

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

№ **33** **ТОМ 19**  
**2023**

ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ  
И РАДИОЛОГИЯ №2

Организация  
референс-центра  
по двойному прочтению  
маммографических  
снимков в Краснодарском  
крае

6

Опыт лечения сердечной  
недостаточности  
как проявления  
кардиотоксичности  
химиотерапии  
у онкологических  
пациентов

18

Средний возраст  
диагностики  
онкологических  
заболеваний  
в Краснодарском крае

32



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала



# НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

**NOP2030.RU**

**СОБИРАЕМ  
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ  
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



## ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018–2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии

news@nop2030.ru

Эффективная фармакотерапия. 2023.  
Том 19. № 33.  
Онкология, гематология и радиология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34  
www.medforum-agency.ru  
**Руководитель проекта**  
**«Онкология, гематология и радиология»**  
А. РОДИОНОВА  
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

## Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
*член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*  
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*  
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*  
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*  
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*  
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2023.  
Volume 19. Issue 33.  
Oncology, Hematology & Radiology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru  
**Advertising Manager**  
**'Oncology, Hematology & Radiology'**  
A. RODIONOVA  
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

## Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
*Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*  
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*  
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*  
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*  
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*  
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Kristina V. ORLOVA, *PhD (Moscow)*  
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,  
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,  
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,  
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,  
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,  
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,  
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,  
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,  
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,  
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,  
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,  
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,  
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

### Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

#### Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,  
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,  
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

## Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,  
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,  
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,  
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,  
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,  
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,  
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

### Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,  
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,  
V.A. MAKSIMOV, F Di MARIO

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

### Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,  
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,  
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

#### Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,  
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА,  
М.Б. БЫЧКОВ, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,  
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ,  
В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

### **Офтальмология**

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,  
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

### **Педиатрия**

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,  
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

### **Пульмонология и оториноларингология**

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,  
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,  
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,  
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,  
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,  
Н.В. ЯРЫГИН

### **Урология и нефрология**

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,  
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,  
Е.М. ШИЛОВ

### **Эндокринология**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,  
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,  
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,  
М.В. ШЕСТАКОВА

### **Эпидемиология и инфекции**

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,  
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** С. ЧЕЧИЛОВА, Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA,  
M.B. BYCHKOV, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,  
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV,  
V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

### **Ophthalmology**

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,  
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

### **Pediatrics**

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,  
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,  
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,  
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,  
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,  
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,  
N.V. YARYGIN

### **Urology and Nephrology**

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,  
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,  
Ye.M. SHILOV

### **Endocrinology**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,  
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,  
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,  
M.V. SHESTAKOVA

### **Epidemiology and Infections**

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,  
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** S. CHECHILOVA, N. FROLOVA, N. RAMOS

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год.  
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.  
Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных  
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов  
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть  
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским  
договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень  
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.  
Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.  
Any reproduction of materials and their fragments is possible only  
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion  
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted  
with the instructions for authors and the public copyright agreement.  
The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed  
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

# Содержание

## Клиническая эффективность

- И.П. САФОНЦЕВ, Р.А. ЗУКОВ, К.Д. ПЕРМЯКОВА,  
Н.А. МЕРКУЛОВА, М.А. СУВОРОВА  
Опыт организации референс-центра  
по двойному прочтению маммографических снимков  
в Красноярском крае 6

## Клиническая практика

- Ю.Б. КАРАГОДИНА, М.С. РУБАН, В.В. САВЧИНА,  
А.Л. КОРНИЕЦКАЯ, Л.В. БОЛОТИНА, А.А. ФЕДЕНКО  
Редкие иммуноопосредованные нежелательные явления.  
Клинический случай синдрома Шегрена на фоне  
иммунотерапии у пациента с аденокарциномой легкого 12
- А.В. КОЛЬЦОВ, В.В. ТЫРЕНКО  
Опыт лечения сердечной недостаточности  
как проявления кардиотоксичности химиотерапии  
у онкологических пациентов 18
- К.С. ПАВЛЮК, М.Г. ЛЕОНОВ, Е.Н. СЛАВНОВА  
Комплексная оценка морфологической диагностики  
аденокарциномы легкого. Наблюдение из практики 24

## Эпидемиологические исследования

- Р.А. ЗУКОВ, М.С. СЕРБАЕВА, И.П. САФОНЦЕВ,  
Т.Е. ЗАБРОДСКАЯ, Е.А. ГОРБУНОВА, А.М. КАРАПЕТЯН  
Анализ заболеваемости колоректальным раком  
в Красноярском крае 28
- Р.А. МУРАШКО, Л.Г. ТЕСЛЕНКО,  
И.В. ЦОКУР, Л.Л. СТЕПАНОВА  
Средний возраст диагностики онкологических заболеваний  
в Краснодарском крае (по данным Популяционного  
ракового регистра Краснодарского края) 32
- М.Г. ЛЕОНОВ, Л.С. ОСТРОВЕРХ,  
Ж.П. СЕЛИФОНОВА, С.А. БЕЛЯЕВА  
Методика оценки риска рака мочевого пузыря  
у сотрудников морской отрасли, работающих  
с вредными и опасными грузами 38

# Contents

## Clinical Efficacy

- I.P. SAFONTSEV, R.A. ZUKOV, K.D. PERMYAKOVA,  
N.A. MERKULOVA, M.A. SUVOROVA  
Experience in Organizing a Reference Center  
for Double Reading of Mammographic Images  
in the Krasnoyarsk Territory

## Clinical Practice

- Yu.B. KARAGODINA, M.S. RUBAN, V.V. SAVCHINA,  
A.L. KORNIETSKAYA, L.V. BOLOTINA, A.A. FEDENKO  
Rare Immune-Related Adverse Events. A Clinical Case  
of Sjögren's Syndrome on the Background of Immunotherapy  
in a Patient with Lung Adenocarcinoma
- A.V. KOLTSOV, V.V. TYRENKO  
Experience in the Treatment of Heart Failure  
as Manifestations of Cardiotoxicity of Chemotherapy  
in Cancer Patients
- K.S. PAVLYUK, M.G. LEONOV, E.N. SLAVNOVA  
Complex Morphological Diagnosis of Lung Adenocarcinoma.  
Observation from Practice

## Epidemiological Research

- R.A. ZUKOV, M.S. SERBAYEVA, I.P. SAFONTSEV,  
T.Ye. ZABRODSKAYA, Ye.A. GORBUNOVA, A.M. KARAPETYAN  
Analysis of the Incidence of Colorectal Cancer  
in the Krasnoyarsk Region
- R.A. MURASHKO, L.G. TESLENKO,  
I.V. TSOKUR, L.L. STEPANOVA  
The Average Age of Cancer Diagnosis in the Krasnodar  
Territory (According to the Population Cancer Registry  
Krasnodar Region)
- M.G. LEONOV, L.S. OSTROVERKH,  
Zh.P. SELIFONOVA, S.A. BELYAEVA  
Methodology for Assessing the Risk of Bladder Cancer  
in Employees of the Marine Industry Working with Harmful  
and Dangerous Cargo

# ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ<sup>1</sup>



## Оницит<sup>®</sup>

палонсетрона гидрохлорид для инъекций  
0,25 мг/5 мл

**ДЛИТЕЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА  
В ТЕЧЕНИЕ 5 ДНЕЙ<sup>2</sup>**



Полный ответ в острой фазе у 81% пациентов<sup>3,\*</sup>



1 инъекция = 5 дней профилактики<sup>2</sup>



Рекомендован международными  
и российскими клиническими протоколами<sup>4-7</sup>



Применяется у детей с 1 месяца<sup>1</sup>

\* Многоцентровое рандомизированное двойное слепое стратифицированное исследование III фазы (N = 570). Пациенты были рандомизированы для получения палонсетрона в дозе 0,25 мг или 0,75 мг либо ондансетрона в дозе 32 мг внутривенно однократно за 30 мин до начала умеренно эметогенной химиотерапии. Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых не было рвотных эпизодов и потребности в применении резервных препаратов (полный ответ, ПО) в течение 24 часов после введения химиотерапии (острая фаза). Вторичные конечные точки включали эффективность во время отсроченной фазы (≤5 дней после химиотерапии) и общую переносимость. Полный ответ на однократное внутривенное введение палонсетрона в дозе 0,25 мг при умеренноэметогенной химиотерапии (отсутствие рвоты и отсутствие потребности в резервном препарате) в острой фазе (0–24 ч) наблюдался у 81% пациентов, в отсроченной фазе (24–120 ч) — у 74,1% пациентов, совокупно у 78,1% пациентов, совокупно у 69,3% пациентов<sup>3</sup>.  
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оницит<sup>®</sup> (ЛП-000716) (обновлено 12.07.2022). 2. Aapro M. Therapeutics and Clinical Risk Management 2007;3(6):1009–1020. 3. Gralla R. et al. Ann Oncol. 2003;14(10):1570–7. 4. Roila F. et al. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v119–v133. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 V.1.4 last update July 2019. Available at: <http://www.mascc.org/>. 5. Hesketh PJ et al. J Clin Oncol. 2017;35(28):3240–3261. Доступно по ссылке: [www.asco.org/](http://www.asco.org/). 6. NCCN clinical practice guidelines in oncology, Antiemesis V4.2020. Доступно по ссылке: [www.nccn.org/](http://www.nccn.org/). 7. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Когония Л.М., Королева И.А., Семиглазова Т.Ю. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #32, 2019 (том 9). С. 566–575.

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения ОНИЦИТ.** Регистрационный номер: ЛП 000716 от 29.09.2011 (обновлено 12.07.2022). Торговое название препарата: Оницит<sup>®</sup>. Международное непатентованное название: палонсетрон (palonosetron). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых, при первичном и повторном курсах; профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет, при первичном и повторном курсах. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к палонсетрону либо к другим компонентам препарата; беременность и период кормления грудью; детский возраст до 1 месяца. **СОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам: с реакцией гиперчувствительности к другим антагонистам 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов; с нарушением сердечного ритма и проводимости, получающим антиаритмические средства и бета-адреноблокаторы, и пациентам со значительными нарушениями электролитного баланса; со склонностью к увеличению интервала QT (врожденный синдром удлинения интервала QT). **ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ.** Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет: данные фармакокинетики были получены в подгруппе пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями (n = 280) после внутривенного введения однократной дозы палонсетрона (0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). При повышении дозы от 0,01 мг/кг до 0,02 мг/кг наблюдалось дозозависимое увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC<sub>0-∞</sub>). После внутривенного введения однократной дозы палонсетрона 0,02 мг/кг, максимальные концентрации в плазме (C<sub>max</sub>) в конце 15-й минуты введения сильно варьировались во всех возрастных группах и были ниже у пациентов моложе 6 лет, чем у пациентов более старшего детского возраста. Средний период полувыведения составил 29,5 часов во всех возрастных группах и варьировался от 20 до 30 часов во всем возрастном диапазоне после введения 0,02 мг/кг. Общий клиренс в организме (л/ч/кг) у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет соответствовал клиренсу у здоровых взрослых пациентов. Отсутствовали значительные различия в объеме распределения (V<sub>d</sub>). Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Нет данных о применении препарата Оницит<sup>®</sup> у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, у которых осуществляется гемодиализ. Пациенты с печеночной недостаточностью: коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Пациенты пожилого возраста: коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Исследования на животных не показывают прямого или опосредованного влияния на беременность, развитие эмбриона/плода, родоразрешение или постнатальное развитие. Клинические исследования по применению палонсетрона во время беременности не проводились. Препарат не рекомендуется применять во время беременности. Грудное вскармливание. Поскольку нет данных о выделении палонсетрона в грудное молоко, во время лечения кормление грудью должно быть прекращено. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых. Препарат Оницит<sup>®</sup> вводится внутривенно в течение не менее 30 секунд до начала химиотерапии. Эффект препарата по предотвращению тошноты и рвоты, вызываемых проведением химиотерапии, возрастает при одновременном назначении глюкокортикостероидов. Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет. Препарат Оницит<sup>®</sup> вводится внутривенно в течение не менее 15 минут в дозе 0,02 мг/кг (максимально до 1,5 мг) за 30 минут до начала химиотерапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Часто встречаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/10): головная боль — до 9%; головокружение, запор — до 5%; диарея. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, брадикардия, понижение артериального давления (АД), extrasystoles, миокардиальная ишемия, синусовая тахикардия, синусовая аритмия, суправентрикулярные extrasystoles, удлинение QT интервала, повышение АД; изменение окраски вен, варикозное расширение вен; со стороны нервной системы: сонливость, бессонница, парестезия, периферическая чувствительная нейропатия, чувство беспокойства, эйфория, гиперсемия; со стороны пищеварительной системы: диспепсия, боль в животе, сухость слизистой оболочки рта, метеоризм, понижение аппетита, анорексия, икота, боль в верхней части живота; со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи, глюкозурия; со стороны кожи и подкожной ткани: алергический дерматит, зудящая сыпь; со стороны костно-мышечной системы: артралгия; со стороны органов чувств: раздражение глаз, амблиопия, ухудшение зрения, шум в ушах; изменение лабораторных показателей: гипо- или гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохальциемия, гипогликемия, гипергликемия, гиперириуризм, нарушение метаболизма; прочие: повышенная утомляемость, слабость, повышение температуры тела, привкус — чувство «жара», гриппоподобный синдром. **Очень редко наблюдаемые побочные реакции** (< 1/10000): со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, анафилактический (анафилактикоидный) шок и реакции. **Реакции в месте введения препарата:** жжение, уплотнение, дискомфорт и боль. **Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет.** В клинических исследованиях у детей по профилактике и лечению тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно и высокоэметогенной), 402 пациента получали однократную дозу палонсетрона (0,003 мг/кг, 0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). Следующие частые или нечастые побочные реакции были зарегистрированы при приеме препарата Оницит<sup>®</sup>, ни одна из данных реакций не вышла в группу частотности > 1%. Побочные реакции оценивались у пациентов детской популяции, получавших до 4 циклов химиотерапии. **Часто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/10): со стороны нервной системы: головная боль. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT на электрокардиограмме, нарушение проводимости, синусовая тахикардия; со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка, носовое кровотечение; со стороны нервной системы: головокружение, дискINESИЯ; со стороны кожи и подкожной ткани: алергический дерматит, зуд, крапивница, кожные реакции; прочие: повышение температуры тела, реакция в месте введения препарата (жжение, уплотнение, боль). **ПРЕДОЗИРОВКА.** До настоящего времени случаев передозировки отмечено не было, тем не менее, при усилении какого-либо из указанных побочных эффектов, необходимо провести симптоматическую терапию. При маловероятном случае передозировки, рекомендуется проведение поддерживающей терапии. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** Палонсетрон главным образом метаболизируется изоферментом CYP2D6, при участии также изоферментов CYP3A4 и CYP1A2. В применяемых концентрациях палонсетрон не угнетает и не стимулирует образование цитохрома P450. **Метоклопрамид:** в клинических исследованиях не было выявлено взаимодействия палонсетрона с метоклопрамидом, который является ингибитором изофермента CYP2D6. **Ингибиторы и индукторы изофермента CYP2D6:** возможно совместное применение с дексаметазоном и рифампицином (индукторы изофермента CYP2D6), и амидоароном, хлорпромазином, циметидином, доксорубицином, флуокетином, галоперидолом, пароксетином, хинидином, ранитидином, ритонавиром, сертралином и тербинафином (ингибиторы изофермента CYP2D6). **Глюкокортикостероиды:** совместное применение с глюкокортикостероидами безопасно. **Другие лекарственные препараты:** возможно применение вместе с анальгетиками, спазмолитическими, антихолинэргическими препаратами, другими противорвотными средствами. **Противоопухолевые препараты:** палонсетрон не снижает активность противоопухолевых препаратов (цисплатин, циклофосфамид, цитарабин, доксорубин, митоминин). **Серотонинергические препараты:** одновременное применение палонсетрона с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и нордренадина повышает риск развития серотонинергического синдрома (измененное состояние сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Оницит<sup>®</sup> может вызвать увеличение времени прохождения содержимого по кишечнику. Поэтому требуется специальный контроль состояния пациентов с симптомами подострой непроходимости кишечника или запорами в анамнезе. В связи с приемом палонсетрона в дозе 750 мг выявлены два случая развития запора с колостазом, потребовавшие госпитализации пациентов. Во всех исследуемых дозах палонсетрон не вызывал клинически значимого удлинения интервала QT (QTc). Специальное исследование с акцентом на оценку влияния на интервал QT/QTc было проведено при участии здоровых добровольцев для получения исчерпывающих данных, демонстрирующих влияние палонсетрона на интервал QT/QTc. Однако, как и в случае других антагонистов рецепторов 5-HT<sub>3</sub>, следует соблюдать осторожность при применении палонсетрона у пациентов с удлинением или вероятностью возникновения удлинения интервала QT, включая пациентов с личным или семейным анамнезом удлинения интервала QT, с нарушениями электролитного баланса, застойной сердечной недостаточностью, брадикардиями, нарушениями проводимости и пациентов, получающих антиаритмические препараты или другие лекарственные средства, которые вызывают удлинение интервала QT или с нарушениями электролитного баланса. Перед применением антагонистов рецепторов 5-HT<sub>3</sub> необходимо скорректировать гипокалиемию и гипомагниемию. Были получены сообщения о серотонинергическом синдроме при применении антагонистов 5-HT<sub>3</sub> в качестве монотерапии или в комбинации с другими серотонинергическими препаратами (включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадренадина (ИОЗСН)). Поэтому, рекомендуется надлежащее наблюдение пациентов в отношении симптомов, сходных с серотонинергическим синдромом. Препарат Оницит<sup>®</sup> не следует назначать для профилактики или лечения тошноты и рвоты после проведения химиотерапии, за исключением случаев проведения другой химиотерапии. Один флакон препарата содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. не содержит натрия. В доклинических исследованиях палонсетрон только в очень высоких концентрациях может блокировать ионные каналы, участвующие в деполаризации и реполяризации желудочков, а также пролонгировать продолжительность потенциала действия. Влияние палонсетрона на интервал QT оценивалось в двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах с применением плацебо и положительным контролем (моксифлоксацином) у взрослых мужчин и женщин. Целью являлась оценка эффектов ЖК палонсетрона, вводимого внутривенно в однократных дозах 0,25 мг, 0,75 мг или 2,25 мг 221 здоровым добровольцам. Исследование не продемонстрировало влияния на продолжительность интервала QT/QTc, а также на любой другой интервал ЖК в дозах до 2,25 мг. Клинически значимых изменений ЧСС, атриовентрикулярной проводимости и сердечной реполяризации отмечено не было. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** По рецепту.

Распространяется по лицензии Хелсинг Хелсеа СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения. RU-Oni-02-2022-v01-print. Дата одобрения — октябрь 2022  
000 «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**



<sup>1</sup> Красноярский  
государственный  
медицинский  
университет им. проф.  
В.Ф. Войно-Ясенецкого

<sup>2</sup> Красноярский  
краевой клинический  
онкологический  
диспансер  
им. А.И. Крыжановского

# Опыт организации референс-центра по двойному прочтению маммографических снимков в Красноярском крае

И.П. Сафонцев, к.м.н.<sup>1, 2</sup>, Р.А. Зуков, д.м.н.<sup>1, 2</sup>, К.Д. Пермякова<sup>1, 2</sup>,  
Н.А. Меркулова<sup>2</sup>, М.А. Суворова<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Иван Петрович Сафонцев, safoncev@gmail.com

Для цитирования: Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Пермякова К.Д. и др. Опыт организации референс-центра по двойному прочтению маммографических снимков в Красноярском крае. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (33): 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-33-6-11

*Раннее выявление рака молочной железы с помощью систематического маммографического скрининга позволяет обнаружить поражения, лечение которых более эффективно и в целом более благоприятно для качества жизни. От своевременности и правильности постановки диагноза зависит дальнейшая тактика диагностики и лечения. Контроль качества исследования должны проводить эксперты специализированных референс-центров. В статье представлен опыт работы Красноярского края по двойному прочтению маммограмм.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, маммографический скрининг, референс-центр

## Введение

По данным ВОЗ и международного агентства GLOBOCAN, в мире в 2020 г. общее число новых случаев рака молочной железы (РМЖ) составило 2,26 млн человек, или 11,7% всех выявленных злокачественных новообразований (ЗНО). РМЖ является лидирующей локализацией ЗНО среди женского населения. Предполагается, что у одной из 12 женщин в течение жизни разовьется РМЖ. При этом количество летальных случаев составляет около 6,93%. В Европе в 2020 г. зарегистрировано 531 086 новых случаев РМЖ и 141 765 смертельных исходов, в 8,7% из которых возраст пациентов составлял менее 50 лет [1, 2].

В Российской Федерации в 2021 г. зарегистрировано 69 714 новых случаев РМЖ среди женского населения (50,24 ± 0,2 на 100 тыс. женского населения), что

составило 22,1% от всех случаев рака, зарегистрированных в РФ в 2021 г. Смертность – 26,22 на 100 тыс. женского населения (20 480 случаев смерти) [3, 4]. Среди федеральных округов РФ Сибирский федеральный округ (СФО) по заболеваемости РМЖ занимает первое место со стандартизованным значением 53,49 на 100 тыс. населения. Красноярский край среди территорий СФО находится на третьем месте, уступая Томской и Иркутской областям, с заболеваемостью 56,75 на 100 тыс. населения (рис. 1) [4]. При этом стоит отметить, что до 2019 г. наблюдался стабильный рост заболеваемости РМЖ. Но в 2020 г. данный показатель снизился из-за эпидемиологической ситуации, вызванной COVID-19, вследствие которой были приостановлены мероприятия по проведению диспансеризаций и профилактических осмотров. В связи с этим в настоящее время явля-

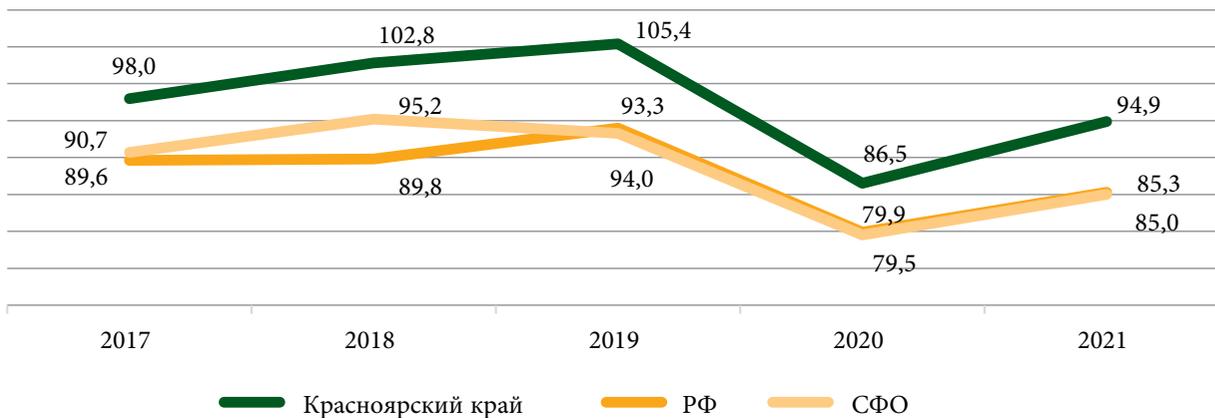


Рис. 1. Заболеваемость раком молочной железы в 2017–2021 гг.

ется актуальным своевременный и качественный скрининг онкологической патологии.

Основой многих программ профилактики РМЖ является массовый скрининг включающий в себя маммографическое исследование, являющееся золотым стандартом раннего выявления РМЖ, который при регулярном проведении выявляет потенциальное или скрыто протекающее заболевание. В большинстве программ скрининг на РМЖ в мире осуществляется каждые два года. Выполняется маммография молочных желез в двух проекциях (косой и прямой) с применением двойного чтения изображений, что повышает чувствительность и специфичность метода.

В Российской Федерации скрининговые мероприятия осуществляются согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» у женщин в возрасте от 40 до 75 лет включительно [5–7]. Раннее выявление РМЖ с помощью систематического маммографического скрининга позволяет выявить поражения, лечение которых более эффективно и в целом более благоприятно для качества жизни. От своевременности и правильности постановки диагноза зависит дальнейшая тактика диагностики и лечения. Контроль качества исследования должны проводить эксперты специализированных референс-центров [8].

Согласно Европейским рекомендациям по обеспечению качества скрининга и диагностики рака молочной железы, маммограммы должны читаться независимо двумя рентгенологами в связи с тем, что двойное чтение повышает чувствительность скринингового теста на 5–15% и влияет на способность выявлять злокачественные новообразования [9, 10].

В соответствии с Актом стандартов качества маммографии (Mammography Quality Standards Act (MQSA)), для исследования обеих молочных желез должна быть выставлена единая категория BI-RADS с уточнением категории для каждой из желез. Дан-

ная система классификации состоит из шести категорий и была разработана с целью стандартизации терминологии, используемой для описания маммографических изображений и их передачи с помощью телекоммуникационных связей. Главная ценность системы BI-RADS для практической медицины состоит в том, что она позволяет определить преемственность врачей разных специальностей и тактику ведения пациенток [11–13].

Категория BI-RADS 0 устанавливается при неполных данных и необходимости использования дополнительных, уточняющих методов обследования (снимки в дополнительных проекциях, прицельные снимки или без увеличения, УЗ-маммография, МР-маммография, а также сравнение с данными предыдущих исследований), при установлении категории с 1-й по 6-ю дается окончательная оценка выявленным изменениям.

Устанавливаются следующие критерии:

- BI-RADS III – при выявленных структурах с признаками вероятно доброкачественного характера, имеющих риск злокачественности не более 2%;
- BI-RADS IV – при выявлении структуры, подозрительной на злокачественный процесс, но не обладающей всеми признаками рака [14].

При недостаточном количестве квалифицированных врачей-рентгенологов возникают случаи получения ложноположительного или ложноотрицательного результата. Для снижения количества ложных диагнозов организуются референс-центры двойного прочтения маммографических снимков, которые осуществляют пересмотр и контроль качества проведенных маммографических исследований [8, 15]. Активная цифровая трансформация, проводимая в сфере здравоохранения, а также подключение к единой государственной информационной системе здравоохранения неизбежно ведут к цифровизации медицинских организаций.

Реализация различных федеральных и региональных программ по совершенствованию здравоохранения в Красноярском крае позволила обеспечить медицинские организации региона новым цифровым оборудованием, в том числе цифровыми

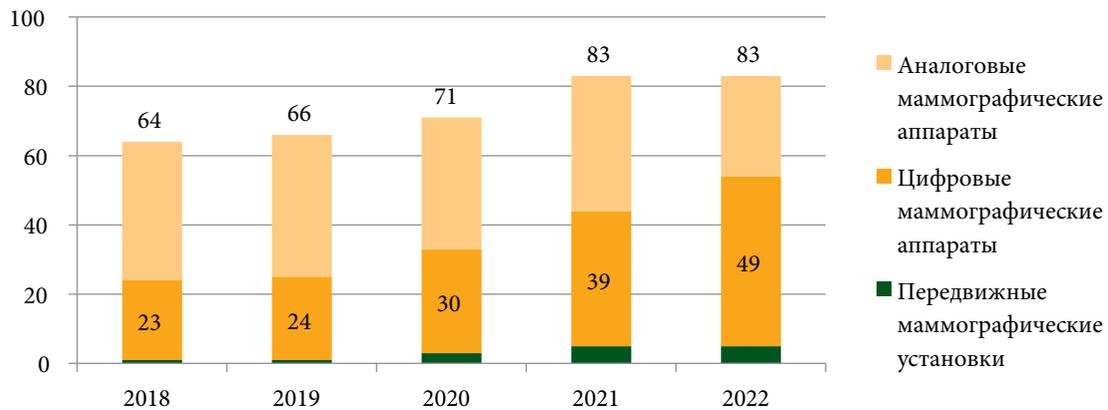


Рис. 2. Количество маммографических аппаратов в Красноярском крае в 2018–2022 гг.

маммографами, которые заменили большинство аналоговых аппаратов. С 2018 г. количество цифровых маммографов в Красноярском крае увеличилось в 2,3 раза. На конец 2022 г. доля цифровых маммографов составила 65,1% от общего количества маммографических аппаратов в крае. За прошедший период также увеличилось количество передвижных маммографических установок, учитывая географические особенности и большую отдаленность малых населенных пунктов от районных центров (рис. 2). Применение цифровых технологий в лучевой диагностике повышает актуальность использования информационно-телекоммуникационных связей для решения диагностических задач, преодоления территориального барьера и нехватки высококвалифицированных специалистов. Составной частью телемедицины является телерадиология, которая позволяет передать любое медицинское изображение, полученное с помощью методов лучевой диагностики. Цифровые маммографы нового поколения оснащены централизованной PACS-системой для передачи, хранения и обработки изображений высокого разрешения, полученных с помощью цифровых маммографов (и другого цифрового диагностического оборудования). Данная система предполагает создание DICOM-архивов на серверах, которые будут доступны для быстрого поиска и просмотра необходимой информации.

В рамках реализации Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» на территории Красноярского края был разработан региональный проект, одним из мероприятий которого является создание референс-центров по двойному прочтению маммограмм, где маммографические снимки из медицинских организаций Красноярского края будут повторно рассмотрены врачами экспертного уровня.

Главными задачами референс-центра являются:

- второе/экспертное прочтение маммограмм для контроля интерпретации полученных данных;
- контроль качества выполнения снимков (количества снимков и правильности укладок), вы-

полняемых в медицинских организациях (МО) Красноярского края;

- консультативная помощь в интерпретации сложных случаев;
- проведение телемедицинских консультаций в федеральных НМИЦ;
- обучение и стажировка специалистов.

## Материал и методы

Исследование проводилось на базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер (КККОД) им. А.И. Крыжановского», где в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Красноярского края от 01.06.2022 был организован референс-центр по двойному прочтению цифровых маммографических снимков категории BI-RADS III–IV, установленных при первом просмотре, которые направлялись из медицинских организаций края [16–18].

МО края, имеющие цифровые маммографы, в соответствии с приказом, направляют маммографические снимки в региональный архив медицинских исследований (РАМИ) Красноярского краевого информационно-аналитического центра. Затем посредством региональной телемедицинской сети (РТС) в референс-центр направляется заявка на второе прочтение снимка. Специалисты референс-центра КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского» запрашивают маммографический снимок данного пациента из РАМИ PACS с протоколом описания и выставленной категорией BI-RADS, который в последующем повторно рассматривается экспертами референс-центра мультимодальной квалификации, владеющими методами диагностики заболеваний молочных желез, включая ультразвуковое исследование молочных желез, магнитно-резонансную томографию, а также рентгеновскими методами визуализации патологии молочных желез и различными методами биопсии выявленных изменений молочных желез. Затем описание и протокол исследования посредством РТС направляются в исходную МО (рис. 3).

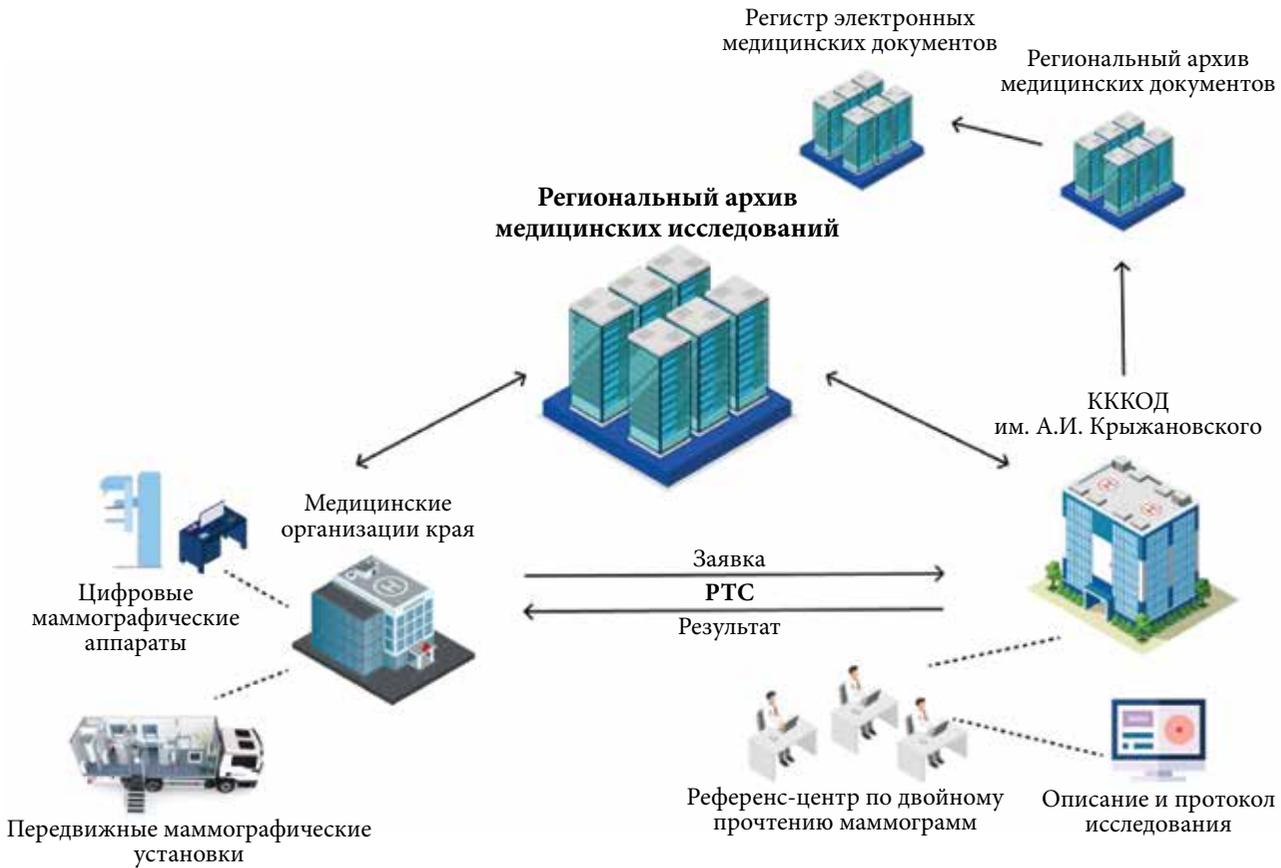


Рис. 3. Организация работы референс-центра по двойному прочтению маммограмм в Красноярском крае

Так, за шесть месяцев 2022 г. в референс-центр по двойному прочтению маммограмм было направлено 1789 маммографических снимков из 50 МО Красноярского края, оснащенных цифровыми маммографами.

Для оценки правильности интерпретации врачами МО полученных данных использовались методы экспертных оценок, диагностический, аналитический и статистический методы (показатели чувствительности, специфичности и точности) [19].

### Результаты и обсуждение

Наибольшее количество направленных снимков имели категорию BI-RADS III – 949, из которых только в 33,7% случаев данная категория подтвердилась при втором прочтении. В 903 случаях имелись расхождения в установленной категории. При повторном прочтении снимков в 145 случаях была установлена категория I – маммограммы неудовлетворительного качества по критериям PGMI – международного стандарта качества. В 110 (6,14%) случаях отмечались нарушения правил направления снимков на повторное прочтение в референс-центр: отсутствие установленной категории BI-RADS или отсутствие протокола описания маммографических снимков. В целом установить категорию BI-RADS оказалось невозможным в 8,1% случаев (рис. 4).

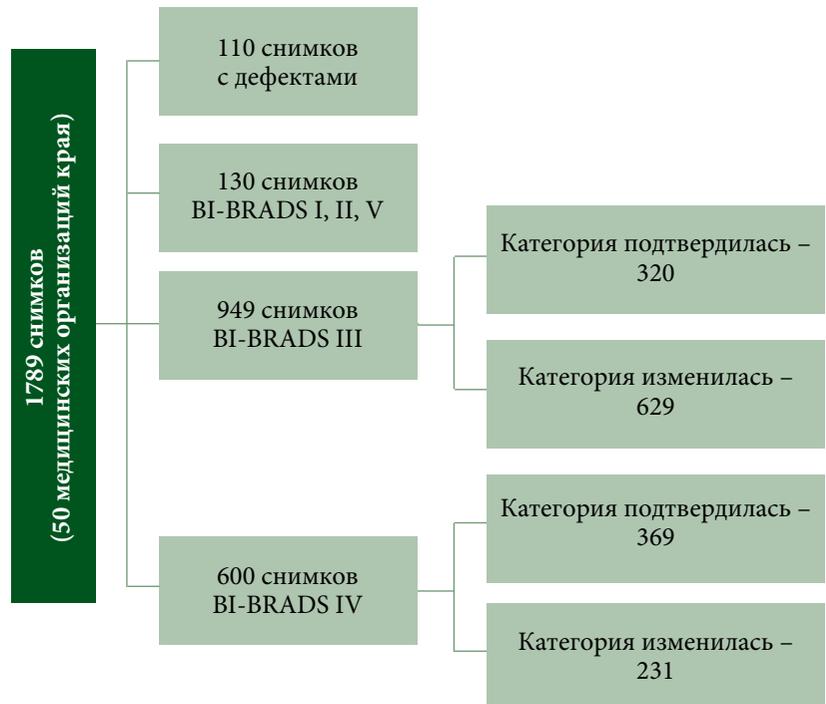


Рис. 4. Оценка правильности интерпретации врачами медицинских организаций



Организация референс-центра по двойному прочтению маммограмм направлена на повышение эффективности использования ресурсов системы здравоохранения, обеспечение результативной работы по скринингу и контролю качества диагностики рака молочной железы

Данные маммографические снимки были проанализированы относительно клинически значимых изменений категории BI-RADS у пациентов. Клинически значимыми являются изменения категории, при которых будет меняться тактика дальнейшего ведения пациента.

Клинически верно установленной категорией является в следующих случаях:

- 1) при первом и втором прочтении маммографических снимков устанавливается одинаковая категория BI-RADS;
- 2) при повторном прочтении снимка категория меняется с BI-RADS I, II или III на BI-RADS I, II;
- 3) при повторном прочтении категория меняется с BI-RADS IV на V или с BI-RADS V на BI-RADS IV.

В соответствии с вышесказанным, клинически верно категория BI-RADS установлена в 72,23% случаев (1108 снимков).

В 27,77% случаев при прочтении маммографических снимков специалистами референс-центра устанавливалась категория BI-RADS, которая вела к смене тактики ведения пациента.

Результаты анализа работы врачей-рентгенологов медицинских организаций края, в сравнении с экспертами краевого онкологического диспансера, показали чувствительность, равную 64,0% (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 61,3–66,6), специфичность – 78,4% (95% ДИ 76,3–80,3). Показатель чувствительности в данном случае говорит о том, что вероятность определения верной категории BI-RADS при описании маммографических снимков врачом-рентгенологом выше среднего значения. Полученное значение специфичности метода свидетельствует о том, что вероятность правильного толкования маммографической картины при отсутствии патологических изменений на снимке высока и составляет практически 80%. Точность составила 72,2% (95% ДИ 69,9–74,5), отношение шансов – 6,69 (95% ДИ 5,33–8,40). Полученные значения свидетельствуют о том, что риск пропуска патологии для врачей-рентгенологов МО края статистически значимо выше (в 6,69 раза), чем для экспертов.

Случаи снижения категории BI-RADS при втором чтении с IV или V до I, II или III являются гипердиагностическими. Гипердиагностика составляет 12,38% (190 снимков). Следствием гипердиагностики в отсутствие второго прочтения является увеличение количества дополнительных диагностических (в том числе инвазивных) меро-

приятий, что делает маммологический скрининг более затратным, а также оказывает неблагоприятное воздействие на психологическое состояние пациентов.

Клинически значимой гиподиагностикой является изменение категории BI-RADS I, II или III, установленной при первом прочтении, на BI-RADS IV, V при повторном. Случаи гиподиагностики составили 15,38% (236 снимков). Гиподиагностика является следствием низкой онконастороженности и недостаточной квалификации и опыта врачей-рентгенологов. При отсутствии повторного прочтения гиподиагностика приведет к отсрочке постановки правильного клинического диагноза и прогрессированию заболевания.

Референс-центр по двойному прочтению маммографических снимков позволяет снизить количество случаев гипер- и гиподиагностики при маммографическом скрининге. При этом для более качественной работы и корректного взаимодействия врачей-специалистов необходимо:

- проводить периодическое обучение рентгенолаборантов правильной работе с маммографом и укладке пациентов;
- повышать квалификацию врачей-рентгенологов;
- контролировать заполнение протокола маммографического исследования согласно Приложению № 3 к приказу Министерства здравоохранения Красноярского края от 06.08.2019 № 936-орг;
- выявлять ошибки проведения и интерпретации маммографий, проводить коррекцию недочетов вместе со специалистами МО.

### Заключение

Организация референс-центра по двойному прочтению маммограмм направлена на повышение эффективности использования ресурсов системы здравоохранения, обеспечение результативной работы по скринингу и контролю качества диагностики рака молочной железы.

Применение цифровых технологий в лучевой диагностике является важным аспектом эффективной деятельности медицинских организаций края. Использование телерадиологии совместно с экспертами краевого референс-центра позволяет выполнять качественный маммографический скрининг, тем самым решая вопрос дефицита врачей-специалистов, в том числе и в малонаселенных, отдаленных территориях региона. ☺



## Литература

1. GLOBOCAN 2020: Estimates cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020. <http://globocan.iarc.fr> (дата обращения: 21.02.2023).
2. Рак молочной железы. Электронный ресурс. Всемирная организация здравоохранения. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> (дата обращения: 21.02.2023).
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2022.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2022.
5. Mainiero M.V., Moy L., Baron P., et al. ACR appropriateness criteria® breast cancer. J. Am. Coll. Radiol. 2017; 14 (11): S383–S390.
6. Monticciolo D.L., Newell M.S., Moy L., et al. Breast cancer screening in women at higher-than-average risk: recommendations from the ACR. J. Am. Coll. Radiol. 2018; 15 (3): 408–414.
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».
8. Морозов С.П., Ветшева Н.Н., Диденко В.В. и др. Организация программы популяционного скрининга злокачественных новообразований молочной железы среди женского населения: методические рекомендации. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 55. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. 44 с.
9. Euler-Chelpin M., Lillholm M., Napolitano G., et al. Screening mammography: benefit of double reading by breast density. Breast Cancer Res. Treat. 2018; 171: 767–776.
10. Perry N., Broeders M., Wolf C., et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition summary document. Ann. Oncol. 2007; 19 (4): 614–622.
11. Гамиров Р.Р. Первые результаты маммографического скрининга рака молочной железы на базе Референс-центра РКОД МЗ РТ в рамках целевой отраслевой программы по снижению смертности от рака молочной железы в Республике Татарстан на 2008–2010 годы. Поволжский онкологический вестник. 2011; 1 (1): 31–33.
12. Корженкова Г.П. Диагностическое значение категорий BI-RADS в ведении пациенток с доброкачественной патологией молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016; 4: 10–16.
13. Мануйлова О.О., Павлова Т.В., Диденко В.В. и др. Методические рекомендации по использованию международной системы BI-RADS при маммографическом обследовании. М., 2017. 23 с.
14. Varas X., Leborgne J.H., Leborgne F., et al. Revisiting the mammographic follow-up of BI-RADS category 3 lesions. AJR Am. J. Roentgenol. 2002; 179 (3): 691–695.
15. Држевецкая К.С., Корженкова Г.П. Результаты двух лет маммографического скрининга на территории Калужской области. Вестник рентгенологии и радиологии. 2022; 103 (4–6): 18–27.
16. Приказ Министерства здравоохранения Красноярского края от 23.12.2022 № 2208-орг.
17. Приказ Министерства здравоохранения Красноярского края от 30.09.2021 № 1824-орг.
18. Распоряжение правительства Красноярского края от 27.06.2019 № 440-р.
19. Ронжин Л.В., Астанин П.А., Кокина Д.Ю. и др. Система автоматической разметки неструктурированных протоколов рентгенологических исследований грудной клетки с использованием методов семантического анализа. Социальные аспекты здоровья населения. 2023; 69 (1): 12.

### Experience in Organizing a Reference Center for Double Reading of Mammographic Images in the Krasnoyarsk Territory

I.P. Safontsev, PhD<sup>1,2</sup>, R.A. Zukov, PhD<sup>1,2</sup>, K.D. Permyakova<sup>1,2</sup>, N.A. Merkulova<sup>2</sup>, M.A. Suvorova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

<sup>2</sup> A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

Contact person: Ivan P. Safontsev, safoncev@gmail.com

*Early detection of breast cancer with the help of systematic mammographic screening makes it possible to identify lesions whose treatment is more effective and, in general, more favorable for the quality of life. The further tactics of diagnosis and treatment depend on the timeliness and correctness of the diagnosis. The quality control of the research should be carried out by experts of specialized reference centers. The article presents the experience of the Krasnoyarsk Territory on the double reading of mammograms.*

**Keywords:** breast cancer, mammographic screening, reference center



## Редкие иммуноопосредованные нежелательные явления.

# Клинический случай синдрома Шегрена на фоне иммунотерапии у пациента с аденокарциномой легкого

Ю.Б. Карагодина, М.С. Рубан, В.В. Савчина, А.Л. Корниецкая, к.м.н.,  
Л.В. Болотина, д.м.н., А.А. Феденко, д.м.н.

Адрес для переписки: Юлия Борисовна Карагодина, yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

Для цитирования: Карагодина Ю.Б., Рубан М.С., Савчина В.В. и др. Редкие иммуноопосредованные нежелательные явления. Клинический случай синдрома Шегрена на фоне иммунотерапии у пациента с аденокарциномой легкого. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (33): 12–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-33-12-17

*В клинической практике онкологов быстро расширяются показания к терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета (ИКТИ), а также появляются новые препараты с аналогичными механизмами действия. В связи с этим знание редких иммуноопосредованных нежелательных явлений является крайне важным для практикующих специалистов как с точки зрения их раннего выявления, так и оптимизации лечебной тактики. Несмотря на редкость их появления, спектр ревматологических проявлений достаточно широк, что требует продолжения детального накопления клинического материала и его анализа.*

*Представленное клиническое наблюдение убедительно демонстрирует, что при назначении ИКТИ в случае появления симптомов, подозрительных в отношении синдрома Шегрена (СШ), следует провести тщательный сбор анамнеза и полное обследование, включая специализированные диагностические тесты по оценке функции слюнных и слезных желез. Для дифференциальной диагностики СШ с другими нозологиями требуется выполнение анализа на сывороточные аутоантитела и биопсии слюнных желез. Крайне важным является незамедлительное направление пациента к ревматологу, что позволит избежать задержки в постановке корректного диагноза.*

*Ранняя диагностика и своевременное лечение токсических реакций являются залогом успешного проведения противоопухолевой терапии. Для достижения этой цели требуется тесное взаимодействие врачей разных специальностей, пациента и его близких.*

**Ключевые слова:** рак легкого, иммунотерапия, иммуноопосредованные нежелательные явления, синдром Шегрена, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, ревматологические проявления, кожная токсичность, междисциплинарный подход

### Введение

Роль Т-лимфоцитов в иммунологическом надзоре за опухолевыми клетками привлекает внимание исследователей уже долгое время. Именно понимание того, что раковые клетки могут в итоге избежать воздействия со стороны Т-клеток, послужило толчком к поиску путей

повышения эффективности противоопухолевого иммунного ответа. Последние достижения в понимании иммунобиологии Т-лимфоцитов сыграли особую роль в разработке терапевтических стратегий, направленных на преодоление механизмов «уклонения» опухоли от распознавания иммунными клетками, а блокада конт-



рольных точек стала одним из наиболее перспективных направлений лечения [1–3].

Открытие и клиническое применение чекпойнт-ингибиторов, нацеленных на рецептор цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), рецептор программируемой клеточной гибели (PD-1) и его лиганд (PD-L1), произвели настоящую революцию в лечении онкологических заболеваний и были отмечены Нобелевской премией по физиологии и медицине в 2018 г. [4].

Ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) снимают ограничения на активацию и поддержание эффекторной функции Т-клеток путем вмешательства в регуляторные пути, естественным образом ингибирующие эту активность [5].

Как показали исследования, для опухолевых клеток характерна чрезмерная активность подобных путей, воздействующих на Т-лимфоциты. Поэтому использование ИКТИ оказалось эффективной стратегией лечения, которая в последние годы демонстрирует беспрецедентный и стойкий ответ у определенного числа онкологических пациентов [6, 7].

Однако сенсibilизация иммунной системы чекпойнт-ингибиторами сопровождается уникальным профилем побочных эффектов. Токсичность, обусловленная применением ИКТИ, имеет аутоиммунную природу и носит название иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) [8, 9]. Частота и варианты различных иНЯ зависят от профиля пациентов, диагноза и типа используемого препарата [10]. Наиболее распространенными нежелательными явлениями являются поражения кожи (сыпь, зуд), слизистой желудочно-кишечного тракта (диарея, гепатит, колит), суставов (артралгия), эндокринных желез (гипотиреоз/гипертиреоз, недостаточность коры надпочечников, сахарный диабет) и дыхательных путей (плеврит, пневмонит), однако почти каждая ткань или орган могут быть подвергнуты аутоиммунной агрессии [11]. Некоторые иНЯ возникают крайне редко или могут быть малозаметными и потенциально упущенными из виду. Осведомленность клиницистов об этих побочных эффектах является важным аспектом, определяющим успешность лечебной тактики [12].

Приведенный в данной статье клинический случай демонстрирует возможное разнообразие иНЯ, в частности развитие у пациента на фоне терапии ниволумабом такого редкого нежелательного явления, как синдром Шегрена (СШ), потребовавшего мультимодального подхода для своевременной диагностики и назначения рациональной сопроводительной терапии.

### Клинический случай

Пациент Б., 54 года, в декабре 2019 г. обратился к пульмонологу в поликлинику по месту жительства с жалобами на сухой кашель, который сохранялся с ноября 2019 г. после перенесенной ОРВИ. Был поставлен диагноз «бронхиальная астма», назначен Беродуал, который дал незначительный положительный эффект. Далее при плановой диспансеризации в мае 2020 г. была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, по данным которой выяв-

лены множественные очаговые уплотнения в правом легком. В июне 2020 г. в ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» пациенту выполнено хирургическое вмешательство с диагностической целью в объеме видеоассистированной торакоскопии справа, атипичной резекции 1–2-го сегментов легкого, прецизионного удаления очага в 8-м сегменте, лимфодиссекции. При морфологическом исследовании верифицирована аденокарцинома.

В августе 2020 г. пациент обратился в Московский научно-исследовательский институт им. П.А. Герцена. При дополнительном обследовании данных о наличии отдаленных метастазов не получено. При пересмотре гистологического материала была подтверждена умеренно дифференцированная аденокарцинома. Проведено молекулярно-биологическое исследование опухолевой ткани. Перестроек генов ROS1 и ALK не выявлено, в генах EGFR и BRAF соматических мутаций не обнаружено, реакция с антителом к онкопротеину HER2/neu – негативная. При оценке PD-L1-статуса мембранная экспрессия в опухолевых клетках (TPS) составляла 0%. Установлен окончательный диагноз: С34.8 периферический рак правого легкого T4N2M0, IIIb стадия, без активирующих мутаций, PD-L1-негативный.

Ввиду распространенности опухолевого процесса хирургическое лечение пациенту не показано, проведение химиолучевой терапии также невозможно вследствие объема первичной опухоли, превышающего допустимую толерантность легочной ткани. В связи с этим было принято решение о проведении индукционной химиотерапии (ХТ). Из сопутствующей патологии отмечены контролируемая артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа в стадии компенсации, ожирение 3-й степени (индекс массы тела – 41,6 кг/м<sup>2</sup>).

С августа по октябрь 2020 г. пациенту проведено три курса ХТ по схеме: паклитаксел в дозе 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АУС 6 в первый день 21-дневного цикла. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), после третьего курса отмечались стабилизация процесса и отсутствие значимых токсических реакций, в связи с чем принято решение о продолжении платиносодержащей ХТ до максимального объема. С ноября по декабрь 2020 г. реализовано еще три курса ХТ по прежней схеме с последующим выполнением ПЭТ/КТ, по результатам которой сохранялась стабилизация заболевания. Далее пациент находился под динамическим наблюдением.

По данным контрольной ПЭТ/КТ, выполненной в марте 2021 г., зафиксировано прогрессирование заболевания в виде увеличения метаболической активности в ткани правого легкого и бронхопульмональных лимфоузлах справа (рис. 1). В связи с этим было принято решение о проведении иммунотерапии (ИТ).

С марта 2021 г. начата ИТ ниволумабом в дозе 480 мг в первый день 28-дневного цикла. После четвертого

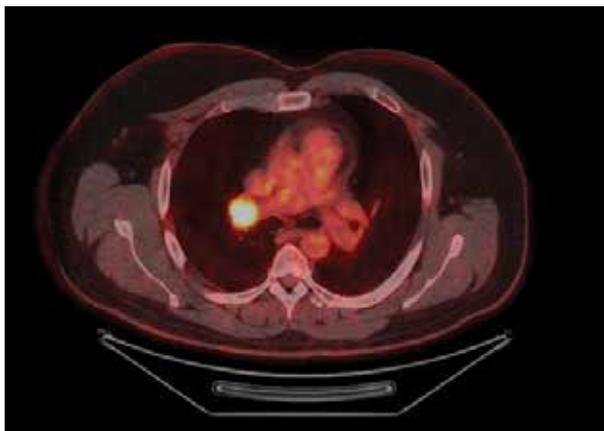


Рис. 1. ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ ФДГ от марта 2021 г. Прогрессирование после проведенной химиотерапии (согласно критериям PERCIST 1.0)



Рис. 2. Сыпь на теле, июнь 2021 г. Кожная токсичность 2-й степени (согласно критериям CTCAE 5)

курса ИТ у пациента появились жалобы на высыпания на коже и зуд в паховой области и области подмышечных впадин, а также выраженную сухость во рту и жажду (рис. 2). С учетом проявления кожной токсичности 2-й степени тяжести местно были назначены кортикостероиды, давшие положительный эффект. При дообследовании не было обнаружено несахарного диабета. Уровни гормонов щитовидной железы, гипофиза и надпочечников оставались в пределах нормы. Симптомов сухости глаз, а также



Рис. 3. Сыпь на теле, февраль 2022 г. Кожная токсичность 3-й степени (согласно критериям CTCAE 5)

каких-либо других системных проявлений не наблюдалось. Причиной ксеростомии могло быть недостаточное потребление жидкости. Проведена коррекция питьевого режима, однако жалобы на выраженную сухость во рту сохранялись в течение двух месяцев без видимого улучшения. Пациента проконсультировали дерматолог, эндокринолог, ревматолог. Заподозрен синдром Шегрена. По рекомендации ревматолога пациенту выполнена сиалометрия, по данным которой отмечалось выраженное снижение стимулированной секреции слюны. Выполнена биопсия слюнных желез, при гистологическом исследовании обнаружены множественные крупные скопления лимфоцитов с атрофией ацинусов. В анализе крови зафиксированы антинуклеарный фактор и антитела к La/SS-B ядерным антигенам. С учетом полученных данных на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов у пациента был установлен СШ.

Клинические проявления СШ, согласно данным шкалы ревматологических критериев токсичности (RCTC), разработанных рабочей группой OMERACT по безопасности лекарственных средств, которая специализируется на стандартизации оценки нежелательных явлений в клинических испытаниях, в том числе и в ревматологии, соответствовали 2-й степени. Была назначена корригирующая терапия в виде заменителей слюны, глюкокортикостероидов (преднизолон в дозе 0,5 мг/кг перорально один раз в день), которая сопровождалась положительным эффектом. Однако в феврале 2022 г., несмотря на проводимую терапию, пациент отметил ухудшение состояния: усилились сыпь на теле, кожный зуд, чувство жажды, появилась сухость кожи, глаз, кроме того, отмечено появление признаков фимоза (рис. 3).

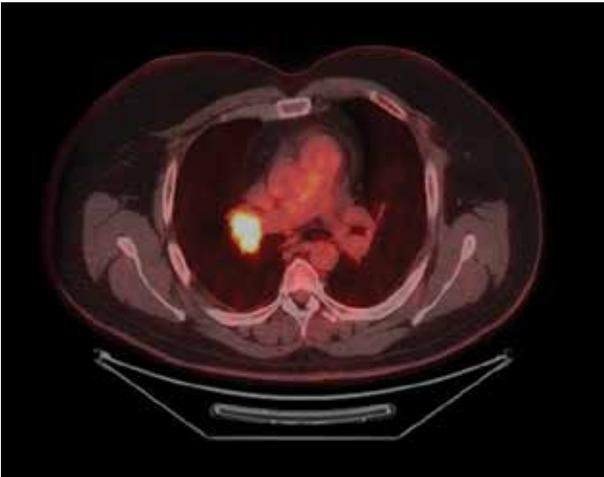


Рис. 4. ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>ФДГ от сентября 2022 г. Стабилизация (согласно критериям PERCIST 1.0)

Предпринята попытка увеличения дозировки стероидов, однако на этом фоне наблюдались повышение артериального давления до 180/90 мм рт. ст., повышение уровня глюкозы до 19 ммоль/л, набор веса на 12 кг. С целью коррекции нежелательных явлений пациента неоднократно консультировали дерматолог, эндокринолог, кардиолог, ревматолог, уролог. Проводился подбор корригирующей терапии, которая сопровождалась лишь минимальным положительным эффектом. Вышеописанные симптомы ухудшали качество жизни пациента, в связи с чем принято решение об отмене ИТ. При регулярных обследованиях (ПЭТ/КТ) в течение года фиксировалась стабилизация опухолевого процесса. С учетом длительной стабилизации пациент оставлен под строгим динамическим наблюдением. По данным контрольной ПЭТ/КТ от сентября 2022 г. подтверждено сохранение достигнутой на фоне ИТ стабилизации опухоли (рис. 4).

### Обсуждение

Ревматологические иммуноопосредованные нежелательные явления (РиНЯ) встречаются гораздо реже, чем другие иНЯ, и обычно являются предметом сообщений в качестве отдельных случаев. Так, согласно данным статистики, РиНЯ отмечаются у 1,5–22% пациентов, а такой широкий диапазон объясняется наличием определенных сложностей у клиницистов вследствие отсутствия единых критериев диагностики [13, 14]. Самые большие когорты пациентов с РиНЯ были прослежены в крупных одноцентровых исследованиях. Например, в ретроспективной базе данных клиники Мейо были зарегистрированы 43 случая среди 1293 пациентов, получавших ИКТИ (74% – монотерапия анти-PD-(L)1-препаратами), в результате чего частота данного вида иНЯ составила 3,3% [15]. Во французском проспективном исследовании с участием 524 пациентов, 77% из которых получали анти-PD-(L)1-препараты, сообщалось о 6,6% (n = 35) РиНЯ [16].

Причина немногочисленных сообщений о ревматологических побочных эффектах на фоне ИТ многофакторна и включает разнообразие симптомов, редкость репортирования о РиНЯ в клинических исследованиях, а также позднее возникновение событий (в течение двух лет после начала терапии ИКТИ). Многие симптомы могут появляться самостоятельно или в составе какого-либо синдрома, как правило характеризующегося более тяжелым течением. Также стоит отметить сложность для онколога в диагностике подобных нежелательных явлений [17–19].

В литературе наиболее часто встречаются сообщения об артралгии и миалгии на фоне лечения чекпойнт-ингибиторами, частота которых варьирует от 1 до 43% и от 2 до 21% соответственно. Кроме того, миалгия наблюдалась у 2–18% участников испытаний, получавших ниволумаб и ипилимумаб, а мышечная слабость – у 1% [20].

ИКТИ иногда способствуют активации и пролиферации аутореактивных иммунных клеток, что может привести к возникновению СШ [21, 22]. Первые четыре случая СШ, обусловленного иммунотерапией, были описаны L.C. Cappelli и соавт. в 2016 г. [23]. В более поздних сообщениях представлены клинические проявления СШ на фоне применения чекпойнт-ингибиторов с частотой встречаемости от 1,2 до 24,2%, в зависимости от критериев постановки диагноза [13, 24]. В недавно опубликованной серии случаев были выявлены 20 пациентов, у которых развился СШ, связанный с терапией ИКТИ, и исчерпывающе описана клиническая картина. Средний возраст пациентов составил 57 лет (диапазон 26–78 лет), 70% были мужчинами, 20% имели в анамнезе аутоиммунные заболевания, а 85% получали монотерапию анти-PD-(L)1-препаратами. У половины были отмечены сопутствующие неревматологические иНЯ. Симптомы сухости во рту присутствовали у всех пациентов и появились в среднем через 70 дней после начала лечения ИКТИ. Ксеростомия обычно возникала внезапно, часто усиливалась при физической нагрузке или ночью. У 95% пациентов наблюдалась гипофункция слюнных желез по данным сиалометрии, 45% (n = 9) отмечали сухость глаз, а у 55% (n = 5) встречалось снижение продукции слезной жидкости [25]. Согласно данным International ImmunoCancer Registry, среди 26 пациентов с СШ ксеростомия была зарегистрирована в 96% случаев, а ксерофтальмия – в 65% [26].

### Заключение

Выраженные иНЯ влияют не только на качество жизни пациентов, но и на возможность получать последующее противоопухолевое лечение, зачастую являясь противопоказаниями к продолжению терапии [27, 28]. Несмотря на это, в недавних публикациях сообщалось о взаимосвязи между иНЯ и клинической эффективностью ИКТИ у онкологических больных с точки зрения частоты ответа



(ЧО), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) [29, 30]. Согласно данным, полученным К. Naratani и соавт., у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших ниволумаб, развитие иНЯ связано с лучшей ВБП (9,2 месяца против 4,8 месяца) и ОВ (не достигнута против 11,1 месяца) [31]. Также положительная связь между иНЯ и улучшением показателей выживаемости была продемонстрирована в большой когорте итальянских пациентов с НМРЛ, получавших анти-PD-1-препараты. В частности, более высокая ЧО (46,5 против 25,7%), более длительная ВБП (10,1 против 4,1 месяца) и ОВ (20,5 против 8,5 месяца) наблюдались среди пациентов, у которых развились иНЯ, по сравнению с теми, у кого их не было [32]. Результаты, полученные

в ретроспективном французском исследовании, объединившем 270 пациентов, подтверждают более высокие онкологические показатели при возникновении иНЯ, однако статистически значимых различий достигнуто не было, что авторы связывают с непродолжительным периодом наблюдения [33].

Рабочая группа OMERACT разработала Общие критерии токсичности для ревматологии (RCTC), которые могут помочь клиницисту в подборе средств при РинЯ. Как правило, лечение является многокомпонентным и во многом пересекается с лечением, применяемым в ревматологической практике.

Оценка и успешное лечение иНЯ требуют своевременного привлечения специалиста-ревматолога. 🌟

## Литература

1. Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M., et al. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*. 2015; 27 (4): 450–461.
2. Arum C.-J., Anderssen E., Viset T., et al. Cancer immunoeediting from immunosurveillance to tumor escape in microvillus-formed niche: a study of syngeneic orthotopic rat bladder cancer model in comparison with human bladder cancer. *Neoplasia*. 2010; 12 (6): 434–442.
3. Tumeh P.C., Harview C.L., Yearley J.H., et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014; 515 (7528): 568–571.
4. Huang P.-W., Chang J.W.-C. Immune checkpoint inhibitors win the 2018 Nobel Prize. *Biomed. J*. 2019; 42 (5): 299–306.
5. Gorzo A., Galos D., Volovat S.R., et al. Landscape of immunotherapy options for colorectal cancer: current knowledge and future perspectives beyond immune checkpoint blockade. *Life (Basel)*. 2022; 12 (2): 229.
6. Li J., He Q., Yu X., et al. Complete response associated with immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Cancer Manag. Res*. 2019; 11: 1623–1629.
7. Tykodi S.S. PD-1 as an emerging therapeutic target in renal cell carcinoma: current evidence. *Onco Targets Ther*. 2014; 7: 1349–1359.
8. Dougan M. Understanding and overcoming the inflammatory toxicities of immunotherapy. *Cancer Immunol. Res*. 2020; 8 (10): 1230–1235.
9. Bertrand A., Kostine M., Barnetche T., et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015; 13: 211.
10. Dougan M., Pietropaolo M. Time to dissect the autoimmune etiology of cancer antibody immunotherapy. *J. Clin. Invest*. 2020; 130 (1): 51–61.
11. Day D., Hansen A.R. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *BioDrugs*. 2016; 30 (6): 571–584.
12. Petrelli F., Grizzi G., Ghidini M., et al. Immune-related adverse events and survival in solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J. Immunother*. 2020; 43 (1): 1–7.
13. Le Burel S., Champiat S., Mateus C., et al. Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-programmed cell death 1/anti-programmed cell death-ligand 1 agents: a single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur. J. Cancer*. 2017; 82: 34–44.
14. Lidar M., Giat E., Garelick D., et al. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun. Rev*. 2018; 17 (3): 284–289.
15. Richter M.D., Crowson C., Kottschade L.A., et al. Rheumatic syndromes associated with immune checkpoint inhibitors: a single-center cohort of sixty-one patients. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (3): 468–475.
16. Kostine M., Rouxel L., Barnetche T., et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann. Rheum. Dis*. 2018; 77 (3): 393–398.
17. Calabrese L.H., Calabrese C., Cappelli L.C., et al. Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2018; 14 (10): 569–579.
18. Abdel-Wahab N., Suarez-Almazor M.E. Frequency and distribution of various rheumatic disorders associated with checkpoint inhibitor therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58 (7): vii40–vii48.



19. Zhong H., Zhou J., Xu D., et al. Rheumatic immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2021; 17 (3): 178–185.
20. Cappelli L.C., Gutierrez A.K., Bingham C.O. 3<sup>rd</sup>, et al. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2017; 69 (11): 1751–1763.
21. Christodoulou M.I., Kapsogeorgou E.K., Moutsopoulos H.M. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J. Autoimmun.* 2010; 34 (4): 400–407.
22. Jensen S.B., Pedersen A.M.L., Vissink A., et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer*. 2010; 18 (8): 1039–1060.
23. Cappelli L.C., Gutierrez A.K., Baer A.N., et al. Inflammatory arthritis and Sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (1): 43–50.
24. Ortiz Brugués A., Sibaud V., Herbault-Barrés B., et al. Sicca syndrome induced by immune checkpoint inhibitor therapy: optimal management still pending. *Oncologist*. 2020; 25 (2): e391–e395.
25. Warner B.M., Baer A.N., Lipson E.J., et al. Sicca syndrome associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Oncologist*. 2019; 24 (9): 1259–1269.
26. Ramos-Casals M., Maria A., Suárez-Almazor M.E., et al. Sicca/Sjögren's syndrome triggered by PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors. Data from the International ImmunoCancer Registry (ICIR). *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019; 37 (118): 114–122.
27. Shankar B., Zhang J., Naqash A.R., et al. Multisystem immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol.* 2020; 6 (12): 1952–1956.
28. Zhang Y., Zhang X., Li W., et al. Biomarkers and risk factors for the early prediction of immune-related adverse events: a review. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2022; 18 (1): 2018894.
29. Rogado J., Sánchez-Torres J.M., Romero-Laorden N., et al. Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in cancer patients. *Eur. J. Cancer*. 2019; 109: 21–27.
30. Callejo A., Frigola J., Iranzo P., et al. Interrelations between patients' clinicopathological characteristics and their association with response to immunotherapy in a real-world cohort of NSCLC patients. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (13): 3249.
31. Haratani K., Hayashi H., Chiba Y., et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol.* 2018; 4 (3): 374–378.
32. Cortellini A., Chiari R., Ricciuti B., et al. Correlations between the immune-related adverse events spectrum and efficacy of anti-PD-1 immunotherapy in NSCLC patients. *Clin. Lung Cancer*. 2019; 20 (4): 237–247.e1.
33. Ksienski D., Wai E.S., Croteau N., et al. Pembrolizumab for advanced non-small cell lung cancer: efficacy and safety in everyday clinical practice. *Lung Cancer*. 2019; 133: 110–116.

### Rare Immune-Related Adverse Events. A Clinical Case of Sjögren's Syndrome on the Background of Immunotherapy in a Patient with Lung Adenocarcinoma

Yu.B. Karagodina, M.S. Ruban, V.V. Savchina, A.L. Kornietskaya, PhD, L.V. Bolotina, PhD, A.A. Fedenko, PhD  
National Medical Research Radiological Center

Contact person: Yulia B. Karagodina, yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

*Given the rapid expansion of indications for immune checkpoint inhibitors therapy in the clinical practice of oncologists, as well as the emergence of new drugs with similar mechanisms of action, knowledge of rare immune-related adverse events is extremely important for physicians, both in terms of their early detection and optimisation of treatment tactics. Despite their rarity, the spectrum of rheumatological manifestations is quite broad, which requires the continued detailed accumulation and analysis of clinical material.*

*The present clinical observation convincingly demonstrates that when prescribing immune checkpoint inhibitors in case of symptoms suspicious of Sjögren's syndrome, a thorough history and a complete examination, including specialized diagnostic tests to evaluate salivary and lacrimal gland function, should be performed. The differential diagnosis of Sjögren's syndrome with other nosologies requires serum autoantibody testing and salivary gland biopsy. Prompt referral of the patient to a rheumatologist is critical, to avoid delay in making a correct diagnosis. Early diagnosis and timely treatment of toxic reactions are the key to successful anti-tumour therapy. Achieving this goal requires close collaboration between multidisciplinary physicians, the patient, and the patient's family.*

**Keywords:** lung cancer, immunotherapy, immune-related adverse events, Sjögren's syndrome, immune checkpoint inhibitors, rheumatological manifestations, skin toxicity, multimodal approach



# Опыт лечения сердечной недостаточности как проявления кардиотоксичности химиотерапии у онкологических пациентов

А.В. Кольцов, к.м.н., В.В. Тыренко, д.м.н.

Адрес для переписки: Андрей Валентинович Кольцов, andrewkoltsov83@gmail.com

Для цитирования: Кольцов А.В., Тыренко В.В. Опыт лечения сердечной недостаточности как проявления кардиотоксичности химиотерапии у онкологических пациентов. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (33): 18–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-33-18-22

**Цель исследования** – оценить эффективность морфолиний-метил-триазолил-тиоацетата (тиотриазолина) в лечении сердечной недостаточности как проявления кардиотоксичности химиотерапии у больных неходжкинскими лимфомами, получавших химиотерапевтическое лечение с включением антрациклинов.

**Материал и методы.** Проведено обследование 54 пациентов с неходжкинскими лимфомами на фоне курсовой противоопухолевой терапии. Все пациенты проходили стандартное обследование (физикальный осмотр, лабораторные исследования, в том числе анализы крови на Nt-proBNP и тропонин I, электрокардиографию, эхокардиографию, заполнялась шкала оценки клинического состояния). В случае выявления симптомов сердечной недостаточности ( $n = 21$ ) назначался тиотриазолин внутривенно с дальнейшим переходом на таблетированную форму.

**Результаты.** Признаки сердечной недостаточности (одышка, отеки, положительный водный баланс, увеличение уровня Nt-proBNP) регистрировались у 35 (64,8%) пациентов. По результатам контрольной эхокардиографии значимых изменений сердечной гемодинамики выявлено не было. Ежедневная оценка параметров гемодинамики, степени выраженности одышки и отеков позволила на начальных этапах верифицировать лабораторными методами ранние проявления кардиотоксичности. Использование тиотриазолина дало возможность нормализовать уровень Nt-proBNP и предотвратить дальнейшее ухудшение клинической картины сердечной недостаточности.

**Заключение.** Использование тиотриазолина позволяет предотвратить и замедлить процессы сердечно-сосудистого континуума, приводящие к возникновению или декомпенсации существующей сердечной недостаточности у пациентов, получающих лечение по поводу онкологических заболеваний.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, кардиоонкология, тиотриазолин, кардиотоксичность, химиотерапия



## Введение

В современной клинической практике количество пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, демонстрирует неуклонную тенденцию к росту.

В 2021 г. в Российской Федерации впервые зарегистрировано 580 415 случаев злокачественных новообразований (в том числе 265 039 и 315 376 у пациентов мужского и женского пола соответственно), что на 4,4% больше показателя 2020 г. По итогам 2021 г. в территориальных онкологических учреждениях России состояли на учете 3 940 529 пациентов (2020 г. – 3 973 295). Совокупный показатель распространенности составил 2690,5 на 100 тыс. населения [1].

В то же время показатели смертности имеют обратный вектор. Согласно официальной статистике, смертность в Санкт-Петербурге в 2021 г. по причине болезней системы кровообращения занимала лидирующие позиции и составила 36 103 человека, или 42,93% от общего количества смертей, на втором месте регистрировалась смертность по причине злокачественных новообразований – 11 988 (14,25%) случаев [2]. В 2019 г. этот показатель составлял 22,95%, а в 2020 г. – 17,5%, что говорит об успехах в лечении выбранной категории больных. Опубликованные статистические данные свидетельствуют о широкой распространенности рассматриваемых групп заболеваний, что оказывает значительную нагрузку на систему здравоохранения города.

За последнее десятилетие появилось множество современных таргетных препаратов, направленных на лечение больных раком, улучшились стандарты обследования и ведения таких больных, претерпели изменения и используемые в лечении схемы терапии. Несмотря на положительные результаты, применение проверенных временем, а также новых противоопухолевых препаратов имеет свои ограничения по причине возможных токсических эффектов, в том числе на сердечную мышцу. До недавнего времени проблема кардиотоксичности у онкологических больных имела второстепенное значение по причине низкой продолжительности жизни, однако современные подходы к ведению таких больных показали превосходные результаты в улучшении выживаемости и увеличении продолжительности жизни. Таким образом, лечение коморбидной патологии, а также снижение выраженности токсических эффектов проводимой терапии приобрели приоритетный характер.

Кардиотоксичность принято рассматривать в двух аспектах: влияние на электрическую активность миокарда с возникновением жизнеугрожающих аритмий и кардиодепрессивное действие на кардиомиоцит с формированием сердечной недостаточности (СН). В большинстве случаев кардиотоксичность проявляется синдромом СН. Появление ярко выраженной клинической картины СН может говорить о необратимых изменениях со стороны сердца, что диктует необходимость наиболее ранней диагностики этого осложнения и безотлагательного

назначения кардиопротективной терапии. В современной клинической практике наиболее доступным методом для определения дисфункции сердца до появления клинических признаков или симптомов является определение сердечных биомаркеров, таких как высокочувствительный тропонин I и мозговой натрийуретический пептид (BNP и Nt-proBNP). Повышение того или иного биомаркера может отражать различные патофизиологические механизмы кардиотоксичности, такие как повреждение миокарда (тропонин), воспаление (С-реактивный белок), нейрогормональная активация (Nt-proBNP), окислительный стресс (миелопероксидаза) и фиброз (Gal-3). При этом определение комбинации маркеров в случае их повышения говорит о высокой вероятности поражения сердечной мышцы. Рутинное определение всего лишь двух общепринятых маркеров (Nt-proBNP и тропонина) в значительной степени облегчает дифференциальную диагностику поражения сердца. Так, повышение уровня Nt-proBNP на фоне нормального уровня тропонина говорит о развитии левожелудочковой недостаточности, требующей контроля цифр артериального давления, пульса, веса пациента и оценки фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). С другой стороны, одномоментное повышение обоих биомаркеров свидетельствует о развитии миокардиального повреждения и левожелудочковой недостаточности, что влечет за собой необходимость выполнения электрокардиографии (ЭКГ), ЭхоКГ, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. При этом более широкое применение получает спекл-трекинг-эхокардиография с подсчетом глобальной деформации ЛЖ (Global Longitudinal Strain, GLS).

В августе 2022 г. были опубликованы клинические рекомендации Европейской ассоциации кардиологов по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии [3, 4]. Согласно этому документу, исследование кардиоспецифических ферментов носит обязательный характер как в начале, так и на фоне проводимой терапии. Так, определение высокочувствительного тропонина I рекомендуется выполнять каждые 3–6 недель или перед каждым циклом терапии [5]. Обследование онкологических больных должно обязательно включать общий физикальный осмотр, ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ сердца, спекл-трекинг-эхокардиографию с подсчетом GLS. При этом пороговым уровнем для развития СН считается снижение GLS на 10–15% от исходной величины [6].

N. Parrek и соавт. на основании лабораторных и инструментальных методов обследования выделили шесть групп миокардиальной токсичности [6]. Первая группа (ранняя биохимическая кардиотоксичность) характеризуется впервые выявленным повышением уровня BNP или тропонина I и отсутствием изменений по данным ЭхоКГ. Вторая группа (ранняя функциональная кардиотоксичность) – нормальным уровнем биомаркеров, снижением GLS



или III–IV степенью диастолической дисфункции. Третья группа (ранняя смешанная кардиотоксичность) – повышением уровня биомаркеров, диастолической дисфункцией, нормальными показателями ФВ ЛЖ. Четвертая группа – симптоматической СН с сохраненной фракцией выброса. Пятая группа (бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ) – впервые выявленным снижением ФВ ЛЖ менее 50% или снижением ФВ ЛЖ более 10% до уровня ФВ ЛЖ менее 55%. Шестая группа (симптоматическая систолическая дисфункция ЛЖ) – снижением ФВ ЛЖ менее 50% или снижением ФВ ЛЖ более 10% до уровня ФВ ЛЖ менее 55%. При этом тактика лечения в группах 1–3 заключается в назначении низких доз бета-адреноблокаторов (БАБ) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) с продолжением основного лечения. В группах 4–6 рекомендовано назначение полнодозной терапии БАБ, иАПФ, прерывание основной терапии и оценка риска/пользы.

*Цель исследования* – оценить эффективность морфолиний-метил-триазолил-тиоацетата (тиотриазолина) в лечении сердечной недостаточности как проявления кардиотоксичности у больных неходжкинскими лимфомами, получавших химиотерапевтическое лечение с включением антрациклинов.

## Материал и методы

В исследование были включены 54 пациента в возрасте от 18 лет до 60 лет, которые получали курсовую противоопухолевую химиотерапию по поводу основного заболевания. Все пациенты проходили стандартное обследование (физикальный осмотр, лабораторные исследования, в том числе анализы крови на Nt-proBNP и тропонин I, ЭКГ, ЭхоКГ, заполнялась шкала оценки клинического состояния) на момент начала химиотерапии для исключения поражения сердца. Физикальный осмотр с регистрацией параметров гемодинамики, SpO<sub>2</sub>, подсчетом водного баланса, оценкой выраженности одышки, отеков проводился ежедневно. На пятый день каждого цикла полихимиотерапии (ПХТ) повторно определяли уровни Nt-proBNP, тропонина I, проводили ЭКГ, ЭхоКГ.

Все пациенты с выявленными признаками ранней СН (повышение сердечных биомаркеров: Nt-proBNP, тропонин I) были разделены на две группы.

В первой группе (n = 21) назначался тиотриазолин в дозе 100 мг в/в капельно в течение десяти дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму 100 мг три раза в день в течение 14 дней. При необходимости терапия дополнялась мочегонными препаратами, БАБ, иАПФ.

Во второй группе (n = 14) для лечения проявлений СН назначались иАПФ, БАБ, при необходимости мочегонные препараты. Курсовая противоопухолевая химиотерапия проводилась по схемам: СНОР (циклофосфан 750 мг/м<sup>2</sup> в первый день внутривенно, доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в первый день внутривенно, винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> в первый день внутривенно,

преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни перорально), R-СНОР (СНОР + ритуксимаб).

Циклы химиотерапии проводились с интервалом 21 день, всего восемь циклов. В составе приведенных антрациклинсодержащих схем ПХТ использовался доксорубицин, который преимущественно обуславливает проявления кардиотоксичности. Суммарная доза доксорубицина составила 683,0 ± 108,0 мг/м<sup>2</sup>. Все пациенты подписывали типовую форму информированного согласия. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS STATISTICS, Version 20 (IBM, США). Использовались следующие процедуры и методы статистического анализа: определение числовых характеристик переменных; оценка значимости различий количественных показателей в связанных выборках по критерию Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test); оценка нормальности распределения признаков с помощью W-критерия Шапиро – Уилка. Для проверки гипотез о равенстве использовался t-критерий Стьюдента при нормальном распределении непрерывной переменной или критерий Манна – Уитни при отсутствии нормальности. Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными частотами (в %), количественные показатели описывались средними значениями (m) и стандартными отклонениями (SD), если имели нормальное распределение. Пороговый уровень значимости статистических выводов составлял p = 0,05.

## Результаты и обсуждение

По данным анализа клинических, инструментально-лабораторных данных 54 пациентов, изначально включенных в группу наблюдения, признаки ранней СН регистрировались у 35 (64,8%). Основными проявлениями СН были появление одышки, нарастание отеков нижних конечностей, положительный водный баланс, увеличение уровня Nt-proBNP, при этом уровень тропонина I оставался в пределах референсных значений. Динамика индекса массы тела не имела достоверных отличий, дополнительно контролировалось центральное венозное давление, которое также оставалось в пределах целевых значений. Контроль данных параметров позволил исключить перегрузку объемом, что могло бы привести к повышению уровня Nt-proBNP. По результатам контрольных ЭКГ, ЭхоКГ (пятый день каждого цикла ПХТ) значимых изменений выявлено не было. Таким образом, можно говорить о первой группе миокардиальной токсичности согласно классификации N. Parrek и соавт. [7]. Изменения лабораторных показателей при отсутствии других изменений со стороны сердца по данным ЭхоКГ свидетельствуют о ранней обратной картине кардиотоксичности ПХТ, которая может регистрироваться в большинстве случаев. Курсы ПХТ не прерывались. Динамика основных параметров первой и второй групп наблюдения представлена в таблице.



Сводная таблица сравниваемых параметров (M ± SD)

Показатель	Исходно (n = 54)	Первая группа (n = 21)		Вторая группа (n = 14)	
		На момент регистрации проявлений СН	После лечения	На момент регистрации проявлений СН	После лечения
Одышка, п (%)	–	21 (38,8%)	–	14 (25,9%)	–
Отеки, п (%)	–	21 (38,8%)	–	14 (25,9%)	–
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,7 ± 3,2	25,9 ± 3,0	24,9 ± 3,5	27,6 ± 3,5	28,1 ± 2,9
ШОКС, баллы	1,26 ± 0,7	1,51 ± 0,5	1,94 ± 0,8	1,38 ± 0,5	1,67 ± 0,6
ЧСС, уд/мин	72,3 ± 8,2	88,5 ± 9,1*	74,6 ± 7,4*	84,1 ± 8,3	79,4 ± 7,8
Тропонин I, нг/л	9,6 ± 2,3	12,5 ± 1,3	10,2 ± 1,4	10,1 ± 1,8	11,4 ± 1,5
NT-proBNP, пг/мл	178,4 ± 48,2	864,6 ± 176,4*	276,3 ± 52,8*	763,4 ± 133,6*	414,5 ± 98,0*
КСО, мл	55,3 ± 2,8	62,1 ± 3,1	58,2 ± 3,0	52,5 ± 2,7	55,2 ± 3,4
КДО, мл	122,7 ± 4,1	129,4 ± 4,4	125,4 ± 3,8	116,3 ± 4,1	127,2 ± 4,1
ФВ, %	54,9 ± 2,5	51,9 ± 2,3	53,6 ± 2,7	54,2 ± 2,1	54,0 ± 2,2
Е/А	1,25 ± 0,29	1,09 ± 0,22	1,18 ± 0,35	1,06 ± 0,24	1,14 ± 0,27

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ШОКС – шкала оценки клинического состояния (Мареев В.Ю.), ЧСС – частота сердечных сокращений, КСО – конечный систолический объем левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем левого желудочка, ФВ – фракция выброса левого желудочка, Е/А – отношение скоростей раннего (Е) и позднего (А) наполнения желудочков.

\* Достоверность отличий значимая,  $p < 0,05$ .

Обращает на себя внимание динамика уровня Nt-proBNP. Так, в первой группе, пациентам которой в качестве кардиопротектора назначался тиотриазолин, уровень данного биомаркера возвращался к исходным значениям после курсового лечения. Во второй группе также наблюдалось достоверно значимое снижение уровня Nt-proBNP, однако достижение исходного нормального уровня не наблюдалось. Ежедневная оценка параметров гемодинамики с оценкой степени выраженности одышки и отеков позволила на начальных этапах верифицировать проявление ранней биохимической кардиотоксичности с дальнейшим подтверждением по результатам биохимического анализа крови. Выполнение стандартов обследования согласно клиническим рекомендациям [4] позволяет своевременно исключить органическое поражение сердечной мышцы и предотвратить развитие необратимых изменений со стороны ЛЖ. Использование тиотриазолина позволило нормализовать уровень Nt-proBNP и предотвратить дальнейшее ухудшение клинической картины СН.

## Заключение

Использование тиотриазолина позволяет предотвратить и замедлить процессы сердечно-сосудистого континуума, приводящие к появлению или декомпенсации существующей СН у данной категории больных. Требуется дополнительное исследование оптимальных схем введения тиотриазолина для максимально эффективной кардиопротекции при проведении различных алгоритмов химиотерапии у онкологических больных. Кардиопротективный эффект препарата обусловлен

антиоксидантными свойствами благодаря наличию в молекуле тиольной группы, которая конкурирует с цистеиновыми и метиониновыми фрагментами белков клеточной мембраны за супероксидрадикалы. Кроме того, препарат активизирует антирадикальные ферменты – супероксиддисмутазу и каталазу, антиперекисный фермент глутатионпероксидазу, что способствует более экономному расходу эндогенного антиоксиданта – токоферола [8]. По другим данным, тиотриазолин благоприятно влияет на углеводный обмен в митохондриях кардиомиоцитов. Он способствует нормализации активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – фермента, «адаптирующего» глюкозу к дальнейшей трансформации в аденозинтрифосфат. Активируется реакция с лактатдегидрогеназой, вследствие которой лактат трансформируется в необходимый для гликолиза пируват. Результатом этого процесса является снижение в клетке содержания лактата и уменьшение ацидоза [9].

Изучение вопросов, связанных с влиянием противоопухолевой химиотерапии на состояние сердечно-сосудистой системы, является одной из актуальных междисциплинарных проблем клинической медицины. Выявление оптимальных маркеров кардиотоксичности позволит в значительной степени повысить качество ранней доклинической диагностики патологических изменений сердца и сосудов и, как следствие, назначить эффективные кардиопротекторы. В свою очередь совместный со специалистами фармацевтической промышленности поиск современных кардиопротекторов на основании данных о кардиотоксичности ПХТ является приоритетной задачей кардиоонкологии. Дальнейшее



их изучение и выделение наиболее эффективных препаратов могут значительно повысить качество кардиологической помощи, оказываемой больным неходжкинскими лимфомами, и позволят в отдаленной перспективе положительно влиять на их выживаемость. ☺

## Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
2. Управление Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области (Петростат). Возрастно-половой состав населения Санкт-Петербурга на 1 января 2021 года: статистический бюллетень. СПб.: Петростат, 2021. 57 с. Доступно на: <https://petrostat.gks.ru/storage/mediabank/14000721.pdf>.
3. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur. Heart J. 2022.
4. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. Евразийский кардиологический журнал. 2022; (1): 6–79.
5. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann. Oncol. 2020; 31(2): 171–190.
6. Thavendiranathan P., Poulin F., Lim K.D., et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 63 (25 Pt A): 2751–2768.
7. Pareek N., Cevallos J., Moliner P., et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom – a five-year experience. Eur. J. Heart Fail. 2018; 20 (12): 1721–1731.
8. Дунаев В.В., Крайдашенко О.В., Березин А.Е. Применение нового кардиопротекторного средства тиотриазолина в терапии ишемической болезни сердца у лиц старшего возраста. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1996; 1: 21–23.
9. Визир В.А., Волошин Н.А., Мазур И.А. и др. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике. Запорожье, 2006. 34 с.

### Experience in the Treatment of Heart Failure as Manifestations of Cardiotoxicity of Chemotherapy in Cancer Patients

A.V. Koltsov, PhD, V.V. Tyrenko, PhD

S.M. Kirov Military Medical Academy

Contact person: Andrey V. Koltsov, [andrewkoltsov83@gmail.com](mailto:andrewkoltsov83@gmail.com)

**Aim.** To evaluate the effectiveness of morpholinium-methyl-triazolyl-thioacetate (thiotriazoline) in the treatment of heart failure as manifestations of cardiotoxicity of chemotherapy in patients with lymphomas.

**Material and methods.** 54 patients with lymphomas were examined against the background of course antitumor therapy. All patients underwent a standard examination (physical examination, laboratory tests, including Nt-proBNP, troponin I, electrocardiogram, echocardiography). In case of detection of symptoms of heart failure ( $n = 21$ ), thiotriazoline was administered intravenously with further transition to tablet form.

**Results.** Signs of heart failure (shortness of breath, edema, positive water balance, increased Nt-proBNP levels) were recorded in 35 (64.8%) patients. According to the results of the control echocardiography, no significant changes in cardiac hemodynamics were detected. Daily assessment of hemodynamic parameters with an assessment of the severity of dyspnea and edema, allowed to verify the initial manifestations of cardiotoxicity by laboratory methods at the initial stages. The use of thiotriazoline allowed to normalize the level of Nt-proBNP and prevent further deterioration of the clinical picture of HF.

**Conclusion.** The use of thiotriazoline makes it possible to prevent and slow down the processes of the cardiovascular continuum, leading to the occurrence of heart failure or decompensation of existing HF in patients receiving treatment for oncological diseases.

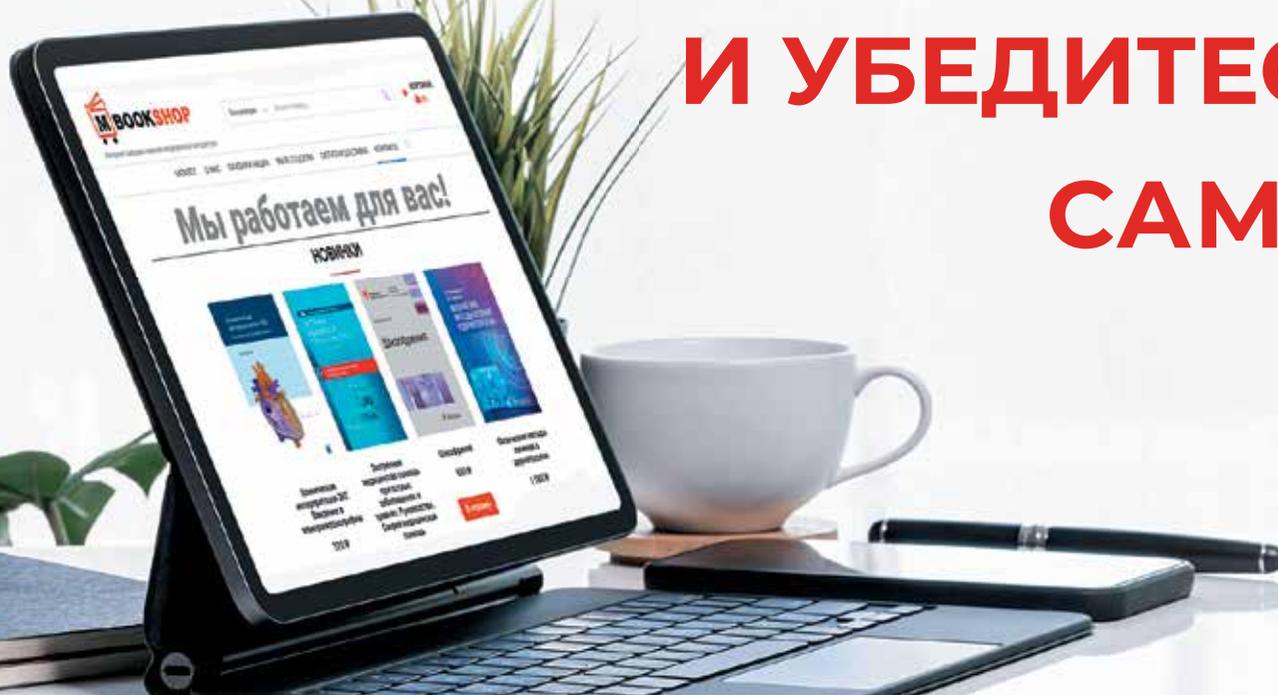
**Keywords:** heart failure, cardioncology, thiotriazoline, cardiotoxicity, chemotherapy



Нужна медицинская книга?  
Закажите:

- на сайте [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте [zakaz@medcongress.ru](mailto:zakaz@medcongress.ru)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!**  
**СРАВНИТЕ ЦЕНЫ**  
**И УБЕДИТЕСЬ**  
**САМИ!**





# Комплексная морфологическая диагностика аденокарциномы легкого. Наблюдение из практики

К.С. Павлюк<sup>1</sup>, М.Г. Леонов, д.м.н.<sup>2</sup>, Е.Н. Славнова, д.м.н.<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Михаил Генрихович Леонов, novonko@yandex.ru

Для цитирования: Павлюк К.С., Леонов М.Г., Славнова Е.Н. Комплексная морфологическая диагностика аденокарциномы легкого. Наблюдение из практики. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (33): 24–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-33-24-27

*Представлен клинический случай диагностики распространенной аденокарциномы легкого у женщины 72 лет. Благодаря применению цитологического и иммуноцитохимического методов при исследовании перикардиальной жидкости больной еще до начала лечения был установлен диагноз аденокарциномы легкого. Дальнейшее обследование с помощью фибробронхоскопии и трансbronхиальной биопсии легкого позволило получить материал для цитологического, гистологического, иммуногистохимического исследований, результаты которых совпали. Больной был установлен диагноз аденокарциномы легкого. С помощью молекулярно-генетического исследования биопсийного материала обнаружена делеция del19ex в гене EGFR. С учетом результатов морфологических и молекулярно-генетических исследований больной назначена таргетная терапия препаратом осимертиниб.*

**Ключевые слова:** цитологическая диагностика, перикардиальная жидкость, аденокарцинома легкого, иммуноцитохимия, иммуногистохимия

## Введение

Рак легких является наиболее значимой медицинской и социальной проблемой во всем мире. В 2021 г. в России в структуре онкологической заболеваемости злокачественные новообразования трахеи, бронхов, легкого занимали третье место (9,7%). Стандартизованный показатель составил 20,8 на 100 тыс. населения (среди мужчин – 41,03, среди женщин – 7,7). Морфологическая верификация диагноза – 86,7% [1].

В морфологической классификации ВОЗ злокачественных новообразований легкого (2021 г.) большое внимание уделяется научным открытиям молекулярной биологии опухолей легкого, которые появились в последнее десятилетие [2]. На сегодняшний день диагностика рака легкого является междисциплинарной проблемой. Классификация разработана совместными усилиями Международной ассоциации по изучению рака легких (IASLC), Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS) с участием большого круга специалистов: патологов, онкологов, пульмонологов, радиологов, молекулярных биологов и торакальных хирургов [3]. Все специалисты, занимающиеся диагностикой заболеваний легкого, должны тесно сотрудничать.

Именно междисциплинарный подход позволяет установить правильный диагноз и провести адекватный выбор комплексного или комбинированного лечения больных со злокачественными новообразованиями легких. Рак легких – гетерогенная группа опухолей. Более 70% больных поступают в клинику на поздних стадиях заболеваний, что значительно ограничивает возможности оперативного лечения. В настоящее время морфологический диагноз является основным условием в определении стратегии лечения больных раком легкого. В последней морфологической классификации заболеваний легкого ВОЗ (2021 г.) особое внимание уделено диагностике злокачественных новообразований легких по клеточному и биопсийному материалу небольших размеров [2]. Специалисты, занимающиеся диагностикой и лечением рака легкого, должны понимать возможности и ограничения малого диагностического материала по сравнению с операционным. По клеточному материалу невозможно определить уровень инвазии опухоли. В связи с этим комбинированное исследование малого диагностического материала (биопсийного и клеточного) является основным методом морфологической верификации опухолевого процесса для пациентов с подозрением на рак легкого.



Малое количество диагностического материала в некоторых случаях затрудняет определение цитологом характера патологического процесса в легком, что может приводить к гипо- или гипердиагностике. Причиной цитологической гиподиагностики могут стать некачественный забор материала, наличие единичных опухолевых клеток в препарате, присутствие примеси крови, слизи, бесструктурных масс детрита, воспалительных элементов, загрязняющих мазок, и др. Не всегда цитолог по пункционном или бронхоскопическому материалу может определить гистологический тип опухоли. В этой ситуации важен опыт цитопатолога. Тем не менее чувствительность цитологического исследования, по данным литературы, при установлении злокачественного процесса составляет от 23 до 90%, в зависимости от материала исследования, а специфичность – до 100%. В настоящее время недостаточно установить диагноз немелкоклеточного рака легкого, необходимо дифференцировать аденокарциному и плоскоклеточный рак. Использование иммуноцитохимического (ИЦХ) исследования позволяет в 100% случаев провести дифференциальную диагностику заболевания [4–8].

У больных аденокарциномой легкого важное значение для назначения таргетной терапии имеет определение точечных мутаций гена EGFR и транслокаций генов ALK и ROS1 [9–21]. Следует иметь в виду, что наряду с гистологическим клеточный материал также может использоваться для молекулярно-генетических исследований. В цитологическом препарате опухолевых клеток может быть больше, чем в биопсийном. Он может использоваться для приготовления клеточных блоков с последующим проведением ИЦХ- и молекулярно-генетических исследований [22].

Таким образом, точная цитологическая диагностика заболеваний легкого возможна при использовании традиционной цитологии, применении ИЦХ- и молекулярно-генетических исследований.

### Клинический случай

Больная 72 лет 18 января 2023 г. поступила в центр грудной хирургии (ЦГХ) НИИ – Краевой клинической больницы № 1 им. проф. С.В. Очаповского с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, усиливающуюся в горизонтальном положении. В течение месяца отмечает повышение артериального давления до 190/100 мм рт. ст., тахикардию до 124 ударов в минуту. Ухудшение состояния началось с 27 декабря 2022 г., когда впервые возникли сухой кашель и ощущение «свиста» в грудной клетке, появились одышка при умеренных физических нагрузках, отеки лица и нижних конечностей. Днем 18 января 2023 г. обратилась в частную клинику, где была выполнена эхокардиография. В полости перикарда обнаружена жидкость в объеме около литра. Вечером того же дня госпитализирована в ЦГХ.

На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции лежа отмечается гомогенное снижение прозрачности в нижних отделах легкого, больше справа. В проекции I–II ребер справа участок неоднородного затемнения с нечеткими контурами. Легочный рисунок в остальных отделах диффузно утолщен, деформирован. Синусы затемнены, диафрагма не дифференцируется.

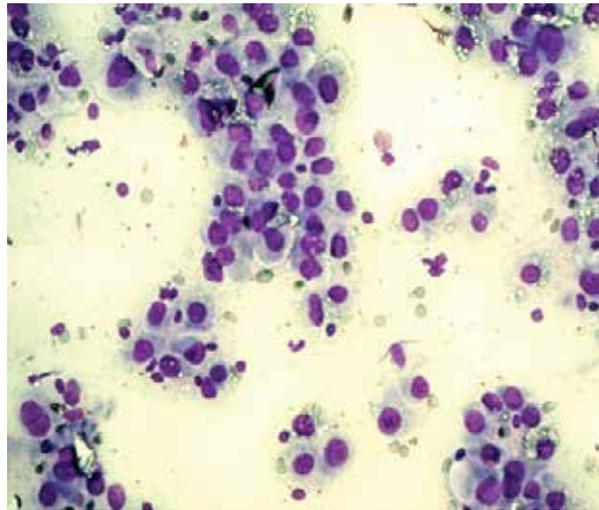


Рис. 1. Осадок перикардиальной жидкости. Цитологическая картина специфического метастатического экссудата с наличием аденокарциномы.  $\times 20$ , окраска азур-эозином

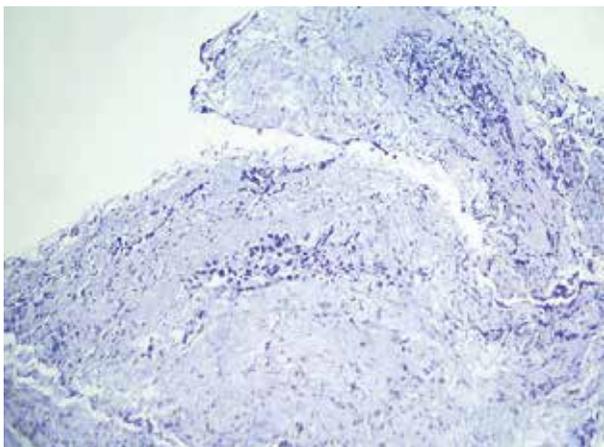
Сердце аортальной конфигурации, резко расширено. Аорта плотная. Заключение: изменения верхней доли правого легкого могут соответствовать инфильтративному процессу либо новообразованию. Двусторонний гидроторакс. Кардиомегалия 3-й степени.

Из-за угрозы тампонады сердца в экстренном порядке выполнены пункция и дренирование перикардиальной полости. Эвакуировано 850 мл серозно-геморрагической жидкости. Цитологическое исследование – специфический метастатический экссудат с наличием клеток аденокарциномы (рис. 1).

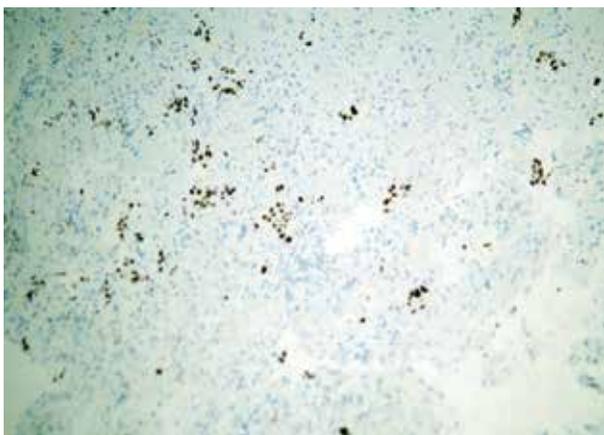
ИЦХ-исследование выпотной жидкости проведено со следующей панелью антител: CK 7 Ab-2 (OV-TL 12/30) и TTF 1 Ab-1 (8G7G3/1) – реакция положительная в клетках опухоли; CK 20 (Ks20.8), PAX-8, CDX-2 (EPR2764Y), WT-1 (6F-H2), GATA-3 – реакция отрицательная. С учетом клиники заболевания и результатов цитологического и ИЦХ-исследований сделано заключение о наличии у больной специфического метастатического экссудата с присутствием клеток, характерных для аденокарциномы легкого. Иммуноферментный анализ венозной крови: СА 125 – 97,5 Ед/мл, СА 15-3 – 169,70 Ед/мл.

19 января 2022 г. выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки – картина соответствует периферическому раку верхней доли правого легкого либо гематогенным метастазам в легкое. Лимфогенный канцероматоз с поражением правого легкого, метастазы во внутригрудные и правый нижний яремный лимфатические узлы, малый гидроперикард, правосторонний плеврит, верхнеабдоминальная и забрюшинная лимфаденопатия, гиперплазия надпочечников, миома матки, киста правого яичника.

Таким образом, установлен диагноз: периферический рак верхней доли правого легкого T2N2M1 (PLE, PUL, ОТН, LYM), IV стадия, II клиническая группа. Цитологическое и ИЦХ-исследования перикардиальной жидкости – специфический метастатический экссудат с наличием аденокарциномы легкого.



*Рис. 2. Патогистологическое исследование. Фрагменты ткани легкого с разрастаниями солидных опухолевых структур с умеренным полиморфизмом.  $\times 10$ , окраска гематоксилин-эозином*



*Рис. 3. ИГХ-исследование. Положительная экспрессия в опухолевых клетках с антителами к TTF-1.  $\times 10$*

26 января 2023 г. при проведении фибробронхоскопии выполнена браш-биопсия из бронхов Б-2, Б-3 справа. Получен материал для цитологического исследования, в котором обнаружены комплексы клеток аденокарциномы. С учетом данных КТ органов грудной клетки пациентке возможно выполнение трансbronхиальной биопсии легкого с целью морфологической верификации патологического процесса верхней доли правого легкого. При проведении 1 февраля 2023 г. фибробронхоскопии с трансbronхиальной биопсией правого легкого получен материал для цитологического и гистологиче-

ского исследований. При цитологическом исследовании мазков-отпечатков из биоптата бронха S-2 справа обнаружены комплексы клеток аденокарциномы. При патогистологическом исследовании биоптата (один объект, восемь кусочков) обнаружены фрагменты ткани легкого с разрастанием солидных опухолевых структур с умеренным полиморфизмом (рис. 2). Данные цитологического и гистологического исследований совпали.

На биопсийном материале проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование: TTF-1 (clone 8G7G3/1) – реакция положительная в клетках опухоли (рис. 3); p63 и Pax-8 – реакция отрицательная в клетках опухоли. Иммуноморфологическая картина соответствует аденокарциноме легкого.

Проведено молекулярно-генетическое исследование статуса мутаций гена EGFR. Выполнен поиск делеций, инсерций и сложных мутаций в 19-м экзоне (комбинации делеций и вставок), инсерций в 20-м экзоне, мутаций L858R, L861Q, T790M, S768L, G719X (G719A, G719C и G719S). Заключение ИГХ- и молекулярно-генетического исследований – аденокарцинома легкого. В исследуемом образце обнаружена делеция del19ex в гене EGFR.

12 февраля 2023 г. проведена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. Заключение: патологическое образование верхней доли правого легкого с повышенной активностью фтордезоксиглюкозы (ФДГ) размером  $31 \times 38$  мм с  $SUV_{max}$  7,80. Диффузно снижена воздушность в паренхиме правого легкого, утолщены междольевые перегородки, солидные очаги в паренхиме, с фоновой фиксацией ФДГ. Слева в паренхиме легкого солидные очаги без повышенной активности. Обнаружены лимфатические узлы шеи, надключичные, аксиллярные с повышенной активностью ФДГ вторичного генеза.

Проведен онкологический консилиум 21 февраля 2023 г. Диагноз установлен на основании жалоб, клинико-рентгенологического и морфологического исследований. Учитывая распространенность опухолевого процесса, обнаруженную по молекулярно-генетическому тестированию делецию del19ex в гене EGFR, рекомендовано назначение таргетной терапии препаратом осимертиниб с контролем КТ в динамике.

## Заключение

В результате ИЦХ-исследования больной установлен точный диагноз до начала лечения, который был подтвержден гистологическим и ИГХ-исследованиями. Проведение молекулярно-генетического исследования позволило назначить больной таргетную терапию. ☺

## Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
2. World Health Classification Tumours. 5<sup>th</sup> edition. Toracic Tumours. World Health Organization. Lyon: IARC, 2021.
3. Travis W.D., Brambilla E., Noguchi M., et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the study of lung cancer. American Thoracic Society. European Respiratory Society classification. Arch. Pathol. Lab. Med. 2013; 137 (5): 668–684.



4. WHO reporting system for lung cytopathology. IAC-IARC-WHO cytopathology reporting systems. 1<sup>st</sup> edition. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2022.
5. Righi L., Graziano P., Fornari A., et al. Immunohistochemical subtyping of non-small cell lung cancer not otherwise specified in fine-needle aspiration cytology: a retrospective study of 103 cases with surgical correlation. *Cancer*. 2011; 117 (15): 3416–3423.
6. Raab S.S., Meier F.A., Zarbo R.J., et al. The “Big Dog” effect: variability assessing the causes of error in diagnoses of patients with lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (18): 2808–2814.
7. Proietti A., Boldrini L., Ali G., et al. Histo-cytological diagnostic accuracy in lung cancer. *Cytopathology*. 2014; 25 (6): 404–411.
8. Григорук О.Г., Лазарев А.Ф., Дударенко С.В. и др. Дифференциальная цитологическая диагностика опухолевых и неопухолевых плевральных выпотов. Барнаул: АЗБУКА, 2017; 68–84.
9. Rekhman N., Brandt S.M., Sigel C.S., et al. Suitability of thoracic cytology for new therapeutic paradigms in non-small cell lung carcinoma: high accuracy of tumor subtyping and feasibility of EGFR and KRAS molecular testing. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6 (3): 451–458.
10. Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C., et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004; 304 (5676): 1497–1500.
11. Pao W., Miller V., Zakowski M., et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101 (36): 13306–13311.
12. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (10): 947–957.
13. Rosell R., Carcereny E., Gervais R., et al. Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (3): 239–246.
14. Sasaki T., Janne P.A. New strategies for treatment of ALK rearranged non-small cell lung cancers. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 (23): 7213–7218.
15. Shaw A.T., Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 (8): 2081–2086.
16. Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R., et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (18): 1693–1703.
17. Johnson D.H., Fehrenbacher L., Novotny W.F., et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22 (11): 2184–2191.
18. Janne P.A., Meyerson M. ROS1 rearrangements in lung cancer: a new genomic subset of lung adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (8): 878–879.
19. Bergethon K., Shaw A.T., Ou S.H., et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (8): 863–870.
20. Savic S., Tapia C., Grilli B., et al. Comprehensive epidermal growth factor receptor gene analysis from cytological specimens of non-small-cell lung cancers. *Br. J. Cancer*. 2008; 98 (1): 154–160.
21. Miller V.A., Riely G.J., Zakowski M.F., et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (9): 1472–1478.
22. Nicholson A.G., Gonzalez D., Shah P., et al. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5 (4): 436–441.

### Complex Morphological Diagnosis of Lung Adenocarcinoma. Observation from Practice

K.S. Pavlyuk<sup>1</sup>, M.G. Leonov, PhD<sup>2</sup>, E.N. Slavnova, PhD<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Krasnodar Scientific Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No 1.

<sup>2</sup> Novorossiysk Oncological Dispensary No. 3

<sup>3</sup> P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute

Contact person: Mikhail G. Leonov, novonko@yandex.ru

*A clinical case of diagnosis of advanced lung adenocarcinoma in a 72-year-old woman is presented. Thanks to the use of cytological and immunocytochemical methods in the study of the patient's pericardial fluid, a diagnosis of lung adenocarcinoma was established even before the start of treatment. Further examination using fibrobronchoscopy and a trans-bronchial lung biopsy allowed to obtain material for cytological, histological, immunohistochemical studies, the results of which coincided. The patient was diagnosed with lung adenocarcinoma. Del19ex deletion in the EGFR gene was detected using molecular genetic examination of biopsy material. Taking into account the results of morphological and molecular genetic studies, the patient was prescribed targeted therapy with osimertinib.*

**Keywords:** cytological diagnostics, pericardial fluid, lung adenocarcinoma, immunocytochemistry, immunohistochemistry



<sup>1</sup> Красноярский  
государственный  
медицинский  
университет им. проф.  
В.Ф. Войно-Ясенецкого

<sup>2</sup> Красноярский  
краевой клинический  
онкологический  
диспансер  
им. А.И. Крыжановского

# Анализ заболеваемости колоректальным раком в Красноярском крае

Р.А. Зуков, д.м.н.<sup>1,2</sup>, М.С. Сербаяева<sup>1,2</sup>, И.П. Сафонцев, к.м.н.<sup>1,2</sup>,  
Т.Е. Забродская<sup>2</sup>, Е.А. Горбунова<sup>1,2</sup>, А.М. Карапетян<sup>1,2</sup>

Адрес для переписки: Маргарита Сергеевна Сербаяева, serbaeva94@mail.ru

Для цитирования: Зуков Р.А., Сербаяева М.С., Сафонцев И.П. и др. Анализ заболеваемости колоректальным раком в Красноярском крае. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (33): 28–31.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-33-28-31

*В статье проанализированы показатели заболеваемости колоректальным раком у мужчин и женщин, проживающих в Красноярском крае, за последние десять лет. На основании рассмотренных тенденций сделаны прогнозы по дальнейшей эпидемиологической ситуации и выбраны группы населения, в которых следует в ближайшее время сосредоточить преимущественный поиск онкологической патологии толстого кишечника и прямой кишки на ранней стадии.*

**Ключевые слова:** колоректальный рак, рак ободочной кишки, рак прямой кишки, эпидемиология онкологических заболеваний

## Введение

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место (10,0%) в мировой структуре онкологической заболеваемости (после рака легкого – 11,4% и рака молочной железы – 11,7%) и второе место по смертности (9,4%), уступая раку легкого (18,0%). По данным GLOBOCAN, ежегодно во всем мире регистрируется более 1,9 млн новых случаев колоректального рака и около 935,2 тыс. случаев смерти от данного злокачественного новообразования (ЗНО). У мужчин КРР занимает третье место (10,6%) в структуре онкологической заболеваемости после рака предстательной железы и рака легкого, во время как у женщин – второе место (9,4% от всех случаев рака) после рака молочной железы. Ожидается, что к 2030 г. показатель заболеваемости КРР составит более 2,2 млн новых случаев и 1,1 млн случаев смерти от данного ЗНО [1].

Анализ мировых показателей онкологической заболеваемости показал, что самые высокие стандартизированные показатели заболеваемости (на 100 тыс. населения) отмечаются в странах Центральной Европы (Венгрия – 45,3; Словакия – 43,9; Хорватия – 36,3) и Южной Европы (Португалия – 39,4; Испания – 35,8). Высокая заболеваемость отмечается также в Японии (38,5),

Австралии (33,1), Новой Зеландии (33,8), Канаде (31,2) и Уругвае (32,0). Самые низкие значения показателя заболеваемости КРР зарегистрированы в странах Южной Азии (Бангладеш – 3,8; Непал – 4,3; Индия – 4,8), Центральной и Западной Африки (Гвинея – 3,3; Гамбия – 3,7). Значительно варьируют и показатели смертности – от < 5 случаев на 100 тыс. населения в ряде стран Африки до > 20 случаев на 100 тыс. населения в некоторых странах Европы [1]. Заболеваемость и смертность существенно варьируют в зависимости от региона и связаны с социально-экономическим положением страны: так, на страны с высоким уровнем жизни и уровнем выше среднего приходится более 88 и 85% заболеваемости и смертности от КРР соответственно. В 2020 г. КРР был наиболее часто диагностируемым раком (из 36 видов рака) среди мужчин в 18 из 186 стран мира и среди женщин в шести из 185 стран. КРР чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и более чем в четыре раза чаще – в странах с высоким уровнем жизни, чем в странах с низким. Смертность также в 2,5 раза выше в странах с высоким уровнем жизни [2, 3]. В Российской Федерации КРР в 2021 г. является наиболее распространенной формой ЗНО – впервые выявлен 71 001 случай КРР (33 793 у мужчин, 37 208 у женщин)



и второй причиной смертности от ЗНО после рака легкого (зарегистрирован 38 971 случай смерти от КРР, из них 18 523 – мужчины, 20 445 – женщины). Средний возраст больных раком ободочной и прямой кишки в РФ составил 68,1 и 66,1 года соответственно. Обе локализации КРР характеризуются низким процентом активного выявления – 14,3% для ободочной кишки и 18,5% для прямой кишки. Кроме того, КРР характеризуется высоким процентом выявления заболевания на III–IV стадиях – 48,9 и 49,6% соответственно [2, 4]. В Красноярском крае также отмечается неблагоприятная эпидемиологическая обстановка по КРР. За последние десять лет рост показателя заболеваемости КРР составил 57,7%. Среди десяти субъектов Сибирского федерального округа Красноярский край занимает третье место по заболеваемости раком ободочной кишки, уступая Иркутской области (30,7 на 100 тыс. населения) и Алтайскому краю (31,6 на 100 тыс. населения), и пятое место по заболеваемости ЗНО прямой кишки, ректосигмоидного соединения. По показателю смертности от рака ободочной кишки и рака прямой кишки Красноярский край занимает четвертое и седьмое места соответственно [2, 4, 5].

Целью настоящего исследования было проведение анализа заболеваемости КРР за последние десять лет на территории Красноярского края и расчет среднесрочных прогнозных показателей до 2030 г.

### Материал и методы

В качестве источника информации были использованы ресурсы онкологического регистра КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»: отчетная форма № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» и форма № 35 «Сведения о больных со злокачественными новообразованиями». Информация о численности и половозрастной структуре населения региона была получена с официального сайта Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Красноярскому краю.

Анализ заболеваемости КРР на территории края был выполнен с помощью MS Excel 2021 – произведен расчет грубых показателей онкологической заболеваемости КРР, рассчитанных на 100 тыс. населения соответствующего пола и возраста. С помощью линейных трендов осуществлен расчет показателя заболеваемости КРР до 2030 г.

### Результаты

За 2013–2022 гг. на территории Красноярского края зарегистрирован рост грубого показателя заболеваемости КРР с 37,1 до 58,5 на 100 тыс. населения (рис. 1). В связи с пандемией COVID-19 в 2020 г. отмечается снижение показателя на 8,0% относительно 2019 г. В 2021 г. прирост показателя в сравнении с 2020 г. составил 5,7%, а в 2022 г. – 18,9%, что связано с восстановлением темпов профилактических мероприятий и диспансеризации населения.

За последние десять лет в Красноярском крае отмечаются различия в динамике заболеваемости КРР – для

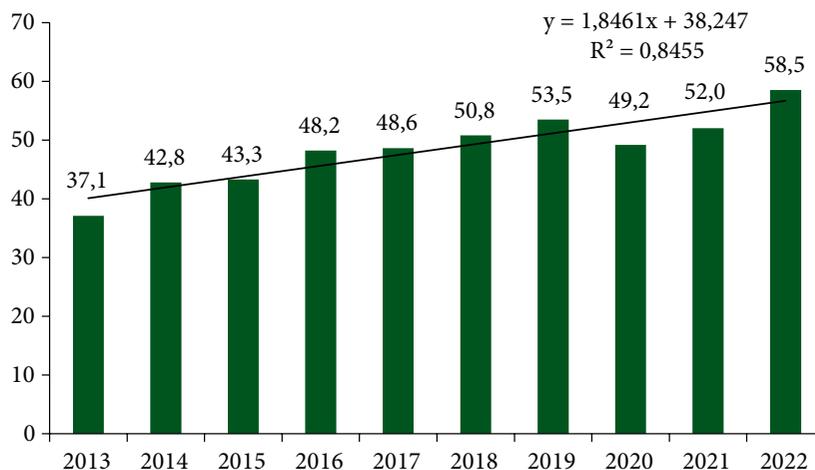


Рис. 1. Показатели заболеваемости колоректальным раком на территории Красноярского края за период 2013–2022 гг.

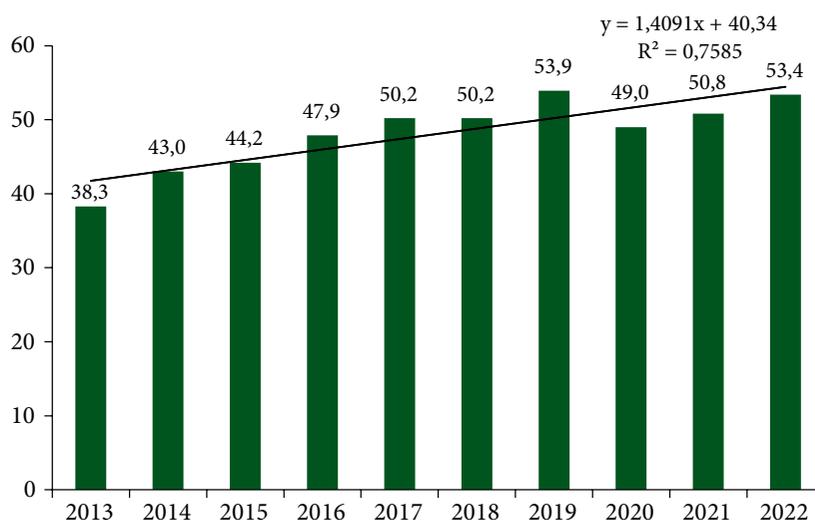


Рис. 2. Показатели заболеваемости колоректальным раком среди женского населения Красноярского края за период 2013–2022 гг.

женского населения региона зарегистрировано увеличение показателя на 39,4% (с 38,3 до 53,4 на 100 тыс. населения) (рис. 2), а для мужского населения темп прироста заболеваемости был почти в два раза больше и составил 79,6% (с 35,8 до 64,3 на 100 тыс. населения) (рис. 3). Кроме того, за рассматриваемый период отмечается тенденция увеличения разрыва в уровне заболеваемости между мужчинами и женщинами: если в 2013 г. показатель женской заболеваемости КРР превышал аналогичный показатель для мужчин на 6,5%, то в 2022 г. на 20,4% чаще болели мужчины.

За период 2013–2022 гг. максимальное число заболевших колоректальным раком приходится на возрастные группы 70 лет и старше. Снижение заболеваемости отмечается среди пациентов 50–54 лет (на 13,8%) и пациентов в возрасте 70 лет и старше (на 21,6%). В остальных возрастных группах за анализируемый период отмечается увеличение показателя заболеваемости: в 1,7 раза для возрастной группы 40–44 лет,

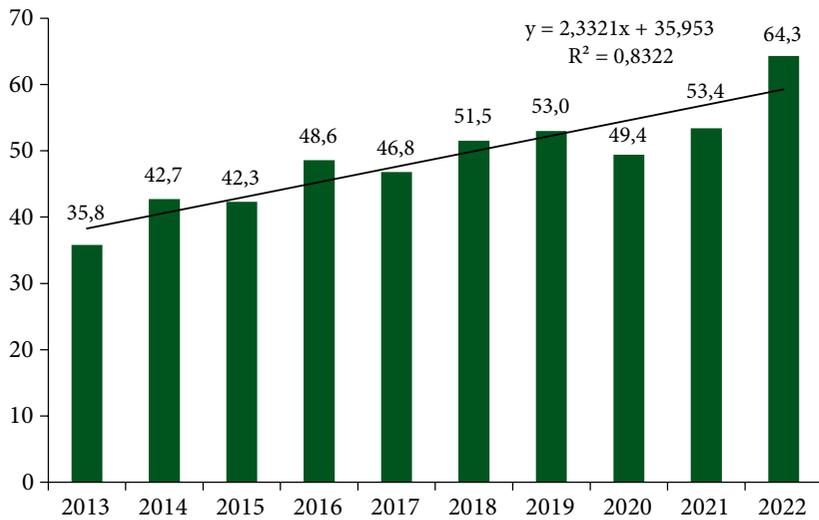


Рис. 3. Показатели заболеваемости колоректальным раком среди мужского населения Красноярского края за период 2013–2022 гг.

в 1,3 раза для пациентов 45–49 лет, в 1,6 раза у лиц в возрасте 55–59 лет. Самый высокий прирост заболеваемости за последние десять лет отмечается среди пациентов 60–64 лет (в 2,1 раза – с 77,8 до 161,1 на 100 тыс. населения) и 65–69 лет (в 2,5 раза – с 70,0 до 178,30 на 100 тыс. населения). Хотелось бы отметить, что в 2020 г. в связи с пандемией COVID-19 снижение показателя наблюдалось во всех возрастных категориях, за исключением пациентов в возрасте 60–64 лет, прирост заболеваемости у которых по сравнению с 2019 г. составил 7,2%.

Среди мужского населения Красноярского края в 2013–2017 гг. во всех возрастных категориях, за исключением 45–49 лет, отмечается прирост уровня заболеваемости КРР, максимальным он был в возрастных группах старше 60 лет: 28,5% для мужчин 60–64 лет (с 112,5 до 128,5 на 100 тыс. населения), 30,0% для мужчин в возрасте 65–69 лет (с 181,5 до 236,1 на 100 тыс. населения), 31,9% для мужчин 70 лет и старше (с 259,7 до 342,7 на 100 тыс. населения). За период 2018–2022 гг. высокий прирост заболеваемости отмечался у мужчин в возрасте 50–54 лет (с 57,6 до 73,7 на 100 тыс. населения), 55–59 лет (с 91,1 до 119,1 на 100 тыс. населения) и в возрастной группе 65–69 лет (с 231,6 до 304,9 на 100 тыс. населения).

За период 2013–2017 гг. среди женского населения региона снижение заболеваемости отмечается для пациенток в возрасте 50–54 лет (с 52,0 до 46,6 на 100 тыс. населения), в остальных возрастных группах отмечается рост заболеваемости, максимальным он был среди женщин в возрасте 65–69 лет – на 38,0% (с 114,4 до 157,9 на 100 тыс. населения) и в возрастной группе 70 лет и старше – на 37,3% (с 164,7 до 226,2 на 100 тыс. населения). В 2018–2022 гг. наблюдается высокий рост заболеваемости у пациенток в возрасте 45–49 лет (с 21,9 до 31,9 на 100 тыс. населения), 50–54 лет (с 35,0 до 50,9 на 100 тыс. населения), 55–59 лет (с 66,1 до 80,3 на 100 тыс. населения). Для пациенток старше 65 лет за

указанный период отмечается снижение заболеваемости – на 4,2% для женщин 65–69 лет (с 151,1 до 144,7 на 100 тыс. населения) и на 8,1% для женщин в возрасте 70 лет и старше (с 223,3 до 205,2 на 100 тыс. населения). Динамика показателя заболеваемости колоректальным раком для всего населения Красноярского края за период 2013–2022 гг. описывается следующим линейным уравнением:

$$y = 1,8461x + 38,247.$$

Показатель детерминации ( $R^2$ ) при этом составляет 0,8455, что говорит об удовлетворительном качестве модели. Таким образом, прогнозируемая заболеваемость КРР к 2030 г. на территории края может возрасти до 71,5 на 100 тыс. населения, то есть может в 1,9 раза превысить значение показателя заболеваемости 2013 г. и на 22,2% – показатель 2022 г.

При построении тренда для показателя заболеваемости КРР с 2013 по 2019 г. уравнение имеет вид:

$$y = 2,5179x + 36,257.$$

Коэффициент достоверности аппроксимации  $R^2$  составляет 0,9499, что характеризует эту модель как еще более достоверную, чем построенную ранее линию тренда для периода 2013–2022 гг. Таким образом, в отсутствие пандемии COVID-19 показатель заболеваемости КРР составил бы 81,6 на 100 тыс. населения, то есть в 2,2 раза выше, чем в 2013 г., и на 39,5% выше, чем показатель 2022 г.

Динамика показателей заболеваемости женского и мужского населения Красноярского края за период 2013–2022 гг. описывается следующими уравнениями:

$$y = 1,4091x + 40,34;$$

$$y = 2,3321x + 35,953.$$

Коэффициент аппроксимации для показателя женской заболеваемости КРР составляет  $R^2 = 0,7585$ . Таким образом, прогнозируемый уровень заболеваемости КРР среди женского населения Красноярского края к 2030 г. может составить 65,7 на 100 тыс. населения, то есть выше на 71,5% по сравнению с 2013 г. и на 23,0% в сравнении с 2022 г. Прогностический уровень заболеваемости на 2030 г., построенный по данным 2013–2019 гг., составляет 80,4 на 100 тыс. населения ( $R^2 = 0,9589$ ). Коэффициент аппроксимации, полученный при построении показателей мужской заболеваемости КРР за 2013–2022 гг., составил 0,8322. Таким образом, к 2030 г. можно ожидать рост заболеваемости до 77,9 на 100 тыс. населения. Это в 2,2 раза больше по сравнению с показателем 2013 г. и на 21,2% выше в сравнении с данными 2022 г. Отсутствие пандемии COVID-19 привело бы к увеличению прогнозируемого уровня заболеваемости колоректальным раком среди мужского населения Красноярского края до 82,7 на 100 тыс. населения ( $R^2 = 0,9022$ ).

## Обсуждение

Таким образом, за последние десять лет заболеваемость колоректальным раком на территории Красноярского края увеличилась на 57,7%. Темпы роста мужской заболеваемости с 2013 по 2022 г. почти в два раза превышают темпы роста женской заболеваемости. Максимальный разрыв в уровне заболеваемости наблюдался в 2022 г. и составил 20,4% в сторону мужчин. Повозрастной



анализ заболеваемости населения края показал, что за время наблюдения максимальное число заболевших колоректальным раком приходится на возрастные группы 70 лет и старше. Высокий рост заболеваемости отмечался среди пациентов 60–64 и 65–69 лет – в 2,1 и 2,5 раза соответственно, при этом прирост произошел в основном за счет мужского населения. В результате пандемии COVID-19 во всех возрастных категориях отмечалось снижение показателя заболеваемости, за исключением пациентов в возрасте 60–64 лет, прирост заболеваемости у которых по сравнению с 2019 г. составил 7,2%.

По прогностическим оценкам, к 2030 г. заболеваемость колоректальным раком вырастет в 1,9 раза по сравнению с показателем 2013 г. и на 22,2% – к 2022 г.

При сравнении между мужским и женским населением наиболее достоверный прогноз при анализе заболеваемости за 2013–2022 гг. приходится на мужскую популяцию – коэффициент аппроксимации составил 0,8322, что с вероятностью 83,2% может говорить о росте заболеваемости колоректальным раком до 77,9 на 100 тыс. населения в 2030 г., то есть в 2,2 раза выше по сравнению с показателем 2013 г. и на 21,2% в сравнении с 2022 г.

У женщин Красноярского края достоверность прогноза ниже (коэффициент аппроксимации составил 0,7585), но при этом к 2030 г. прогнозируется прирост заболеваемости колоректальным раком на 71,5% по сравнению с 2013 г. и на 23,0% по отношению к 2022 г.

Отсутствие пандемии COVID-19 привело бы к увеличению прогнозируемого общего уровня заболеваемости до 81,6 на 100 тыс. населения, то есть в 2,2 раза выше, чем в 2013 г., и на 39,5% выше, чем показатель 2022 г. У мужчин уровень заболеваемости в отсутствие COVID-19 составил бы 82,7 на 100 тыс. населения (на 6,2% выше показателя, прогнозируемого за период 2013–2022 гг.), а у женщин – 80,4 на 100 тыс. населения (на 22,4% выше показателя, прогнозируемого за период 2013–2022 гг.).

### Заключение

Проведенный анализ показывает, что, несмотря на рост заболеваемости КРР в Красноярском крае, а также эпидемиологическую ситуацию, вызванную новой коронавирусной инфекцией COVID-19, остается потенциал для повышения выявляемости и внедрения современных методов диагностики колоректального рака. Поиск онкологической патологии толстого кишечника и прямой кишки на ранней стадии надо сосредоточить на мужском населении в возрасте 45–49 лет – периоде, предшествующем пику заболеваемости.

В связи с этим сохраняют актуальность использование неинвазивных методов диагностики и поиск новых онкомаркеров. В качестве таких маркеров могут использоваться экзосомальные микроРНК – нановезикулярные маркеры, находящиеся в крови пациента, содержащие в себе информацию о первичной опухоли, а также о наличии или отсутствии метастатического поражения. 🧐

### Литература

1. GLOBOCAN 2020: Estimates Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed: Dec 12, 2022.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2022.
3. Крашенков О.П., Иваников И.О., Константинова Ю.С. и др. Современные подходы к организации онкологической помощи больным колоректальным раком. Доказательная гастроэнтерология. 2021; 10 (1): 17–29.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2022.
5. Чойнзон Е.Л., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А. и др. Эпидемиология злокачественных новообразований в административных центрах Сибирского федерального округа. Экология человека. 2020; 11: 53–59.

### Analysis of the Incidence of Colorectal Cancer in the Krasnoyarsk Region

R.A. Zukov, PhD<sup>1,2</sup>, M.S. Serbayeva<sup>1,2</sup>, I.P. Safontsev, PhD<sup>1,2</sup>, T.Ye. Zabrodskaya<sup>2</sup>, Ye.A. Gorbunova<sup>1,2</sup>, A.M. Karapetyan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

<sup>2</sup> A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

Contact person: Margarita S. Serbayeva, serbaeva94@mail.ru

*The article analyzes the incidence rates of colorectal cancer in men and women of the Krasnoyarsk region over the past 10 years. Based on the considered trends, forecasts for the further epidemiological situation are made and population groups are selected in which the primary search for oncological pathology of the colon and rectum at an early stage should be concentrated in the near future.*

**Keywords:** colorectal cancer, colon cancer, rectal cancer, epidemiology of oncological diseases



<sup>1</sup> Краснодарский  
клинический  
онкологический  
диспансер № 1

<sup>2</sup> Кубанский  
государственный  
медицинский  
университет

# Средний возраст диагностики онкологических заболеваний в Краснодарском крае (по данным Популяционного ракового регистра Краснодарского края)

Р.А. Мурашко, к.м.н.<sup>1, 2</sup>, Л.Г. Тесленко, к.м.н.<sup>1, 2</sup>, И.В. Цокур<sup>1</sup>,  
Л.Л. Степанова, к.м.н.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Лада Геннадиевна Тесленко, teslenko@kkod.ru

Для цитирования: Мурашко Р.А., Тесленко Л.Г., Цокур И.В., Степанова Л.Л. Средний возраст диагностики онкологических заболеваний в Краснодарском крае (по данным Популяционного ракового регистра Краснодарского края). Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (33): 32–37.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-33-32-37

*В статье представлена динамика значений среднего возраста впервые заболевших злокачественными новообразованиями в Краснодарском крае за период 2011–2022 гг. на основании данных Популяционного ракового регистра для формирования программы онкопрофилактики среди определенных возрастных групп населения.*

**Ключевые слова:** *канцер-регистр, учет онкобольных, возраст онкологических пациентов, злокачественные новообразования*

## Введение

В современном мире вопросы получения быстрой и точной информации о распространенности социально значимых заболеваний, в том числе злокачественных новообразований, особенно актуальны. Развитие компьютерных технологий и информационных систем, необходимость получения исчерпывающей информации о количестве заболевших и умерших от онкологических заболеваний, эффективности проведенного лечения и выживаемости больных злокачественными новообразованиями – все это способствовало созданию раковых регистров. Они представляют собой важнейший элемент планирования и контроля за осуществлением национальных стратегий по контролю онкологической заболеваемости, определения приоритетов здравоохранения и выдвижения гипотез о причинах возникновения рака. Первые национальные раковые регистры были организованы в Дании (1942 г.) и Новой Зеландии (1948 г.). Во второй половине прошлого столетия Международное агентство по изучению рака (МАИР) начало проводить обширные исследовательские ра-

боты по изучению распространенности злокачественных опухолей в разных странах мира. В 1966 г. была основана Международная ассоциация канцер-регистров (МАКР) для обмена информацией между раковыми регистрами мира. Достижения МАКР представлены в регулярно издаваемой совместно с МАИР монографии «Рак на пяти континентах». С момента издания первого тома монографии число популяционных раковых регистров, включаемых в книгу, возросло с 32 до 225, охватываемая регистрами численность населения увеличилась с 35 до 300 млн человек, а число стран – с 29 до 60. В 1976 г. в нашей стране был издан приказ МЗ СССР № 1266 «О проведении подготовительных мероприятий к внедрению в стране централизованной с помощью ЭВМ обработки материалов об онкологических больных». И в конце 70-х гг. началась работа по созданию автоматизированных систем, направленных на обеспечение онкологической службы отдельных территорий необходимой информацией о распространенности злокачественных опухолей среди населения и объективную оценку противораковых мероприятий. Итогом стало создание в начале 90-х гг.



новой программы по методологии изучения рака. В 1993 г. под руководством профессора В.М. Мерабишвили стал функционировать Популяционный раковый регистр (ПРР) г. Санкт-Петербурга – первый раковый регистр в России, отвечающий всем мировым стандартам и требованиям. Санкт-Петербургский ПРР положил начало формированию единой системы автоматизированных популяционных раковых регистров в России. Приказы Минздрава России от 23.12.1996 № 420 «О создании Государственного ракового регистра» и от 19.04.1999 № 135 «О совершенствовании системы государственного ракового регистра» способствовали более активному внедрению информационных систем, но уже на основе персонифицированных данных с учетом международных требований. В настоящее время в Российской Федерации существуют несколько программных комплексов ПРР, рекомендованных для внедрения на территории страны.

Департаментом здравоохранения Краснодарского края был издан приказ от 01.12.2000 № 271-ОД «О создании Популяционного ракового регистра на территории Краснодарского края», согласно которому на базе ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» был создан Популяционный раковый регистр Краснодарского края. В организационно-методическом отделе диспансера на основе пакета программ, разработанных НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, с 01.01.2001 начато формирование электронной базы данных больных злокачественными новообразованиями. Работники канцер-регистра осуществляют сбор, накопление, хранение и статистическую обработку информации на основе формализованных специальных медицинских документов, соответствующих стандартам раковых регистров, учитывающих опыт Всемирной организации здравоохранения.

На данный момент в крае имеется база данных впервые выявленных больных злокачественными новообразованиями за 2001–2022 гг. Отработана схема документооборота сигнальной и учетной медицинской документации онкологических больных региона. Одновременно со сбором текущей информации программа обеспечивает в режиме реального времени автоматическое формирование государственной отчетности в утвержденной Министерством здравоохранения России отчетной форме № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» и расчет статистических показателей в целом по Краснодарскому краю и отдельно по муниципальным образованиям. Расчет показателей производится по всем нозологическим единицам. Программа обеспечивает сравнение качественных показателей в разрезе территорий. ПРР также позволяет оценить использование врачами классификации TNM. В основу программы ПРР заложена «Регистрационная карта большого злокачественным новообразованием» (форма № 030-6/ГРР), которая является расширенным аналогом «Контрольной карты диспансерного наблюдения

большого злокачественным новообразованием» (форма № 030-6/У). Она включает большой объем информации, предусматривает кодирование всех вносимых данных и является промежуточным источником информации при формировании и актуализации компьютерной базы данных ПРР. Карта – единый документ, построенный по типу «разветвленного дерева», объединяющий сведения о самом пациенте (идентификационные данные, пол, возраст, адрес и т.п., сведения о дате и причине смерти) и информацию о выявленном злокачественном новообразовании, а также о проведенном лечении и мониторинге опухолевого процесса. Такая структура позволяет анализировать весь комплекс параметров, выявлять корреляционные и другие зависимости между любыми заложенными анализируемыми признаками, учитывать объем новых учетных форм и классификаторов.

В результате использования автоматизированной системы учета онкологических больных на Кубани повысилась достоверность учета диспансерных больных, улучшилась преемственность в работе между Клиническим онкологическим диспансером № 1 и другими медицинскими организациями края, значительно снизилась трудоемкость обработки первичной медицинской документации, резко возросла достоверность статистических данных, повысилась оперативность принятия управленческих решений в работе онкологической службы. Внедрение в Краснодарском крае ПРР способствовало существенному повышению достоверности статистической информации и сокращению времени ее получения. С использованием сведений базы данных ПРР проводится анализ статистических показателей деятельности онкологической службы за определенный период времени. Автоматизированная информационно-аналитическая система (ПРР) на территории Краснодарского края, соответствующая международным стандартам и функционирующая с 2001 г., предоставляет обширнейшие возможности для расчета статистических показателей. Благодаря электронной базе данных больных онкопатологией стал возможен расчет среднего возраста первичных онкологических больных и мониторинг его как в целом, так и по отдельным локализациям опухолей.

Этот вопрос особенно актуален в связи с тенденцией к так называемому постарению населения, то есть к увеличению доли лиц пожилого и старческого возраста в возрастной структуре населения. В Краснодарском крае также отмечается постарение как мужской части населения, так и женской. Так, по данным Краснодарстата, в 2011 г. среди мужчин доля лиц в возрасте 60 лет и старше составляла 15,7%, среди женщин – 23,7%, а в 2022 г. – уже 19,1% (прирост 21,7%) и 27,0% (прирост 13,9%) среди мужчин и женщин соответственно. Такая динамика позволяет предположить увеличение среднего возраста заболевших злокачественными новообразованиями в Краснодарском крае.



В России в 2021 г. средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования составил 64,4 года, для мужчин – 64,9, для женщин – 63,9 года, увеличившись с 2011 г. на 0,5 года в целом: среди мужчин – на 0,8 года, среди женщин – на 0,3 года.

Практический интерес представляет также изучение среднего возраста заболевших злокачественными опухолями (или, точнее, их диагностики) по локализациям, что позволит установить, какие локализации «помолодели», а какие «повзрослели». *Цель исследования* – изучить динамику значений среднего возраста впервые заболевших злокачественными новообразованиями в Краснодарском крае за период 2011–2022 гг. на основании данных ПРР для формирования программы онкопрофилактики среди определенных возрастных групп населения.

## Материал и методы

По данным автоматизированной информационно-аналитической системы (ПРР) проведен мониторинг среднего возраста больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования как в целом, так и по отдельным локализациям опухолей. Проанализированы 289 597 случаев злокачественных опухолей, впервые выявленных в Краснодарском крае с 2011 по 2022 г., из которых 135 821 (46,9%) – у мужчин и 153 776 (53,1%) – у женщин.

Статистическая обработка данных по изучаемым показателям проводилась с помощью прикладных пакетов статистических программ Statistica. Она включала анализ следующих показателей: средняя ( $M$ ), средняя ошибка ( $m$ ), критерий Стьюдента ( $t$ ), коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ).

Для сравнения средних величин  $t$ -критерий Стьюдента рассчитывается по формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}},$$

где  $M_1$  – средняя арифметическая первой сравниваемой совокупности (группы);

$M_2$  – средняя арифметическая второй сравниваемой совокупности (группы);

$m_1$  – средняя ошибка первой средней арифметической;

$m_2$  – средняя ошибка второй средней арифметической.

Выборочный коэффициент корреляции Пирсона  $r$  определяется как

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2 \sum_{j=1}^n (Y_j - \bar{Y})^2}},$$

где  $X_i$  – значения, принимаемые переменной  $X$ ;

$Y_i$  – значения, принимаемые переменной  $Y$ ;

$\bar{X}$  – средняя по  $X$ ;

$\bar{Y}$  – средняя по  $Y$ .

Уровень значимости различий был принят равным  $p < 0,05$ . Для оценки силы корреляционной

связи обычно использовалась таблица Чеддока, согласно которой абсолютные значения  $r < 0,3$  свидетельствуют о слабой связи, значения  $r$  от 0,3 до 0,5 – о связи умеренной силы, значения  $r$  от 0,5 до 0,7 – о заметной связи, от 0,7 до 0,9 – о высокой силе связи.

## Результаты и обсуждение

С 2011 по 2022 г. средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в Краснодарском крае увеличился на 0,7 года – с  $63,7 \pm 0,09$  до  $64,4 \pm 0,09$  ( $p < 0,05$ ), причем у мужчин он увеличился меньше (на 0,4 года, с 64,3 в 2011 г. до 64,7 в 2022 г.), чем у женщин (на 0,5 года, с 63,6 в 2011 г. до 64,1 в 2022 г.). В 2011 г. в структуре основных онкозаболеваний (25 локализаций), проанализированных в исследовании, средний возраст заболевших злокачественными опухолями мужчин приходится на активный трудоспособный период (до 60 лет) при 11 локализациях опухолей, в 2022 г. – уже при восьми (табл. 1).

У мужчин в группу злокачественных опухолей, имеющих самый молодой возраст диагностирования заболевания, входят две локализации: рак яичек ( $36,7 \pm 0,7$  года) и лимфогранулематоз ( $38,1 \pm 1,0$  года). До 50-летнего возрастного интервала их дополняют злокачественные опухоли костей и суставных хрящей ( $43,2 \pm 1,5$  года) и щитовидной железы ( $50,3 \pm 0,6$  года). В группу злокачественных новообразований со средним возрастом наступления заболевания от 50 до 60 лет входят еще пять из 25 локализаций: онкопатология головного и спинного мозга ( $55,3 \pm 0,3$  года), лейкемии ( $54,1 \pm 0,5$  года), злокачественные лимфомы, за исключением лимфогранулематоза ( $56,9 \pm 0,3$  года), опухоли соединительной и других мягких тканей ( $56,5 \pm 0,6$  года), полости рта и глотки ( $60,9 \pm 0,1$  года). Самая значительная по объему группа заболевших мужчин – более 60% от всех основных локализаций злокачественных опухолей – имеет средний возраст наступления заболевания старше 60 лет.

Средний возраст заболевших злокачественными новообразованиями среди мужчин в 2011 г. составил  $64,3 \pm 0,05$  года, в 2022 г. он достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличился и был равен  $64,7 \pm 0,05$  года. Надо отметить, что опухоли яичек «помолодели» (с  $39,1 \pm 0,7$  до  $36,7 \pm 0,7$  года) и заняли в 2022 г. лидирующее первое ранговое место как самая «молодая» локализация. Снижение среднего возраста статистически достоверно ( $p < 0,05$ ). Также «помолодели» злокачественные новообразования предстательной железы, прямой кишки, губы, печени, щитовидной железы, костей и суставных хрящей ( $p < 0,05$ ).

По ряду локализаций средний возраст заболевших мужчин увеличился. К резко «повзрослевшим» локализациям злокачественных опухолей среди мужчин относятся меланома (перешедшая



с 9-го места в 2011 г. на 21-е в 2022 г.), злокачественные новообразования желудка (с 17-го в 2011 г. на 20-е место в 2022 г.), трахеи, бронхов, легкого (с 16-го в 2011 г. на 19-е в 2022 г.), поджелудочной железы (с 15-го в 2011 г. на 18-е в 2022 г.), молочной железы (с 14-го в 2011 г. на 16-е место в 2022 г.). Кроме этого, со статистической достоверностью ( $p < 0,05$ ) можно говорить о «повзрослении» злокачественных опухолей мочевого пузыря, гортани, почки, полости рта и глотки, соединительной и других мягких тканей, головного и спинного мозга (табл. 2).

Средний возраст заболевших злокачественными новообразованиями женщин статистически достоверно увеличился за исследуемые 12 лет на 0,5 года, составив в 2022 г.  $64,1 \pm 0,05$  года. По большинству локализаций как у мужчин, так и у женщин средний возраст наступления онкологического заболевания достоверно увеличился, однако четыре локализации злокачественных опухолей «помолодели»: злокачественные новообразования щитовидной железы (с  $51,8 \pm 0,2$  до  $50,6 \pm 0,2$  года), шейки матки (с  $54,3 \pm 0,2$  до  $53,1 \pm 0,2$  года), губы (с  $74,0 \pm 0,7$  до  $69,2 \pm 0,8$  года) и лейкемия (с  $59,7 \pm 0,5$  до  $57,2 \pm 0,5$  года).

Лимфогранулематоз сохраняет лидирующую позицию в возрастном рейтинге среди женщин –  $39,2 \pm 0,9$  года, занимая первое место в списке самых «молодых» онкозаболеваний, на 11,4 года опережая следом идущий рак щитовидной железы ( $50,6 \pm 0,2$  года). В 2011 г. в трудоспособный возраст женщин (до 60 лет) попадали восемь локализаций злокачественных опухолей: лимфогранулематоз, лейкемия, опухоли кости и суставных хрящей, щитовидной железы, шейки матки, яичников, головного и спинного мозга, соединительной и других мягких тканей. В 2022 г. их количество уменьшилось до шести за счет «повзрослевшей» онкопатологии головного и спинного мозга, а также соединительной и других мягких тканей.

Наиболее «повзрослели» за анализируемый период со статистической достоверностью злокачественные новообразования гортани (с  $59,8 \pm 1,4$  до  $69,8 \pm 1,4$  года), влагалища (с  $61,6 \pm 1,3$  до  $67,5 \pm 1,3$  года), соединительной и других мягких тканей (с  $57,4 \pm 0,6$  до  $61,5 \pm 0,7$  года), а также головного и спинного мозга (с  $53,8 \pm 0,1$  до  $60,4 \pm 0,3$  года) ( $p < 0,05$ ).

Средний возраст заболевших злокачественными новообразованиями женщин, кроме пациенток с лимфогранулематозом и опухолями костей и суставных хрящей, – старше 50 лет.

Также достоверно увеличился средний возраст заболевших при онкозаболеваниях почки (на 2,9 года), поджелудочной железы (на 1,9 года), желудка (на 1,3 года), лимфогранулематозе (на 1,3 года), злокачественных новообразованиях трахеи, бронхов, легкого (на 1,1 года), злокачественных лимфомах (на год). Различия среднего

Таблица 1. Средний возраст заболевших злокачественными новообразованиями мужчин в 2011, 2022 гг. ( $M \pm t$ )

Локализация	2011 г.		2022 г.	
	ранг	возраст	ранг	возраст
Предстательная железа	25	$69,6 \pm 0,0$	25	$68,9 \pm 0,0^*$
Кожа	24	$68,1 \pm 0,1$	24	$67,9 \pm 0,1^*$
Мочевой пузырь	22	$66,1 \pm 0,6$	23	$67,0 \pm 0,5^*$
Ободочная кишка	23	$66,8 \pm 0,1$	22	$66,7 \pm 0,1$
Меланома	9	$58,8 \pm 0,4$	21	$66,3 \pm 0,4^*$
Желудок	17	$64,8 \pm 0,1$	20	$66,1 \pm 0,1^*$
Трахея, бронхи, легкое	16	$64,7 \pm 0,1$	19	$65,6 \pm 0,0^*$
Поджелудочная железа	15	$64,6 \pm 0,2$	18	$65,6 \pm 0,2^*$
Половой член	19	$65,3 \pm 1,1$	17	$65,4 \pm 1,0$
Молочная железа	14	$63,5 \pm 1,1$	16	$64,8 \pm 1,1^*$
Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	21	$65,5 \pm 0,1$	15	$64,8 \pm 0,1^*$
Губа	20	$65,5 \pm 0,5$	14	$64,3 \pm 0,5^*$
Печень	18	$64,9 \pm 0,3$	13	$63,8 \pm 0,3^*$
Пищевод	13	$63,2 \pm 0,3$	12	$63,2 \pm 0,3$
Гортань	12	$61,3 \pm 0,2$	11	$63,1 \pm 0,2^*$
Почка	11	$59,6 \pm 0,7$	10	$61,2 \pm 0,6^*$
Полость рта и глотка	10	$59,2 \pm 0,1$	9	$60,0 \pm 0,1^*$
Злокачественные лимфомы (за исключением лимфогранулематоза)	8	$57,1 \pm 0,3$	8	$56,9 \pm 0,3^*$
Соединительная и другие мягкие ткани	6	$54,6 \pm 0,5$	7	$56,5 \pm 0,6^*$
Головной, спинной мозг и другие части ЦНС	5	$51,8 \pm 0,0$	6	$55,3 \pm 0,3^*$
Лейкемия	7	$56,8 \pm 0,5$	5	$54,1 \pm 0,5^*$
Щитовидная железа	4	$51,4 \pm 0,5$	4	$50,3 \pm 0,6^*$
Кости и суставные хрящи	3	$48,5 \pm 1,4$	3	$43,2 \pm 1,5^*$
Лимфогранулематоз	1	$38,0 \pm 0,9$	2	$38,1 \pm 1,0$
Яички	2	$39,1 \pm 0,7$	1	$36,7 \pm 0,7^*$
Все злокачественные новообразования		$64,3 \pm 0,05$		$64,7 \pm 0,05^*$

\* Различия между 2011 и 2022 гг. статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

возраста между заболевшими женщинами и мужчинами особенно велики при новообразованиях губы (4,9 года в крае, 9,6 года в РФ), печени и внутрипеченочных желчных протоков (7,7 года в крае, 6,3 года в РФ), поджелудочной железы (5,7 года в крае, 5,1 года в РФ), костей и суставных хрящей (13,8 года в крае, 3,8 года в РФ), головного мозга и спинного мозга (5,1 года в крае, 3,7 года в РФ). В Российской Федерации средний возраст заболевших в 2021 г. составил 64,4 года, среди



**Таблица 2. Средний возраст заболевших злокачественными новообразованиями женщин в 2011, 2022 гг. (M ± m)**

Локализация	2011 г.		2022 г.	
	ранг	возраст	ранг	возраст
Вульва	26	70,7 ± 0,5	27	72,1 ± 0,6*
Печень	23	69,7 ± 0,4	26	71,5 ± 0,3*
Поджелудочная железа	22	69,4 ± 0,2	25	71,3 ± 0,2*
Мочевой пузырь	21	69,4 ± 0,6	24	70,5 ± 0,6
Кожа	25	70,0 ± 0,1	23	70,3 ± 0,1
Пищевод	24	69,8 ± 0,9	22	70,1 ± 0,9
Гортань	9	59,8 ± 1,4	21	69,8 ± 1,4*
Ободочная кишка	20	67,8 ± 0,1	20	69,4 ± 0,1*
Губа	27	74,0 ± 0,7	19	69,2 ± 0,8*
Желудок	19	67,6 ± 0,2	18	68,9 ± 0,2*
Трахея, бронхи, легкое	18	67,1 ± 0,0	17	68,2 ± 0,0*
Влагалище	14	61,6 ± 1,3	16	67,5 ± 1,3*
Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	17	66,2 ± 0,2	15	66,2 ± 0,2
Почка	15	62,3 ± 0,7	14	65,2 ± 0,7*
Тело матки	16	62,8 ± 0,1	13	63,5 ± 0,1
Полость рта и глотка	13	61,2 ± 0,4	12	62,5 ± 0,2*
Злокачественные лимфомы (за исключением лимфогранулематоза)	11	60,6 ± 0,3	11	61,6 ± 0,3
Соединительная и другие мягкие ткани	7	57,4 ± 0,6	10	61,5 ± 0,7*
Молочная железа	12	61,0 ± 0,1	9	61,1 ± 0,1
Меланома	10	60,1 ± 0,3	8	60,8 ± 0,3
Головной, спинной мозг и другие части ЦНС	3	53,8 ± 0,1	7	60,4 ± 0,3*
Яичник	6	56,9 ± 0,2	6	57,8 ± 0,2
Лейкемия	8	59,7 ± 0,5	5	57,2 ± 0,5*
Кости и суставные хрящи	4	54,2 ± 1,7	4	57,0 ± 2,1*
Шейка матки	5	54,3 ± 0,2	3	53,1 ± 0,2*
Щитовидная железа	2	51,8 ± 0,2	2	50,6 ± 0,2
Лимфогранулематоз	1	37,9 ± 1,0	1	39,2 ± 0,9
Все злокачественные новообразования	63,4 ± 0,05		64,1 ± 0,05*	

\* Различия между 2011 и 2022 гг. статистически достоверны (p < 0,05).

мужчин – 64,9 года, среди женщин – 63,9 года. Для сравнения: в 2011 г. – 63,9, 64,1 и 63,6 года соответственно. Наблюдается рост среднего возраста заболевших для большинства нозологий как у мужчин, так и у женщин. Таким образом, как по Краснодарскому краю, так и в целом по России с 2011 по 2021 г. средний возраст заболевших злокачественными но-

вообразованиями увеличился, причем в южном регионе темп роста оказался более медленным, чем в среднем по России. В 2021 г. этот показатель в крае находился ниже уровня среднероссийского значения (64,2 против 64,4 года в целом в стране), однако в 2022 г. произошло увеличение краевого уровня до среднероссийского значения 2021 г. При проведении корреляционного анализа Пирсона выявлена высокая корреляционная связь между средним возрастом заболевших злокачественными новообразованиями в Краснодарском крае и РФ (r = 0,91). Также определена прямая связь значений среднего возраста заболевших онкопатологией с показателями заболеваемости злокачественными опухолями в Краснодарском крае (r = 0,79) со средним возрастом (r = 0,73) и средней продолжительностью жизни населения края (r = 0,87) (табл. 3).

Следовательно, увеличение средней продолжительности жизни в регионе отражается на увеличении среднего возраста населения в крае, приводит к удлинению возрастного интервала с повышенным риском развития ЗНО (пожилой и старческий возраст), что в свою очередь способствует увеличению показателей онкозаболеваемости. Тенденция к увеличению среднего возраста заболевших онкопатологией в Краснодарском крае за 12-летний период сопоставима с динамикой показателя в России за аналогичный период.

## Выводы

С 2011 по 2022 г. средний возраст заболевших злокачественными новообразованиями в Краснодарском крае увеличился на 0,7 года – с 63,7 ± 0,09 до 64,4 ± 0,09 (p < 0,05). Причем у мужчин он увеличился меньше (на 0,4 года), чем у женщин (на 0,5 года).

По многим локализациям злокачественных опухолей произошло достоверное (p < 0,05) увеличение среднего возраста как заболевших мужчин (в 52,0% случаев), так и женщин (в 81,5%).

У мужчин средний возраст заболевших злокачественными новообразованиями яичек, предстательной железы, прямой кишки, губы, печени, щитовидной железы, костей и суставных хрящей достоверно (p < 0,05) «помолодел». У женщин достоверное (p < 0,05) «омоложение» среднего возраста заболевших произошло при онкопатологии шейки матки, губы и при лейкемии.

Достоверное увеличение среднего возраста заболевших в Краснодарском крае коррелирует с увеличением средней продолжительности жизни (r = 0,86) и величиной среднего возраста жителей региона (r = 0,72), что приводит к удлинению возрастного интервала с повышенным риском развития онкозаболеваний (пожилой и старческий период) и способствует увеличению показателей онкозаболеваемости (r = 0,77).

Выявленное увеличение среднего возраста заболевших онкопатологией является значимым для



Таблица 3. Показатели здоровья населения и корреляция со средним возрастом заболевших злокачественными новообразованиями в Краснодарском крае в 2011–2022 гг.

Показатели	2011 г.	2012 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2021 г.	2022 г.	Коэффициент корреляции, r
Средний возраст заболевших ЗНО в Краснодарском крае, годы	63,7	63,5	64,2	64,2	64,4	64,2	64,4	
Средний возраст заболевших ЗНО в РФ, годы	63,9	63,9	64,2	64,4	64,5	64,4	н/д	0,90
Заболеваемость ЗНО в Краснодарском крае (на 100 тыс. населения)	410,0	425,3	463,6	472,3	476,1	424,1	452,9	0,77
Средний возраст населения Краснодарского края, годы	39,6	39,7	39,9	40,0	40,1	40,2	40,3	0,72
Средняя продолжительность жизни населения Краснодарского края, годы	71,2	71,7	72,8	73,4	74,3	70,5	н/д	0,86

организации специализированной онкологической помощи пациентам с впервые выявленными опухолями на региональном уровне. Например, как известно, у пациентов старших возрастных групп увеличивается количество сопутствующей патологии, сочетанных заболеваний, имеются определенные особенности метаболизма лекарственных веществ. Лица соответствующих возрастов

имеют различный трудовой и социальный прогноз. Определение среднего возраста заболевших также позволяет планировать сроки и кратность проведения скрининговых исследований для выявления злокачественных опухолей различных локализаций на ранних стадиях и обосновывать соответствующие дифференцированные рекомендации по онкопрофилактике. 🌟

## Литература

1. Грецова О.П., Простов Ю.И., Петрова Г.В. и др. Информационно-аналитическая система «Канцер-регистр». Материалы научно-практической конференции «Роль раковых регистров в оценке эффективности противораковой борьбы». СПб., 2003; 73–76.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
3. Мерабишвили В.М. Уровни стандартизованных показателей онкологической заболеваемости по данным популяционных раковых регистров мира (назначение, причинно-следственные связи). Вопросы онкологии. 2009; 55 (5): 534–545.
4. Старинский В.В., Грецова О.П., Петрова Г.В. и др. Разработка системы государственного регистра по онкологии. Вестник Московского онкологического общества от 18.04.02. М., 2002.
5. Цветкова Т.Л., Мерабишвили В.М., Белянцева С.А. и др. Контроль качества данных популяционного ракового регистра как главный элемент системы. Материалы научно-практической конференции «Роль раковых регистров в оценке эффективности противораковой борьбы». СПб., 2003; 121–122.

### The Average Age of Cancer Diagnosis in the Krasnodar Territory (According to the Population Cancer Registry Krasnodar Region)

R.A. Murashko, PhD<sup>1,2</sup>, L.G. Teslenko, PhD<sup>1,2</sup>, I.V. Tsokur<sup>1</sup>, L.L. Stepanova, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnodar Clinical Oncological Dispensary No. 1

<sup>2</sup> Kuban State Medical University

Contact person: Lada G. Teslenko, teslenko@kkod.ru

*The article presents the dynamics of the values of the average age of first-time patients with malignant neoplasms in the Krasnodar Territory for the period 2011–2022 based on the data of the Population Cancer Registry for the formation of a program of cancer prevention among certain age groups of the population.*

**Keywords:** cancer registry, registration of cancer patients, age of cancer patients, malignant tumors



<sup>1</sup> Государственный  
морской университет  
им. адмирала  
Ф.Ф. Ушакова

<sup>2</sup> Кубанский  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>3</sup> Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр онкологии  
им. Н.Н. Петрова

# Методика оценки риска рака мочевого пузыря у сотрудников морской отрасли, работающих с вредными и опасными грузами

М.Г. Леонов, д.м.н.<sup>1,2</sup>, Л.С. Островерх<sup>2</sup>, Ж.П. Селифонова, д.б.н.<sup>1</sup>,  
С.А. Беляева, к.м.н.<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Михаил Генрихович Леонов, novonko@yandex.ru

Для цитирования: Леонов М.Г., Островерх Л.С., Селифонова Ж.П., Беляева С.А. Методика оценки риска рака мочевого пузыря у сотрудников морской отрасли, работающих с вредными и опасными грузами. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (33): 38–43.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-33-38-43

*Длительный профессиональный контакт с нефтью и продуктами ее переработки может вызывать развитие злокачественных новообразований мочевого пузыря, кожи, гортани, полости носа и др. В своей профессиональной деятельности с этими канцерогенами сталкиваются работники нефтедобывающей, нефтеперерабатывающей промышленности, перегрузочных комплексов и портовых терминалов, члены экипажей нефтеналивного флота и плавучих буровых установок. Создание научно обоснованных подходов к оценке риска и ранней диагностике злокачественных новообразований, вызванных воздействием вредных профессиональных факторов, дает необходимую информацию для управления, перспективного планирования и оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий, способствующих совершенствованию онкологической помощи этой категории больных.*

**Ключевые слова:** нефть и продукты ее переработки, вредные производства, рак мочевого пузыря

## Введение

В последние десятилетия в Российской Федерации отмечен рост числа работников, занятых на вредных и опасных производствах. Значимое место в этом перечне занимают промышленная добыча, переработка и транспортировка углеводородов. В современных мировых экономических условиях перевозка нефти и нефтепродуктов морем является ключевым видом деятельности морской транспортной отрасли. Возрастающие объемы добычи, переработки и соответственно перевозки углеводородов морским флотом приводят к строительству новых крупных промышленных объектов, относящихся к опасным и вредным производствам, а также к увеличению

численности персонала экипажей морских нефтеналивных судов и берегового портового персонала [1]. По данным научной литературы, установлено токсическое и канцерогенное действие нефти и продуктов ее переработки. Длительный контакт с этими веществами может вызывать развитие злокачественных новообразований мочевого пузыря, кожи, гортани, полости носа и др. В своей профессиональной деятельности с этими канцерогенами сталкиваются работники нефтедобывающей, нефтеперерабатывающей промышленности, перегрузочных комплексов и портовых терминалов, члены экипажей нефтеналивного флота и плавучих буровых установок.



Наиболее специфичными факторами судовой среды для танкерного флота являются сырая нефть и нефтепродукты [2, 3].

В связи с этим для сохранения здоровья работников морского и внутреннего водного транспорта требуется создание научно обоснованных подходов к оценке риска и ранней диагностике злокачественных новообразований, вызванных воздействием вредных профессиональных факторов.

В последнее десятилетие отмечается неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями. Онкопатология является одной из основных причин смертности жителей Кубани. Проблема улучшения здоровья населения – основная стратегическая задача социальной политики администрации Краснодарского края [4, 5].

Актуальность изучения распространенности и факторов риска возникновения рака мочевого пузыря не вызывает сомнений. В 2022 г. в структуре онкологических заболеваний в Краснодарском крае рак мочевого пузыря составил 2,9% (среди мужчин – 4,9%, среди женщин – 1,2%). Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевого пузыря у мужчин в среднем в 4,7 раза выше, чем у женщин. Пик заболеваемости у мужчин приходится на возрастную группу 65–69 лет, у женщин – на 70–74 года. Злокачественные опухоли мочевого пузыря занимают 15-е место (2,1%) в структуре причин онкологической смертности среди населения Кубани [5].

Изучение изменений частоты, структуры, особенностей распространения злокачественных новообразований органов мочеполовой системы в различных популяциях, на отдельных территориях, вредных и опасных промышленных производствах, а также обобщенных критериев состояния здоровья населения дает необходимую информацию для управления, перспективного планирования и оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий, способствующих совершенствованию онкологической помощи этой категории больных [3]. Для углубленного изучения факторов риска возникновения злокачественных опухолей мочевого пузыря и построения соответствующих гипотез развития этого процесса важное значение имеет понимание особенностей распространения рака данной локализации в разных регионах страны. Исследования по выявлению факторов риска рака мочевого пузыря далеко не однозначны и не позволяют составить единое представление о механизмах возникновения и развития заболевания. Это связано с тем, что частота случаев заболеваемости раком в изучаемой местности формируется под влиянием комплекса различных факторов, действующих в регионе, на различных производствах, их сочетания, дозы и времени воздействия.

*Цель исследования* – изучения факторов риска заболевания раком мочевого пузыря среди различных контингентов населения Краснодарского края – крупного агропромышленного, транспортного,

туристического и курортного региона, а также выделение среди них наиболее значимых для формирования групп повышенного риска.

### Материал и методы

В Краснодарском крае проведено ретроспективное изучение факторов риска возникновения рака мочевого пузыря путем анкетирования различных контингентов населения. За основу был принят метод исследования «случай – контроль». Объектом исследования явились первичные больные раком мочевого пузыря из районов Краснодарского края, обратившиеся в ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» (г. Новороссийск), проходившие обследование и лечение в 2021–2022 гг. в онкологических учреждениях. Основную группу составили 285 больных злокачественными новообразованиями мочевого пузыря. Все они имели гистологическую верификацию диагноза. Контрольную группу – 248 практически здоровых лиц, направленных на консультацию в ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3», у которых не было выявлено патологии мочевыделительной системы. По ведущему фактору, который может повлиять на результаты исследования (возраст), избранные группы были репрезентативны.

Анализ выявленных факторов возникновения рака мочевого пузыря был выполнен методом многомерного шкалирования, который позволил осуществить прогнозирование индивидуального риска развития заболевания с учетом наличия наиболее значимых из выделенных факторов. С помощью системного анализа установлены ведущие медико-социальные факторы риска возникновения рака мочевого пузыря. Корреляционный анализ парных связей был выполнен для всего комплекса учтенных медико-социальных показателей. В результате проведенного исследования был разработан алгоритм прогноза риска возникновения рака мочевого пузыря.

Полученная дискриминантная функция для определения риска возникновения рака мочевого пузыря имеет следующий вид:

$$DF = -0,48(ПВ) - 0,11(СЗ) - 0,22(КСД) - 0,42(В) - 0,14(УЗ) - 0,62(К) + 1,63,$$

где ПВ – профессиональная вредность, СЗ – сопутствующие заболевания, снижающие иммунитет, КСД – количество выкуриваемых сигарет в день, В – возраст, УЗ – урологические заболевания, К – курение.

Средняя ошибка уравнения составила 4,4%. Путем добавления в уравнение величин вкладов каждого из показателей анкетированного были вычислены значения для каждого обследуемого в основной и контрольной группах. Средние значения дискриминантных функций в этих группах имели разный знак: для основной группы среднее значение было отрицательным, для контрольной – положительным. Если результатом указанных вычислений оказывается отрицательное число, риск возникновения



рака мочевого пузыря имеет место, если положительное – риск отсутствует.

На основе дискриминантной функции была разработана карта индивидуального прогнозирования риска возникновения этого заболевания (табл. 1).

### Результаты

В результате проведенного ретроспективного исследования факторов риска с помощью метода «случай – контроль» установлено, что заболевания урологической системы в анамнезе имели 69,2% больных раком мочевого пузыря и 36,5% лиц контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Наибольшее число обследуемых в основной группе отмечали хронические циститы (35,4% по сравнению с контрольной группой – 8,2%,  $p < 0,05$ ). На втором месте по распространенности – мочекаменная болезнь (28,2%, в контрольной группе – 8,7%,  $p < 0,05$ ). По поводу этих заболеваний к урологу обращались 91,1% всех больных. Достоверной разницы по данному признаку между сравниваемыми группами выявлено не было. Статистически значимые различия по удельному весу больных, которые получили лечение по поводу заболеваний мочеполовой системы, среди сравниваемых групп установлены только для городских жителей (55,4% среди больных раком мочевого пузыря и 34,3% в контрольной группе,  $p < 0,05$ ). Самостоятельно проводили лечение 5,9% больных основной группы и 7,3% – контрольной ( $p > 0,05$ ). Среди больных раком мочевого пузыря чаще, чем в контрольной группе, встречались лица с сопутствующими заболеваниями, снижающими иммунитет (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, аутоиммунный тиреоидит и др. – 28,5% больных раком мочевого пузыря и 17,4% в контрольной группе,  $p < 0,05$ ), и частыми инфекционными заболеваниями (13,1 и 7,5% соответственно,  $p < 0,05$ ). Не выявлено достоверных различий по удельному весу пациентов с наличием травм малого таза в анамнезе (2,3% больных раком мочевого пузыря и 2,5% в контрольной группе,  $p > 0,05$ ).

В исследовании не установлена зависимость рака мочевого пузыря от перенесенного шistosомоза. Шistosомозом болели всего лишь два человека из группы больных раком мочевого пузыря и один из лиц контрольной группы (0,7 и 0,4% соответственно,  $p > 0,05$ ).

При изучении влияния социального статуса опрошенных на возникновение рака мочевого пузыря исследовались четыре категории мужчин и женщин: служащие, рабочие промышленных производств, работники сельского хозяйства и неработающие. Достоверно чаще среди больных раком мочевого пузыря встречались работники вредных и опасных производств, связанных с нефтью и продуктами ее переработки ( $p < 0,05$ ). Не выявлено разницы между служащими, работниками сельскохозяйственного направления и неработающими в основной и контрольной группах, а также не обнаруже-

но достоверной разницы по фактору, связанному с сидячим образом жизни (или работой водителем) ( $p > 0,05$ ).

Изучено влияние частоты производственных факторов, отражающих профессиональные вредности работников опасных и вредных промышленных производств. Выявлена достоверная разница в группах работников красильного (5,7 против 2,4%,  $p < 0,05$ ), текстильного (16,7 против 9,2%,  $p < 0,05$ ) производств, а также среди работников береговой линии портовых предприятий, членов экипажей нефтеналивного флота и плавучих буровых установок, нефтеперерабатывающих заводов (11,8 против 4,6%,  $p < 0,05$ ). Достоверно чаще среди больных раком мочевого пузыря встречались рабочие береговой линии портовых предприятий и нефтеперерабатывающих заводов (9,8 против 5,2%,  $p < 0,05$ ) и производства резиновых изделий (5,7 против 3,8%,  $p < 0,05$ ). Среди больных раком мочевого пузыря чаще, чем в контрольной группе пациентов, встречались лица, работавшие с химически вредными агентами, – 16,3 и 9,4% соответственно ( $p < 0,05$ ). Подобная закономерность выявлена в отношении всех видов профессиональных вредностей, хотя обусловленный ими риск возникновения рака мочевого пузыря был различен (43,2 против 20,9% в контрольной группе,  $p < 0,05$ ).

Исследование такого фактора, как характер принимаемой пищи, показало, что число употребляющих в значительной мере белковую пищу среди пациентов сравниваемых групп оказалось практически одинаковым (58,4% в основной и 57,2% в контрольной группе,  $p > 0,05$ ). Употребление хлорированной питьевой воды было отмечено в 75,9% случаев в основной группе и в 76,2% в контрольной. И хотя разница недостоверна ( $p > 0,05$ ), настораживает значительный процент людей, употребляющих хлорированную воду.

Была обнаружена достоверная разница между группами при исследовании курящих (65,9% среди больных раком мочевого пузыря против 38,3% в контрольной группе,  $p < 0,05$ ). При курении важная роль принадлежит и количеству выкуриваемых сигарет в день. Нами получены достоверные различия между сравниваемыми группами по этому признаку: 48,2% в основной и 35,3% в контрольной группе употребляли 20–29 сигарет в день ( $p < 0,05$ ). При этом следует отметить, что среди больных раком мочевого пузыря злостное курение могло сыграть особо неблагоприятную роль в сочетании с вредными канцерогенами (в том числе с нефтью и продуктами ее переработки).

Как возможный фактор риска рассматривался и семейный онкологический анамнез. Наличие в семье доброкачественных опухолевых заболеваний урологической системы отметили 3,9% анкетированных больных (по отцовской линии – 2,5%, по материнской – 1,4%), злокачественных новообразований урологической системы – 3,2% (по отцовской линии – 2,1%, по материнской – 1,2%).



Таблица 1. Карта индивидуального прогнозирования риска заболевания раком мочевого пузыря

Показатель модальности	Коэффициент весомости фактора риска (Кфр)	Групповой коэффициент (Кгр)	Произведение Кфр × Кгр
<i>Группа ПВ (производственные вредности)</i>			
1 – работа на красильном производстве	2,5	-0,48	
2 – работа, связанная с нефтью и нефтепродуктами	2,0		
3 – работа с полиароматическими углеводородами	1,5		
4 – работа со смолами, пластмассами	1,6		
5 – работа с резиной	1,6		
6 – резкие колебания температур	1,2		
7 – работа в текстильном производстве	2,2		
8 – работа с тяжелыми металлами	1,1		
9 – работа с химическими веществами	2,0		
10 – работа в алюминиевой промышленности	1,3		
11 – сочетанное действие факторов профессиональной вредности	2,1		
12 – нет	0,4		
<i>Группа СЗ (сопутствующие заболевания, снижающие иммунитет)</i>			
1 – да	1,9	-0,11	
2 – нет	0,5		
<i>Группа КСД (количество выкуриваемых сигарет в день)</i>			
Нет	0,2	-0,22	
1–9	1,0		
10–19	1,0		
20–29	1,1		
30–39	1,2		
40–49	1,5		
<i>Группа В (возраст)</i>			
до 29 лет	0,5	-0,42	
30–39 лет	0,6		
40–49 лет	0,7		
50–59 лет	1,2		
60 лет и старше	1,3		
<i>Группа УЗ (заболевания урологической системы)</i>			
1 – хронические циститы	5,0	-0,14	
2 – хронический пиелонефрит	1,5		
3 – мочекаменная болезнь	4,0		
4 – доброкачественная гиперплазия предстательной железы	2,2		
5 – нет	0,5		
<i>Группа К (курение)</i>			
1 – да	1,9	-0,62	
2 – нет	0,6		
Сумма произведений Кфр × Кгр			
Сумма произведений + 1,63 = индикатор риска I			
Если полученное число имеет отрицательное значение, риск возникновения рака мочевого пузыря имеет место (группа риска), если положительное значение – риск отсутствует			



Таблица 2. Основные показатели связи медико-социальных признаков среди пациентов основной и контрольной групп

№	Факторы риска	Основная группа	Контрольная группа
A1	Радиация (облучение, получение лучевой терапии в связи с онкозаболеванием, терапия радиоактивным йодом и др.)	14,0*	0,14
A2	Травмы малого таза в анамнезе	38,9*	0,18
A3	Перенесенные инфекционные заболевания	13,2*	0,12
A4	Профессиональные вредности (работа со смолами, пластмассами, красками, химически вредными агентами, на текстильном, резиновом, каучуковом производствах)	21,2*	0,14
A5	Наличие сопутствующих заболеваний, снижающих иммунитет	14,5*	0,14
A6	Количество выкуриваемых сигарет в день	18,0*	0,22
A7	Социальный статус	5,0	–
A8	Наличие в анамнезе шистосомоза	32,7*	0,26
A9	Сидячий образ жизни (служащие, водители и др.)	7,6*	0,12
A10	Возраст	31,2*	0,21
A11	Наличие доброкачественных опухолей урологической системы у родственников	33,7*	0,26
A12	Наличие злокачественных опухолей урологической системы у родственников	67,0*	0,37
A13	Пол	5,8*	0,13
A14	Заболевания урологической системы в анамнезе (хронические циститы, пиелонефриты, мочекаменная болезнь, доброкачественная гиперплазия предстательной железы и др.)	61,0*	0,25
A15	Житель города, села	4,2	–
A16	Характер питания	8,3	–
A17	Употребление биологически активных добавок	11,0	–
A18	Характер питьевой воды	36,4*	0,19
A19	Вредности в профессиональной сфере, связанные с нефтью и нефтепродуктами	6,9*	0,12
A20	Самостоятельное лечение заболеваний урологической системы	15,2*	0,18
A21	Частое употребление алкоголя	31,7*	0,18
A22	Употребление фенацетин-содержащих анальгетиков	6,9	–

\* Значимый фактор.

Однако различие между сравниваемыми группами не являлось достоверным, потому что в контрольной группе был отмечен наследственный фактор в 3,9% (по наличию доброкачественных опухолевых заболеваний урологической системы среди родственников) и 2,7% случаев (по наличию злокачественных опухолей урологической системы в семье) ( $p > 0,05$ ).

В итоге был установлен комплекс 17 наиболее информативных факторов из 22 учтенных показателей (табл. 2). Факторы риска возникновения рака мочевого пузыря действуют в совокупности. С помощью метода многомерного шкалирования была проведена оценка естественных связей анализируемых факторов, в результате установлены три группы наиболее тесно коррелируемых признаков. Первую группу составили шесть признаков: возраст (A10),

пол (A13), шистосомоз в анамнезе (A8), сидячий образ жизни (A9), заболевания урологической системы в анамнезе (A14) и частое употребление алкоголя (A21). Во вторую группу вошли также шесть признаков: инфекционные заболевания (A3), количество выкуриваемых сигарет в день (A6), наличие доброкачественных и злокачественных опухолей урологической системы у родственников (A11 и A12 соответственно), курение (A19) и самостоятельное лечение заболеваний урологической системы (A20). Третью группу образовали пять признаков: радиация (A1), травмы малого таза в анамнезе (A2), наличие сопутствующих заболеваний, снижающих иммунитет (A5), профессиональная вредность (A4) и характер питьевой воды (A18). Методом многомерного шкалирования были выделены группы наиболее коррелируемых факторов



и установлено шесть медико-социальных показателей, образующих информативный комплекс: А4 (профессиональная вредность), А5 (сопутствующие заболевания, снижающие иммунитет), А6 (количество выкуриваемых сигарет в день), А10 (возраст), А14 (урологические заболевания), А19 (профессиональная вредность, связанная с нефтью и нефтепродуктами).

### Заключение

Изучение факторов риска возникновения рака мочевого пузыря показало важную роль как эндогенных, так и экзогенных факторов в этиологии данного заболевания (профессиональная вредность, связанная со многими факторами риска, в том числе при работе с нефтью и нефтепродуктами; сопутствующие заболевания, снижающие иммунитет; курение и его интенсивность; возраст).

В случае отнесения пациента к группе повышенного риска проводится его углубленное обследование с целью ранней диагностики рака мочевого пузыря, а не всей популяции населения. Это имеет большое экономическое значение, позволяет рационально

использовать ограниченный кадровый потенциал здравоохранения и значительно сокращает использование дорогостоящих высокоинформативных методов исследования.

Карта индивидуального прогнозирования риска возникновения рака мочевого пузыря должна использоваться при проведении предварительных и периодических профилактических осмотров работников, занятых на вредных и опасных производствах. Особенно это относится к работникам портовых предприятий, членам экипажей нефтеналивного флота и плавучих буровых установок, нефтедобывающих и нефтеперерабатывающих заводов и др.

На примере Краснодарского края сделан вывод о том, что вследствие профессионального контакта с канцерогенными веществами (сырой нефтью и продуктами ее переработки) работа в крупных нефтетранспортных комплексах, судоходных компаниях, морских портах и терминалах влияет на формирование группы риска лиц, подверженных заболеваемости злокачественными новообразованиями, в том числе раком мочевого пузыря. ☹️

### Литература

1. Леонов М.Г., Селифонова Ж.П. Медицинские аспекты токсических опасностей на судах торгового флота (обзор). Научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2017; 126 (02).
2. Леонов М.Г., Харбандариди Е.С., Рахуба Г.А. и др. Изучение роли профессиональных факторов в возникновении новообразований у работников портовых предприятий г. Новороссийска. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (15): 18–22.
3. Тхагапко А.А. Совершенствование ранней диагностики рака мочевого пузыря мочевого пузыря и его рецидивов: дис. ... канд. мед. наук. Бишкек, 2016. 207 с.
4. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
5. Распространенность злокачественных новообразований в Краснодарском крае и состояние онкологической помощи населению региона. Под ред. Р.А. Мурашко. М.: Буки Веди, 2023. 140 с.

### Methodology for Assessing the Risk of Bladder Cancer in Employees of the Marine Industry Working with Harmful and Dangerous Cargo

M.G. Leonov, PhD<sup>1,2</sup>, L.S. Ostroverkh<sup>2</sup>, Zh.P. Selifonova, PhD<sup>1</sup>, S.A. Belyaeva, PhD<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Admiral F.F. Ushakov State Maritime University

<sup>2</sup> Kuban State Medical University

<sup>3</sup> N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Michael G. Leonov, novonko@yandex.ru

*Prolonged professional contact with oil and its processed products can cause the development of malignant neoplasms of the bladder, skin, larynx, nasal cavity, etc. In their professional activities, these carcinogens are encountered by workers of the oil production, oil refining industry, transshipment complexes and port terminals, members of the crews of the oil fleet and floating drilling rigs. The creation of scientifically-based approaches to risk assessment and early diagnosis of malignant neoplasms caused by exposure to harmful occupational factors provides the necessary information for management, long-term planning and evaluation of the effectiveness of therapeutic and preventive measures that contribute to the improvement of oncological care for this category of patients.*

**Keywords:** oil and its refined products, harmful production, bladder cancer



# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



## Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Реклама

Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

## Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- [https://www.instagram.com/umedp\\_/](https://www.instagram.com/umedp_/)
- <https://www.youtube.com/umedportal>

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



[umedp.ru/magazines](http://umedp.ru/magazines)



[elibrary.ru/contents](http://elibrary.ru/contents)



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармако-терапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале [umedp.ru](http://umedp.ru) и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно



**РООУ**  
Российское общество онкоурологов

Москва



МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
**КОНГРЕСС**  
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА  
**ОНКОУРОЛОГОВ**

**28.09 — 29.09.2023**

Приглашаем вас принять участие  
в XVIII Международном конгрессе  
Российского общества онкоурологов



**AZIMUT Сити Отель Олимпик**  
г. Москва, Олимпийский пр-т, 18/1

Формат проведения: **очный**

подробная информация  
на сайте [www.roou.ru](http://www.roou.ru)



ОТСКАНИРУЙТЕ QR-code

НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ: Матвеев В.Б., Алексеев Б.Я., Карякин О.Б., Камолов Б.Ш.