zuna J., Cavé H., Eckert C. et al. Childhood secondary ALL after ALL treatment. *Leukemia* 2007;21(7):1431–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2404718
33. Bhatia S., Robison L.L., Oberlin O. et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;334(12):745–51. DOI: 10.1056/NEJM199603213341201
34. Hijiya N., Hudson M.M., Lensing S. et al. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2007;297(11):1207–15. DOI: 10.1001/jama.297.11.1207
35. Kern W., Haferlach T., Schnittger S. et al. Prognosis in therapy-related acute myeloid leukemia and impact of karyotype. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2510–11. DOI: 10.1200/JCO.2004.99.301
36. Morton L.M., Dores G.M., Curtis R.E. et al. Stomach cancer risk after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3369–77. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.6832
37. Jereczek-Fossa B.A., Alterio D., Jassem J. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treat Rev* 2004;30(4):369–84. DOI: 10.1016/j.ctrv.2003.12.003
38. Shafford E.A., Kingston J.E., Healy J.C. et al. Thyroid nodular disease after radiotherapy to the neck for childhood Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1999;80(5–6):808–14. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690425
39. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А., Тарадин Г.Г. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии. Определение, этиология, эпидемиология, патогенез и классификация (часть I). *Российский онкологический журнал* 2017;22(6):345–50. DOI: 10.18821/1028-9984-2017-22-6-345-350  
Vatutin N.T., Sklyannaya E.V., El-Khatib M.A., Taradin G.G. Cardiovascular complications of anticancer therapy: definition, etiology, epidemiology, pathogenesis, classification (part I). *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2017;22(6):345–50. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2017-22-6-345-350
40. Swerdlow A.J., Higgins C.D., Smith P. et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(3):206–14. DOI: 10.1093/jnci/djk029
41. Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Mone S.M. et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995;332(26):1738–43. DOI: 10.1056/NEJM199506293322602
42. Lipshultz S.E., Adams M.J., Colan S.D. et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128(17):1927–95. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182a88099
43. Van Nimwegen F.A., Schaapveld M., Janus C.P. et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015;175(6):1007–17. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.1180
44. Cepelova M., Kruseova J., Luks A. et al. Accelerated atherosclerosis, hyperlipoproteinemia and insulin resistance in long-term survivors of Hodgkin lymphoma during childhood and adolescence. *Neoplasma* 2019;66(6):978–87. DOI: 10.4149/neo\_2019\_190115N45
45. Van Leeuwen F.E., Ng A.K. Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):323–30. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.323

#### Вклад авторов

А.А. Косова, М.И. Савельева, Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова: формирование научной концепции работы, поиск и анализ данных литературы, написание и коррекция текста статьи, финальное одобрение статьи. Все авторы внесли одинаковый вклад в написание статьи.

#### Authors' contributions

А.А. Kosova, M.I. Savelyeva, Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova: formation of the scientific concept of the work, search and analysis of literature data, writing and correction of the article text, final approval of the article. All authors contributed equally to the writing of the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Косова / A.A. Kosova: <https://orcid.org/0009-0008-6300-8989>

М.И. Савельева / M.I. Savelyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 04.06.2025. Принята к публикации: 08.07.2025. Опубликована онлайн: 22.09.2025.

Article submitted: 04.06.2025. Accepted for publication: 08.07.2025. Published online: 22.09.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-80-88>

# Влияние химиотерапевтического лечения на гормональную функцию гипофиза у детей пубертатного возраста с лимфомой Ходжкина

Д.А. Джавадов<sup>1,2</sup>, Е.М. Франциян<sup>1</sup>, В.А. Бандовкина<sup>1</sup>, Ю.Ю. Козель<sup>1</sup>, В.В. Дмитриева<sup>1</sup>, О.В. Козюк<sup>1</sup>, С.Н. Димитриади<sup>1,2</sup>, Г.А. Мкртчян<sup>1</sup>, К.С. Асланян<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, пр-кт Нахичеванский, 29;

<sup>3</sup>ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 344015 Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, 14

**Контакты:** Даниил Арифович Джавадов [dda.onco@yandex.ru](mailto:dda.onco@yandex.ru)

**Введение.** Эндокринные нарушения у детей, перенесших онкологические заболевания, представляют собой значимые отдаленные последствия противоопухолевой терапии. Несмотря на актуальность проблемы, степень изученности влияния химиотерапии (ХТ) на гормональную функцию гипофиза у детей пубертатного возраста с лимфомой Ходжкина (ЛХ) остается недостаточной.

**Цель исследования** – изучить уровни гипофизарных гормонов (соматотропного (СТГ), тиреотропного (ТТГ), адренокортикотропного (АКТГ), лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, пролактина) в крови у детей пубертатного возраста с ЛХ до начала ХТ и после ее окончания.

**Материалы и методы.** В исследование были включены дети ( $n = 40$ ) пубертатного возраста (от 11 до 17 лет, медиана 13,65 года), обоих полов (20 (50 %) мальчиков и 20 (50 %) девочек) с ЛХ (основная группа). Контрольную группу составили условно здоровые дети ( $n = 40$ ) в возрасте от 11 до 17 лет (медиана 15,25 года) в равном половом соотношении. В образцах крови у детей основной группы до начала и после завершения курсов ХТ (до проведения лучевой терапии) с использованием стандартных наборов, применяемых в радиоиммунном и иммуноферментном анализе, определяли уровни гормонов гипофиза (СТГ, ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ, пролактин). В качестве нормы использовали средние уровни гормонов гипофиза, полученные из образцов крови условно здоровых детей ( $n = 40$ ) пубертатного возраста. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы *Statistica 10*.

**Результаты.** До лечения уровни ЛГ, ФСГ и соотношение ЛГ/ФСГ у девочек с ЛХ были выше нормы в 1,8; 1,4 и 1,3 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Значения СТГ и АКТГ находились ниже нормы в 1,6 и 3,1 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). После завершения курсов ХТ было зафиксировано снижение уровня ЛГ в 2,8 раза по сравнению с исходным и в 1,5 раза относительно нормы на фоне повышенного уровня ФСГ, который превышал норму в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ). Показатель соотношения ЛГ/ФСГ снизился в 2,6 раза относительно нормы и в 3,2 раза по сравнению с исходным значением. Концентрация пролактина после ХТ превышала норму в 1,7 раза и исходный уровень – в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). Уровень СТГ снизился в 7,8 раза по сравнению с нормой и был в 4,8 раза ниже исходного значения. В то же время уровень АКТГ увеличился в 6,7 раза по сравнению с исходным значением и в 2 раза превышал норму.

У мальчиков с ЛХ до лечения уровни ЛГ и соотношение ЛГ/ФСГ были ниже нормы в 1,5 и 1,4 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Концентрация пролактина была выше нормы в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ). Уровень СТГ был ниже нормы в 3,6 раза. После завершения курсов ХТ зафиксировано увеличение уровня ЛГ в 1,4 раза по сравнению с исходным уровнем, что соответствовало референсным значениям ( $p < 0,05$ ).

В зависимости от уровня ФСГ в крови пациентов разделили на 2 подгруппы: у 50 % детей показатель достигал нормы, тогда как у остальных наблюдалось резкое увеличение уровня ФСГ – в 10 раз выше нормы. Соотношение ЛГ/ФСГ у детей 1-й подгруппы оставалось в пределах нормы, а у детей 2-й подгруппы – ниже в 11 раз по сравнению с нормой и в 7,8 раза относительно исходного уровня. После лечения концентрация пролактина превышала нормальные значения в 3,6 раза и исходный уровень в 2 раза. Уровень СТГ увеличился в 3 раза по сравнению с исходным и достиг нормы. Концентрация АКТГ превышала норму и исходный уровень в 2 раза. Значение ТТГ снизилось по сравнению с нормой и исходным уровнем в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Развитие ЛХ у детей пубертатного возраста сопровождается угнетением работы одного из основных центральных регуляторных звеньев – аденогипофиза – и нарушением баланса синтеза его клетками тропных гормонов. Противоопухолевое лечение в большинстве случаев не оказывает нормализующего воздействия на уровень тропных гормонов, что может быть связано как с ответом основных регуляторных эндокринных осей, так и с наличием в крови тропных гормонов, синтезирующихся экстрагипофизарно.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, подростки, гормоны, гипофиз, соматотропин, тиреотропный гормон, лутенизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, пролактин

**Для цитирования:** Джавадов Д.А., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А. и др. Влияние химиотерапевтического лечения на гормональную функцию гипофиза у детей пубертатного возраста с лимфомой Ходжкина. *MD-Onco* 2025;5(3):80–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-80-88>

## The impact of chemotherapy on pituitary hormonal function in pubertal children with Hodgkin's lymphoma

D.A. Dzhavadov<sup>1, 2</sup>, E.M. Frantsiyants<sup>1</sup>, V.A. Bandovkina<sup>1</sup>, Yu.Yu. Kozel<sup>1</sup>, V.V. Dmitrieva<sup>1</sup>, O.V. Kozuk<sup>1</sup>, S.N. Dimitriadi<sup>1, 2</sup>, G.A. Mkrtchyan<sup>1</sup>, K.S. Aslanyan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14<sup>th</sup> Line St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

<sup>2</sup>Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevansky Ave., Rostov-on-Don 344022, Russia;

<sup>3</sup>Regional Children's Clinical Hospital; 14 339<sup>th</sup> Strelkovoy Divizii St., Rostov-on-Don 344015, Russia

**Contacts:** Daniil Arifovich Dzhavadov dda.onco@yandex.ru

**Background.** Endocrine disorders are a significant long-term complication in children who have undergone anti-cancer treatment. Despite the relevance of this issue, the effects of chemotherapy (CT) on pituitary hormonal function in pubertal children with Hodgkin's lymphoma (HL) remain poorly understood.

**Aim.** To evaluate the levels of pituitary hormones (somatotropic (growth) hormone (GH), thyroid-stimulating (TSH), adrenocorticotrophic (ACTH), luteinizing (LH), follicle-stimulating (FSH) hormones, prolactin) in pubertal children with HL before and after chemotherapy.

**Materials and methods.** The study included 40 pubertal children (11–17 years old, median 13.65 years) diagnosed with HL (20 (50 %) boys and 20 (50 %) girls) – main group. The control group comprised 40 conditionally healthy children of the same age range (median age 15.25 years) with equal gender distribution. Blood samples from the HL group were collected before chemotherapy and after its completion (prior to radiotherapy). Hormone levels (GH, TSH, ACTH, LH, FSH, prolactin) were measured using standard radioimmunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay kits. Reference values were based on hormone levels in the control group. Statistical analysis was performed using Statistica 10.

**Results.** In girls with HL, pre-treatment levels of LH, FSH, and the LH/FSH ratio were elevated by 1.8-, 1.4-, and 1.3-fold, respectively, compared to the norm ( $p < 0.05$ ). GH and ACTH levels were 1.6- and 3.1-fold below normal, respectively ( $p < 0.05$ ). After CT, LH levels decreased by 2.8-fold from baseline and by 1.5-fold relative to the norm, while FSH levels remained elevated at 1.6-fold above the norm ( $p < 0.05$ ). The LH/FSH ratio dropped by 2.6-fold relative to the norm and by 3.2-fold compared to baseline. Prolactin levels post-CT were 1.7-fold above the norm and 1.5-fold above baseline ( $p < 0.05$ ). GH levels were 7.8-fold lower than normal and 4.8-fold below baseline, whereas ACTH levels increased by 6.7-fold over baseline and were twice the normal level.

In boys with HL, pre-treatment LH levels and LH/FSH ratio were 1.5- and 1.4-fold below normal, respectively ( $p < 0.05$ ). Prolactin was 1.8-fold higher than normal ( $p < 0.05$ ), and GH was 3.6-fold below normal. After CT, LH increased by 1.4-fold compared to baseline, reaching reference values ( $p < 0.05$ ).

Based on FSH levels, patients were divided into two subgroups: in 50 %, FSH remained within the normal range, while in the other 50 %, it increased ten-fold. The LH/FSH ratio remained normal in the first subgroup but was 11-fold below normal and 7.8-fold below baseline in the second. Post-treatment prolactin levels were 3.6-fold above normal and twice the baseline level. GH increased threefold from baseline and normalized. ACTH exceeded both normal and baseline levels two-fold. TSH levels decreased by 1.8-fold compared to both the norm and baseline ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The development of HL in pubertal children is associated with suppression of adenohypophyseal function and an imbalance in the synthesis of tropic hormones. Antitumor therapy does not generally restore normal hormone levels, which may be due to dysregulation of the central endocrine axes or the presence of extrapituitary sources of hormone production.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma, adolescents, hormones, pituitary gland, growth hormone, thyroid-stimulating hormone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin

**For citation:** Dzhavadov D.A., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A. et al. The impact of chemotherapy on pituitary hormonal function in pubertal children with Hodgkin's lymphoma. *MD-Onco* 2025;5(3):80–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-80-88>

## Введение

Злокачественные лимфомы включают лимфому Ходжкина (ЛХ) и гетерогенную группу неходжкинских лимфом, занимают 3-е место в структуре онкологической заболеваемости пациентов детского возраста [1, 2]. Доля ЛХ среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей составляет ~6,5 % [3]. Распределение частоты встречаемости заболевания по возрасту имеет несколько пиков: в возрасте 4–6 и 12–14 лет у детей, в 15–29 лет, а затем – после 55 лет в общей популяции [4]. Согласно данным Национального института рака США (National Cancer Institute), в 2024 г. заболеваемость ЛХ среди подростков (от 15 до 19 лет) составила 31,2 случая на 1 млн населения, что в 3 раза выше, чем у детей раннего пубертатного возраста (от 10 до 14 лет), в 10 раз выше, чем у детей школьного возраста (от 5 до 9 лет), и в 30 раз выше, чем у детей дошкольного возраста (от 0 до 4 лет) [2].

Постановка диагноза ЛХ основывается на результатах морфоиммуногистохимического исследования и требует дифференциальной диагностики с гетерогенной группой крупноклеточных лимфом, а в ряде случаев – с гистиоцитарными опухолями [5, 6]. Распространенность опухолевого процесса оценивают по результатам позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией [7]. Именно подобный дифференцированный подход, учитывающий стадию ЛХ и факторы прогноза, позволяет достичь многолетней общей выживаемости у 97,7 % больных даже при распространенных стадиях заболевания. При рецидивах и рефрактерных формах ЛХ используют таргетные (анти-CD30) препараты в комбинации с химиотерапией (ХТ) 2-й линии и последующим проведением трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в результате чего общая выживаемость больных с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ достигает 83 % [8]. Следовательно, основной задачей современной терапии ЛХ является не только достижение высоких показателей выживаемости, но и снижение частоты побочных эффектов проводимого лечения, чего можно добиться при внедрении высокочувствительных методов оценки полноты ремиссии, позволяющих деэскалировать терапию, а также анализа генетически обусловленных предикторов токсичности, что успешно используется при лечении пациентов с острым лимфобластным лейкозом [9].

Согласно данным исследования выживаемости детей, проведенного в рамках проекта CCSS (Childhood Cancer Survivor Study), наиболее частыми отдаленными осложнениями у пациентов, перенесших ЛХ, были эндокринопатии, кардиопатии и вторичные ЗНО [10–12]. Эндокринные нарушения у детей, излеченных от онкологических заболеваний, представляют собой одно из частых и клинически значимых отдаленных последствий противоопухолевой терапии. По результатам крупного когортного исследования, проведенного W. Chemaitilly и соавт., распространенность эндокринных нарушений

среди лиц, перенесших онкологическое заболевание в детском возрасте, составляет около 50 %. Наиболее значимыми предикторами гормональных нарушений являются радиотерапия, ХТ с включением алкилирующих агентов и проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [13]. Первичный гипотиреоз является одним из наиболее распространенных гормональных нарушений у лиц, излеченных от онкологического заболевания в детском возрасте. В исследовании С.А. Sklar и соавт. было установлено, что его распространенность среди данной группы пациентов составляет 14,7 %. Данный патологический процесс ассоциируется с рядом факторов, включая женский пол, наличие в анамнезе радиотерапии, а также возраст старше 15 лет [14]. Результаты ряда исследований указывают на то, что дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы встречается у детей после ЗНО, и в большинстве случаев связана с облучением центральной нервной системы [15]. Частота дефицита соматотропного гормона (СТГ) у детей, перенесших онкологическое заболевание, составляет примерно 30–50 %, при этом риск возникновения связан с лучевой терапией на гипоталамо-гипофизарную область. Клинические проявления включают задержку развития, снижение минеральной плотности костей и нарушение метаболизма [16]. Вторичная надпочечниковая недостаточность, возникающая вследствие гипофизарных нарушений, представляет собой серьезное и потенциально жизнеугрожающее состояние [17]. У пациентов, получавших краинальное облучение, особенно затрагивающее гипоталамо-гипофизарную область, риск ее развития значительно повышается [18]. А. Lewis и соавт. подчеркивают, что вторичная надпочечниковая недостаточность может длительно оставаться нераспознанной из-за неспецифических симптомов, и рекомендуют регулярный мониторинг уровня кортизола, гормонов гипофиза и проведение стимуляционных тестов, особенно у пациентов, в лечении которых применялось краинальное облучение [19]. Анализ литературы показывает, что ЗНО могут оказывать системное влияние на эндокринную функцию гипоталамо-гипофизарной системы. Так, при меланоме концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) в крови была снижена в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой [20], а при аденокарциноме поджелудочной железы наблюдалось повышение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) в 2,5 раза, а кортизола – в 2 раза [21]. У женщин с различными вариантами рака молочной железы уровень пролактина также варьировал: при луминальном А подтипе превышал норму в 1,5 раза, при луминальном В – в 2,3 раза, тогда как при трижды негативном подтипе был снижен в 2,1 раза [22].

У взрослых пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой до начала ХТ по схеме R-CHOP отмечалось повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ): у женщин репродуктивного возраста – в 1,3 и 2,9 раза соответственно, а у мужчин уровень ЛГ

повышался в 2,1 раза. При этом уровни АКТГ и ТТГ оставались в пределах нормы. После лечения у мужчин сохранялось повышение уровня ЛГ в 1,9 раза по сравнению с нормой [23]. У пациентов с острым миелоидным лейкозом выявляли повышение уровня ФСГ в 1,5 раза, тогда как при остром лимфобластном лейкозе он был снижен в 2,2 раза по сравнению с нормой [24].

Уровни гормонов щитовидной железы у 284 детей с впервые диагностированными ЗНО (лейкозы, лимфомы, саркомы, опухоли головного мозга) в течение первых 3 мес лечения оставались стабильными: уровень ТТГ был в пределах нормы как до, так и после начала терапии [25]. При исследовании уровней гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у подростков с ЛХ показатели тиреотропных гормонов до лечения не отличались от показателей контрольной группы детей обоих полов, однако после лечения у мальчиков развивался вторичный гипотиреоз [26]. Проспективное исследование, в котором были проанализированы данные мальчиков с ЛХ, получавших лечение по протоколу EuroNet-PHL-C2 (OEPA, COPDAC-28 или DECOPDAC-21), показало, что во время ХТ наблюдалось транзиторное повышение уровня ФСГ и снижение уровня ингибина В. У большинства пациентов к 2-летнему периоду наблюдения гормональные показатели нормализовались, что указывает на обратимый характер нарушений гипофизарно-гонадной системы [27].

Большинство существующих исследований сосредоточены на отдельных формах эндокринной патологии, преимущественно гипотиреозе и дефиците гормона роста. ХТ, особенно с включением алкилирующих агентов и высоких доз глюкокортикоидов (ГКС), может оказывать токсическое воздействие на гипоталамо-гипофизарную систему и приводить к нарушению секреции тропных гормонов. Известно, что алкилирующие агенты (циклофосфамид, ломустин, прокарбазин) могут нарушать гипофизарную регуляцию за счет повреждения гонад, что проявляется изменением уровней ФСГ и ЛГ. Также длительное применение ГКС способно подавлять гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, вызывая дефицит АКТГ и надпочечниковую недостаточность, сохраняющуюся даже после отмены терапии [28]. Соматотропная система считается одной из наиболее уязвимых к повреждающему действию противоопухолевого лечения. По данным C.S. Link-Rachner и соавт., дефицит СТГ выявляют примерно у 30 % взрослых и более чем у 50 % детей, перенесших краинальное облучение. Однако даже при отсутствии лучевой терапии, в том числе на фоне ХТ, могут развиваться нарушения секреции СТГ, особенно при применении высоких доз ГКС и алкилирующих агентов [29].

Несмотря на высокую распространенность дефицита СТГ у пациентов после противоопухолевой терапии, вопрос о целесообразности и безопасности его заместительного назначения остается предметом активной дискуссии. У детей и подростков дефицит СТГ может приводить

к выраженной задержке роста, снижению минеральной плотности костей, нарушению строения тела и ухудшению качества жизни. Однако исследования *in vitro* и на животных моделях указывают на возможную стимуляцию роста опухолевых клеток под действием СТГ и инсулиноподобного фактора роста 1, особенно при наличии экспрессии рецепторов к последнему [30]. Согласно консенсусу Европейского общества эндокринологов (European Society of Endocrinology) и Общества по исследованиям гормона роста (Growth Hormone Research Society) 2022 г., нет доказательств прямой связи между заместительной терапией СТГ и повышением риска рецидива, при условии, что лечение назначается после стойкой ремиссии [31].

Таким образом, изучение функционального состояния гипофиза у детей с ЛХ на разных этапах терапии и после ее завершения важно для своевременной диагностики и коррекции эндокринных нарушений. Это способствует предотвращению долгосрочных осложнений и поддержанию нормального развития организма.

**Цель исследования** – изучить уровни гипофизарных гормонов (СТГ, ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ, пролактина) в крови детей пубертатного возраста с ЛХ до начала системной ХТ и после ее окончания.

## Материалы и методы

В исследование были включены дети ( $n = 40$ ) пубертатного возраста (от 11 до 17 лет, медиана 13,65 года), обоих полов (20 (50 %) мальчиков и 20 (50 %) девочек) с морфоиммуногистохимически подтвержденным диагнозом классической ЛХ II, III и IV стадий, получавшие системную ХТ в отделении детской онкологии № 1 НМИЦ онкологии и отделении детской онкологии и гематологии с химиотерапией Областной детской клинической больницы (Ростов-на-Дону) в период с 2023 по 2025 г. (основная группа). Среднее время от момента появления первых жалоб до постановки диагноза составляло 33 дня. Распределение вариантов ЛХ согласно 5-му изданию классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2022 г.) было следующим: нодулярный склероз – 55 % ( $n = 22$ ), смешанно-клеточный вариант – 20 % ( $n = 8$ ), лимфоидное преобладание – 12,5 % ( $n = 5$ ), лимфоидное истощение – 12,5 % ( $n = 5$ ). В-симптомы имели место в 65 % случаев ( $n = 26$ ), отсутствовали – в 35 % случаев ( $n = 14$ ). По группам риска пациентов распределили следующим образом: терапевтическая группа 2 ( $n = 12$ ), терапевтическая группа 3 ( $n = 28$ ). Терапия проводилась в соответствии со стандартами европейской рабочей группы EuroNet PHL по лечению педиатрической ЛХ и включала 2 индукционных цикла ОЕРА (винクリстин, этопозид, преднизолон, доксорубицин), за которыми следовали оценка раннего ответа (early response assessment) и проведение 4 курсов COPDAC (циклофосфамид, винクリстин, дакарбазин, преднизолон).

В контрольную группу были включены условно здоровые дети ( $n = 40$ ) в возрасте от 11 до 17 лет (медиана

15,25 года) в равном половом соотношении. Родителями или законными представителями было подписано информированное согласие на участие детей в исследовании.

В образцах крови у детей основной группы до начала и после завершения курсов ХТ (до проведения лучевой терапии) с использованием стандартных наборов, применяемых в радиоиммунном и иммуноферментном анализе, определяли уровни гормонов гипофиза (СТГ, ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ, пролактин). В качестве нормы использовали средние уровни гормонов гипофиза, полученные из образцов крови условно здоровых детей ( $n = 40$ ) пубертатного возраста.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 10. Полученные данные подвергали анализу на соответствие нормальному закону распределения с применением критерия Ша-

пиро-Уилка. Сравнение количественных данных в группах осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента и Манна-Уитни. Данные таблиц представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – стандартная ошибка среднего. За уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

## Результаты

У девочек с ЛХ до лечения уровень ЛГ был повышен в 1,8 раза ( $p = 0,0128$ ), ФСГ – в 1,4 раза ( $p = 0,0350$ ), соотношение ЛГ/ФСГ было выше в 1,3 раза ( $p = 0,0351$ ) по сравнению с нормальными значениями. Содержание СТГ и АКТГ в крови было ниже нормы в 1,6 и 3,1 раза ( $p = 0,0241$  и  $p = 0,0002$ ) соответственно. Концентрации ТТГ и пролактина не отличались от показателей здоровых детей ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

**Таблица 1.** Уровни гипофизарных гормонов в крови у детей с лимфомой Ходжкина до и после лечения в сравнении с показателями условно здоровых детей (норма),  $M \pm m$

**Table 1.** Levels of pituitary hormones in the blood of children with Hodgkin's lymphoma before and after treatment in comparison with the indicators of conditionally healthy children (norm),  $M \pm m$

Показатель Indicator	Девочки Girls				Мальчики Boys			
	Норма (n = 20) Norm (n = 20)	ЛХ (n = 20) HL (n = 20)		Норма (n = 20) Norm (n = 20)	ЛХ (n = 20) HL (n = 20)			
		До лечения Before treatment	После лечения After treatment		До лечения Before treatment	После лечения After treatment		
ЛГ, мЕД/мл LH, mIU/mL	4,3 ± 0,56	7,8 ± 1,1 $p_1 = 0,0128$	2,8 ± 0,38 $p_1 = 0,0467$ $p_2 = 0,0008$	3,2 ± 0,31	2,2 ± 0,19 $p_1 = 0,0130$	3,1 ± 0,38 $p_2 = 0,0464$		
ФСГ, мЕД/мл FSH, mIU/mL	3,2 ± 0,43	4,5 ± 0,54 $p_1 = 0,0350$	5,3 ± 0,71 $p_1 = 0,0261$	3,7 ± 0,32	3,5 ± 0,36	50 %*: 3,4 ± 0,61 50 %*: 35,6 ± 4,8 $p_{1,2} = 0,0000$		
ЛГ/ФСГ LH/FSH ratio	1,34 ± 0,15	1,73 ± 0,2 $p_1 = 0,0351$	0,52 ± 0,07 $p_1 = 0,0252$ $p_2 = 0,0240$	0,86 ± 0,09	0,63 ± 0,05 $p_1 = 0,0004$	50 %*: 0,91 ± 0,08 $p_2 = 0,0004$ 50 %*: 0,08 ± 0,007 $p_{1,2} = 0,0000$		
Пролактин, мкг/л Prolactin, µg/L	12,1 ± 1,5	14,0 ± 1,6	20,8 ± 2,6 $p_1 = 0,0166$ $p_2 = 0,0447$	8,2 ± 0,83	15,0 ± 1,9 $p_1 = 0,0041$	29,8 ± 2,9 $p_1 = 0,0000$ $p_2 = 0,0004$		
СТГ, нг/мл GH, ng/mL	2,1 ± 0,25	1,3 ± 0,19 $p_1 = 0,0241$	0,27 ± 0,04 $p_1 = 0,0000$ $p_2 = 0,0001$	1,0 ± 0,1	0,28 ± 0,03 $p_1 = 0,0000$	0,83 ± 0,1 $p_2 = 0,0000$		
АКТГ, нг/мл ACTH, ng/mL	15,1 ± 1,8	4,8 ± 0,7 $p_1 = 0,0002$	32,3 ± 3,9 $p_1 = 0,0017$ $p_2 = 0,0000$	15,8 ± 1,6	14,9 ± 1,8	29,9 ± 3,1 $p_1 = 0,0007$ $p_2 = 0,0005$		
ТТГ, мкМЕ/мл TSH, µIU/mL	1,51 ± 0,12	1,7 ± 0,14	1,4 ± 0,11	1,95 ± 0,14	1,97 ± 0,15	1,10 ± 0,1 $p_{1,2} = 0,0000$		

\*Подгруппы пациентов в зависимости от показателей ФСГ (см. текст).

$p_1$  – статистически значимые различия по сравнению с нормой;  $p_2$  – статистически значимые различия по сравнению с показателями до лечения.

**Примечание.** ЛХ – лимфома Ходжкина; ЛГ – лутеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; СТГ – соматотропный гормон; АКТГ – адренокортикотропный гормон; ТТГ – тиреотропный гормон.

\*Patient subgroups based on FSH levels (see text).

$p_1$  – the differences are statistically significant compared to the control;  $p_2$  – the differences are statistically significant compared to pre-treatment value.

**Note.** HL – Hodgkin's lymphoma; LH – luteinizing hormone; FSH – follicle-stimulating hormone; GH – growth (somatotropic) hormone; ACTH – adrenocorticotrophic hormone; TSH – thyroid-stimulating hormone.

У девочек с ЛХ после завершения курсов ХТ уровень ЛГ снизился в 2,8 раза ( $p = 0,0008$ ) по сравнению с исходным значением и был ниже нормы в 1,5 раза ( $p = 0,0467$ ), а уровень ФСГ оставался повышенным в 1,6 раза ( $p = 0,0261$ ). Соотношение ЛГ/ФСГ снизилось в 3,3 раза ( $p = 0,0240$ ) по сравнению с исходным уровнем и было ниже нормы в 2,6 раза ( $p = 0,0252$ ). Уровень пролактина повысился в 1,5 раза ( $p = 0,0447$ ) по сравнению с исходными показателями и превысил норму в 1,7 раза ( $p = 0,0166$ ). Концентрация СТГ снизилась в 4,8 раза ( $p = 0,0001$ ) по сравнению с исходным уровнем и была ниже нормы в 7,8 раза ( $p = 0,0000$ ). Уровень АКТГ увеличился в 6,7 раза ( $p = 0,0000$ ) по сравнению с исходным и превысил норму в 2 раза ( $p = 0,0017$ ). Только концентрация ТТГ в крови не изменилась и не отличалась от показателей здоровых детей ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 1).

У мальчиков с ЛХ до лечения уровень ЛГ был снижен в 1,5 раза ( $p = 0,0130$ ) по сравнению с нормой, при нормальном содержании в крови ФСГ ( $p > 0,05$ ). Соотношение ЛГ/ФСГ было снижено в 1,4 раза ( $p = 0,0004$ ). Уровень СТГ был ниже нормы в 3,6 раза ( $p = 0,0000$ ), а пролактина – выше в 1,8 раза ( $p = 0,0041$ ). Концентрации АКТГ и ТТГ не отличались от нормы ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 1).

После завершения курсов ХТ у мальчиков с ЛХ уровень ЛГ увеличился в 1,4 раза ( $p = 0,0464$ ) по сравнению с исходными показателями и нормализовался. Концентрация в крови ФСГ у 50 % пациентов оставалась в норме, а у остальных повысилась в 10 раз ( $p = 0,0000$ ) по сравнению с исходным уровнем и в 9,6 раза ( $p = 0,0000$ ) – по сравнению с нормальными значениями. В результате соотношение ЛГ/ФСГ у 50 % мальчиков снизилось в 11 раз ( $p = 0,0000$ ) по сравнению с нормой и в 7,8 раза ( $p = 0,0000$ ) – относительно исходного уровня, тогда как у остальных увеличилось в 1,4 раза ( $p = 0,0004$ ) по сравнению с показателем до лечения и достигло нормы. Уровень пролактина повысился в 2 раза ( $p = 0,0004$ ) по сравнению с исходным уровнем и превысил норму в 3,6 раза ( $p = 0,0000$ ). Концентрация СТГ нормализовалась, увеличившись в 3 раза ( $p = 0,0000$ ) по сравнению с исходным уровнем. Уровень АКТГ увеличился в 2 раза ( $p = 0,0005$ ) по сравнению с исходным уровнем и превысил норму в 1,9 раза ( $p = 0,0007$ ), тогда как концентрация ТТГ снизилась в 1,8 раза ( $p = 0,0000$ ) по сравнению с показателем до лечения и нормой ( $p = 0,0000$ ) (см. табл. 1).

## Обсуждение

Исследование показало, что содержание тропных гормонов гипофиза у детей с ЛХ зависит от пола и этапа лечения. Так, до лечения у мальчиков был зафиксирован изолированно сниженный уровень ЛГ на фоне сниженного соотношения ЛГ/ФСГ. У девочек было отмечено повышение уровней ЛГ, ФСГ и соотношения ЛГ/ФСГ. Проведенное лечение ЛХ привело к норма-

лизации уровня ЛГ у мальчиков, однако у девочек изменения имели разнонаправленный характер. Дефицит только ЛГ встречается крайне редко из-за общего происхождения гонадотропов в гипофизе; в основном это связано с реакцией нейрорегуляторной системы на экзогенный тестостерон [32]. До лечения уровень ФСГ у мальчиков не имел значительных различий, после лечения у 50 % мальчиков и 100 % девочек уровень ФСГ стал выше нормы. Данное отклонение может приводить к различным половым нарушениям, например у девочек это провоцирует развитие атрезии фолликулярных клеток [33, 34]. Помимо участия в развитии половой системы, имеются данные о роли ФСГ в ангиогенезе, пролиферации и метастазировании опухоли [35]. В некоторых исследованиях было показано, что ФСГ стимулирует протеинкиназы, включая протеинкиназу B (РКВ/Akt), митогенактивируемую протеинкиназу p38 (p38MAPK) и сывороточную глюкокортикоид-индуцированную киназу (SGK) [36]. В то же время повышение экспрессии VEGF/VEGFR-2 активирует передачу сигналов Р13К/AKT и способствует повышению уровня антиапоптотического белка BCL2, тем самым ингибируя апоптоз [37].

В нашем исследовании был выявлен исходно высокий уровень пролактина только у мальчиков пубертатного возраста, однако после проведенного лечения уровень пролактина был повышен у детей обоих полов. Функция пролактина не ограничивается регуляцией лактации у млекопитающих. Благодаря многочисленным исследованиям известно его влияние на рост и развитие организма, метаболизм, транспорт электролитов, формирование кожного покрова, иммунную систему и канцерогенез [38–40].

Уровень СТГ у девочек пубертатного возраста с ЛХ не нормализуется даже после лечения, однако у мальчиков, у которых изначально был низкий уровень СТГ, после лечения он достигает нормальных значений. Вероятно, это связано с половыми различиями, так как предполагается, что СТГ играет важную роль в развитии репродуктивной системы у женщин, например участвует в овуляции и сохранении fertильности [41]. Также известно, что секреция СТГ может варьировать в зависимости от возраста, пола и нутритивного статуса, достигая пика в период полового созревания из-за повышенных концентраций эстрогена или тестостерона в крови [42–44].

В нашем исследовании было выявлено снижение уровня АКТГ в крови до лечения только у девочек. После лечения ЛХ у пациентов обоих полов уровень АКТГ был выше нормы. Известно, что применение ГКС подавляет функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. После отмены ГКС в процессе восстановления ее работы наблюдается временное повышение уровня АКТГ [45].

Отсутствие существенных изменений показателей ТТГ у детей пубертатного возраста с ЛХ до лечения и снижение его уровня после терапии только у мальчиков мы

связываем с развитием синдрома эутиреоидного расстройства, который регистрируется как у пациентов в критических состояниях при различных соматических заболеваниях, так и у онкологических больных [26].

## Заключение

Развитие ЛХ у детей пубертатного возраста сопровождается угнетением работы одного из основных цен-

тральных регуляторных звеньев – аденогипофиза – и нарушением баланса синтеза его клетками различных тропных гормонов. Противоопухолевое лечение в большинстве случаев не оказывает нормализующего воздействия на уровень тропных гормонов, что может быть связано как с ответом основных регуляторных осей, так и с наличием в крови тропных гормонов, синтезирующихся экстрагипофизарно.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arega G., Adam H., Girma A. et al. Pediatric T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma (THRLBC) in an 8-year-old male child: a case report. *Case Rep Oncol Med* 2025;2025:8869045. DOI: 10.1155/crom/8869045
2. National Cancer Institute: NCCR. An interactive website for NCCR cancer statistics. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available at: <https://nccrexplorer.ccdi.cancer.gov> (Date of access: 05.01.2025).
3. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 38 с.  
Malignant neoplasms in Russia in 2016 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova, Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 38 p. (In Russ.).
4. Che Y., Ding X., Xu L. et al. Advances in the treatment of Hodgkin’s lymphoma (Review). *Int J Oncol* 2023;62(5):61. DOI: 10.3892/ijo.2023.5509
5. Валиев Т.Т., Морозова О.В., Ковригина А.М. и др. Диагностика и лечение атипических крупноклеточных лимфом у детей. *Гематология и трансфузиология* 2012;57(1):3–9.  
Valiev T.T., Morozova O.V., Kovrigina A.M. et al. Diagnosis and treatment of anaplastic large-cell lymphomas in children. *Gematologiya i transfuziologiya* = Russian Journal of Hematology and Transfusionology 2012;57(1):3–9. (In Russ.).
6. Гурьева О.Д., Валиев Т.Т., Павловская А.И. Гистиоцитарные опухоли: современные аспекты патогенеза, классификации, диагностики и лечения. *Онкогематология* 2022;17(1):10–25. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-10-25  
Gurieva O.D., Valiev T.T., Pavlovskaya A.I. Histiocytic neoplasms: modern aspects of pathogenesis, classification, diagnosis and treatment. *Onkogematologiya* = Oncohematology 2022;17(1):10–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-10-25
7. Куличкина Н.С., Беляева Е.С., Попа А.В. и др. Роль промежуточной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в тактике лечения лимфомы Ходжкина у детей. *Современная онкология* 2017;19(3):52–6.  
Kulichkina N.S., Belyaeva E.S., Popa A.V. et al. The predictive role of interim pet-ct in the treatment of Hodgkin’s lymphoma in children. *Sovremennaya onkologiya* = Journal of Modern Oncology 2017;19(3):52–6. (In Russ.).
8. Цаплина Н.С., Козлов А.В., Валиев Т.Т. и др. Лечение детей с рецидивами и рефрактерными формами классической лимфомы Ходжкина: опыт двух центров. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2024;11(3):22–9.  
DOI: 10.21682/2311-1267-2024-11-3-22-29  
Tsaplina N.S., Kozlov A.V., Valiev T.T. et al. Treatment of children with relapsed and refractory classical Hodgkin’s lymphoma: the experience of two centers. *Rossiyskiy zhurnal detskoj hematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2024;11(3):22–9. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2024-11-3-22-29
9. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021;8(4):60–70. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70  
Gurieva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). *Rossiyskiy zhurnal detskoj hematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(4):60–70. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70
10. Casano-Sancho P., Izurieta-Pacheco A.C. Endocrine late effects in childhood cancer survivors. *Cancers (Basel)* 2022;14(11):2630. DOI: 10.3390/cancers14112630
11. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф. и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Современная онкология* 2016;18(1):55–60.  
Zaeva G.E., Valiev T.T., Gavrilenko T.F. et al. Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35-year clinical experience. *Sovremennaya onkologiya* = Journal of Modern Oncology 2015;18(1):55–60. (In Russ.).
12. Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т. Вторые злокачественные опухоли у лиц, перенесших онкологическое заболевание в детстве. *Педиатрия. Consilium Medicum* 2020;2:12–6.  
DOI: 10.26442/26586630.2020.2.200234  
Pavlova T.Yu., Valiev T.T. Second malignant tumors in pediatric cancer survivors. *Pediatriya. Consilium Medicum* = Pediatrics. *Consilium Medicum* 2020;2:12–6. (In Russ.). DOI: 10.26442/26586630.2020.2.200234
13. Chemaitilly W., Li Z., Brinkman T.M. et al. Primary hypothyroidism in childhood cancer survivors: prevalence, risk factors, and long-term consequences. *Cancer* 2022;128(3):606–14. DOI: 10.1002/cncr.33969
14. Sklar C.A., Antal Z., Chemaitilly W. et al. Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(8):2761–84. DOI: 10.1210/jc.2018-01175
15. Friedman D.N., Tonorezos E.S., Cohen P. Diabetes and metabolic syndrome in survivors of childhood cancer. *Horm Res Paediatr* 2019;91(2):118–27. DOI: 10.1159/000495698
16. Pollock N.I., Cohen L.E. Growth hormone deficiency and treatment in childhood cancer survivors. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:745932. DOI: 10.3389/fendo.2021.745932
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Clinical Guidelines, No. 243. Adrenal insufficiency: identification and management. 2024.
18. Wei C., Crowne E.C. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in childhood cancer survivors. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(10):R479–R96. DOI: 10.1530/ERC-18-0217
19. Lewis A., Thant A.A., Aslam A. et al. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Clin Med (Lond)* 2024;23(2):115–8. DOI: 10.7861/clinmed.2023-0067
20. Бандовкина В.А., Францияц Е.М., Салатова А.М. и др. Тиреоидный статус у пациентов на ранних стадиях рака раз-

- личной локализации. *Research'n Practical Medicine Journal* (Исследования и практика в медицине) 2024;11(2):46–56. DOI: 10.17709/2410-1893-2024-11-2-4
- Bandovkina V.A., Frantsiyants E.M., Salatova A.M. et al. Thyroid status in patients with early stages of cancer of various localization. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research'n Practical Medicine Journal* 2024;11(2):46–56. (In Russ.). DOI: 10.17709/2410-1893-2024-11-2-4
21. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А. и др. Содержание стероидных гормонов, их предшественников и АКТГ в крови больных с патологией поджелудочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2020;9(3):29–33. DOI: 10.17116/onkolog2020903129
- Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A. et al. The content of steroid hormones, their precursors and ACTH in the blood of patients with pathology of pancreas. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Hertzena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2020;9(3):29–33. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2020903129
22. Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Черярина Н.Д. и др. Ответ на химиотерапию у больных раком молочной железы может зависеть не только от биологического подтипа опухоли, но и от гормонального статуса пациентки. Современные проблемы науки и образования 2020;5. DOI: 10.17513/sprno.30177
- Bandovkina V.A., Frantsiyants E.M., Cheryarina N.D. et al. The response to chemotherapy in patients with breast cancer may depend not only on the biological subtype of the tumor, but also on the hormonal status of the patient. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education* 2020;5. (In Russ.). DOI: 10.17513/sprno.30177
23. Manosroi W., Chirayucharoensak J., Chai-Adisaksopha C., Phinyo P. Hormonal changes after R-CHOP chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a prospective study. *Medicina (Kaunas)* 2022;58(6):710. DOI: 10.3390/medicina58060710
24. Lebbink C.A., van den Bos C., Dierselhuis M.P. et al. Thyroid Profile in the First Three Months after Starting Treatment in Children with Newly Diagnosed Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 27;15(5):1500. DOI: 10.3390/cancers15051500.
25. Thabit J.A., Almzaiel A.J., Kadhim M.I., Alrufaie M.A. The impact of reproductive hormone changes on the immune response of patients with leukemia. *Anaesth Pain Intensive Care* 2023;27(5):585–91. DOI: 10.35975/apic.v27i5.2317
26. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Джавадов Д.А. и др. Тиреоидный статус у подростков, больных лимфомой Ходжкина, до и после противоопухолевого лечения. Современные проблемы науки и образования. 2024;5. DOI: 10.17513/sprno.33598
- Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Dzhavadov D. A. et al. Thyroid status in adolescent patients with Hodgkin's lymphoma before and after antitumor treatment. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2024;5. (In Russ.). DOI: 10.17513/sprno.33598
27. Drechsel K.C.E., Broer S.L., van Breda H.M.K. et al. Semen analysis and reproductive hormones in boys with classical Hodgkin lymphoma treated according to the EuroNet-PHL-C2 protocol. *Hum Reprod* 2024;39(11):2411–22. DOI: 10.1093/humrep/deae204
28. Crowne E., Gleeson H., Bengtsson H. et al. Effect of cancer treatment on hypothalamic-pituitary function. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(7):568–76. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00008-X
29. Link-Rachner C.S., Gobel A., Jaschke N.P., Rachner T.D. Endocrine health in survivors of adult-onset cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12(5):350–64. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00088-3
30. Werner H., Laron Z. Role of the GH-IGF1 system in progression of cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2020;518:111003. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111003
31. Boguszewski M.C.S., Boguszewski C.L., Chemaitilly W. et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement. *Eur J Endocrinol* 2022;186(6):P35–P52. DOI: 10.1530/EJE-21-1186
32. Kazmi S.R.H., Can A.S. Luteinizing hormone deficiency. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2024.
33. Hsueh A.J., He J. Gonadotropins and their receptors: coevolution, genetic variants, receptor imaging, and functional antagonists. *Biol Reprod* 2018;99(1):3–12. DOI: 10.1093/biolre/foy012
34. Chu Y.L., Xu Y.R., Yang W.X., Sun Y. The role of FSH and TGF- $\beta$  superfamily in follicle atresia. *Aging (Albany NY)* 2018;10(3):305–21. DOI: 10.18632/aging.101391
35. Haldar S., Agrawal H., Saha S. et al. Overview of follicle stimulating hormone and its receptors in reproduction and in stem cells and cancer stem cells. *Int J Biol Sci* 2022;18(2):675–92. DOI: 10.7150/ijbs.63721
36. Sun Y., Qiu F., Hu C. et al. Hemangioma endothelial cells and hemangioma stem cells in infantile hemangioma. *Ann Plast Surg* 2022;88(2):244–9. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002835
37. Hong Z., Kuang J., Guo Y. et al. Effects of follicle-stimulating hormone on the proliferation and apoptosis of infantile hemangioma stem cells. *Biochem Biophys Rep* 2023;35:101551. DOI: 10.1016/j.bbrep.2023.101551
38. Ben-Jonathan N., Hugo E. Prolactin (PRL) in adipose tissue: regulation and functions. *Adv Exp Med Biol* 2015;846:1–35. DOI: 10.1007/978-3-319-12114-7\_1
39. Borba V.V., Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity. *Front Immunol* 2018;9:73. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00073
40. Makotela Y., Triebel J., Clapp K. Time for a new look at the role of prolactin in metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2020;31(4):276–86. DOI: 10.1016/j.tem.2020.01.004
41. Devesa J., Caicedo D. The role of growth hormone on ovarian functioning and ovarian angiogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:450. DOI: 10.3389/fendo.2019.00450
42. Huang Z., Huang L., Waters M.J., Chen C. Insulin and growth hormone balance: Implications for obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2020;31(9):642–54. DOI: 10.1016/j.tem.2020.04.005
43. Roelfsema F., Yang R.J., Bowers C.Y., Veldhuis J.D. Modulating effects of progesterone on spontaneous nocturnal and ghrelin-induced GH secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(6):2385–94. DOI: 10.1210/jc.2018-02639
44. Cuny T., Graillon T., Defilles C. et al. Characterization of the ability of a second-generation SST-DA chimeric molecule, TBR-065, to suppress GH secretion from human GH-secreting adenoma cells. *Pituitary* 2021;24(3):351–8. DOI: 10.1007/s11102-020-01113-4
45. Bando H., Yamamoto M., Urai S. et al. Fluctuations in plasma adrenocorticotropic hormone concentration may predict the onset of immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis. *J Immunother Cancer* 2024;12(2):e008634. DOI: 10.1136/jitc-2023-00863

**Вклад авторов**

Д.А. Джавадов: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание и оформление статьи;  
Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;  
Ю.Ю. Козель, О.В. Козюк, С.Н. Димитриади, Г.А. Мкртчян, К.С. Асланян: разработка концепции и дизайна исследования, научное ре-  
дактирование;

В.В. Дмитриева: научное редактирование, оформление списка источников.

**Authors' contributions**

D.A. Dzhavadov: development of the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, writing and formatting of the article;

E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;

Yu.Yu. Kozel, O.V. Kozyuk, S.N. Dimitriadi, G.A. Mkrtyan, K.S. Aslanyan: development of the concept and design of the study, scientific editing;  
V.V. Dmitrievav: scientific editing, making a list of literature sources.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Д.А. Джавадов / D.A. Dzhavadov: <https://orcid.org/0000-0002-7334-3034>

Е.М. Франциянц / E.M. Frantsiyants: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

В.А. Бандовкина / V.A. Bandovkina: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

Ю.Ю. Козель / Yu.Y. Kozel: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>

В.В. Дмитриева / V.V. Dmitrievav: <https://orcid.org/0000-0002-2124-3218>

О.В. Козюк / O.V. Kozyuk: <https://orcid.org/0000-0002-0676-7398>

С.Н. Димитриади / S.N. Dimitriadi: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>

Г.А. Мкртчян / G.A. Mkrtyan: <https://orcid.org/0000-0002-5202-7681>

К.С. Асланян / K.S. Aslanyan: <https://orcid.org/0000-0002-3635-8579>

**Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.**

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом на базе ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола № 6 от 20.09.2023). Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study was approved by the local independent ethics committee based on the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russian (extract from Protocol No. 6 dated 20.09.2023). The patients' parents signed informed consent for their children to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-89-93>

# Торакоскопическая лобэктомия у пациента с внутрилобарной легочной секвестрацией

А.К. Аллахвердиев<sup>1-3</sup>, П.И. Ахмедов<sup>1, 2</sup>, Д.М. Климкова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4;

<sup>3</sup>кафедра онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Парвин Илгарович Ахмедов [akhmedovparvin@gmail.com](mailto:akhmedovparvin@gmail.com)

Секвестрация легкого представляет собой редкую врожденную аномалию, характеризующуюся наличием диспластической ткани легкого и аномального кровоснабжения. Несмотря на то что клинически секвестрация может никак не проявляться, большинство пациентов могут страдать от частых затяжных пневмоний, жаловаться на кашель с мокротой и реже – на кровохарканье. Компьютерная томография с внутривенным контрастированием помогает установить диагноз. Методом выбора лечения таких пациентов для достижения лучших результатов и снижения риска рецидива заболевания является хирургическая резекция.

В статье описан клинический случай 32-летней женщины с секвестрацией легкого, которой было выполнено видеоассистированное хирургическое вмешательство.

**Ключевые слова:** секвестрация легкого, торакоскопическая лобэктомия, персистирующая пневмония, редкая врожденная аномалия, видеоассистированное хирургическое вмешательство

**Для цитирования:** Аллахвердиев А.К., Ахмедов П.И., Климкова Д.М. Торакоскопическая лобэктомия у пациента с внутрилобарной легочной секвестрацией. MD-Onco 2025;5(3):89–93.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-89-93>

## Thoracoscopic lobectomy in a patient with intralobar pulmonary sequestration

A.K. Allakhverdiev<sup>1-3</sup>, P.I. Akhmedov<sup>1, 2</sup>, D.M. Klimkova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow Healthcare Department; Bld. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia;

<sup>3</sup>Academician A.I. Savitsky Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Parvin Ilgarovich Akhmedov [akhmedovparvin@gmail.com](mailto:akhmedovparvin@gmail.com)

Pulmonary sequestration is a rare congenital anomaly characterized by the presence of dysplastic lung tissue and an abnormal systemic blood supply. Although pulmonary sequestration may be asymptomatic, many patients suffer from frequent lung infections, cough with sputum and less often hemoptysis. Computed tomography with intravenous contrast should be recommended to patients with this condition for better diagnosis. Surgical resection is a method of choice to achieve better results and reduce the recurrence rate.

We report a case of 32-year-old female with pulmonary sequestration, which was surgically removed by video-assisted thoracic surgery.

**Keywords:** pulmonary sequestration, thoracoscopic lobectomy, persistent pneumonia, rare congenital anomaly, video-assisted surgery

**For citation:** Allakhverdiev A.K., Akhmedov P.I., Klimkova D.M. Thoracoscopic lobectomy in a patient with intralobar pulmonary sequestration. MD-Onco 2025;5(3):89–93. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-89-93>

## Введение

Секвестрация легкого является редкой врожденной аномалией, при которой часть дисплазированной легочной ткани не связана с остальной частью трахеобронхиального дерева и имеет аномальное кровоснабжение – отдельно от остальной части легкого. В большинстве случаев этот участок легочной ткани кровоснабжается грудным или брюшным отделом аорты, а венозный отток меняется в зависимости от локализации процесса [1]. Секвестрация легкого составляет 0,15–6,40 % всех врожденных легочных мальформаций и чаще всего диагностируется у молодых взрослых [2].

Существует 2 типа секвестрации легкого: экстрабарная, которую чаще всего выявляют у новорожденных с клиникой респираторного дистресс-синдрома, цианоза или инфекции, а также интрабарная, которая характеризуется рецидивирующими инфекциями в подростковом возрасте [3].

Наиболее распространенными симптомами являются персистирующие вирусные инфекции, кашель с мокротой, реже – кровохарканье. Случаи бессимптомного течения заболевания также нередки. Как правило, патологию выявляют по данным рентгенологических методов исследования случайно при профилактических обследованиях. Чаще всего поражаются нижние доли правого и левого легких независимо от типа секвестрации.

В статье описан клинический случай 32-летней женщины с секвестрацией легкого, которой было выполнено видеоассистированное хирургическое вмешательство.

## Клинический случай

**Пациентка, 32 лет, госпитализирована в МКНЦ им. А.С. Логинова.** Из анамнеза известно, что пациентку с детского возраста беспокоили рецидивирующие пневмонии и эпизоды кровохарканья. Данных, указывающих

на наличие болевого синдрома, снижение массы тела и одышку, нет. Пациентка не курит, ранее ей не выполнялись никакие оперативные вмешательства.

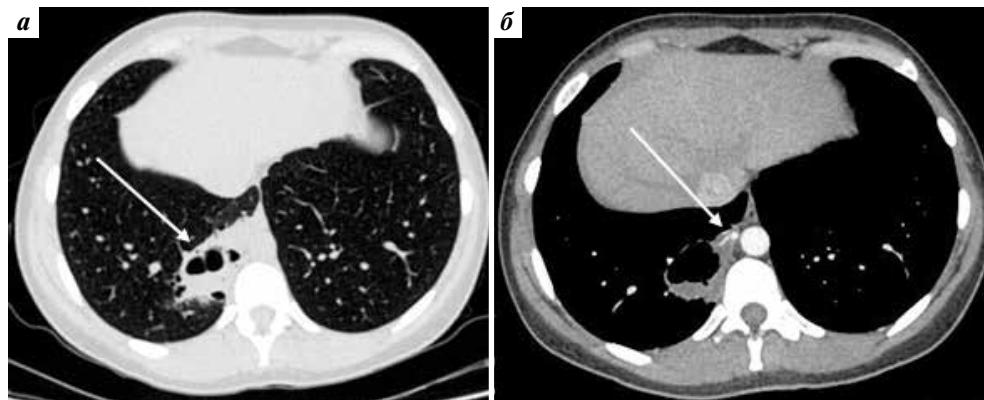
По данным лабораторных и инструментальных методов дообследования не выявлено значимых отклонений от референсных значений. При эхокардиографии сердечной патологии не обнаружено.

При компьютерной томографии (рис. 1) с внутренним контрастированием выявлен участок консолидации легочной ткани с множественными воздушными полостями в нижней доле правого легкого, четкой связи с бронхиальным деревом не было. Этот участок легкого имел аномальное кровоснабжение посредством артерий, идущих непосредственно от грудного отдела аорты, венозный отток осуществлялся через легочную венозную систему. На основании данных компьютерной томографии был установлен диагноз интрабарной секвестрации легкого.

С учетом установленного диагноза было принято решение о выполнении торакоскопической нижней лобэктомии справа.

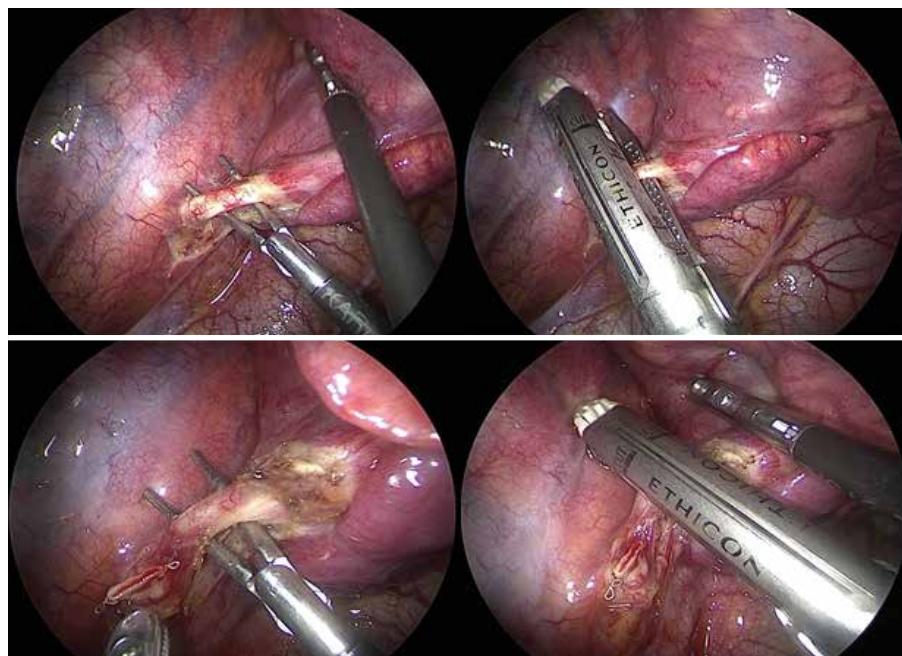
**Описание операции:** положение пациентки на операционном столе – на левом боку, выполнена двухпросветная интубация для «отключения» правого легкого, торакопорты установлены в стандартных точках; интраоперационно выяснилось, что нижняя доля правого легкого уменьшена в объеме и инфильтрирована, при дальнейшей ревизии обнаружены 2 aberrантные артерии, идущие от грудного отдела аорты, которые были прошиты и пересечены с помощью сшивающе-режущего аппарата (рис. 2).

Гистологическое исследование показало субплеврально расположенную фокально-кистозную область с полиморфноклеточной инфильтрацией (рис. 3). Таким образом, был подтвержден диагноз секвестрации нижней доли правого легкого.



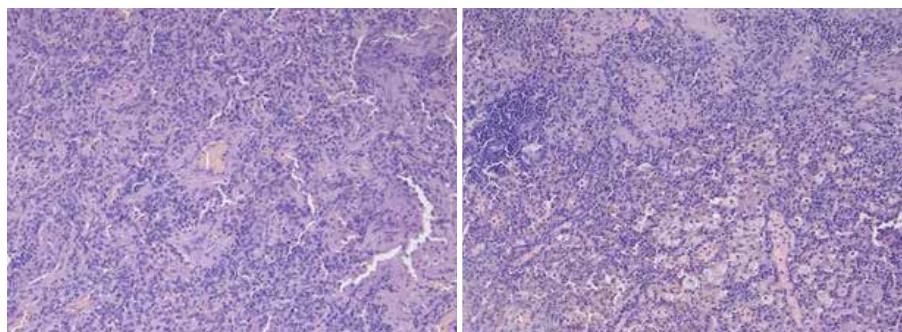
**Рис. 1.** Компьютерная томография органов грудной клетки: участок уплотнения легочной паренхимы с множественными воздушными полостями в нижней доле правого легкого (отмечен стрелкой) (а); аномальное кровоснабжение артериями, отходящими от грудной части аорты (отмечено стрелкой) (б)

**Fig. 1.** Computed tomography of the thoracic organs: an area of thickened lung parenchyma with multiple air cavities in the lower lobe of the right lung (arrow) (a); abnormal blood supply through arteries branching from the thoracic aorta (arrow) (б)



**Рис. 2. Интраоперационный вид 1-й и 2-й aberrантных артерий грудной части аорты**

**Fig. 2. Intraoperative view of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> aberrant arteries of the thoracic aorta**



**Рис. 3. Гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ). Субплевральная фокально-кистозная зона с выраженной полиморфноклеточной инфильтрацией**

**Fig. 3. Histological examination (hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$ ). Subpleural focal cystic area with marked polymorphic cellular infiltration**

Послеоперационный период протекал без хирургических и терапевтических осложнений. Плевральный дренаж был удален на 1-е сутки после операции. Пациентка выпisана из стационара на 4-е сутки после оперативного вмешательства.

## Обсуждение

Секвестрация легкого представляет собой редкую врожденную аномалию развития с формированием нефункционирующей легочной ткани, которая не имеет четкой взаимосвязи с трахеобронхиальным деревом [4]. Этиология развития заболевания все еще остается предметом дискуссии. Описано 5 главных причин формирования аномалии: сосудистая тракция, сосудистая недостаточность, случайное возникновение, приобре-

тенная патология после инфекции и нарушения развития [5]. Как правило, секвестрация развивается между 4-й и 8-й неделями эмбриогенеза [6, 7].

Как отмечено выше, существует 2 формы секвестрации: интраплебарная, которая характеризуется наличием функционирующей легочной ткани и венозным оттоком в легочные вены, и экстраплебарная, которая имеет отдельную висцеральную плевру и венозный отток (нижнедолевая, непарная и полунепарная вены).

Клинические проявления разнообразны и зависят от типа, размера и локализации патологии. В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно, но наиболее значимыми клиническими проявлениями считают частые рецидивирующие инфекции, кашель с мокротой, лихорадку, кровохарканье.

Диагноз секвестрации легкого можно установить с помощью допплеровского ультразвукового исследования даже во внутриутробном периоде на сроке гестации 18–19 нед. Данный вариант аномалии может полностью спонтанно исчезнуть [8]. Важно своевременно установить диагноз и тип секвестрации, так как, согласно данным литературы, в среднем неверный диагноз был поставлен в 60 % случаев [9].

Стандартом диагностики являются компьютерная томография с внутривенным контрастированием или магнитно-резонансная томография. Исследования позволяют выявить аномальные сосуды, кровоснабжающие участок легкого, гетерогенную или гомогенную солидную структуру с кистозными изменениями или без них, а также исключить другую патологию органов грудной клетки. Для более детальной визуализации возможно выполнение 3D-реконструкции с целью выявления аномальных артериальных сосудов.

Хирургическая резекция, в частности лобэктомия, является методом выбора даже при клинически бессимптомном течении, чтобы снизить риск развития инфекции. Хирургическое вмешательство может быть открытым или с использованием видеоэндоскопичес-

кой техники — как в представленном нами клиническом случае. Согласно данным исследований, не выявлено значимой разницы в продолжительности хирургического вмешательства, длительности госпитализации и наличии послеоперационных осложнений при использовании того или иного метода [10]. Альтернатива операции — эмболизация сосудов, однако частота рецидива достигает 45 % [11, 12].

### Заключение

Инtrapлебарная секвестрация легкого — крайне редкая врожденная патология, которая часто протекает бессимптомно, но может приводить к рецидивирующим инфекциям, кашлю и очень редко — к кровохарканью. Компьютерная томография с внутривенным контрастированием является «золотым стандартом» диагностики, поскольку помогает выявить аномальные кровеносные сосуды. Хирургическое вмешательство до настоящего времени остается наиболее эффективным методом лечения с низкой частотой рецидива. Представленный клинический случай доказывает безопасность торакоскопической лобэктомии у пациентов с секвестрацией легкого.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Landing B.H., Dixon L.G. Congenital malformations and genetic disorders of the respiratory tract (larynx, trachea, bronchi, and lungs). *Am Rev Respir Dis* 1979;120(1):151–85. DOI: 10.1164/arrd.1979.120.1.151
2. Van Raemdonck D., De Boeck K., Devlieger H. et al. Pulmonary sequestration: a comparison between pediatric and adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19 (4):388–95. DOI: 10.1016/s1010-7940(01)00603-0
3. Chakraborty R.K., Modi P., Sharma S. Pulmonary sequestration. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
4. Wani S.A., Mufi G.N., Bhat N.A., Baba A.A. Pulmonary sequestration: early diagnosis and management. *Case Rep Pediatr* 2015;2015:454860. DOI: 10.1155/2015/454860
5. Corbett H.J., Humphrey G.M. Pulmonary sequestration. *Paediatr Respir Rev* 2004;5(1):59–68. DOI: 10.1016/j.prrv.2003.09.009
6. Clements B.S. Warner D. Palmonary sequestrations and related bronchopulmonary-vascular malformations: nomenclature and classification bases on anatomical and embryological considerations. *Thorax* 1987;42(6):401–8. DOI: 10.1136/thx.42.6.401
7. Luck S.R., Reynolds M., Raffensperger J.G. Congenital bronchopulmonary malformations. *Curr Probl Surg* 1986;23(4): 245–314. DOI: 10.1016/0011-3840(86)90013-4
8. Samuel M., Burge D.M. Management of antenatally diagnosed pulmonary sequestration associated with congenital cystic adenomatoid malformation. *Thorax* 1999;54(8):701–6. DOI: 10.1136/thx.54.8.701
9. Wei Y., Li F. Pulmonary sequestration: a retrospective analysis of 2625 cases in China. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:e39–42. DOI: 10.1016/j.ejcts.2011.01.080
10. Liu C., Pu Q., Ma L. et al. Video-assisted thoracic surgery for pulmonary sequestration compared with posterolateral thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146(3):557–61. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.04.027
11. Leoncini G., Rossi U.G., Ferro C., Chessa L. Endovascular treatment of pulmonary sequestration in adults using Amplatzer® vascular plugs. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12(1):98–100. DOI: 10.1510/icvts.2010.246546
12. Zener R., Bottoni D., Zaleski A. et al. Transarterial embolization of intralobar pulmonary sequestration in a young adult with hemoptysis. *J Thorac Dis* 2017;9(3):E188–E93. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.82

### Вклад авторов

А.К. Аллахвердиев: хирургическое лечение пациента, научное консультирование, редактирование статьи;  
П.И. Ахмедов: хирургическое лечение пациента, анализ данных литературы, сбор и анализ клинических данных, написание текста статьи;  
Д.М. Климкова: диагностика, наблюдение за пациентом, сбор и анализ клинических данных.

### Authors' contributions

A.K. Allakhverdiev: surgical treatment of patient, scientific consulting, article editing;  
P.I. Akhmedov: surgical treatment of the patient, analysis of literature data, collection and analysis of clinical data, article writing;  
D.M. Klimkova: diagnosis, patient monitoring, collection and analysis of clinical data.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.К. Аллахвердиев / A.K. Allakhverdiev: <https://orcid.org/0000-0001-8378-2738>  
П.И. Ахмедов / P.I. Akhmedov: <https://orcid.org/0000-0002-6281-0741>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
Funding. The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.  
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-94-102>

# Дендритно-клеточные вакцины при раке легкого: современное состояние и перспективы развития Обзор литературы

Е.А. Шейко, Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, Е.И. Сурикова, А.И. Шихлярова, И.В. Каплиева,  
Н.Д. Ушакова, С.Ю. Филиппова, И.В. Межевова, Д.А. Харагезов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344038  
Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

Контакты: Елена Александровна Шейко [esheiko@inbox.ru](mailto:esheiko@inbox.ru)

Представлен обзор литературы, посвященной использованию дендритно-клеточных вакцин при раке легкого. Обзор подготовлен по результатам анализа отечественных и зарубежных работ, представленных в электронных базах данных научной медицинской литературы PubMed, eLIBRARY. В анализ включали публикации, характеризующие современные возможности лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических методов получения и использования дендритно-клеточных вакцин при раке легкого.

Цель работы – осветить результаты международных и отечественных исследований получения, скрининга использования дендритно-клеточных вакцин, а также стратегии иммунотерапии при раке легкого.

**Ключевые слова:** рак легкого, дендритная клетка, дендритно-клеточная вакцина, иммунотерапия

**Для цитирования:** Шейко Е.А., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А. и др. Дендритно-клеточные вакцины при раке легкого: современное состояние и перспективы развития. Обзор литературы. MD-Onco 2025;5(3):94–102.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-94-102>

## Dendritic cell vaccines for lung cancer: current status and development prospects Literature review

E.A. Sheiko, E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, E.I. Surikova, A.I. Shikhlyarova, I.V. Kaplieva, N.D. Ushakova, S.Yu. Filippova, I.V. Mezhevova, D.A. Kharagezov

National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14<sup>th</sup> Line St., Rostov-on-Don 344038, Russia

Contacts: Elena Aleksandrovna Sheiko [esheiko@inbox.ru](mailto:esheiko@inbox.ru)

This paper presents a literature review on the use of dendritic cell vaccines for lung cancer, prepared based on the analysis of sources from domestic and foreign literature presented in electronic databases of scientific medical literature PubMed, eLIBRARY.RU. The analysis included publications characterizing the current capabilities of laboratory, instrumental and molecular genetic methods for obtaining and using dendritic cell vaccines for lung cancer.

The aim of the work – to highlight the results of international and domestic studies on the production, screening and use of dendritic cell vaccines, as well as immunotherapy strategies for lung cancer.

**Keywords:** lung cancer, dendritic cell, dendritic cell vaccine, immunotherapy

**For citation:** Sheiko E.A., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A. et al. Dendritic cell vaccines for lung cancer: current status and development prospects. Literature review. MD-Onco 2025;5(3):94–102. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-94-102>

### Введение

Рак легкого является основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире, от него умерли >1,8 млн человек [1, 2]. В 2020 г., по данным GLOBOCAN, зарегистрировано >19,2 млн случаев впервые выявлен-

ных онкологических заболеваний, при этом рак легкого составил 11,4 % от общего числа случаев рака и занял 1-е место в структуре смертности (18 % от общего уровня смертности при злокачественных новообразованиях) [3]. В России также отмечается рост заболеваемости

раком легкого [4, 5]. Примерно у 70 % пациентов с раком легкого на момент постановки диагноза наблюдается местно-распространенное или метастатическое заболевание [2], и этот факт оказывает огромное влияние на результаты лечения.

Лечение зависит от стадии опухоли на момент постановки диагноза и включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию и химиотерапию на ранних стадиях, а также паллиативную терапию при метастатическом заболевании. Поскольку почти у 3/4 пациентов диагностируют заболевание на III или IV стадии, а у значительного числа пациентов после излечивающей терапии наблюдается рецидив, прогноз остается неблагоприятным [2]. Несмотря на агрессивное лечение с применением хирургического вмешательства, лучевой и химиотерапии, долгосрочная выживаемость пациентов с раком легкого по-прежнему низкая [2]. Даже пациенты с ранней стадией заболевания часто умирают от рака легкого из-за развития метастазов, что говорит о необходимости эффективных подходов к системной терапии этого заболевания. Клинический эффект от вышеуказанных методов лечения наблюдается у меньшинства пациентов, соответственно, противоопухолевый потенциал иммунной системы полностью не используется.

Подход к лечению местно-распространенного и метастатического рака легкого изменила блокада иммунных контрольных точек (ИКТ) с помощью препаратов, действующих на путь программируемой клеточной гибели (programmed cell death protein 1 (PD-1)/programmed death-ligand 1 (PD-L1)). Несколько рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали многообещающие результаты применения ингибиторов ИКТ как отдельно [6, 7], так и в сочетании с химиотерапией [8, 9]. Однако лишь у небольшой части пациентов получен клинический эффект от этих методов лечения, таким образом, весь противоопухолевый потенциал иммунной системы пациентов еще не задействован, что, возможно, объясняется включением механизмов уклонения опухоли от иммунной системы [10, 11].

Одним из способов решения этой проблемы является сочетание ингибирования ИКТ с другими стратегиями, направленными на индукцию или восстановление клеточного иммунитета, такими как вакцинация от рака [12, 13]. Цель терапевтических противораковых вакцин — индукция специфического иммунного ответа на антигены опухоли, приводящего к ее разрушению, формированию иммунологической памяти против последующего рецидива этого заболевания [13]. Благодаря уникальной способности инициировать и регулировать реакции Т-клеток, дендритные клетки (ДК) широко изучаются в качестве инструментов иммунотерапии многих опухолей, в том числе рака легкого [14]. Вакцинацию с помощью ДК считают многообещающим подходом, способным значительно улучшить иммуноте-

рапию рака при практически полном отсутствии токсичности, ограничивающей лечение [15].

### Дендритные клетки: фенотип и функциональные характеристики

Дендритные клетки играют важную роль в формировании специфического иммунитета, организации провоспалительных и регуляторных реакций Т-клеток, являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом, включая Т-клетки с противоопухолевой активностью [16]. При обнаружении сигналов, исходящих от патогена или хозяина, ДК способны инициировать реакции Т-клеток. В последние годы стало ясно, что активация Т-клеток под действием ДК сопровождается и поддерживается перепрограммированием их клеточного метаболизма и что их способность вызывать различные реакции Т-клеток обусловлена различными метаболическими путями ДК [17, 18]. ДК — стражи иммунной системы, поскольку они распределены по всему организму и отслеживают наличие антигенов и сигналов опасности, исходящих от патогенов или поврежденных тканей [17]. Они являются наиболее мощными антигенпрезентирующими клетками, способными инициировать и модулировать специфические иммунные реакции [16, 17].

Дендритные клетки возникают из предшественников костного мозга, известных как общие миелоидные предшественники (common myeloid progenitors), из которых образуются 2 подтипа клеток. Экспрессия транскрипционного фактора Nur77 способствует дифференцировке общих миелоидных предшественников в моноциты, которые в дальнейшем могут дифференцироваться в моноцитарные ДК (monocytic dendritic cells) (моДК) в условиях воспаления [19, 20]. При отсутствии Nur77 общие миелоидные предшественники дифференцируются в общий предшественник дендритных клеток, из которого образуются как плазмоцитарные (plasmacytoid dendritic cells), так и обычные ДК (conventional dendritic cell) [19, 20]. Дифференцированные ДК изначально являются незрелыми и нуждаются в сигналах созревания (например, молекулярных паттернах, связанных с повреждениями или патогенами (damage-associated molecular patterns, pathogen-associated molecular patterns), или воспалительных цитокинах), чтобы в полной мере выполнять свою роль в иммунном ответе [19, 20]. После созревания и активации в ДК снижается уровень фагоцитоза, увеличивается экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) и костимулирующих молекул, повышается выработка цитокинов и миграция в лимфатические узлы, что, вероятно, обусловлено более высокой экспрессией СС-хемокинового рецептора 7 (CC-chemokine receptor, CCR7) [19]. В результате фенотипических изменений, происходящих во время активации, зрелые ДК приобретают способность активировать наивные Т-клетки и инициировать адаптивный иммунный ответ.

В незрелом состоянии ДК в основном находятся в лимфоидных и периферических тканях, где они распознают и захватывают антигены. При получении стимулирующего сигнала в присутствии воспалительных сигналов ДК созревают и мигрируют в лимфоидные органы [15, 16]. Созревание ДК связано с функциональными и морфологическими изменениями, которые являются важным процессом для активации Т-клеток. Незрелый фенотип ДК в основном характеризуется низкой поверхностной экспрессией молекул МНС класса I и II, а также костимулирующих молекул, и высокой способностью к фагоцитозу, который обеспечивает захват антигенов [19]. ДК, активированные так называемыми «сигналами опасности», становятся очень подвижными, их эндоцитарные и фагоцитарные рецепторы подавляются, а хемокиновые рецепторы, способствующие миграции в лимфоидные органы, активируются. Помимо этого, повышается экспрессия молекул МНС и молекул адгезии/костимуляции, таких как CD40, CD54, CD80, CD83 и CD86, и индуцируется выработка специфических цитокинов. В лимфоидных органах зрелые ДК представляют обработанные экзогенные пептиды наивным CD4<sup>+</sup>-Т-клеткам через молекулы МНС класса II и эндогенные пептиды CD8<sup>+</sup>-Т-клеткам через молекулы МНС класса I. Кроме того, некоторые ДК обладают повышенной способностью представлять экзогенные антигены на МНС класса I Т-клеткам CD8<sup>+</sup>, что важно для индукции цитотоксических Т-клеточных реакций против опухолевых клеток. Для эффективной активации Т-клеток в лимфоидных тканях необходимо 3 сигнала между ДК и Т-клетками: презентация антигена через комплекс МНС–пептид (1-й сигнал), стимуляция через костимулирующие молекулы от ДК к Т-клетке (2-й сигнал) и иммуностимулирующие цитокины в микроокружении (3-й сигнал) [15].

### Генерация дендритных клеток для дендритно-клеточных вакцин

В настоящее время не существует единого оптимального метода получения ДК. В условиях культивирования (*ex vivo*) ДК могут быть получены 2 способами: путем дифференциации ДК из моноцитов периферической крови или из гемопоэтических стволовых клеток CD34<sup>+</sup> (hematopoietic stem cells, HSC). Для дифференциации незрелых ДК из моноцитов, полученных из периферической крови человека, необходимы такие цитокины, как гранулоцитарно-макрофагальный колонистимулирующий фактор (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) и интерлейкин (IL) 4. При использовании этого метода процесс получения незрелых тоДК занимает 5–7 дней. После этого незрелые ДК стимулируют коктейлем цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) или CD40L) и агонистами простагландина E2 или toll-подобных рецепторов (toll-like receptor, TLR) в течение 48 ч

для получения зрелых тоДК [21]. Другой метод дифференциации ДК из CD34<sup>+</sup>-HSC, полученных из костного мозга путем введения GM-CSF пациентам перед лейкаферезом, включает культивирование собранных клеток в течение 1 нед в присутствии GM-CSF, TNF- $\alpha$  и рекомбинантного fms-подобного лиганда тирозинкиназы 3 (Flt3L). В результате получают ДК, фенотипически похожие на клетки Лангерганса и миелоидные клетки на разных стадиях дифференциации. Такие ДК (полученные из CD34-HSC) также оказывают важное влияние на ответ Т-клеток, поскольку они могут вызывать клеточный или гуморальный иммунный ответ в зависимости от их дифференциации либо в клетки Лангерганса, либо в дермальные CD14<sup>+</sup>-ДК [21].

Существует также метод создания циркулирующих ДК *in vivo* путем введения факторов роста для кроветворных клеток, таких как Flt3L или G-CSF. Главное преимущество использования естественных ДК вместо тоДК заключается в том, что кратковременное воздействие *ex vivo*, необходимое для активации клеток и загрузки их опухолевыми антигенами, обычно занимает <24 ч. Это преимущество позволяет лучше сохранять их функциональность и предотвращать истощение. Однако их количество может быть значительно ниже, чем у тоДК или ДК, полученных из CD34-HSCs [21].

Чтобы вызвать у онкологических больных специфический иммунный ответ на опухоль, ДК должны быть нагружены соответствующими опухолевыми антигенами. Наиболее широко используемые методы нагрузки дендритно-клеточных вакцин (ДК-вакцин) антигенами – импульсная стимуляция ДК МНС-связывающими пептидами ассоциированных с опухолью антигенов (tumor associated antigen, TAA), соответствующими длинными пептидами или белками, мРНК, кодирующей ТАА, или лизатом опухоли. У всех методов введения антигенов есть свои преимущества и недостатки, ни один из них не доказал своего превосходства над другими [15].

В большинстве клинических испытаний ДК-вакцин использовали ДК, дифференцированные *ex vivo* из моноцитов или предшественников CD34<sup>+</sup>, поскольку естественно циркулирующие ДК (natural dendritic cells) присутствуют в крови, но составляют лишь около 1 % мононуклеарных клеток крови. Однако благодаря разработке эффективных методов изоляции использование естественно циркулирующих ДК недавно стало возможным [21]. Хотя подмножества ДК человека традиционно распознаются с помощью ограниченного набора маркеров, таких как CD1c<sup>+</sup>, CD141<sup>+</sup> и CD14<sup>+</sup> [22], этот фенотип не отражает всего разнообразия ДК в различных физиологических процессах и вариантах опухолевого микроокружения, его детальный анализ был выполнен методами проточной цитометрии [23]. Кроме того, интеграция данных о поверхностных маркеров с анализом транскриптома позволила всесторонне охарактеризовать различные подмножества ДК в ходе динамических процессов. Метод секвенирования

РНК создает ценную основу для изучения того, как транскриптомы ДК подвергаются перепрограммированию в условиях опухоли, обеспечивая фундамент для разработки новых методов лечения с использованием ДК [24].

Дендритные клетки играют важнейшую роль в модуляции иммунных реакций, их дисфункция может значительно способствовать уклонению от иммунного ответа и прогрессированию опухоли, взаимодействие с различными клетками и молекулами в опухолевом микроокружении может дополнительно модулировать функцию ДК, влияя на общий противоопухолевый иммунитет [25–27]. Выявление этих механизмов имеет решающее значение для разработки более эффективных противоопухолевых иммунотерапевтических методов, которые либо усиливают активность функциональных ДК, либо блокируют иммуносупрессию, вызванную опухолевыми клетками. Кроме того, для раскрытия всего потенциала методов лечения на основе ДК важно понимать иммунные перекрестные связи и кооперативные взаимодействия между ДК и различными компонентами опухолевого микроокружения [28].

### Дендритные клетки при раке легкого

Недавние эксперименты по секвенированию РНК с использованием тканей легких выявили новую подгруппу ДК, названную ДК3, которая существует в фенотипическом спектре между моноцитоподобными и сДК2-подобными клетками [24, 29]. Эта подгруппа возникает не из общего предшественника HSC, а из GM-CSF-зависимых воспалительных предшественников, и способна активировать размножение резидентных Т-клеток памяти [27, 28]. Воздействие на резидентные Т-клетки памяти может стать многообещающей стратегией для восстановления истощенных Т-клеток и повышения эффективности иммунотерапии при раке легкого [28].

В легких человека есть 2 уникальные микросреды для подтипов ДК: сами дыхательные пути и интерстициальные пространства. Однако точную идентификацию этих подтипов только начинают изучать на основе поверхностных маркеров и профилей транскрипции. Низкая концентрация подтипов ДК в тканях легких и сложность их выделения затрудняют их функциональную характеристику, поскольку для получения достаточного количества клеток для серьезных функциональных анализов требуется большое количество исходной ткани. Другим фактором, способствующим такой низкой частоте, является динамическое вытеснение функциональных ДК раком легкого из микроокружения опухоли, что способствует злокачественному прогрессированию [27, 28].

Кроме того, анализ плазмоцитарных ДК в первичных опухолевых тканях при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) и метастатически измененных лимфатических узлах демонстрирует присутствие иммуносу-

прессивных фенотипов плазмоцитарных ДК, которые могут влиять на противоопухолевые реакции [29]. Плазмоцитарные ДК характеризуются повышенной экспрессией генов семейства лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов и выработкой гранзима B, а также потерей иммунорегуляторных лигандов семейства B7 (CD80, CD86), которые необходимы для активации Т-клеток при аденокарциноме легкого [29].

Клетки НМРЛ могут побуждать ДК выделять иммуносупрессивные цитокины, которые стимулируют дифференцировку и размножение регуляторных Т-клеток, подгруппы иммунных клеток, известных своей мощной супрессивной активностью [30, 31]. В работе T. Schneider и соавт. [32] впервые было показано, что НМРЛ привлекает иммуносупрессивные ДК, характеризующиеся экспрессией B7-H3, семейства лигандов программируемой смерти (PD-L). Эти ДК выделяли повышенные уровни IL-10 и трансформирующего фактора роста  $\beta$  и пониженные уровни IL-12, что в значительной степени способствовало накоплению Т-регуляторных (Treg) клеток в первичных опухолях легкого. В другом исследовании S. L. Topalian и соавт. продемонстрировали, что опухоль-инфильтрирующие ДК в карциноме легкого уменьшали экспрессию IL-12, CD86 и HLA-DR, тем самым способствуя генерации Tregs ( $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ ) в пределах опухоли легкого, при этом отмечалось подавление пролиферации  $CD8^+T$ -лимфоцитов. После стимуляции лигандами TLR, TLR4 и TLR8 происходит переход незрелых ДК (с нарушением экспрессии IL-12 и интерферона  $\alpha$ ) в зрелый фенотип ДК (с экспрессией МНС, IL-12 и интерферона  $\alpha$ ). Кроме того, было показано, что лиганды TLR усиливают экспрессию хемокинового рецептора CCR7, который играет ключевую роль в транспортировке антигенов ДК в лимфатические узлы для эффективного праймининга  $CD8^+T$ -клеток через МНС класса I [33].

T. Jiang и соавт. [34] в эксперименте как *in vitro*, так и *in vivo* протестировали противоопухолевый эффект модифицированных клеток карциномы легкого Льюиса (Lewis lung carcinoma, LLC) и ДК, полученных из костного мозга. ДК были нагружены ТАА, доставленным с помощью лентивирус-опосредованной OVA-трансдукции. Результаты исследования показали, что модифицированные ДК (DC-EGFP-OVA) *in vitro* могут значительно усиливать пролиферацию Т-клеток и уничтожать клетки LLC по сравнению с контрольными группами мышей, получавших либо клетки DC-EGFP, либо ДК вместе с Т-клетками в фосфатно-солевом буфере. Более того, модифицированные ДК смогли вызвать уменьшение размера опухоли и значительно продлить выживаемость мышей с LLC по сравнению с контрольными группами. Модифицированные ДК продемонстрировали улучшенный хоуминг в лимфатические узлы и привели к значительному увеличению количества цитотоксических Т-клеток как в лимфатических узлах, так и в опухолях; кроме того, модифици-

рованные ДК снизили уровень маркеров опухолевых стволовых клеток и вызвали повышение числа цитотоксических Т-лимфоцитов, уничтожающих опухоль LLC. Этот подход к вакцинации ДК в эксперименте показал свою роль в ингибировании роста опухоли и продлении выживаемости животных с опухолями, а также потенциальное неблагоприятное воздействие на стволовые клетки опухоли. Таким образом, результаты этого исследования продемонстрировали один из способов стимуляции ДК при карциноме легких, который заслуживает дальнейшего изучения.

### Иммунотерапия на основе дендритных клеток при раке легкого

Несмотря на недавний значительный прогресс в иммунотерапии (блокада ИКТ, адоптивная клеточная терапия при широком спектре солидных опухолей, таргетная терапия), ограниченная терапевтическая эффективность этих способов и серьезные иммунодепрессивные побочные эффекты стали новым вызовом в применении этих методов иммунотерапии [35–38]. Одним из возможных ответов на эти вызовы явились разработки вакцин на основе ДК [39–41].

Первоначальные исследования показывают, что ДК-вакцина эффективна для улучшения выживаемости пациентов с НМРЛ. Однако, несмотря на ее хорошо известную иммуногенность, иммунотерапия на основе ДК по-прежнему дает слабые показатели ответа [40–42].

Основные принципы иммунотерапии рака предполагают активные и пассивные методы. Активная клеточная иммунотерапия нацелена на ТАА и предусматривает непосредственное введение вакцины в опухоль [32, 39]. Пассивная клеточная иммунотерапия усиливает фазу активации иммунных клеток путем введения пациентам цитокинов, антител или иммунных клеток, что потенциально может привести к аутоиммунным реакциям и побочным эффектам [36, 39].

Дендритные клетки являются инструментом активной иммунотерапии и после созревания и нагрузки ТАА могут быть введены пациенту подкожно, внутривенно, внутрикожно, интранодулярно или интрапаренхиматически. Однако эффективность зрелых ДК может снизиться при введении в иммунодепрессивную среду *in vivo* [39]. Другой метод заключается в прямом воздействии на эндогенные ДК *in vivo*. Такой подход использует саму опухоль и ее неоантигены в качестве вакцины для стимуляции как местного, так и системного противоопухолевого иммунного ответа, что может быть достигнуто с помощью лучевой терапии и внутриопухолевой иммунизации [36]. Значительную роль при использовании этого метода могут играть различные адьюванты, включающие микроорганизмы (вирусы или бактерии), синтетические соединения, имитирующие инфекционные агенты (например, агонисты рецепторов распознавания образов), иммуномодулирующие моноклональные антитела, цитокины и химерные белки [40].

Н. Takahashi и соавт. [41] провели многоцентровое клиническое исследование в Японии, вводя внутрикожные ДК-вакцины каждые 2 нед 260 пациентам с прогрессирующим НМРЛ. Пациентам делали инъекции 5 или более раз в места, близкие к подмышечным и/или паховым лимфатическим узлам, и 0,1 мл вакцины вводили в предплечье для оценки реакции в виде эритемы (гиперчувствительности замедленного типа) через 24–48 ч. Среднее время выживания с момента постановки диагноза составило 33,0 мес (95 % доверительный интервал 27,9–39,2), а с момента 1-й вакцинации – 13,8 мес (95 % доверительный интервал 11,4–16,8). Реакция в виде эритемы в месте инъекции диаметром ≥30 мм наиболее сильно коррелировала с общей выживаемостью после 1-й вакцинации (≥30 против <30 мм: среднее время выживания 20,4 против 8,8 мес,  $p < 0,001$ ). У пациентов с аденокарциномой по сравнению с пациентами с другими подтипами НМРЛ наблюдалось значительное увеличение общей выживаемости и более высокий уровень ответа на эритему (56,3 % против 37,3 %,  $p = 0,014$ ). Таким образом, исследование показало, что эритематозная реакция в месте инъекции ДК-вакцин была благоприятным прогностическим фактором для среднего времени выживания с момента 1-й вакцинации. Это первое многоцентровое исследование, которое предполагает возможную клиническую значимость вакцин ДК для пациентов с прогрессирующим НМРЛ, особенно с аденокарциномой.

С. Ge и соавт. [42] провели открытое клиническое исследование фазы I с повышением дозы ДК-вакцины у 15 пациентов с резецированным НМРЛ стадии I–IIIА. Основной целью данного исследования была оценка безопасности новой вакцины на основе ДК, обогащенных сурвивином и MUC1 с подавленным супрессором цитокиновой сигнализации 1 (SOCS1) и иммуностимулированных флагеллином. Кроме того, авторы оценивали потенциальную эффективность этой модифицированной ДК-вакцины. Пациенты получали вакцину в дозах  $1 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^7$  и максимальной дозе  $8 \times 10^7$  на 7, 14 и 21-й день и имели хорошую переносимость даже самых высоких доз. Было отмечено снижение количества  $CD3^+CD4^+CD25^+Foxp3^+Treg$  и увеличение TNF- $\alpha$  и IL-6, что указывает на улучшение дифференциации ДК и характеристик их презентационной активности. Более того, у 11 из 15 пациентов, включенных в исследование, не было рецидивов в течение длительного периода наблюдения. Вакцина хорошо переносилась без токсичности, ограничивающей дозу, даже при более высоких дозах. Наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) были только гриппоподобные симптомы I степени. Непредвиденных или серьезных НЯ не отмечено. У 2 пациентов наблюдалось 15 и 64 % снижение карциноэмбрионального антигена и CYFRA21 соответственно. У пациентов, получивших вакцину в максимальной дозе, значительно улучшилось качество жизни. В группе со средней дозой

у всех 3 пациентов рецидива не было. В группе с высокой дозой 1 пациент умер, у 1 пациента развилось прогрессирование заболевания, а у остальных 7 пациентов рецидива не было. Таким образом, авторы представили предварительный профиль безопасности и эффективности новой вакцины против НМРЛ, которая достаточно хорошо переносилась, вызывала умеренную противоопухолевую активность без токсичности, ограничивающей дозу, и улучшала качество жизни пациентов. Более того, вакцина может быть очень эффективным средством лечения пациентов с резецированным НМРЛ для предотвращения рецидива.

Это предварительное исследование показывает, что вакцина на основе ДК эффективна для улучшения выживаемости пациентов с НМРЛ.

Потенциальный синергетический эффект от сочетания вакцин на основе ДК и ингибиторов ИКТ дает надежду пациентам с НМРЛ. Терапию, стимулирующую ДК, считают удачным дополнением к ингибиторам ИКТ. Внедрение иммунотерапии, такой как ингибирование ИКТ (например, антител против цитотоксических антигенов 4, ассоциированных с Т-лимфоцитами (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4), анти-PD-1 и анти-PD-L1), для преодоления резистентности опухоли эффективно изменило лечение рака, существенно увеличив показатели ответа и даже приводя к потенциальному излечению [43, 44]. Терапевтические противораковые вакцины применяются в сочетании с ингибиторами ИКТ, что приводит к повышению показателей ответа и выживаемости. В отличие от блокады ИКТ, которая воздействует на весь спектр Т-клеток, включая лимфоциты, способные вызывать аутоиммунные реакции, ДК-вакцины индуцируют специфический иммунный ответ, направленный на опухоль. Ограничением этой стратегии является то, что способность таких вакцин активировать Т-клетки пациента зависит от характеристик и уровня активации местных ДК [44].

Известно, что для НМРЛ характерна высокая частота рецидивов, несмотря на резекцию даже на ранних стадиях. В работе J. Ingels и соавт. [45] представлены результаты первого клинического испытания, в котором авторы исследовали потенциал аутологичной вакцины ДК, нацеленной на неоантигены, в качестве адьювантной терапии у пациентов с резецированным НМРЛ на ранней стадии. Первичной конечной точкой испытания была безопасность. Вторичными конечными точками были осуществимость, иммуногенность и безрецидивная выживаемость. Всего в исследование были включены 10 пациентов с диагнозом НМРЛ без онкогенных драйверных мутаций или генных перестроек (EGFR/ALK/ROS1/RET), прошедшие хирургическую резекцию. Пациенты находились под наблюдением на предмет безопасности вакцины в течение 2 лет после получения последней дозы. Для 7 пациентов было идентифицировано достаточное количество неоан-

тигенов, произведены Neo-mRNA и Neo-mDC и про-контролировано их качество. Для каждого из 7 пациентов произвели не менее 3 доз Neo-mDC. Все партии Neo-mDC прошли тестирование при выпуске, за исключением партии для 1 пациента из-за неудачных тестов на целостность мРНК, поэтому пациент был исключен из исследования. Это означает, что показатель успешного производства в популяции intention-to-treat составил 6 (60 %) из 10. Тестирование при выпуске Neo-mDC показало восстановление жизнеспособных клеток >60 %, при этом жизнеспособные клетки содержали >99 % CD11c<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>mDC. Кроме того, все партии Neo-mDC активно секретировали CXCL10, основной хемоаттрактант для поляризованных Т-клеток 1-го типа и естественных клеток-киллеров и показали мембранный экспрессию маркеров созревания, участвующих в миграции CCR7 и праймировании наивных Т-клеток (CD83, CD86, CD70 и CD40). В качестве исследовательского теста контроля качества был проведен анализ всего протеома на выпущенных партиях Neo-mDC для количественной оценки уровня экспрессии тандемного неоантигенного белка. Белок был обнаружен в 4 из 6 выпущенных партий. Когда идентифицированные белки были ранжированы по распространенности, тандемный белок оказался по крайней мере в верхних 58 %. Эти данные указывают на то, что были получены жизнеспособные и высокозрелые поляризованные ДК 1-го типа, экспрессирующие неоантигены.

Шести пациентам осуществляли внутривенное введение Neo-mDC, которые были оценены на безопасность, клиническую эффективность и иммуногенность. Медианное время от операции до 1-й вакцинации составило 198 дней (диапазон 152–246 дней). Были введены все доступные дозы (от 3 до 5 доз). НЯ наблюдались у всех 6 пациентов, однако были легкими и самокупирующимися даже при самой высокой дозе –  $100 \times 10^6$  ДК. Наиболее частыми НЯ были усталость, озноб и головная боль – у 4 пациентов, а также гриппоподобные симптомы и лихорадка – у 2 пациентов. НЯ III–IV степени не зафиксированы, также не было никаких НЯ, связанных с инфузией. Гипокальциемия выявлена у 3 пациентов во время лейкофереза. Системные реакции Т-клеток наблюдались у 5 из 6 вакцинированных пациентов, причем реакции Т-клеток обнаруживали до 19 мес после вакцинации. Анализ отдельных клеток показывает, что популяция реагирующих Т-клеток является поликлональной и демонстрирует почти весь спектр состояний дифференцировки Т-клеток, но исключая истощенные клетки. В течение 2 лет наблюдения у 3 из 6 вакцинированных пациентов отмечен рецидив заболевания. В совокупности эти данные подтверждают целесообразность, безопасность и иммуногенность лечения ДК-вакциной при использовании после резекции НМРЛ [45].

## Стратегии иммунотерапии рака легкого

Разработанные успешные методы иммунотерапии используют PD-1/PD-L1- и CTLA-4-пути ИКТ. Комбинированная терапия ингибиторами PD-1/PD-L1 с химиотерапией или ингибиторами ИКТ путем PD-1/PD-L1 и CTLA-4 также продемонстрировала улучшенные результаты у пациентов с НМРЛ [46, 47]. Поскольку иммунотерапия меняет парадигму лечения рака легкого, исследователи продолжают изучать различные комбинации, сроки, продолжительность и биомаркеры, чтобы лучше понять и повысить эффективность иммунологической терапии у пациентов с раком легкого [38].

При НМРЛ стратегии лечения, применяемые для ведения пациентов с онкологическими заболеваниями, варьируют от традиционных схем химиотерапии до недавно одобренных иммунотерапевтических препаратов [46, 47]. Обзор A. Desai и соавт. [48] посвящен новым комбинированным стратегиям, проблемам и будущим направлениям лечения рака легкого. Авторы обобщают подходы к терапии рака легкого в сочетании с иммунотерапией и химиотерапией, новыми ингибиторами ИКТ, тирозинкиназы, лучевой терапией. Дальнейшие клинические испытания иммунотерапии привели к широкому сочетанию таких методов, как комбинированная терапия и изучение диагностических биомаркеров.

ДК-вакцинация, являющаяся клеточной и самоактивирующей иммунотерапией, оказалась эффективной при лечении опухолей, в том числе НМРЛ [49, 50]. Несмотря на значительные успехи, существуют серьезные проблемы, которые необходимо решить, например отсутствие надежных биомаркеров для предварительного отбора пациентов для применения вакцин на основе ДК, таких как мутационная нагрузка опухоли или положительная реакция PD-L1 для ингибирования ИКТ [30, 51]. Клинические испытания, проведенные в этой области, по-прежнему ограничены и на сегодняшний день не показали значительных преимуществ

вакцин на основе ДК, использованных без комбинации с химиотерапией и др. [30].

Будущее иммунотерапии рака с использованием ДК-вакцин, возможно, будет основано на двойном подходе: первый направлен на прерывание иммуносупрессии, вызванной опухолью, а второй – на стимуляцию противоопухолевого иммунитета. Иммунотерапия на основе ДК-антител уже интегрирована с другими методами лечения рака, такими как химиотерапия, лучевая терапия и ингибиторы ИКТ. Такая интеграция имеет решающее значение при лечении НМРЛ [51, 52] и уже является частью нескольких текущих клинических исследований.

## Заключение

Рак легкого – один из самых распространенных видов рака. Помимо терапевтических преимуществ иммунотерапии, стратегии, включающие ДК, стали одними из основных кандидатов для борьбы с этим заболеванием. ДК играют важнейшую роль в контроле прогрессирования опухоли, но их функция ограничена, во многом из-за иммуносупрессивного микроокружения опухоли. Активация иммунитета с помощью вакцин на основе ДК и модификации опухолевого микроокружения – многообещающие подходы к терапии рака легкого. Чтобы максимизировать клинические преимущества иммунотерапии на основе ДК, можно комбинировать эту стратегию с другими методами лечения, такими как химиотерапия, лучевая терапия и блокада ИКТ.

Вакцинация ДК как клеточная и самоактивируемая иммунотерапия оказалась эффективной при лечении некоторых солидных опухолей, в том числе НМРЛ. Однако, несмотря на значительные достижения, существуют серьезные проблемы, которые необходимо преодолеть. Предстоит еще многое сделать для достижения идеальной универсальной или персонализированной иммунотерапии на основе ДК, и есть надежда, что последние достижения и предстоящие клинические испытания будут способствовать терапевтическому внедрению вакцин на основе ДК в ближайшем будущем.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442
- Абдурахманов Б.А., Авицова З.К. Смертность от рака легкого из-за задержки лечения: обзор литературы. *Онкология и радиология Казахстана* 2021;2(60):36–8. DOI: 10.52532/2521-6414-2021-2-60-36-38
- Abdurakhmanov B.A., Avizova Z.K. Mortality from lung cancer due to delayed treatment: literature review. *Onkologiya i Radiologiya Kazakhstana = Oncology and Radiology of Kazakhstan* 2021;2(60):36–8. (In Russ.). DOI: 10.52532/2521-6414-2021-2-60-36-38
- Ларина В.Н., Вартанян Е.А., Самородская И.В. Анализ структуры смертности от злокачественных новообразований в Москве в 2019, 2020, 2021 гг. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2023;12(4):35–41. DOI: 10.17116/onkolog20231204135
- Larina V.N., Vartanyan E.A., Samorodskaya I.V. Analysis of the structure of mortality from malignant neoplasms in Moscow in 2019, 2020, and 2021. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Hertseva = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2023;12(4):35–41. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20231204135
- Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприной, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. 5. *Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality).* Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shaxzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).

6. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab *versus* docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643
7. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Pembrolizumab *versus* chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774
8. Gandhi L., Rodríguez-Abreu D., Gadgeel S. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1801005
9. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. et al. Nivolumab *versus* docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627
10. Muenst S., Laubli H., Soysal S.D. et al. The immune system and cancer evasion strategies: therapeutic concepts. *J Intern Med* 2016;279(6):541–62. DOI: 10.1111/joim.12470
11. O'Donnell J.S., Teng M.W.L., Smyth M.J. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(3):151–67. DOI: 10.1038/s41571-018-0142-8
12. Ruiz-Cordero R., Devine W.P. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy in lung cancer. *Surg Pathol Clin* 2020;13(1):17–33. DOI: 10.1016/j.jpath.2019.11.002
13. Vermaelen K. Vaccine strategies to improve anti-cancer cellular immune responses. *Front Immunol* 2019;10:8. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00008
14. Kalinski P., Muthuswamy R., Urban J. Dendritic cells in cancer immunotherapy: vaccines and combination immunotherapies. *Expert Rev Vaccines* 2013;12(3):285–95. DOI: 10.1586/erv.13.22
15. Bol K.F., Schreibelt G., Rabold K. et al. The clinical application of cancer immunotherapy based on naturally circulating dendritic cells. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):109. DOI: 10.1186/s40425-019-0580-6
16. Gardner A., de Mingo Pulido Á., Ruffell B. Dendritic cells and their role in immunotherapy. *Front Immunol* 2020;11:924. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00924
17. O'Neill L.A., Kishton R.J., Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol* 2016;16(9):553–65. DOI: 10.1038/nri.2016.70
18. Brombacher E.C., Patente T.A., Quik M., Everts B. Characterization of dendritic cell metabolism by flow cytometry. In: Dendritic cells. Methods in molecular biology. Ed. by V. Sisirak. Vol. 2618. NY: Humana, New York, 2023. DOI: 10.1007/978-1-0716-2938-3\_16
19. Gardner A., Ruffell B. Dendritic cells and cancer immunity. *Trends Immunol* 2016;37(12):855–65. DOI: 10.1016/j.it.2016.09.006
20. Végli F., Gabrilovich D.I. Dendritic cells in cancer: the role revisited. *Curr Opin Immunol* 2017;45:43–51. DOI: 10.1016/j.co.2017.01.002
21. Filin I.Y., Kitaeva K.V., Rutland C.S. et al. Recent advances in experimental dendritic cell vaccines for cancer. *Front Oncol* 2021;11:730824. DOI: 10.3389/fonc.2021.730824
22. Collin M., Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology* 2018;154(1):3–20. DOI: 10.1111/imm.12888
23. Heger L., Hofer T.P., Bigley V. et al. Subsets of CD1c<sup>+</sup> DCs: dendritic cell *versus* monocyte lineage. *Front Immunol* 2020;11:559166. DOI: 10.3389/fimmu.2020.559166
24. Leader A.M., Grout J.A., Maier B.B. et al. Single-cell analysis of human non-small cell lung cancer lesions refines tumor classification and patient stratification. *Cancer Cell* 2021;39(12):1594–609.e1512. DOI: 10.1016/j.ccr.2021.10.009
25. Bourdely P., Anselmi G., Vaivode K. et al. Transcriptional and functional analysis of CD1c<sup>+</sup> human dendritic cells identifies a CD163<sup>+</sup> subset priming CD8<sup>+</sup>CD103<sup>+</sup> T cells. *Immunity* 2020;53(2):335–52.e338. DOI: 10.1016/j.jimmuni.2020.06.002
26. Marceaux C., Weeden C.E., Gordon C.L., Asselin-Labat M.L. Holding our breath: the promise of tissue-resident memory T cells in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10(6):2819–29. DOI: 10.21037/tlcr-20-819
27. Stevens D., Ingels J., Van Lint S. et al. Dendritic cell-based immunotherapy in lung cancer. *Front Immunol* 2021;11:620374. DOI: 10.3389/fimmu.2020.620374
28. Cook P.C., MacDonald A.S. Dendritic cells in lung immunopathology. *Semin Immunopathol* 2016;38(4):449–60. DOI: 10.1007/s00281-016-0571-3
29. Kim N., Kim H.K., Lee K. et al. Single-cell RNA sequencing demonstrates the molecular and cellular reprogramming of metastatic lung adenocarcinoma. *Nat Commun* 2020;11(1):2285. DOI: 10.1038/s41467-020-16164-1
30. Sadeghzadeh M., Bornehdeli S., Mohammadmrezakhani H. et al. Dendritic cell therapy in cancer treatment: the state-of-the-art. *Life Sci* 2020;254:117580. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117580
31. Wang J.B., Huang X., Li F.R. Impaired dendritic cell functions in lung cancer: a review of recent advances and future perspectives. *Cancer Commun (Lond)* 2019;39(1):43. DOI: 10.1186/s40880-019-0387-3
32. Schneider T., Hoffmann H., Dienemann H. et al. Non-small cell lung cancer induces an immunosuppressive phenotype of dendritic cells in tumor microenvironment by upregulating B7-H3. *J Thorac Oncol* 2011;6(7):1162–8. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31821c421d
33. Topalian S.L., Taube J.M., Pardoll D.M. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science* 2020;367(6477):eaax0182. DOI: 10.1126/science.aax0182
34. Jiang T., Chen X., Zhou W. et al. Immunotherapy with dendritic cells modified with tumor-associated antigen gene demonstrates enhanced antitumor effect against lung cancer. *Transl Oncol* 2017;10(2):132–41. DOI: 10.1016/j.tranon.2016.12.002
35. Shuo W., Yuntian D., Huan P. et al. Progress in the treatment of non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibitors. *Med J Peking Union Medical College Hospital* 2023;14(2):409–15.
36. Melero I., Castanon E., Alvarez M. et al. Intratumoural administration and tumour tissue targeting of cancer immunotherapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(9):558–76. DOI: 10.1038/s41571-021-00507-y
37. Tao Li., Kan Zh., Wenyu Ya. et al. Clinical application of immune checkpoint inhibitors CTLA-4 in solid tumors. *Med J Peking Union Medical College Hospital* 2023;14(3):652–9. DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0617
38. Liyuan D., Yuankai Sh., Xiaohong H. Advances in dynamic monitoring of immune checkpoint inhibitors as the prognostic markers for advanced non-small cell lung cancer. *Med J Peking Union Medical College Hospital* 2022;13(2):287–95. DOI: 10.12290/xhyxzz.2021-0608
39. Mastelic-Gavillet B., Balint K., Boudousquie C. et al. Personalized dendritic cell vaccines-recent breakthroughs and encouraging clinical results. *Front Immunol* 2019;10:766. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00766
40. Lee K.W., Yam J.W.P., Mao X. Dendritic cell vaccines: a shift from conventional approach to new generations. *Cells* 2023;12(17):2147. DOI: 10.3390/cells12172147
41. Takahashi H., Shimodaira S., Ogasawara M. et al. Lung adenocarcinoma may be a more susceptible subtype to a dendritic cell-based cancer vaccine than other subtypes of non-small cell lung cancers: a multicenter retrospective analysis. *Cancer Immunol Immunother* 2016;65(9):1099–111. DOI: 10.1007/s00262-016-1872-z
42. Ge C., Li R., Song H. et al. Phase I clinical trial of a novel autologous modified-DC vaccine in patients with resected NSCLC. *BMC Cancer* 2017;17(1):884. DOI: 10.1186/s12885-017-3859-3
43. Sanchez-Paulete A.R., Cueto F.J., Martinez-Lopez M. et al. Cancer immunotherapy with immunomodulatory anti-CD137 and anti-PD-1 monoclonal antibodies requires BATF3-dependent dendritic cells. *Cancer Discov* 2016;6(1):71–9. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0510
44. Hammerich L., Marron T.U., Upadhyay R. et al. Systemic clinical tumor regressions and potentiation of PD1 blockade with *in situ* vaccination. *Nat Med* 2019;25(5):814–24. DOI: 10.1038/s41591-019-0410-x
45. Ingels J., De Cock L., Stevens D. et al. Neoantigen-targeted dendritic cell vaccination in lung cancer patients induces long-lived T cells exhibiting the full differentiation spectrum. *Cell Rep Med* 2024;5(5):101516. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101516

46. Huang J., Reckamp K.L. Immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2020;41(3):400–8. DOI: 10.1055/s-0040-1710077
47. Punekar S.R., Shum E., Grello C.M. et al. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: past, present, and future directions. *Front Oncol* 2022;12:877594. DOI: 10.3389/fonc.2022.877594
48. Desai A., Peters S. Immunotherapy-based combinations in metastatic NSCLC. *Cancer Treat Rev* 2023;116:102545. DOI: 10.1016/j.ctrv.2023.102545
49. Харакезов Д.А., Антонян А.А., Златник Е.Ю. и др. Роль опухолевых стволовых клеток и иммунного микропокружения в патогенезе рака легкого: механизмы взаимодействия и перспективы исследований. Южно-Российский онкологический журнал 2024;5(4):58–70. DOI: 10.37748/2686-9039-2024-5-4-7
- Kharakezov D.A., Antonyan A.A., Zlatnik E. et al. The role of tumor stem cells and the immune microenvironment in the pathogenesis of lung cancer: mechanisms of interaction and research prospects. *Yuzhno-Rossijskij onkologicheskij zhurnal* = South Russian Journal of Cancer 2024;5(4):58–70. (In Russ.). DOI: 10.37748/2686-9039-2024-5-4-7
50. De Oliveira J.B., Silva S.B., Fernandes I.L. et al. Dendritic cell-based immunotherapy in non-small cell lung cancer: a comprehensive critical review. *Front Immunol* 2024;15:1376704. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1376704
51. Laureano R.S., Sprooten J., Vanmeerbeek I. et al. Trial watch: dendritic cell (DC)-based immunotherapy for cancer. *Oncoimmunology* 2022;11(1):2096363. DOI: 10.1080/2162402X.2022.2096363
52. Kumar C., Kohli S., Bapsy P.P. et al. Immune modulation by dendritic-cell-based cancer vaccines. *J Biosci* 2017;42(1):161–73. DOI: 10.1007/s12038-017-9665-x

#### Вклад авторов

Е.А. Шейко: анализ публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста статьи;  
Е.М. Францианц, В.А. Бандовкина, Е.И. Сурикова, А.И. Шихлярова, И.В. Каплиева, Н.Д. Ушакова, С.Ю. Филиппова, И.В. Межевова, Д.А. Харакезов: анализ публикаций по теме статьи, редактирования текста, научное консультирование.

#### Authors' contribution

Е.А. Sheiko: analysis of publications on the review topic, collection and processing of material, article writing;  
Е.М. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, E.I. Surikova, A.I. Shikhlyarova, I.V. Kaplieva, N.D. Ushakova, S.Yu. Filippova, I.V. Mezhevova, D.A. Kharakezov: analysis of publications on the review topic, editing of the article, scientific consulting.

#### ORCID авторов / ORCID authors

Е.А. Шейко / E.A. Sheiko: <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>  
Е.М. Францианц / E.M. Frantsiyants: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>  
В.А. Бандовкина / V.A. Bandovkina: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>  
Е.И. Сурикова / E.I. Surikova: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>  
А.И. Шихлярова / A.I. Shikhlyarova: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>  
И.В. Каплиева / I.V. Kaplieva: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>  
Н.Д. Ушакова / N.D. Ushakova: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>  
С.Ю. Филиппова / S.Yu. Philippova: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>  
И.В. Межевова / I.V. Mezhevova: <https://orcid.org/0000-0002-7902-7278>  
Д.А. Харакезов / D.A. Kharakezov: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was carried out without sponsorship.



**Поздравляем доктора медицинских наук,  
профессора П.А. Зейналову с избранием  
членом-корреспондентом  
Российской академии наук**

**Уважаемая Первина Айдыновна!**

Примите искренние поздравления с избранием Вас членом-корреспондентом Российской академии наук!

Это заслуженное признание Вашего вклада в развитие отечественной медицинской науки и образования. Ваша многолетняя и разносторонняя деятельность, в том числе в качестве заведующей отделением онкогематологии онкологического центра «Лапино 2», профессора кафедры онкологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, главного редактора научно-практического журнала «Онкогематология» и заместителя главного редактора научно-практического журнала "MD-Onco", свидетельствует об исключительной профессиональной и научной компетенции.

Результаты Ваших научных исследований, включая изучение экспрессии рецептора интерлейкина 6 при мантийноклеточных лимфомах, диагностической и прогностической роли активационных антигенов опухолевых клеток при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, а также работ, посвященных вопросам поддерживающей терапии в онкогематологии, внесли значительный вклад в развитие персонализированного подхода к лечению злокачественных заболеваний крови.

Ваше активное участие в ведущих международных и российских профессиональных медицинских сообществах – Международной мультидисциплинарной ассоциации специалистов по поддерживающей терапии в онкологии, Европейском обществе медицинской онкологии, Обществе специалистов поддерживающей терапии в онкологии и других – способствует укреплению связей науки с клинической практикой, развитию новых подходов к терапии и поддержке пациентов.

Желаем Вам дальнейших успехов, новых научных открытий, вдохновения и крепкого здоровья!

Коллектив издательского дома «АБВ-пресс»,  
редакция журнала "MD-Onco"