

CONSILIUM MEDICUM

Том 25, №6, 2023

VOL. 25, No. 6, 2023

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ОНКОЛОГИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ PERSONALIZED ONCOLOGY IN REAL CLINICAL PRACTICE

Значение проведенной реформы образования в онкологии для современных специалистов

Организационные модели маршрутизации онкологических пациентов на региональном уровне

Наблюдательные исследования как инструмент внедрения в клиническую практику инновационных подходов в онкологии

Показатели накопленной инвалидности вследствие злокачественных новообразований головного мозга

Микробиом кожи у онкологических пациентов при зуде и других кожных токсических реакциях на фоне противоопухолевой терапии

Онкомаркер СА-62 при первичной постановке диагноза онкозаболевания эпителиального генеза

Аденома паращитовидных желез: возможности мультимодальной диагностики

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

ТОМ 25, №6, 2023

consilium.orscience.ru

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), CrossRef, WorldCat, Ядро РИНЦ, RSCI на платформе Web of Science. Журнал индексируется в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Главный редактор номера:

Секачева Марина Игоревна,

д.м.н., профессор, Первый Московский
государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2023, том 25, №6

Артамонова Елена Владимировна,

д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский
центр онкологии им. Н.Н. Блохина,
Российский национальный медицинский
университет им. Н.И. Пирогова,
Московский областной научно-
исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского,
Москва, Россия

Колядина Ирина Владимировна,

д.м.н., профессор, Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования,
Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова,
Москва, Россия

Огнерубов Николай Алексеевич,

д.м.н., к.юр.н., профессор,
Тамбовский государственный
университет им. Г.Р. Державина,
Тамбов, Россия

Поддубная Ирина Владимировна,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования,
Москва, Россия

Семиглазова Татьяна Юрьевна,

д.м.н., Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Петрова, Северо-Западный
государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 36 500 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором: consilium.orscience.ru

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

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного производственно-практического издания допускаются
без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции.

Все права защищены. 2023 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

a.antonova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Маргарита Капелович

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 25, NO. 6, 2023

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

The journal publishes national and foreign guidelines, original studies, reviews, lectures, proceedings of conferences, congresses, forums, and clinical cases on the most relevant research and practical topics of modern healthcare.

The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list, Ulrich's International Periodicals Directory international reference system, CyberLeninka electronic library, Directory of Open Access Journals (DOAJ) platform, CrossRef, WorldCat, the core RSCI, and RSCI on the Web of Science platform. The journal is indexed in the RSCI (Russian Science Citation Index) at elibrary.ru.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editor-in-Chief of the issue:

Marina I. Sekacheva,

M.D., Ph.D., Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2023, Volume 25, No. 6

Elena V. Artamonova,

M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Irina V. Kolyadina,

M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Nikolai A. Ognerubov,

M.D., Ph.D., Professor, Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia

Irina V. Poddubnaya,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Tatiana Iu. Semiglazova,

M.D., Ph.D., Petrov National Medical Research Center of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 36 500 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

consilium.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2023.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Website: omnidocctor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Alina Antonova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)
a.antonova@omnidocctor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Science Editor:
Margarita Kapelovich

Design and Layout:
Sergey Sirotnin

Printing House:
Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Борзова Е.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Косьяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Свиштушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Драпкина О.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Сычѳв Д.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Ушколова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Омск)
Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Погожева А.В. профессор, д.м.н. (Москва)
Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигорова А.Г., д.м.н. (Москва)
Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕВРОЛОГИЯ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., к.м.н. (Москва)
Лысенко Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Чеботарева Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Артамонова Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Каприн А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Колядина И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Огнерубов Н.А., профессор, д.м.н. (Тамбов)
Поддубная И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Секачева М.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Семиглазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ПЕДИАТРИЯ

Гепле Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Горелов А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Гусева Н.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Жолобова Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозов Д.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Яцки С.П., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Семитко С.П., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Забилов К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOVENEROLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olsiova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsylin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhтерman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

Oleg N. Kotenko, PhD (Moscow, Russia)
 Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai A. Ognernubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)
 Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

PEDIATRICS

Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia B. Guseva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Zholobova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Morozov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei P. Yatsyk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOVASCULAR SURGERY

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY AND ANDROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHYSIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

Значение проведенной реформы образования в онкологии для современных специалистов

И.В. Решетов, А.С. Фатьянова

381

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Организационные модели маршрутизации онкологических пациентов на региональном уровне

С.А. Партс, И.В. Решетов, Е.С. Кузьмина, В.Н. Галкин

384

ОБЗОР

Наблюдательные исследования как инструмент внедрения в клиническую практику инновационных подходов в онкологии

И.Е. Хатьков, И.И. Андреяшкина, К.А. Аничкина, А.В. Пастернак, Е.С. Прокофьева, Р.Д. Зайцев, И.Д. Троценко

388

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Показатели накопленной инвалидности вследствие злокачественных новообразований головного мозга за 2016–2021 гг.

Н.С. Запарий, О.И. Потапенко, А.В. Вялов

395

ОБЗОР

Микробиом кожи у онкологических пациентов при зуде и других кожных токсических реакциях на фоне противоопухолевой терапии

А.С. Полонская, А.В. Миченко, Л.С. Круглова, Е.А. Шатохина, А.Н. Львов

400

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Практическое применение онкомаркера СА-62 при первичной постановке диагноза онкозаболевания эпителиального генеза: помощь врачу в интерпретации результатов

Ж.Р. Черкасова, С.А. Цуркан, А.И. Простякова, Н.В. Суганов, А.М. Борода, А.И. Хамитова, А.П. Ройтман

406

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Аденома паращитовидных желез: возможности мультимодальной диагностики

Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова, Г.Н. Абакумова

415

Contents

	EXPERT OPINION	
Importance of the reformed oncology education for today's specialists Igor V. Reshetov, Anastasia S. Fatyanova		381
	ORIGINAL ARTICLE	
Organizational models of cancer patient routing at the regional level Sergey A. Parts, Igor V. Reshetov, Evgeniya S. Kuzmina, Vsevolod N. Galkin		384
	REVIEW	
Observational studies as a tool for introducing innovative oncology approaches into clinical practice Igor E. Khatkov, Irina I. Andreyashkina, Kristina A. Anichkina, Alina V. Pasternak, Elizaveta S. Prokofieva, Roman D. Zaitsev, Ivan D. Trotsenko		388
	ORIGINAL ARTICLE	
Indicators of cumulative disability due to malignant neoplasms of the brain for 2016–2021 Natalia S. Zapariy, Olga I. Potapenko, Aleksandr V. Vyalov		395
	REVIEW	
Skin microbiome in cancer patients with pruritus and other skin toxic reactions related to anticancer therapy Aleksandra S. Polonskaia, Anna V. Michenko, Larisa S. Kruglova, Evgeniya A. Shatokhina, Andrey N. Lvov		400
	ORIGINAL ARTICLE	
Practical application of the CA-62 tumor marker in the initial diagnosis of oncological disease of epithelial origin: assistance to the doctor in interpreting the results Janneta R. Tcherkassova, Sergei A. Tsurkan, Anna I. Prostyakova, Nikolai V. Suganov, Alexander M. Boroda, Albina I. Khamitova, Alexander P. Roytman		406
	ORIGINAL ARTICLE	
Parathyroid adenoma: multimodal diagnosis capabilities Nikolai A. Ognerubov, Tatiana S. Antipova, Galina N. Abakumova		415

Значение проведенной реформы образования в онкологии для современных специалистов

И.В. Решетов, А.С. Фатьянова✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В статье отражены практические аспекты введения в действие нового профессионального стандарта врача-онколога. Это разделение компетенций согласно новым обобщенным трудовым функциям, допуск к профессиональной переподготовке по онкологии врачей новых специальностей, подготовка нового образовательного стандарта, а также новые требования к стажу работы по основной специальности для переподготовки.

Ключевые слова: образование, онкология, профессиональный стандарт врача-онколога, профессиональная переподготовка

Для цитирования: Решетов И.В., Фатьянова А.С. Значение проведенной реформы образования в онкологии для современных специалистов. Consilium Medicum. 2023;25(6):381–383. DOI: 10.26442/20751753.2023.6.202347

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

EXPERT OPINION

Importance of the reformed oncology education for today's specialists

Igor V. Reshetov, Anastasia S. Fatyanova✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The article reflects practical aspects of the introduction of a new professional standard of oncologist. These are segregation of competences according to the new labor functions, admission to professional retraining in oncology of doctors of new specialties, preparation of a new educational standard, as well as new requirements for work experience in the main specialty for retraining.

Keywords: education, oncology, professional standard of oncologist, professional retraining

For citation: Reshetov IV, Fatyanova AS. Importance of the reformed oncology education for today's specialists. Consilium Medicum. 2023;25(6):381–383. DOI: 10.26442/20751753.2023.6.202347

Бурное развитие онкологии как науки и как сферы здравоохранения, внедрение понятия канцеропревенции уже давно свидетельствовали о необходимости пересмотра наших основных регламентирующих документов, изменения самого подхода к профессиональному образованию в онкологии, но старт нацпроекта «Здравоохранение» в значительной степени стимулировал эту реформу. Касательно онкологии распоряжение министра звучит так: «...Улучшение онкологической помощи – это не только переоборудование больниц, создание Центров амбулаторной онкологической помощи, лекарственное обеспечение, но и в первую очередь подготовка квалифицированных кадров и повсеместная онконастороженность врачей других специальностей».

Для этого необходимым являлось грамотно перестроить саму основу подготовки кадров по онкологии. Пересмотр и переработка базовых документов об образовании в онкологии – это масштабная задача, потребовавшая в первую очередь коллективного труда и взаимодействия всех участников к подготовке онкологов организаций. Это вузы и

кафедры онкологии, онкологические национальные медицинские исследовательские центры (НМИЦ) всей страны. Возможность учесть мнения всех, кому интересна и важна подготовка кадров в онкологии, появилась при большой поддержке со стороны Ассоциации онкологов России.

Образование в здравоохранении контролируется также и Минобрнауки России, для чего создан Координационный совет в области образования в этой сфере, в частности, экспертная комиссия по взаимодействию участников отношений в сфере подготовки специалистов по специальности «Онкология», куда вошли руководители крупнейших кафедр онкологии и НМИЦ.

Пересмотр Федерального образовательного стандарта врача-онколога – это один из этапов на пути к глобальной реформе образования в онкологии, причем полноценное ее проведение, полномасштабное внедрение всех новшеств возможны только последовательно. Один этап всегда взаимосвязан с предыдущим и последующим.

В первую очередь изменения претерпел основной документ, на который мы опираемся в подготовке онкологов, –

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Фатьянова Анастасия Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: fatyanova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5004-8307;
SPIN-код: 2673-4625

Решетов Игорь Владимирович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: ivreshetov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0909-6278

✉ **Anastasia S. Fatyanova** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: fatyanova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5004-8307;
SPIN code: 2673-4625

Igor V. Reshetov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: ivreshetov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0909-6278

профессиональный стандарт. Документ стал результатом коллективного труда ведущих представителей профессионального сообщества онкологов, не только в сфере практического здравоохранения, но и преподавателей, реализующих основные программы по образованию в онкологии. Это привело к тому, что профессиональный стандарт врача-онколога стал «живым» рабочим документом, максимально ясно и точно регламентирующим все аспекты как допуска к профессиональной деятельности по специальности, так и круга возможностей и обязанностей врача-специалиста.

Минтруда России утвержден приказ от 2 июня 2021 г. №360н об утверждении профессионального стандарта «Врач-онколог» в его сегодняшнем варианте. Он разделен на три основных блока, первый из которых (обобщенная трудовая функция А) обрисовывает компетенции и трудовые функции врача-онколога так называемого первичного звена, а два последующих блока, соответственно обобщенная трудовая функция В и С, регламентируют деятельность специалиста по лекарственной терапии рака (врача-химиотерапевта) и онколога-хирурга.

Учитывая многогранность и все более широкий спектр лучевой терапии, для специалистов этой области решено создать отдельный профессиональный стандарт, выведенный за рамки стандарта врача-онколога.

Помимо этих основных изменений в новом профессиональном стандарте есть еще несколько существенных новых моментов, на которые стоит обратить внимание.

В стандарте появились дополнительные требования к врачам-онкологам, выполняющим обобщенные функции В и С, а именно: подготовка в интернатуре или ординатуре по специальности «Онкология» либо подготовка в интернатуре и (или) ординатуре по специальностям «Терапия», «Хирургия», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Гематология», «Акушерство и гинекология» и профессиональная переподготовка по специальности «Онкология» при наличии опыта практической работы не менее 5 лет по специальностям «Терапия», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Гематология», «Акушерство и гинекология» в условиях стационара. Этот момент изрядно смутил большинство представителей профессионального сообщества в силу возможности двояко трактовать допуск к профессиональной деятельности и потребовал дополнительных разъяснений от Минздрава России.

Стоит особо отметить, что, во-первых, указание о наличии опыта практической деятельности не менее 5 лет по основной специальности касается лишь тех специалистов, которые планируют пройти профессиональную переподготовку по специальности «Онкология», а не врачей после ординатуры. Кроме того, закон обратной силы не имеет. Поэтому если у врача есть действующий сертификат онколога, то он имеет право работать по специальности вне зависимости от стажа. Дополнительные требования к работающим врачам не предъявляются. Дело в том, что профстандарт врача-онколога относится не столько к трудоустроенному врачу, сколько к тем специалистам, которые начнут проходить обучение и получать постдипломное образование врача-онколога. Данная поправка имеет своей целью сделать более логичной образовательную траекторию специалиста, решившего расширить свои профессиональные навыки после получения основной специальности за счет прохождения новой профпереподготовки.

Второй существенный момент нового профстандарта заключается в том, что стал более широким круг специальностей врачей, получивших возможность переобучиться на онколога. Отметим, что прежде переподготовка являлась доступной лишь врачам, имеющим аккредитацию или сертификат только по трем специальностям: «Терапия», «Хирургия» и «Акушерство и гинекология». Новый профстан-

дарт в качестве требований к образованию и обучению открыл возможность переподготовки для более широкого круга специалистов, в частности, для закончивших ординатуру по специальностям «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Гематология», «Урология», «Колопроктология», «Нейрохирургия», «Челюстно-лицевая хирургия», «Офтальмология» и «Оториноларингология». Эти изменения утверждены также приказом Минздрава России №206н об утверждении квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием от 02.05.2023.

Именно этих врачей и касается в основном пункт о требованиях к 5-летнему опыту практической работы по основной специальности для возможности прохождения переподготовки.

Возвращаясь к обобщенным трудовым функциям профессионального стандарта, стоит прокомментировать в отдельности каждую из них. Получение навыков и знаний, согласно обобщенной трудовой функции А, посвящено обучению основным принципам онкологической помощи и дает возможность специалисту оказывать помощь по профилю «Онкология» в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара. Стоит особо отметить, что врач, обладающий лишь функциями из этого блока, может направлять пациента с онкологическим заболеванием на консилиум с участием врачей-специалистов для определения плана лечения и принятия решения об оказании специализированной медицинской помощи по профилю «Онкология» и проводить назначенное консилиумом врачей-специалистов или врачом-онкологом противоопухолевое лечение.

Обобщенная трудовая функция В регламентирует оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи по профилю «Онкология» (лекарственная терапия), иными словами, это функция врача-химиотерапевта. Среди прочих обязанностей и возможностей – это назначение и проведение всех вариантов противоопухолевой лекарственной терапии пациентам с онкологическими заболеваниями, иными словами, самостоятельное принятие решений об объеме специализированного лечения.

Обобщенная трудовая функция С регламентирует оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи по профилю «Онкология» (хирургия). Врач, обладающий навыками, знаниями и умениями, оказывает квалифицированную помощь, в том числе может самостоятельно формировать решение онкологического консилиума в качестве онкохирурга.

Стоит особо отметить, что новый профессиональный стандарт четко разделяет как понятие функционала врача-химиотерапевта и онкохирурга, так и «разводит» образовательные траектории этих специалистов, отражая и в некотором роде легитимизируя уже давно сложившуюся ситуацию в практической медицине. Специалист с аккредитацией онколога обладает навыками для оказания высококвалифицированной помощи или как хирург, или как химиотерапевт, и не может в равной степени обладать всеми навыками, тогда как прошлая версия профессионального стандарта, по сути, подразумевала именно эту ситуацию.

Парадигма современной онкологии как дисциплины обусловлена не только изменением профессионального стандарта, но и соответствующую реформу стандарта образовательного. Это второй основной документ, регламентирующий уже обучение будущих онкологов.

Требования современной системы здравоохранения и многогранность нашей специальности привели к тому, что обучение в ординатуре по онкологии планируется в течение 3 лет и в два этапа.

Выпускник I этапа клинической ординатуры, длящегося 1 год, – это врач-онколог, способный работать в поликли-

нике или центре амбулаторной онкопомощи. Его действия в основном регламентируются решениями врачебного онкоконсилиума, однако он является самостоятельной «боевой единицей» 1-й линии онкологического фронта. Окончание I этапа обязательно для всех онкологов.

Второй этап – двухгодичный, в нем проводится обучение либо принципам лекарственной противоопухолевой терапии, либо онкохирургии. Согласно новому стандарту это будут разные специалисты, но специалисты более высокой категории, способные формировать решения консилиума и оказывать высокотехнологичную специализированную помощь.

Стоит отметить, что, несмотря на кажущуюся жесткость и узкоспециализированность подготовки в ординатуре, такой федеральный государственный образовательный стандарт лишь документально отражает уже давно сложившуюся ситуацию в практической онкологии: крайне редко специалист в равной мере владеет онкохирургией и мастерством лекарственного лечения. Безусловно, стоит предусмотреть и возможность перехода из хирургии в химиотерапию и наоборот путем проведения специальных программ повышения квалификации.

Однако весьма успешный и продуктивный опыт взаимодействия между ведущими кафедрами онкологии и НМИЦ страны породил предложение совместно разработать единую программу обучения по специальности. Эта работа еще впереди, но, надеюсь, она будет такой же конструктивной и эффективной, как и разработка новых профстандартов и ФГОС.

Онкология является уникальной специальностью, где специалисты работают на стыке наук, и поистине мультидисциплинарной. Проведенная реформа, безусловно, позволит четко регламентировать и сделать более четкой образовательную траекторию врачей-онкологов, отвечая современным реалиям.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.07.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Организационные модели маршрутизации онкологических пациентов на региональном уровне

С.А. Партс^{✉1}, И.В. Решетов², Е.С. Кузьмина¹, В.Н. Галкин¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Основной задачей системы маршрутизации онкологических пациентов в регионе является обеспечение доступности и качества амбулаторной онкологической помощи. Ключевая роль в системе маршрутизации, согласно нормативным документам Минздрава России, отводится центрам амбулаторной онкологической помощи. Нами выполнен анализ законодательных требований к функционированию центров и предложены схемы их интеграции в регионах. На основании разработанных схем выполнено моделирование маршрутизации и проведена ранговая оценка моделей с последующей оценкой рисков и обоснованием необходимости организационных мероприятий по их снижению.

Ключевые слова: центр амбулаторной онкологической помощи, первичный онкологический кабинет, маршрутизация пациентов, этапы медицинской помощи, сроки оказания помощи, клиентские пути

Для цитирования: Партс С.А., Решетов И.В., Кузьмина Е.С., Галкин В.Н. Организационные модели маршрутизации онкологических пациентов на региональном уровне. *Consilium Medicum*. 2023;25(6):384–387. DOI: 10.26442/20751753.2023.6.202322

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Organizational models of cancer patient routing at the regional level

Sergey A. Parts^{✉1}, Igor V. Reshetov², Evgeniya S. Kuzmina¹, Vsevolod N. Galkin¹

¹Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Oncological Hospital No.1, Moscow Healthcare Department», Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The main objective of the oncology patient routing system in the region is to ensure the accessibility and quality of outpatient oncology care. According to the regulatory documents of the Ministry of Health of Russia, the key role in the routing system is assigned to outpatient cancer care centers. We analyzed the regulatory requirements for the operation of the centers and proposed algorithms for their integration in the regions. Based on the developed algorithms, routing modeling and a rank assessment of the models were performed with a subsequent risk assessment and rationale for organizational measures to mitigate the risks.

Keywords: outpatient cancer care center, primary cancer office, patient routing, stages of medical care, medical care time, client pathways

For citation: Parts SA, Reshetov IV, Kuzmina ES, Galkin VN. Organizational models of cancer patient routing at the regional level. *Consilium Medicum*. 2023;25(6):384–387. DOI: 10.26442/20751753.2023.6.202322

Введение

Высокие уровни заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний продолжают оставаться актуальной проблемой российского здравоохранения [1], что определяет приоритетность организации эффективной онкологической помощи населению России. В 2021 г. приказом Минздрава России №116н от 19.02.2021 утвержден новый «Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях»

(далее – Порядок). Положениями Порядка введен целый ряд новых требований как к медицинским организациям, оказывающим онкологическую помощь, так и к региональным системам маршрутизации пациентов с подозрением на опухолевую патологию [2]. Важнейшей задачей определено обеспечение качества и доступности специализированной онкологической помощи [3]. Новыми элементами региональной системы оказания помощи по профилю «онкология» стали Центры амбулаторной онкологической

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Партс Сергей Адольфович** – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: saparts@mail.ru; ORCID: 0009-0003-9954-4584; SPIN-код: 1350-6713

Решетов Игорь Владимирович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ivreshetov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0909-6278

Кузьмина Евгения Сергеевна – зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ «ГКОБ №1». ORCID: 0009-0007-2856-5176; SPIN-код: 9668-5733

Галкин Всеволод Николаевич – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ГКОБ №1». ORCID: 0000-0002-6619-6179; SPIN-код: 3148-4843

✉ **Sergey A. Parts** – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Oncological Hospital No.1, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0003-9954-4584; SPIN code: 1350-6713

Igor V. Reshetov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ivreshetov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0909-6278

Evgeniya S. Kuzmina – head department of chemotherapy, City Clinical Oncology Hospital No.1. ORCID: 0009-0007-2856-5176; SPIN code: 9668-5733

Vsevolod N. Galkin – D. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Oncology Hospital No.1. ORCID: 0000-0002-6619-6179; SPIN code: 3148-4843



помощи (ЦАОП). Ключевым этапом в реализации положений Порядка явилась интеграция новой структуры в лечебно-диагностический процесс [4].

Цель исследования – провести аналитический обзор возможных моделей включения ЦАОП в региональные системы маршрутизации с последующей ранговой оценкой предложенных моделей для повышения доступности и качества медицинской помощи по профилю «онкология».

Материалы и методы

Проведен сравнительный анализ моделей региональной маршрутизации пациентов с подозрением на онкологическое заболевание или с подтвержденными злокачественными новообразованиями (ЗНО) применительно к многоуровневой системе оказания медицинской помощи населению региона с оценкой организационных проблем. В качестве критериев сравнения использованы следующие показатели: возможность решения кадровых проблем как в плане укомплектованности, так и с точки зрения развития компетенций врачей-онкологов, реализации требований по срокам оказания онкологической помощи, а также способность системы маршрутизации генерировать минимальное количество необоснованных направлений – формирование целевого потока.

С целью сравнения разных схем маршрутизации использован метод ранговых оценок. Для выявления перспектив практического использования составлена карта рисков для каждой схемы, произведена идентификация рисков по характеристикам – вероятность реализации, степень потенциального ущерба, обоснована необходимость организационных решений по управлению выявленными рисками.

Результаты

На I этапе проведен анализ требований к открытию ЦАОП. Согласно положениям Порядка, они должны соответствовать нескольким условиям [2].

1. ЦАОП – структурное подразделение медицинской организации.

2. ЦАОП открывается при наличии в медицинской организации, подразделением которой он является, возможности оказания услуг по первичной специализированной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара, специализированной медицинской помощи в условиях дневного стационара; организация имеет лицензию на осуществление медицинской деятельности по работам (услугам) «онкология», «рентгенология», «ультразвуковая диагностика», «функциональная диагностика», «эндоскопия», «клинико-лабораторная диагностика», «сестринское дело».

3. Центр рекомендуется создавать в медицинской организации (ее структурном подразделении) при численности обслуживаемого населения не менее 50 тыс. человек.

Исходя из приведенных требований, ЦАОП может функционировать как на базе специализированных онкологических учреждений, так и в составе амбулаторных организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (ПМСП) [5].

На II этапе определены возможные взаимоотношения ЦАОП с поликлиниками ПМСП, первичными онкологическими кабинетами (ПОК) и онкологическим диспансером/больницей (ОД/ОБ), имеющими в своем составе также амбулаторное подразделение – клиничко-диагностическую поликлинику (КДП).

С учетом этого возможны 2 принципиальные схемы интеграции ЦАОП в системы региональной маршрутизации (рис. 1).

В первом варианте ЦАОП является частью медицинской организации, оказывающей ПМСП, во втором – ЦАОП функционирует как структурное подразделение специализированного онкологического учреждения. Оба варианта могут быть взяты за основу при построении системы региональной маршрутизации по профилю «онкология». Согласно положениям Порядка ЦАОП принципиальным образом отличается от ранее имевшихся амбулаторных онкологических подразделений наличием собственных возможностей как клинической, так и лабораторно-инструментальной диагностики. Таким образом, модель взаимоотношений ЦАОП и поликлиник ПМСП и региональных ОД/ОБ заново формирует этапы оказания онкологической помощи в регионе и является ключевым механизмом, обеспечивающим доступность и качество онкологической помощи.

На следующем этапе нами предложены 3 модели маршрутизации, построенные на основе двух приведенных базовых схем.

Первая модель – децентрализованная (рис. 2).

Модель маршрутизации №1 основана на первой базовой схеме. В представленной на рис. 2 модели региональной маршрутизации четко выделяются 3 этапа. Два из них относятся к первичному звену – собственно организации ПМСП, включая наличие/отсутствие врача-онколога ПОК и ЦАОП – как подразделение многопрофильной городской или районной поликлиники. Третий этап представлен региональным ОД.



Вторая модель (рис. 3) основана на второй базовой схеме и, в отличие от первой модели, подразумевает открытие ЦАОП уже в составе регионального ОД.

В модели №2 отмечаются 2 важные отличительные от первой модели черты: сокращение этапов маршрутизации до двух и концентрация кадровых ресурсов онкологической службы на специализированном этапе за счет объединения двух этапов в один. Однако в этой модели, так же как и в первой, сохраняются врачи-онкологи ПОК в составе медицинских организаций ПМСП.

Третья модель (рис. 4) также основана на второй базовой схеме, где ЦАОП является структурным подразделением регионального ОД.

В отличие от предыдущей в модели №3 врачи-онкологи присутствуют только на этапе специализированной онкологической помощи, в составе ОД. Вся маршрутизация вписана в один этап, дана возможность прямого направления пациента с подозрением на ЗНО в региональный ОД от врачей любых специальностей.

Все 3 предложенные модели региональной маршрутизации при подозрении на ЗНО отвечают требованиям Порядка, описывают механизм реализации этих требований, раскрывают поэтапное движение пациента от специалиста к специалисту в ходе лечебно-диагностического процесса.

В ходе исследования предложены модели маршрутизации, формально отвечающие нормативным требованиям. Необходимо провести оценку соответствия каждой из представленных моделей в исходном ее состоянии задачам обеспечения доступности и качества специализированной онкологической помощи.

В качестве критериев нами предложены 4 характеристики: поддержание достаточной кадровой укомплектованности, обеспечение требуемой квалификации кадров [3], соблюдение сроков обследования онкологических пациентов [2] и возможность фильтрации по обоснованности направлений на этап специализированной онкологической помощи. Последняя характеристика не рассматривалась ранее в нормативных документах и не найдена нами в доступных литературных источниках. Тем не менее этот фактор, на наш взгляд, является крайне важным с точки зрения рационального использования врачебных кадров и диагностического оборудования как первичного звена, так и специализированных онкологических организаций при условии их оптимального укомплектования. В результате реализации государственных программ диагностические возможности как организаций ПМСП, так и онкологической службы значительно выросли [6], позволяют во многих случаях проводить обследование в соответствии с клиническими рекомендациями. На этапе ПМСП основной задачей, решаемой клиническими специалистами и врачами диагностических служб, является обоснование подозрения на ЗНО, в то время как на этапе специализированной помощи важно провести уточняющую диагностику, подтвердить или отвергнуть подозрение на ЗНО.

Таблица 1. Ранговая оценка моделей маршрутизации

Показатель	1-я модель	2-я модель	3-я модель
Укомплектованность кадрами	1	2	3
Квалификация кадров	1	2	3
Соблюдение сроков	1	2	3
Формирование «целевого» потока	3	2	1
Итоговая оценка	6	8	10

В табл. 1 представлены результаты проведенной оценки в виде ранговых значений, совмещенные с картой рисков маршрутизации каждой схемы. Окрашивание ячейки черным цветом соответствует низкой оценке по данному показателю и максимальному риску реализации модели, темно-серым – средние оценки и средние риски, светло-серым – высокая оценка и низкая уязвимость модели по данному показателю.

Согласно полученным результатам, модель №1 имеет наименьшие шансы решить кадровые проблемы онкологической службы как в количественном измерении, так и качественном. Также модель №1 за счет наличия 3 этапов формирует наиболее длинные сроки доведения пациента до лечебного этапа. В то же время именно за счет этой многоэтапности появляется фильтр, отсекающий необоснованные направления в процессе консультаций специалистов и проводимого лабораторно-инструментального обследования.

Вторая модель по всем рассмотренным критериям получает средние оценки, что отражает умеренные риски при ее реализации в целом.

Модель №3 получает самые высокие оценки по первым 3 критериям – количество и качество кадровых ресурсов обеспечиваются концентрацией всех имеющихся врачей-онкологов на единственном специализированном этапе, маршрутизация в 1 этап способна дать максимально короткие сроки движения пациента. В то же время реализация этой модели сопряжена с самым высоким риском потока необоснованных направлений к врачу-онкологу ЦАОП. Эта уязвимость может нивелировать все преимущества данной модели, вызвав перегрузку специализированных амбулаторных приемов врачей-онкологов и диагностических мощностей – лучевой, эндоскопической, ультразвуковой, лабораторной, патоморфологической служб.

Примером использования данного подхода в рамках модели №3 является маршрутизация в структуре оказания амбулаторной онкологической помощи Департамента здравоохранения Москвы. Для устранения риска необоснованных направлений, а также рационального использования материально-технической базы медицинских организаций первичного звена и ЦАОП предложен подход, получивший название «клиентские пути» [7]. Это решение в виде блок-схем по каждой локализации ЗНО, где представлены этапы маршрутизации – городские поликлиники и ЦАОП. На каждом этапе определены сроки и объемы необходимых в соответствии с клиническими рекомендациями обследований – лучевых, ультразвуковых, эндоскопических, морфологических. Конечной точкой амбулаторного этапа «клиентского пути» является онкологический консилиум. Своевременное проведение мультидисциплинарного онкологического консилиума позволяет запустить лечебный процесс. Часть лечебных опций реализуется только в условиях специализированного онкологического стационара, но в то же время необходимо отметить, что в ЦАОП также возможна организация специализированного лечения в объеме лекарственной терапии и малоинвазивных хирургических вмешательств в условиях дневного стационара [2, 4]. Реализация «клиентских путей» в 2020–2022 гг. позволила оптимизировать диагностику пациентов с подозрением на ЗНО и повысить доступность специализированного лечения. Так, в период с 2019 по 2022 г. отмечалось снижение однодневной летальности с 17 до 13,1% соответственно [8, 9].

Обсуждение

Каждая из представленных моделей маршрутизации пациентов с подозрением на ЗНО может быть выбрана для практического применения исходя из особенностей конкретной территории, где выстраивается маршрутизация. Для реализации выбранной модели маршрутизации обязательно планирование мероприятий по снижению выявленных рисков. При выборе 1-й модели необходимо в первую очередь планировать мероприятия по привлечению кадров в амбулаторное онкологическое звено, разрабатывать квалификационные требования к врачам-онкологам и обеспечивать выполнение программ приобретения ими профессиональных компетенций. Для 1 и 2-й моделей также важно разработать механизмы контроля за сроками обследования пациентов. Для 3-й же модели наиболее актуальным является определение принципов направления пациентов врачами первичного звена в ЦАОП для минимизации необоснованных направлений, что позволит регулировать нагрузку на ЦАОП и формировать «целевой» поток для дообследования и последующей госпитализации. В медицинских организациях Департамента здравоохранения г. Москвы реализована модель №3, что в совокупности с предложенными «клиентскими путями» сформировало оптимальную модель маршрутизации онкологических пациентов в Москве.

Заключение

Таким образом, требования нормативной документации допускают создание ЦАОП как при районных поликлиниках, так и при онкологических стационарах. В то же время не разработаны модели маршрутизации для практического применения в региональной онкологической службе. Нами предложены 3 модели маршрутизации. Каждая из них в исходном состоянии не лишена недостатков. Риск-менеджмент позволяет выявить сильные и слабые стороны каждой модели, обосновать организационные решения для ее внедрения в практическое здравоохранение. Возможным решением рисков внедрения централизованной модели №3 являются «клиентские пути» [7].

Предложенные модели маршрутизации могут быть использованы при организации специализированной медицинской помощи по профилю «онкология» в регионах РФ. Реализация схем «клиентские пути» в медицинских организациях государственной системы здравоохранения г. Москвы позволяет выстроить оптимальную маршрутизацию в условиях централизованной модели оказания специализированной помощи.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. С.А. Партс – разработка концепции научной статьи, анализ работы, внесение ценного интеллектуального вклада; Е.С. Кузьмина – составление черновика рукописи, поиск и обработка литературы, подготовка рукописи к печати; В.Н. Галкин – составление черновика рукописи, поиск и обработка литературы; И.В. Решетов – составление черновика рукописи, подготовка рукописи к печати.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. SA Parts – development of the concept of the scientific paper, data analysis, making a critical intellectual contribution; ES Kuzmina – drafting the manuscript, literature

search and review, preparing the manuscript for printing; VN Galkin – drafting the manuscript, literature search and review; IV Reshetov – drafting the manuscript, preparing the manuscript for printing.

Источники финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова Г.В. Состояние онкологической помощи в России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2022 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova GV. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi v Rossii v 2021 godu. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
- Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19.02.2021 №116н. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_381129 Ссылка активна на 20.06.2023 [Ob utverzhdenii poriadka okazaniia meditsinskoi pomoshchi vzrosloму naseleniiu pri onkologicheskikh zabolevaniiah. Priказ Ministerstva zdravookhraneniia RF ot 19.02.2021 №116n. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_381129 Accessed: 20.06.2023 (in Russian)].
- Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 №323-ФЗ. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ Ссылка активна на 21.09.2023 [Federal'nyi zakon «Ob osnovakh okhrany zdorov'ia grazhdan v Rossiiskoi Federatsii» ot 21.11.2011 №323-FZ. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ Accessed: 21.09.2023 (in Russian)].
- Аксенова И.А., Беляев А.М., Бессонова С.А., и др. Методические рекомендации по организации центров амбулаторной онкологической помощи в субъектах Российской Федерации. М., 2021 [Aksenova IA, Belyaev AM, Bessonova SA, et al. Metodicheskie rekomendatsii po organizatsii tse ntrov ambulatornoj onkologicheskoi pomoshchi v sub'ektakh Rossiiskoi Federatsii. Moscow, 2021 (in Russian)].
- Михеев А.В., Анисимова Е.И., Шарал М.А. Оценка эффективности деятельности центра амбулаторной онкологической помощи Центрального района Санкт-Петербурга. Научно-практическая конференция «Эффективное управление и контроль в здравоохранении», г. Санкт-Петербург, 11.03.2022 [Mikheev AV, Anisimova EI, Shagal MA. Otsenka effektivnosti deiatel'nosti tsentra ambulatornoj onkologicheskoi pomoshchi Tsentral'nogo raiona Sankt-Peterburga. Nauchno-prakticheskaja konferentsiia «Effektivnoe upravlenie i kontrol' v zdravookhraneniі», Sankt-Peterburg, 11.03.2022 (in Russian)].
- Улумбекова Г.Э., Альвианская Н.В., Петрачков И.В. Организация и финансирование онкологической помощи в РФ в 2018–2024 гг. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. *Вестник ВШОУЗ*. 2022;8(1):33-74 [Ulumbekova GE, Alvianskaya NV, Petrachkov IV. Organization and financing of cancer care in the Russian Federation in 2018–2024. ORGZDRAV: novosti, mneniya, obuchenie. Vestnik VSHOUZ [HEALTHCARE MANAGEMENT: News, Views, Education. *Bulletin of VSHOUZ*. 2022;8(1):33-74 (in Russian)]. DOI:10.33029/2411-8621-2022-8-1-33-74
- Об организации оказания медицинской помощи по профилю «онкология» в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы: Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 14.01.2022 №16 (ред. от 29.03.2023). СПС «КонсультантПлюс». Режим доступа: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=MLA W&n=219080&hNyGLmTc9KNL08J21>. Дата обращения: 25.06.2023.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова Г.В. Состояние онкологической помощи в России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2020 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova GV. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi v Rossii v 2019 godu. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
- Официальный блог «Мэр Москвы Сергей Собянин». Режим доступа: https://t.me/mos_sobyanin/3209. Ссылка активна на 03.02.2023.

Статья поступила в редакцию /

The article received: 21.06.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:
08.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Наблюдательные исследования как инструмент внедрения в клиническую практику инновационных подходов в онкологии

И.Е. Хатьков¹, И.И. Андреяшкина¹, К.А. Аничкина¹, А.В. Пастернак¹, Е.С. Прокофьева², Р.Д. Зайцев², И.Д. Троценко^{✉3}

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) сегодня остаются «золотым стандартом» доказательной медицины. С другой стороны, не менее очевидно, что реальная практика предъявляет много новых и важных вопросов, на которые в рамках РКИ ответить сложно: насколько портрет реального пациента соответствует критериям включения в исследование; каковы эффективность и безопасность препарата у коморбидных и пожилых пациентов; как отклонения от режима приема влияют на безопасность и др. Внедрение инновационных подходов в онкологию происходит несоизмеримо более быстрыми темпами по сравнению с другими дисциплинами. Именно поэтому здесь важен взвешенный анализ эффектов инноваций в реальной практике. Регуляторные органы, понимая это, демонстрируют готовность рассматривать и активно поддерживать исследования реальной клинической практики (real-world evidence, real world data) в рамках заявок на регистрацию препаратов, что является мощным стимулом к развитию данного направления. Целью статьи является анализ регуляторных подходов США и Европы к исследованиям реальной клинической практики при рассмотрении регистрационных заявок лекарственных препаратов, а также обсуждение опыта организации наблюдательного исследования эффективности отдельных лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний в Москве как уникального для России примера взаимодействия регуляторных органов и экспертного сообщества онкологов.

Ключевые слова: real-world evidence, real world data, клинические исследования, наблюдательное исследование, реальная клиническая практика, московское онкологическое общество

Для цитирования: Хатьков И.Е., Андреяшкина И.И., Аничкина К.А., Пастернак А.В., Прокофьева Е.С., Зайцев Р.Д., Троценко И.Д. Наблюдательные исследования как инструмент внедрения в клиническую практику инновационных подходов в онкологии. Consilium Medicum. 2023;25(6):388–394. DOI: 10.26442/20751753.2023.6.202351

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Observational studies as a tool for introducing innovative oncology approaches into clinical practice: A review

Igor E. Khatkov¹, Irina I. Andreyashkina¹, Kristina A. Anichkina¹, Alina V. Pasternak¹, Elizaveta S. Prokofieva², Roman D. Zaitsev², Ivan D. Trotsenko^{✉3}

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare, Moscow, Russia;

³People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Randomized clinical trials (RCTs) are the “gold standard” of evidence-based medicine. However, it is no less evident that real practice presents many new and important questions that are difficult to answer in the RCT. To what extent does the real patient meet the criteria for inclusion in the study? What are the efficacy and safety of the drug in comorbid and elderly patients? How deviations from the treatment regimen affect safety, etc. The introduction of innovative oncology approaches is disproportionately faster than in other fields. That is why a balanced analysis of the effects of innovation in real-world practice is relevant. Regulatory authorities are aware of this and demonstrate a willingness to consider and actively support real-world evidence research as part of drug applications, which is a powerful incentive for developing this area. The purpose of the article is to analyze the regulatory approaches in the United States and Europe to real-world studies when considering drug applications and to discuss the experience of organizing an observational study of the effectiveness of individual drugs for the treatment of oncological diseases in Moscow as a unique example of interaction between regulatory authorities and the expert community of oncologists.

Keywords: real-world evidence, real world data, clinical studies, observational study, real clinical practice, Moscow Cancer Society

For citation: Khatkov IE, Andreyashkina II, Anichkina KA, Pasternak AV, Prokofieva ES, Zaitsev RD, Trotsenko ID. Observational studies as a tool for introducing innovative oncology approaches into clinical practice: A review. Consilium Medicum. 2023;25(6):388–394. DOI: 10.26442/20751753.2023.6.202351

Информация об авторах / Information about the authors

✉Троценко Иван Дмитриевич – канд. мед. наук, дир. Научно-образовательного ресурсного центра «Высокопроизводительные методы геномного анализа» ФГАОУ ВО РУДН, исполнительный дир. Московского онкологического общества.
E-mail: ivan.trotsenko@mosoncolog.ru;
ORCID: 0000-0002-6667-0125; SPIN-код: 5522-4303

✉Ivan D. Trotsenko – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: ivan.trotsenko@mosoncolog.ru;
ORCID: 0000-0002-6667-0125; SPIN-код: 5522-4303

Введение

Доказательная медицина как система принципов, обеспечивающих максимально обоснованную проверку статистической гипотезы, достаточно ригидна по отношению к динамично меняющимся условиям реальной клинической практики, изменению портрета пациента – старению популяции, повышению коморбидности, полипрагмазии и другим особенностям, в силу которых пациенты часто исключаются из рандомизированных клинических исследований (РКИ) в связи с высокими рисками неконтролируемого влияния гетерогенности на результат [1].

Понимая это обстоятельство, эксперты ищут новые подходы к исследованию лекарственных препаратов. Эволюция дизайна клинических исследований (КИ) привела к внедрению протоколов нового формата, таких как пакетные исследования (basket trials), зонтичные протоколы (umbrella trials), мастер-наблюдательные исследования (master observational trial) и другие [2, 3], обеспечивающих большую гибкость как в выборе популяции пациентов, так и в формировании групп для сравнительной оценки эффекта. Более того, возможность искусственного интеллекта уже сегодня позволяют обсуждать стратегии по использованию «цифровых двойников» пациентов, что поможет генерировать большие массивы данных для повышения мощности исследований [4, 5]. Эти подходы в конечном итоге могут повысить доступность методов лечения и способствовать скорейшему внедрению эффективных методик в клиническую практику [1]. Несмотря на растущую популярность, в первую очередь в онкологии [3], этим методам еще предстоит найти свое место в новой формации доказательной медицины.

Тем не менее повышение популярности модифицированных протоколов КИ, очевидно, является следствием готовности государственных регуляторов фармацевтической области учитывать все разнообразие доступной доказательной базы при рассмотрении заявок на регистрацию лекарственных препаратов. Это же утверждение справедливо и для данных реальной клинической практики (RWD), таких как записи электронных амбулаторных карт, данные раковых регистров, опросы врачей и пациентов и других, используемых для исследований реальной клинической практики (RWE) [6, 7].

Именно о значении, которое в последнее время стали играть RWE в практике регистрации новых лекарственных

препаратов, и об уникальном научном и инновационном регуляторном опыте Москвы и Московского онкологического общества в этой сфере, речь пойдет ниже.

RWE и разрыв между действительностью и эффективностью

РКИ и анализ RWD и в течение длительного времени развивались параллельно как две независимые дисциплины с собственной методологией и утилитарными задачами. В частности, RWD рутинно собирались в рамках регуляторной практики после регистрации лекарственных препаратов или новых показаний с целью анализа сигналов, связанных с безопасностью, и сообщений о нежелательных явлениях [8].

Задачи по пострегистрационному мониторингу лекарственных препаратов, которые в России в соответствии с Приказом от 15.02.2017 №1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора», выполняет Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор), перед медицинским сообществом в историческом смысле поставлены уже очень давно. Мы даже знаем точную дату события, послужившего поводом для подобных наблюдений: 28 января 1848 г. на севере Англии после анестезии хлороформом перед небольшой операцией умерла молодая девушка Ханна Гринер (Hannah Greener). Точную причину смерти установить не удалось, вероятно, она погибла вследствие аритмии с последующей тромбоэмболией легочной артерии [9]. Однако этот случай послужил причиной создания комиссии по анализу летальных исходов, связанных с использованием анестезии, в которую входили врачи на территории Великобритании и ее колоний. Результаты работы комиссии опубликованы в журнале «Lancet» в 1893 г. [10].

Инициативы по регистрации сигналов, связанных с безопасностью лекарственных средств (ЛС), реализуемые в разных странах, привели в 1968 г. к инициации Всемирной организацией здравоохранения Программы по международному мониторингу ЛС, к которой в 1998 г. присоединилась Россия [11].

Утилитарные задачи по пострегистрационному мониторингу побочных эффектов лекарственных препаратов, будучи крайне важными, не предполагают использования сложной методологии дизайна исследований, строгого учета исходных характеристик пациентов и регулярного текущего мониторинга больных. Поэтому до недавнего време-

Хатьков Игорь Евгеньевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», гл. внештатный специалист-онколог Департамента здравоохранения г. Москвы, председатель Московского онкологического общества. E-mail: i.hatkov@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-3107-3731

Андрейшина Ирина Ивановна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научного отд. общей онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», зам. гл. внештатного специалиста-онколога Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: i.andreyashkina@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-2646-499X

Аничкина Кристина Арсеньевна – лаборант-исследователь научного отд. «Онкология» ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-2274-6519

Пастернак Алина Вячеславовна – лаборант-исследователь научного отд. «Онкология» ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-6131-7453

Прокофьева Елизавета Сергеевна – канд. комп. наук, дир. Департамента анализа данных, цифровых решений и технологий в здравоохранении АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении». ORCID: 0000-0003-1322-2932

Зайцев Роман Дмитриевич – гл. аналитик данных Департамента анализа данных, цифровых решений и технологий в здравоохранении АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении». ORCID: 0000-0002-8313-3727

Igor E. Khatkov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: i.hatkov@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-3107-3731

Irina I. Andreyashkina – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: i.andreyashkina@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-2646-499X

Kristina A. Anichkina – Research Laboratory Assistant, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-2274-6519

Alina V. Pasternak – Research Laboratory Assistant, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-6131-7453

Elizaveta S. Prokofieva – Cand. Sci. (Comp.), Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare. ORCID: 0000-0003-1322-2932

Roman D. Zaitsev – Chief Data Analyst, Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare. ORCID: 0000-0002-8313-3727

ни полученная таким образом информация в большинстве своем не могла использоваться для оценки эффективности или безопасности препаратов.

Тем не менее количество публикаций по теме RWD/RWE ежегодно возрастает многократно. Вероятно, повышение интереса к данным реальной практики может объясняться несколькими обстоятельствами: во-первых, увеличение ресурсоемкости электронных и облачных хранилищ информации о пациентах (электронные регистрационные карты, популяционные и онкологические регистры, сбор неструктурированных данных) позволило проводить более масштабные ретроспективные исследования [12]; во-вторых, вероятно, методология РКИ, эволюционируя в большинстве своем по пути повышения прецизионности дизайна, усложнения критериев включения пациентов и методов проверки статистических гипотез, стала подвергаться все большей критике экспертов из-за несоответствия портрета пациентов в исследовании и в реальной практике [13]. В частности, Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) в 2018 г. выпустило отчет по оценке критериев включения/невключения, в котором, подчеркнув важное значение соблюдения методологии РКИ, эксперты указывают, что излишне строгий подход к формированию популяции исследования может привести к потере данных, демонстрирующих реальное соотношение пользы и риска при назначении препарата в реальной практике [14]. Этим утверждением регулятор подал важный сигнал индустрии о том, что RWE необходимо уделять более пристальное внимание. Индустрией сигнал услышан, но об этом ниже...

По данным экспертов FDA, наиболее частыми причинами исключения пациентов из клинических исследований являются нарушения функции органов [15]. В частности, в 60% КИ, результаты которых поданы для регистрации ЛС, повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы рассматривалось в качестве критерия исключения, а в 58% случаев пациенты исключались в связи с нарушением клиренса креатинина [16]. Аналогичные ограничения касаются коморбидных и пожилых пациентов [17, 18].

Нельзя также забывать и о других объективных причинах не включения пациентов в клинические исследования, таких как территориальная удаленность от исследовательского центра, финансовые и логистические ограничения, влияющие на периодичность посещения исследовательского центра пациентом или транспортировку биологического материала в рамках исследования. Очевидно, что все эти факторы способны сильно деформировать портрет пациента в КИ по сравнению с реальной практикой и привести к «разрыву между действенностью и эффективностью».

Проблема воспроизведения эффектов препарата в КИ в реальной практике поставлена еще основоположником доказательной медицины Archibald Leman Cochrane [19] и нашла свое отражение в терминах «действенность» и «эффективность» [20]. Современное определение этих понятий сформулировано в рекомендациях Фармацевтического форума высшего уровня [21]:

- «действенность» – величина оценки воздействия, при котором вмешательство приносит больше пользы, чем вреда, в идеальных условиях;
- «эффективность» – величина оценки воздействия, при котором вмешательство приносит больше пользы, чем вреда, при применении этого вмешательства в условиях реальной медицинской практики.

Характерным примером конфликта действенности и эффективности является назначение в реальной практике сорафениба больным гепатоцеллюлярным раком с циррозом печени класса В по Чайлду–Пью, тогда как в исследовании такие больные не включены [22, 23].

В одном из метаанализов авторы сравнили результаты клинических исследований и реальной клинической практики по 20 препаратам в 29 онкологических нозологиях, и только в 1 случае результат РКИ и RWE совпал, тогда как в целом медиана общей выживаемости в RWE оказалась на 5,2 мес ниже по сравнению с РКИ, а частота госпитализаций – на 14% выше по сравнению с частотой регистрации серьезных нежелательных явлений в исследованиях. Одновременно медиана длительности приема ЛС в реальной практике оказалась на 1,4 мес короче [24]. Причины этих отличий понятны, но вот их масштаб не оставляет равнодушным.

В одном из самых крупных сравнительных ретроспективных исследований портрета пациентов в КИ и в реальной практике авторы экстраполировали критерии исключения из клинических исследований на данные амбулаторных карт пациентов в Великобритании [25]. Проанализировав более 43 тыс. КИ (989 ЛС в 286 нозологиях, включая онкологические заболевания) с 1998 по 2020 г. и электронные медицинские карты 5,6 млн человек, авторы установили, что 81,5% РКИ исключали участие подростков в возрасте до 18 лет, при том что в реальной практике подростки составляют до 28% популяции. Пожилые пациенты также исключались из большей части КИ, а риск не включения возрастал с возрастом: 26,3% КИ исключали пациентов старше 60 лет, 40,5% – старше 70 лет и 52,9% – старше 80 лет.

Другим важнейшим несоответствием КИ и реальной практики авторы назвали коморбидность пациентов и прием сопутствующих ЛС. Частота включения в КИ пациентов с сопутствующим диагнозом составляла всего 9% (межквартильный диапазон – МКД 8,1–10,7%), тогда как в реальной практике частота коморбидности доходила до 41% (МКД 34,9–46%). Аналогично прием сопутствующих ЛС стал критерием исключения в 52,5% КИ (МКД 50–53,7%), тогда как в реальной практике почти 1/2 пациентов принимают лекарства по поводу сопутствующей патологии (от 47,7 до 94,3%). Интересно, что более 50% КИ в области онкологии исключали больных с кардиальной патологией, при том что до 18,9% онкологических больных в реальной практике имеют заболевания сердечно-сосудистой системы [25].

Одновременно реальные клинические данные, полученные в этом исследовании, свидетельствуют, что тренд коморбидности «молодеет», прием сопутствующих ЛС имеет два пика: в подростковом и пожилом возрасте (а именно эти пациенты не включались в КИ с наибольшей вероятностью). Подобные наблюдения, безусловно, должны влиять на принятие решений в области регуляторики и фармакоэкономики регистрируемых ЛС.

Роль RWD/RWE в международной регуляторной практике

Обратимся к регуляторной практике США и Европейского медицинского агентства (EMA) по внедрению RWE в регуляторную фармацевтическую деятельность. Анализ подходов регулятора может иметь очень большое значение для имплементации аналогичных стратегий в России, особенно в условиях сокращения представительства российских пациентов в мультицентровых РКИ. Представляется интересным проанализировать, в каких направлениях, по мнению регуляторов, RWE наиболее востребованы, какие методологические особенности считаются приемлемыми, а какие методологические ошибки становятся причиной отклонения заявок.

О повышенном интересе американского регулятора FDA к данным RWE можно судить по высокому уровню законодательной активности в данной области [26–28]. В отношении регистрации новых лекарственных препаратов наблюдается явная положительная тенденция: в период с 2017 по 2019 г. в базе данных Drug@FDA найдено всего 8 регистрационных заявок, содержащих данные RWE (в 5 случа-

Таблица 1. Цели включения данных RWE в заявку для получения РУ

Цель включения RWE в заявку	2019 – 51 одобрение, абс. (%)	2020 – 59 одобрений, абс. (%)	2021 – 26 одобрений, абс. (%)	Всего 136 одобрений, абс. (%)
Обоснование терапевтической ниши	25 (49)	36 (61)	22 (85)	83 (61)
Обоснование эффективности и/или безопасности	27 (53)	46 (78)	15 (58)	88 (65)
Только безопасности	17 (33)	21 (36)	5 (19)	43 (32)
Только эффективности	7 (14)	6 (10)	2 (8)	15 (11)
Эффективности и безопасности	3 (6)	19 (32)	8 (31)	30 (22)

Таблица 2. Использование результатов RWE для принятия регуляторного решения о регистрации ЛС

Причины рассмотрения RWE регулятором	2019 – 27 одобрений, абс. (%)	2020 – 46 одобрений, абс. (%)	2021 – 15 одобрений, абс. (%)	Всего 88 одобрений, абс. (%)
Как единственное/основное обоснование заявки	3 (11)	4 (9)	1 (7)	8 (9)
Как дополнительное обоснование	16 (59)	30 (65)	11 (73)	57 (65)
RWE рассматривалось, но не повлияло на решение	6 (22)	4 (9)	3 (20)	13 (15)
RWE не рассматривалось	2 (7)	8 (17)	0 (0)	10 (11)

ях данные RWE использовались в качестве исторического контроля, в 2 случаях данные получены из программы расширенного доступа и в 1 случае – из популяции пациентов, принимавших препарат по незарегистрированному показанию [29]), тогда как с 2019 по 2021 г. FDA выдало уже 116 регистрационных удостоверений (РУ) на заявки со ссылкой на данные RWE (43 – 37% – из них в области онкологии, что значительно опережает другие нозологии вместе взятые), при этом эксперты все чаще апеллируют к RWE [30]. В 88 заявках результаты RWE использовались как дополнительные доказательства эффективности/безопасности лекарственного препарата или биологической субстанции, в 86 – для обоснования терапевтической ниши. В табл. 1 представлены основные цели включения данных RWE в заявку для получения РУ.

Как видно, данные RWE все чаще предоставляются индустрией для обоснования терапевтической ниши (с 49% в 2019 г. до 85% в 2021 г.) и в меньшей степени – в поддержку эффективности/безопасности. Регулятор, со своей стороны, чаще принимает результаты RWE как дополнительное обоснование к заявке, и только в 9% случаев этих данных оказалось достаточно для принятия положительного решения (табл. 2).

Более осторожное отношение индустрии к использованию RWE в поддержку эффективности/безопасности, вероятно, связано с более пристальным вниманием регулятора к методологии исследований. В 37 из 88 случаев эксперты FDA выдвинули замечания к проведенным исследованиям: в 23 случаях – в отношении методологии, в 8 случаях – в связи с небольшим количеством наблюдений, в 3 случаях – по причине отсутствия ключевой информации о пациентах и по другим причинам. Анализ подобной критики может послужить хорошей методологической базой для имплементации исследований RWE в регуляторную фармацевтическую практику в России.

Анализ европейского опыта демонстрирует аналогичные, но более сдержанные тенденции в отношении RWE. В частности, в опубликованной в 2020 г. Стратегии развития регуляторной деятельности в сфере науки и техноло-

гий здравоохранения до 2025 г. (EMA Regulatory Science Strategy to 2025) [31] авторы указывают, что RWE используются в основном для пострегистрационного анализа ЛС, но признают, что подход имеет гораздо более широкие возможности. В 2021 г. ЕМА инициировало ряд пилотных проектов по оценке влияния инициированных регулятором RWE на принятие регуляторных решений [32]. Регулятор также осуществляет методологическую и консультационную поддержку исследований реальной практики для профессиональных сообществ и индустрии. С сентября 2021 по февраль 2023 г. в ЕМА поступила 61 заявка на проведение RWE по различным нозологическим направлениям. Сроки проведения исследования от инициации протокола до финального отчета варьировали от 51 до 217 дней (медиана 131 день). По данным опроса, проведенного ЕМА, результаты RWE включались заявителем с целью подтверждения данных о безопасности и по запросу научного комитета регулятора; 63% респондентов заявили, что данные RWE оказали положительное влияние на решение регулятора.

Оформление исследований RWE по различным направлениям в самостоятельный пилотный проект ЕМА стало следствием высокой частоты включения подобных данных в заявки на РУ в 2018–2019 г. За этот период 63 (39,9%) из 158 заявок содержали данные 117 RWE. В первую очередь исследования посвящены анализу безопасности (87,3%) и эффективности (49,2%) в когортах пациентов (наиболее часто используемый дизайн 88,9%) [33]. В этом смысле европейский регулятор действует синхронно с FDA, предоставляя возможности консультационной и методологической поддержки для индустрии еще на первоначальных этапах планирования и проведения исследований с целью повышения их качества.

Таким образом, тенденция к использованию данных RWE в регуляторной практике здравоохранения Европы и США становится все более очевидной, а данные, полученные в ретроспективных и проспективных исследованиях, – весомыми дополнительными аргументами при рассмотрении заявок на получение РУ. По прогнозам аналитиков, мировой объем рынка RWE может приблизиться к 80 млрд дол. к 2030 г. [34].

В России анализ RWE находится в фокусе внимания экспертов, однако регуляторные механизмы по использованию результатов исследований разработаны недостаточно [35], так же как и аналитика реальной практики и собственного опыта лечебных учреждений при проведении закупочных процедур [36]. Ретроспективный анализ RWD на основе регистров также затруднен в связи с низкой стандартизацией и низкой сопоставимостью данных о пациентах в регионах [37].

Тем не менее примеры признания данных RWE на законодательном уровне и, более того, прямого запроса регуляторных органов на получение RWE для регуляторных процедур существуют. Лидером и до настоящего момента уникальным примером реализации подобного подхода является московское здравоохранение.

Наблюдательное исследование эффективности отдельных лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний в Москве

В конце 2021 г. Правительство Москвы издало постановление №2180 (от 24 декабря 2021 г.) «Об организации в городе Москве наблюдательного исследования эффективности отдельных лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний». В соответствии с Постановлением в целях дальнейшего развития системы льготного лекарственного обеспечения для лечения онкологических заболеваний Департаментом здравоохранения г. Москвы подготовлен Приказ №1336 от 30 декабря 2021 г. «Об организации изучения эффективности отдельных лекарственных препаратов для лечения онкологических за-

болеваний», в рамках которого утверждены регламент и методика исследования. Отдельно необходимо отметить, что организация данного исследования представляет собой уникальный в российской практике пример тесного взаимодействия Департамента здравоохранения г. Москвы и экспертного онкологического сообщества, так как перечень предлагаемых лекарственных препаратов для включения в исследование и последующая экспертиза клинических результатов закреплены за Московским онкологическим обществом.

Согласно критериям включения в наблюдательном исследовании на добровольной основе могли принять участие граждане в возрасте старше 18 лет, проживающие в Москве и страдающие онкологическими заболеваниями. Основными задачами исследования являются оценка безопасности и эффективности отдельных лекарственных иммуноонкологических и таргетных препаратов у больных со следующими нозологиями: рак легкого (С34), рак молочной железы (С50), рак предстательной железы (С61) и рак почки (С64). После положительного решения городского онкологического консилиума о включении пациента в исследование и получения добровольного информированного согласия пациентам назначался один из исследуемых ЛС по следующим показаниям.

Немелкоклеточный рак легкого

Международное непатентованное наименование (МНН) дурвалумаб

Нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого IIIA–IIIC стадий у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирования заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины – поддерживающая иммунотерапия.

МНН лорлатиниб

Распространенный немелкоклеточный рак легкого при наличии мутации в гене *ROS1* при прогрессировании на предшествующей терапии кризотинибом – 2-я линия терапии и далее.

МНН осимертиниб

Немелкоклеточный рак легкого IB–IIIA стадий при наличии мутации в гене *EGFR* – в адъювантном режиме.

Рак молочной железы

МНН абемациклиб

Гормонозависимый HER2-отрицательный рак молочной железы II–III стадий с высоким риском рецидивирования – в адъювантном режиме.

МНН алпелисиб

Распространенный гормонозависимый HER2-отрицательный рак молочной железы при наличии мутации гена *PIK3CA* при прогрессировании на предшествующей гормонотерапии с обязательным применением ингибитора CDK4/6.

МНН олапариб

Трижды негативный рак молочной железы II–III стадий с высоким риском рецидивирования при наличии мутации в генах *BRCA1/2* – в постнеоадъювантном режиме.

МНН талазопариб

Распространенный HER2-отрицательный рак молочной железы при наличии герминальной мутации в генах *BRCA1/2* после предшествующей лекарственной терапии.

Рак предстательной железы

МНН апалутамид

Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы в комбинации с андроген-депривационной терапией – 1-я линия терапии.

Таблица 3. Конечные точки для исследуемых препаратов

№ п/п	Наименование ЛС (МНН)	Конечная точка
<i>Для таблетированных ЛС, назначаемых в адъювантном режиме</i>		
1	Абемациклиб	Первичная 1) 12-месячная выживаемость без признаков инвазивного заболевания
		Вторичные 1) выживаемость без признаков инвазивного заболевания 2) безрецидивная выживаемость
2	Олапариб	Первичная 1) 12-месячная выживаемость без признаков инвазивного заболевания
		Вторичные 1) выживаемость без признаков инвазивного заболевания 2) безрецидивная выживаемость
3	Осимертиниб	Первичная 1) 12-месячная выживаемость без прогрессирования
		Вторичные 1) 18-месячная выживаемость без прогрессирования 2) безрецидивная выживаемость
<i>Для таблетированных ЛС, назначаемых в 1–3-й линиях противоопухолевой терапии</i>		
1	Алпелисиб	Первичная 1) частота объективных ответов и клинической пользы
		Вторичная 1) выживаемость без прогрессирования
2	Апалутамид	Первичная 1) частота объективных ответов и клинической пользы
		Вторичные 1) выживаемость без прогрессирования 2) общая выживаемость
3	Кабозантиниб	Первичная 1) частота объективных ответов и клинической пользы
		Вторичные 1) выживаемость без прогрессирования 2) общая выживаемость
4	Лорлатиниб	Первичная 1) частота объективных ответов и клинической пользы
		Вторичные 1) длительность объективного ответа и клинической пользы 2) выживаемость без прогрессирования
5	Олапариб	Первичная 1) выживаемость без прогрессирования
		Вторичная 1) общая выживаемость
6	Талазопариб	Первичная 1) частота объективных ответов и клинической пользы
		Вторичные 1) выживаемость без прогрессирования 2) общая выживаемость
7	Энзалутамид	Первичная 1) частота объективных ответов и клинической пользы
		Вторичные 1) выживаемость без прогрессирования 2) общая выживаемость

Таблица 3. Конечные точки для исследуемых препаратов (окончание)		
№ п/п	Наименование ЛС (МНН)	Конечная точка
<i>Для ЛС, вводимого парентерально</i>		
1	Дурвалумаб	Первичные
		1) 12-месячная выживаемость без прогрессирования 2) 18-месячная выживаемость без прогрессирования 3) медиана выживаемости без прогрессирования
		Вторичные
		1) 12-месячная общая выживаемость 2) медиана общей выживаемости

МНН олапариб

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы при наличии мутации в генах *BRCA1/2*, *PALB2*, *ATM* после прогрессирования заболевания на терапии антиандрогенами II поколения – 2-я линия терапии и далее.

МНН энзалутамид

- 1) Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы в комбинации с андроген-депривационной терапией – 1-я линия терапии.
- 2) Метастатический кастрационно-резистентный рак.

МНН кабозантиниб

Распространенный светлоклеточный почечноклеточный и папиллярный рак после предшествующей терапии антиангиогенными препаратами и иммунотерапии – 2-я линия терапии и далее.

Исследуемые ЛС анализировались по следующим конечным точкам в сравнении с ожидаемыми клиническими результатами по данным соответствующих регистрационных КИ (табл. 3). После завершения аналитического этапа исследования экспертами Московского онкологического общества будут сделаны выводы о соответствии наблюдаемых клинических эффектов результатам регистрационных РКИ.

После назначения ЛС больные каждые 3 мес проходили контрольное обследование в якорных онкологических центрах: ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», ГБУЗ «ГКОБ №1», ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», ГБУЗ «ГКБ №62», ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка», ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева».

Контроль ответа на лечение согласно критериям RECIST 1.1 (для иммуноонкологических препаратов по критериям iRECIST), а также оценка переносимости (токсичности) терапии и тяжести сопутствующей патологии проводились в рамках регулярных визитов каждые 3 мес. В случае прогрессирования, развития токсических явлений или обострения сопутствующей патологии больные могли посещать медицинское учреждение вне контрольных визитов. Продолжительность приема препарата в рамках исследования составляла не более 12 мес.

В настоящее время набор в исследование завершен и Департамент здравоохранения г. Москвы совместно с экспертами Московского онкологического общества проводят работу по окончательному анализу результатов проведенного исследования, которые должны лечь в основу доказательной базы для принятия решений о включении исследуемых ЛС в список льготного обеспечения населения Москвы. Результаты исследования будут подробно описаны и опубликованы в дальнейшем, в данной работе представлен только организационный опыт проведения наблюдательного исследования.

Очевидно, что подход, реализованный Правительством Москвы, стал уникальным прецедентом внедрения RWE в правовую и регуляторную практику онкологической помощи. Московское онкологическое общество будет продолжать активное сотрудничество со всеми заинтересованными сторонами для выработки наиболее оптимальной стратегии по дальнейшему внедрению и регулярному применению результатов RWE для оптимизации подходов к лечению онкологических заболеваний в Москве.

В ближайших планах Московского онкологического общества в сотрудничестве с Департаментом здравоохранения г. Москвы стоят задачи по продолжению исследований реальной практики, развитию ретроспективных исследований на основе Московского канцер-регистра. RWE могут решить важнейшие клинические задачи, такие как детальное описание терапевтических ниш, анализ портретов пациентов, получающих инновационные ЛС в Москве, оценка особенностей выбора терапии онкологических заболеваний в различных линиях и другие не менее масштабные задачи. Решение этих задач не только представляет значительный научный интерес, но и поможет детализировать структуру онкологической патологии, а значит повысить качество помощи больным в Москве.

Заключение

RWE, очевидно, уже прочно вошли в мировую практику изучения лекарственных препаратов в онкологии. В первую очередь это продиктовано стремлением регуляторов повысить обоснованность регистрационных решений с учетом известных ограничений регистрационных КИ и необходимостью учитывать реальную картину онкологической помощи в регионе. Безусловно, на пути внедрения стратегии RWE стоит огромное количество препятствий, масштаб и особенности которых могут значительно отличаться в разных странах и регионах. И тем не менее регуляторные органы глобально демонстрируют готовность воспринимать данные RWE в поддержку регистрационных заявок (при соблюдении известных методологических норм), а усилие медицинского экспертного сообщества, индустриальных партнеров и регуляторов будут синхронно направлены на оптимизацию методологии сбора реальных данных, аналитических подходов и стратегии правоприменения результатов RWE.

В этом отношении в нашей стране необходимо также развивать как методологию и информатизацию RWD, так и соответствующие юридические аспекты обращения этих данных. Эта задача очевидна, и многие эксперты подтверждают ее актуальность, но, возможно, для повышения энтузиазма в этом отношении необходим прецедент успешного проекта, меняющего клиническую практику? Программа наблюдательного исследования в Москве имеет все шансы стать таким прецедентом и уже сейчас является примером эффективного взаимодействия регулятора и профессионального медицинского сообщества для повышения эффективности онкологической помощи.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. *Nat Med.* 2023;29:49-58.
- Dickson D, Johnson J, Bergan R, et al. The master observational trial: a new class of master protocol to advance precision medicine. *Cell.* 2020;180:9-14.
- Park JH, Siden E, Zoratti MJ, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials.* 2019;20:572.
- Allen A, Siefkas A, Pellegrini E, et al. A Digital Twins Machine Learning Model for Forecasting Disease Progression in Stroke Patients. *Appl Sci.* 2021;11:5576.
- Walsh JR, Smith AM, Pouliot V, et al. Generating Digital Twins with Multiple Sclerosis Using Probabilistic Neural Networks. for the Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. *bioRxiv.* 2020.
- Concato J, Corrigan-Curay J. Real-world evidence – where are we now? *N Engl J Med.* 2022;386:1680-2.
- Sherman RE, Davies KM, Robb MA, et al. Accelerating development of scientific evidence for medical products within the existing US regulatory framework. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16:297-8.
- Постановление Правительства России от 02.05.2012 №413. Режим доступа <http://government.ru/docs/all/82122>. Ссылка активна на 12.03.2023
- Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet.* 1998;351:1200-1.
- Commission on Anaesthetics. *Lancet.* 1893;629-38.
- Available at: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/networks/pidm> Accessed: 10.05.2023
- Dang A. Real-World Evidence: A Primer. *Pharmaceutical Medicine.* 2023;37:25-36.
- Hemkens LG, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JPA. Routinely collected data and comparative effectiveness evidence: promises and limitations. *Can Med Assoc J.* 2016;188:E158-64.
- Administration Food and Drug Evaluating Inclusion and Exclusion Criteria in Clinical Trials; Workshop Report. 2018. Docket number: FDA-2018-N-0129.
- Van Spall HG, Toren A, Kiss A, Fowler R. Eligibility Criteria of Randomized Controlled Trials Published in High-Impact General Medical Journals. *JAMA.* 2007;11(297):1233-40.
- Inclusion Across the Lifespan, Marie Bernard, National Institute on Aging, National Institute of Health. Available at: <https://healthpolicy.duke.edu/events/evaluating-inclusion-and-exclusion-criteria-clinical-trials>. Accessed: 16.04.2018.
- Review of Eligibility Criteria From a Sample of Approved Drugs and Biologics, Kaveeta Vasisht, Food and Drug Administration. Available at: <https://healthpolicy.duke.edu/events/evaluating-inclusion-and-exclusion-criteria-clinical-trials>. Accessed: 16.04.2018.
- Health and Human Services, Office of the Assistant Secretary for Health, HHS Initiative on Multiple Chronic Conditions. Available at: <https://www.hhs.gov/ash/about-ash/multiple-chronic-conditions/addressing-multiple-chronic-conditions/index.html#framework>. Accessed: 02.11.2021.
- Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: random reflection on health services. *Public Health.* 1973;4(87):149.
- Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? The testing of healthcare interventions is evolving. *BMJ.* 1999;721(319):652-3.
- High Level Pharmaceutical Forum 2005–2008. Final Conclusions and Recommendations of the Pharmaceutical Forum. Available at: http://www.bgpharma.bg/bulletin/read/edition/8/file/final_conclusions_en.pdf. Accessed: 11.07.2023.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-90.
- Marrero JA, Kudo M, Venook AP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: the GIDEON study. *J Hepatol.* 2016;65:1140-7.
- Phillips CM, Parmar A, Guo H, et al. Assessing the Efficacy-Effectiveness Gap for Cancer Therapies: A Comparison of Overall Survival and Toxicity Between Clinical Trial and Population-Based, Real-World Data for Contemporary Parenteral Cancer Therapeutics. *Cancer.* 2020;126:717-1726.
- Tan YY, Papez V, Chang WH, et al. Comparing clinical trial population representativeness to real-world populations: an external validity analysis encompassing 43,895 trials and 5.6M individuals across 989 unique drugs and 286 conditions. *Lancet Healthy Longevity.* 2022;3:e674-89.
- Act 21st Century Cures. 31.1.2020. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/21st-century-cures-act>. Accessed: 20.03.2023
- Framework for FDA's Real-World Evidence Program. 2018.
- Center for Drug Evaluation and Research Center for Biologics Evaluation and Research Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products. 2022.
- Feinberg BA, Gajra A, Zettler ME, et al. Use of Real-World Evidence to Support FDA Approval of Oncology Drugs. *Value Health.* 2020;23(10):1358-65.
- Purpura CA, Garry EM, Honig N, et al. The Role of Real-World Evidence in FDA- Approved New Drug and Biologics License Applications. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;1(111):135-44.
- 2025 EMA Regulatory Science Strategy. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/regulatory-science-strategy#regulatory-science-strategy-to-2025-section>. Accessed: 20.03.2023
- Arlett P, Kjaer J, Broich K, Cooke E. Real-World Evidence in EU Medicines Regulation: Enabling Use and Establishing Value. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;1(111).
- Flynn R, Plueschke K, Quinten C, et al. Marketing Authorization Applications Made to the European Medicines Agency in 2018–2019: What was the Contribution of Real-World Evidence? *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(1).
- Real World Evidence [RWE] Solutions Market Size is to Reach US\$ 78.83 bn by 2030, Grow at CAGR of 7.8% | Research by SNS Insider. Available at: <https://www.globenewswire.com/en/news-release/2023/02/20/2611441/0/en/Real-World-Evidence-RWE-Solutions-Market-Size-is-to-Reach-US-78-83-bn-by-2030-Grow-at-CAGR-of-7-8-Research-by-SNS-Insider.html>. Accessed: 20.03.2023
- Колбин А.С. Белоусов Д.Ю. Краткий отчет о развитии доказательств, основанных на данных реальной клинической практики (RWD/RWE) в 2021 году: США, Россия и Евразийский экономический союз (ЕАЭС). *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2022;2(1):1-9 [Kolbin AS, Belousov DY. A brief report of real-world evidence development (RWD/RWE) in 2021: United States, Russia, and the Eurasian Economic Union (EAEU). *Real-World Data & Evidence.* 2022;2(1):1-9 (in Russian)].
- Борзова А.М. Применение данных реальной клинической практики при обосновании требований к предмету закупок. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2021;1(1):16-20 [Borzova MA. Applying real-world data to justify requirements to purchased drugs in public procurement. *Real-World Data & Evidence.* 2021;1(1):16-20 (in Russian)].
- Иванов А.В. Регистры как основа для сбора данных и построения доказательств. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2021;1:10-5 [Ivanov AV. Registers as the basis for data collection and evidence building. *Real-World Data & Evidence.* 2021;1(1):10-5 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Показатели накопленной инвалидности вследствие злокачественных новообразований головного мозга за 2016–2021 гг.

Н.С. Запарий^{✉1}, О.И. Потапенко², А.В. Вялов¹

¹ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Минтруда России, Москва, Россия;

²ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Московской области» Минтруда России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Одной из приоритетных проблем инвалидности на современном этапе является совершенствование системы реабилитации больных и инвалидов вследствие злокачественных новообразований (ЗНО) головного мозга. Для разработки эффективных методов медико-социальной реабилитации данного контингента важное значение имеет изучение закономерностей формирования инвалидности.

Цель. Изучить накопленную инвалидность взрослого населения вследствие ЗНО головного мозга в г. Москве за 2016–2021 гг. для разработки мероприятий по профилактике заболеваемости и инвалидности данного контингента, рекомендаций по совершенствованию комплексной медико-социальной реабилитации на всех этапах и контрагентом реабилитационных услуг.

Материалы и методы. Исследование сплошное. Объект исследования – контингент лиц в возрасте 18 лет и старше, освидетельствованных и переосвидетельствованных в Бюро медико-социальной экспертизы вследствие ЗНО головного мозга в г. Москве за 2016–2021 гг.

Результаты. Накопленная инвалидность вследствие ЗНО головного мозга среди взрослого населения г. Москвы за 2016–2021 гг. характеризовалась увеличением общего контингента инвалидов с преобладанием в структуре лиц, повторно признанных инвалидами; преобладанием инвалидов трудоспособного возраста с тенденцией к их увеличению и росту уровня показателей; преобладанием ЗНО головного мозга (С71), лобной доли (С71.1) и ЗНО, выходящих за пределы одной и более локализаций (С71.8); по тяжести инвалидности – преобладанием инвалидов I–II групп; в гендерной структуре незначительным преобладанием мужчин.

Ключевые слова: инвалидность, злокачественные новообразования головного мозга, контингент инвалидов, структура, возрастные категории, группы инвалидности

Для цитирования: Запарий Н.С., Потапенко О.И., Вялов А.В. Показатели накопленной инвалидности вследствие злокачественных новообразований головного мозга за 2016–2021 гг. *Consilium Medicum.* 2023;25(6):395–399. DOI: 10.26442/20751753.2023.6.202343

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Indicators of cumulative disability due to malignant neoplasms of the brain for 2016–2021

Natalia S. Zaparyi^{✉1}, Olga I. Potapenko², Aleksandr V. Vyalov¹

¹Federal Bureau of Medical and Social Expertise, Moscow, Russia;

²Main Bureau of Medical and Social Expertise for the Moscow Region, Moscow, Russia

Abstract

Background. One of the major issues of disability is improving the medical rehabilitation system for patients and disabled people due to malignant neoplasms of the brain. It is important to study the patterns of disability to develop effective medical and social rehabilitation methods for disabled people.

Aim. To study the cumulative disability of the adult population due to malignant neoplasms of the brain in Moscow for 2016–2021 to develop measures for the prevention of morbidity and disability of this population, recommendations for improving comprehensive medical and social rehabilitation at all stages, and the provider of rehabilitation services.

Materials and methods. It was a continuous study. The study included patients aged 18 years and older, examined and re-examined at the Bureau of Medical and Social Expertise due to malignant brain neoplasms in Moscow for 2016–2021.

Results. Cumulative disability due to malignant neoplasms of the brain among the adult population of Moscow for 2016–2021 showed an increase in the total number of disabled people with a predominance of persons repeatedly recognized as disabled, the predominance of disabled people of working age with a tendency to rate increase, the predominance of malignant neoplasms of the brain (C71), frontal lobe (C71.1), and overlapping lesions of brain (C71.8); I–II disability category and males prevailed.

Keywords: disability, malignant neoplasms of the brain, the contingent of disabled people, structure, age categories, disability groups

For citation: Zaparyi NS, Potapenko OI, Vyalov AV. Indicators of cumulative disability due to malignant neoplasms of the brain for 2016–2021. *Consilium Medicum.* 2023;25(6):395–399. DOI: 10.26442/20751753.2023.6.202343

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Запарий Наталья Сергеевна – д-р мед. наук, зав. учебно-организационным отд. Учебно-методологического центра ФГБУ «ФБ МСЭ». E-mail: zaparyi_N@fbmse.ru; ORCID: 0000-0002-7687-763X

Потапенко Ольга Ивановна – рук. экспертного состава №5 ФКУ «ГБ МСЭ по Московской области». E-mail: o.i.potapenko@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-3953-0312

Вялов Александр Владимирович – ординатор ФГБУ «ФБ МСЭ». E-mail: Aleksandrvyalov3533@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4909-4039

[✉]Natalia S. Zaparyi – D. Sci. (Med.), Federal Bureau of Medical and Social Expertise. E-mail: zaparyi_N@fbmse.ru; ORCID: 0000-0002-7687-763X

Olga I. Potapenko – Head of the Expert Team №5, Main Bureau of Medical and Social Expertise for the Moscow Region. E-mail: o.i.potapenko@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-3953-0312

Aleksandr V. Vyalov – Resident, Federal Bureau of Medical and Social Expertise. E-mail: Aleksandrvyalov3533@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4909-4039

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются актуальной медико-социальной проблемой [1]. Первичные опухоли головного мозга в структуре общей онкологической заболеваемости занимают 1–2%, но экономический, социальный ущерб огромен [2, 3]. Среди взрослого населения Российской Федерации распространенность первичных опухолей головного мозга составляет от 7,0 до 13,9 на 100 тыс. населения в год [2, 4]. Одной из приоритетных проблем инвалидности на современном этапе является совершенствование системы реабилитации больных и инвалидов вследствие ЗНО головного мозга [5, 6]. Для разработки эффективных методов медико-социальной реабилитации данного контингента важное значение имеет изучение закономерностей формирования инвалидности [7–9].

Цель исследования – изучение накопленной инвалидности взрослого населения вследствие ЗНО головного мозга в г. Москве за 2016–2021 гг. для разработки мероприятий по профилактике заболеваемости и инвалидности данного контингента, рекомендаций по совершенствованию комплексной медико-социальной реабилитации на всех этапах и контрагентом реабилитационных услуг.

Материалы и методы

Исследование сплошное. Объект исследования – контингент лиц в возрасте 18 лет и старше, освидетельствованных и переосвидетельствованных в Бюро медико-социальной экспертизы вследствие ЗНО головного мозга в г. Москве за 2016–2021 гг. Источник информации: электронная база данных ЕАВИАС МСЭ ФКУ «ГБ МСЭ по г. Москве». Методы исследования: выкопировка данных, сравнительный анализ, описательная статистика (абсолютные, интенсивные, экстенсивные показатели), статистический анализ. Статистическая значимость результатов интенсивных показателей, определяемая с помощью вычисления критерия ошибки средней арифметической или ошибки репрезентативности m , критерия достоверности – p , разность считается значимой при $p < 0,05$. Период исследования: 2016–2021 гг.

Результаты и обсуждение

Общий контингент инвалидов среди лиц в возрасте 18 лет и старше вследствие ЗНО головного мозга в г. Москве составил 671 человек в 2016 г., в 2017 г. – 625 человек (темпы убыли -6,9%), в 2018 г. увеличился до 673 человек (темпы роста +7,7%), в 2019 г. – до 711 человек (темпы роста +5,6%), в 2020 г. – до 724 человек (темпы роста +1,8%), в 2021 г. – до 758 человек (темпы роста +4,7%), в среднем за год составляя 694 человека. Уровень накопленной инвалидности в динамике имел колебания в границах $0,59 \pm 0,02$ – $0,71 \pm 0,02$, в среднем составлял $0,65 \pm 0,02$ на 10 тыс. взрослого населения.

В структуре преобладают лица, повторно признанные инвалидами – ППИ (55,9%), их удельный вес имел тенденцию к увеличению от 53,0 до 63,3% с уровнем, равным $0,34 \pm 0,03$ на 10 тыс. взрослого населения (табл. 1), для впервые признанных инвалидами (ВПИ) составлял 44,1% с

Рис. 1. Структура общего контингента инвалидов среди взрослого населения вследствие ЗНО головного мозга с учетом возрастных категорий в г. Москве за 2016–2021 гг. (%)

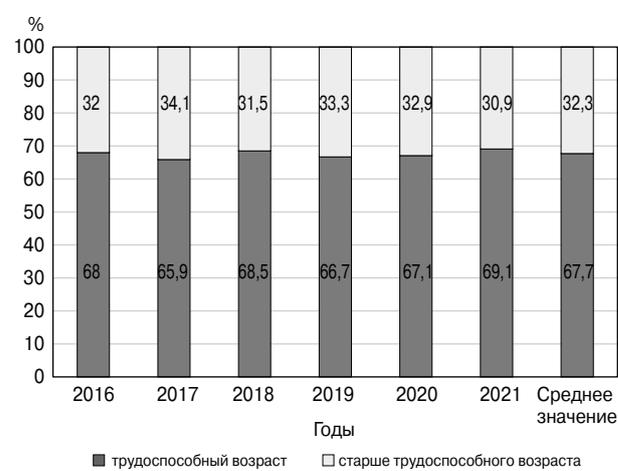


Таблица 1. Структура контингента инвалидов вследствие ЗНО головного мозга с учетом лиц, впервые и повторно признанных инвалидами за 2016–2021 гг. (абс., %, на 10 тыс., $M \pm m$)

Годы	Общий контингент инвалидов вследствие ЗНО головного мозга			ВПИ			ППИ		
	абс.	удельный вес	уровень	абс.	удельный вес	уровень	абс.	удельный вес	уровень
2016	671	100,0	$0,64 \pm 0,02$	312	46,5	$0,30 \pm 0,03$	359	53,5	$0,34 \pm 0,03$
2017	625	100,0	$0,59 \pm 0,02$	294	47,0	$0,28 \pm 0,03$	331	53,0	$0,31 \pm 0,03$
2018	673	100,0	$0,63 \pm 0,02$	339	50,4	$0,32 \pm 0,03$	334	49,6	$0,31 \pm 0,03$
2019	711	100,0	$0,67 \pm 0,02$	312	43,9	$0,29 \pm 0,03$	399	56,1	$0,37 \pm 0,02$
2020	724	100,0	$0,68 \pm 0,02$	266	36,7	$0,25 \pm 0,03$	458	63,3	$0,36 \pm 0,02$
2021	758	100,0	$0,71 \pm 0,02$	311	41,0	$0,29 \pm 0,03$	447	59,0	$0,35 \pm 0,02$
Среднее значение	694	100,0	$0,65 \pm 0,02$	306	44,1	$0,29 \pm 0,03$	388	55,9	$0,34 \pm 0,03$

Таблица 2. Показатели общей инвалидности среди взрослого населения вследствие ЗНО головного мозга с учетом возрастных показателей в г. Москве за 2016–2021 гг. (абс., %, на 10 тыс. соответствующего населения, $M \pm m$)

Годы	Общий контингент инвалидов вследствие ЗНО головного мозга			Возрастные группы					
				трудоспособного возраста			старше трудоспособного возраста		
	абс.	удельный вес	уровень	абс.	удельный вес	уровень	абс.	удельный вес	уровень
2016	671	100,0	$0,64 \pm 0,02$	456	68,0	$0,62 \pm 0,02$	215	32,0	$0,67 \pm 0,03$
2017	625	100,0	$0,59 \pm 0,02$	412	65,9	$0,57 \pm 0,02$	213	34,1	$0,64 \pm 0,03$
2018	673	100,0	$0,63 \pm 0,02$	461	68,5	$0,64 \pm 0,02$	212	31,5	$0,62 \pm 0,03$
2019	711	100,0	$0,67 \pm 0,02$	474	66,7	$0,66 \pm 0,02$	237	33,3	$0,68 \pm 0,03$
2020	724	100,0	$0,68 \pm 0,02$	486	67,1	$0,67 \pm 0,02$	238	32,9	$0,70 \pm 0,03$
2021	758	100,0	$0,71 \pm 0,02$	524	69,1	$0,73 \pm 0,02$	234	30,9	$0,68 \pm 0,03$
Среднее значение	694	100,0	$0,65 \pm 0,02$	469	67,7	$0,65 \pm 0,02$	225	32,3	$0,67 \pm 0,03$

тенденцией к уменьшению и уровнем, равным $0,29 \pm 0,03$ на 10 тыс. взрослого населения.

Изучение накопленной инвалидности взрослого населения вследствие ЗНО головного мозга с учетом возрастных категорий выявило преобладание инвалидов трудоспособного возраста. В динамике их число увеличивалось от 412 до 524 человек. Абсолютное их число составляло 2813 человек, в среднем 469 человек в год.

Удельный вес инвалидов трудоспособного возраста варьировал от 15,9 до 69,1%, в среднем составлял 67,7%. Уровень накопленной инвалидности данного контингента в динамике имел тенденцию к росту от $0,57 \pm 0,02$ до $0,73 \pm 0,02$, в среднем составлял $0,55 \pm 0,02$ на 10 тыс. соответствующего населения (табл. 2, рис. 1). Удельный вес инвалидов старше трудоспособного возраста был в 2 раза меньше, чем инвалидов трудоспособного возраста, – 32,3%. Абсолютное

их число составляло 1352 человека, в среднем 225 человек в год, в динамике их число увеличилось от 215 человек в 2016 г. до 234 человек в 2021 г. (темп роста +8,8%). Среднепогодный уровень инвалидности среди лиц старше трудоспособного возраста – $0,67 \pm 0,03$.

Анализ структуры накопленной инвалидности вследствие ЗНО головного мозга с учетом локализации опухолевого процесса показал, что наибольший удельный вес составляли инвалиды вследствие ЗНО головного мозга (С71) – 41,0%, с тенденцией к уменьшению от 74,0 до 22,4% за исследуемый период. Абсолютное их число в динамике уменьшалось от 496 человек до 170 человек, в целом составляло 1666 человек, в среднем за год – 278 человек (табл. 3). Уровень накопленной инвалидности данного контингента имел тенденцию к снижению от 0,47 до 0,16, в среднем составил 0,26 на 10 тыс. взрослого населения (табл. 4).

Таблица 3. Структура общего контингента инвалидов вследствие ЗНО головного мозга среди взрослого населения г. Москвы с учетом локализации опухолевого процесса за 2016–2021 гг. (абс., %)

Структура локализации ЗНО	Код по МКБ-10	Годы													
		2016		2017		2018		2019		2020		2021		Среднее значение	
		абс.	%	абс.	%										
Всего		671	100,0	625	100,0	673	100,0	711	100,0	724	100,0	758	100,0	694	100,0
ЗНО головного мозга	C71	496	74,0	309	49,4	276	41,0	229	32,2	186	25,8	170	22,4	278	41,0
ЗНО большого мозга, кроме долей и желудочков	C71.0	9	1,3	15	2,4	19	2,8	11	1,6	19	2,6	14	1,9	15	2,1
ЗНО лобной доли	C71.1	32	4,8	68	10,9	95	14,1	144	20,3	156	21,6	181	23,9	113	16,2
ЗНО височной доли	C71.2	34	5,1	48	7,7	56	8,4	79	11,1	85	11,7	91	12,0	66	9,5
ЗНО теменной доли	C71.3	16	2,4	38	5,1	56	8,4	71	10,0	63	8,7	69	9,1	51	7,0
ЗНО затылочной доли	C71.4	5	0,7	7	1,1	9	1,3	11	1,5	9	1,2	12	1,6	9	1,2
ЗНО желудочка мозга	C71.5	5	0,7	11	1,8	5	0,7	10	1,4	16	2,2	21	2,8	11	1,5
ЗНО мозжечка	C71.6	12	1,8	23	3,6	25	3,7	24	3,4	35	4,8	39	5,1	26	3,6
ЗНО ствола мозга	C71.7	3	0,4	6	1,0	8	1,2	5	0,7	9	1,2	9	1,2	7	1,0
Поражение, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций головного мозга	C71.8	41	6,1	70	11,2	99	14,7	112	15,7	123	17,0	135	17,8	97	13,9
ЗНО головного мозга неуточненной локализации	C71.9	18	2,7	30	4,8	25	3,7	15	2,1	23	3,2	17	2,2	21	3,0

Примечание. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

Таблица 4. Динамика уровней общей инвалидности взрослого населения вследствие ЗНО головного мозга в г. Москве с учетом локализации опухолевого процесса за 2016–2021 гг. (абс., на 10 тыс. населения)

Структура локализации ЗНО	Код по МКБ-10	Годы													
		2016		2017		2018		2019		2020		2021		Среднее значение	
		абс.	уровень	абс.	уровень										
Всего		671	0,64	625	0,59	673	0,13	711	0,67	724	0,68	758	0,71	694	0,65
ЗНО головного мозга	C71	496	0,47	309	0,29	276	0,26	229	0,21	186	0,17	170	0,16	278	0,26
ЗНО большого мозга, кроме долей и желудочков	C71.0	9	0,008	15	0,01	19	0,02	11	0,01	19	0,02	14	0,08	15	0,01
ЗНО лобной доли	C71.1	32	0,03	68	0,06	95	0,09	144	0,13	156	0,15	181	0,17	113	0,11
ЗНО височной доли	C71.2	34	0,03	48	0,05	56	0,05	79	0,07	85	0,08	91	0,08	66	0,06
ЗНО теменной доли	C71.3	16	0,01	38	0,04	56	0,05	71	0,07	63	0,06	69	0,06	51	0,05
ЗНО затылочной доли	C71.4	5	0,005	7	0,007	9	0,008	11	0,01	9	0,008	12	0,01	9	0,008
ЗНО желудочка мозга	C71.5	5	0,005	11	0,01	5	0,005	10	0,009	16	0,01	21	0,02	11	0,01
ЗНО мозжечка	C71.6	12	0,01	23	0,02	25	0,02	24	0,02	35	0,03	39	0,04	26	0,02
ЗНО ствола мозга	C71.7	3	0,003	6	0,006	8	0,008	5	0,005	9	0,008	9	0,008	7	0,006
Поражение, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций головного мозга	C71.8	41	0,04	70	0,07	99	0,09	112	0,10	123	0,12	135	0,13	97	0,09
ЗНО головного мозга неуточненной локализации	C71.9	18	0,02	30	0,03	25	0,02	15	0,01	23	0,02	17	0,02	21	0,02

Таблица 5. Гендерная структура общего контингента инвалидов вследствие ЗНО головного мозга в г. Москве за 2016–2021 гг. (абс., на 10 тыс. соответствующего населения, М±m)

Годы	Общее число лиц (ВПИ+ППИ) вследствие ЗНО головного мозга			Пол					
	абс.	уровень	абс.	мужчины			женщины		
				абс.	уровень	абс.	абс.	уровень	абс.
2016	671	100,0	0,64±0,02	344	51,3	0,84±0,02	327	48,7	0,57±0,03
2017	625	100,0	0,59±0,02	325	52,0	0,68±0,03	300	48,0	0,52±0,03
2018	673	100,0	0,63±0,02	360	53,5	0,74±0,02	313	46,5	0,54±0,03
2019	711	100,0	0,67±0,02	352	49,5	0,73±0,02	359	50,5	0,61±0,03
2020	724	100,0	0,68±0,02	338	46,7	0,70±0,02	386	53,3	0,66±0,02
2021	758	100,0	0,71±0,02	367	48,4	0,75±0,02	391	51,6	0,67±0,02
Среднее значение	694	100,0	0,65±0,02	348	50,1	0,74±0,02	345	49,9	0,60±0,03

Таблица 6. Характеристика общего контингента инвалидов вследствие ЗНО головного мозга среди взрослого населения г. Москвы за 2016–2021 гг. с учетом тяжести инвалидности (абс., на 10 тыс. населения, М±m)

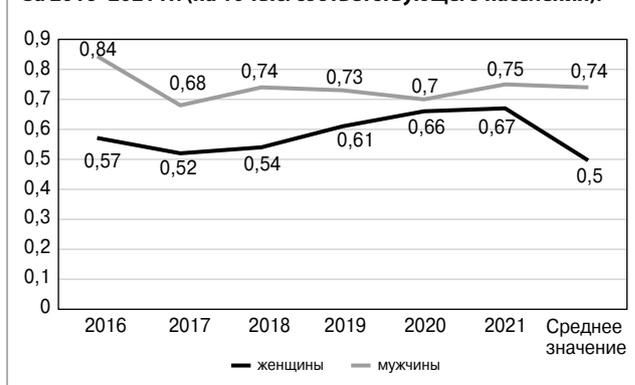
Годы	Общее число лиц (ВПИ+ППИ) вследствие ЗНО головного мозга			Группы инвалидности								
	абс.	удельный вес	уровень	I			II			III		
				абс.	удельный вес	уровень	абс.	удельный вес	уровень	абс.	удельный вес	уровень
2016	671	100,0	0,64±0,02	279	41,6	0,26±0,03	291	43,4	0,28±0,03	101	15,0	0,10±0,03
2017	625	100,0	0,59±0,02	237	38,0	0,22±0,03	279	44,6	0,26±0,03	109	17,4	0,10±0,03
2018	673	100,0	0,63±0,02	217	32,3	0,20±0,03	318	47,2	0,30±0,03	138	20,5	0,13±0,03
2019	711	100,0	0,67±0,02	211	29,8	0,20±0,03	326	45,8	0,30±0,03	174	24,4	0,16±0,03
2020	724	100,0	0,68±0,02	266	36,8	0,25±0,03	309	42,6	0,29±0,03	149	20,6	0,14±0,03
2021	758	100,0	0,71±0,02	281	37,1	0,26±0,03	329	43,4	0,31±0,03	148	19,5	0,14±0,03
Среднее значение	694	100,0	0,65±0,02	249	35,9	0,23±0,03	309	44,5	0,29±0,03	136	19,6	0,13±0,03

Второе место занимает инвалидность вследствие ЗНО лобной доли (С71.1). Абсолютное их число в динамике увеличилось от 32 человек до 181 человека, в целом составляло 676 человек, в среднем – 113 человек в год. Их доля в структуре имела тенденцию к увеличению от 4,8 до 23,9%, в среднем составляла 16,2%. Уровень инвалидности характеризовался ростом от 0,03 до 0,17, в среднем составлял 0,11 на 10 тыс. взрослого населения.

На третьем ранговом месте – инвалиды вследствие ЗНО, выходящих за пределы одной и более локализаций (С71.8). Абсолютное их число составляло 580, в среднем 97 человек в год с тенденцией к увеличению от 41 человека в 2016 г. до 135 человек в 2021 г. Их доля в структуре характеризовалась увеличением в динамике от 6,1 до 17,8%, в среднем составляла 13,9%. Уровень общей инвалидности данного контингента за исследуемый период регистрировался с увеличением от 0,04 до 0,13, в среднем составлял 0,09 на 10 тыс. взрослого населения.

Четвертое место занимали инвалиды вследствие ЗНО височной доли (С71.2) – 393 человека, в среднем за год 66 человек. Их доля в структуре составляла 9,5% с тенденцией к увеличению от 5,1 до 12,0%. Уровень инвалидности данного контингента регистрировался с ростом от 0,03 до 0,08, в среднем составлял 0,06 на 10 тыс. взрослого населения. Пятое место занимали инвалиды вследствие ЗНО теменной доли (С71.3). Их число в динамике увеличилось с 16 до 69 человек, в целом составляло 303 человека, в среднем 51 человек в год. Их удельный вес в период исследования увеличивался от 2,4 до 9,1%, в среднем составлял 7,0%. Уровень общей инвалидности данного контингента варьировал от 0,01 до 0,07, в среднем составлял 0,5 на 10 тыс. взрослого населения. Удельный вес инвалидов вследствие ЗНО мозжечка (С71.6) составлял в среднем 3,6% с уровнем, равным 0,02. Доля инвалидов вследствие ЗНО неуточненной локализации (С71.9) составляла 3,0% с интенсивным показателем, равным 0,02. Наименьшую долю составляли инвалиды вследствие ЗНО ствола

Рис. 2. Динамика уровней общей инвалидности вследствие ЗНО головного мозга с учетом пола в г. Москве за 2016–2021 гг. (на 10 тыс. соответствующего населения).



мозга (С71.7) – 1,0% с уровнем 0,006 и инвалиды вследствие ЗНО затылочной доли (С71.4) – 1,2% с уровнем, равным 0,008.

Изучение гендерной структуры накопительной инвалидности достоверных различий не выявило, необходимо отметить, что доля мужчин в динамике имела тенденцию к уменьшению от 53,5 до 46,7%, в среднем составляла 50,1% с уровнем, за период 2016–2021 гг., равным 0,74±0,02 на 10 тыс. соответствующего населения (табл. 5, рис. 2). Удельный вес женщин имел в динамике тенденцию к увеличению от 48,8 до 53,3%, в среднем составлял 49,9%. Уровень инвалидности данного контингента в динамике увеличивался от 0,52±0,03 до 0,67±0,02, в среднем составлял 0,60±0,03 на 10 тыс. соответствующего населения.

Изучение структуры накопительной инвалидности взрослого населения вследствие ЗНО головного мозга по тяжести инвалидности показало преобладание инвалидов I–II групп. Так, число инвалидов II группы в динамике

ке увеличилось от 279 до 329 человек (темп роста +17%), абсолютное их число составляло 1852 человека, в среднем за год – 309 человек, доля в среднем – 44,5% с уровнем, равным $0,29 \pm 0,03$ на 10 тыс. взрослого населения. Удельный вес инвалидов I группы составлял за период исследования 35,9% с уровнем, равным $0,23 \pm 0,03$ на 10 тыс. взрослого населения. Наименьший удельный вес составляли инвалиды III группы – 19,6% с уровнем, равным $0,13 \pm 0,03$ на 10 тыс. взрослого населения (табл. 6).

Заключение

Накопленная инвалидность вследствие ЗНО головного мозга среди взрослого населения г. Москвы за 2016–2021 гг. характеризовалась увеличением общего контингента инвалидов с преобладанием в структуре лиц, повторно признанных инвалидами; преобладанием инвалидов трудоспособного возраста с тенденцией к их увеличению и росту уровня показателей; преобладанием ЗНО головного мозга (С71), лобной доли (С71.1) и ЗНО, выходящих за пределы одной и более локализаций (С71.8); по тяжести инвалидности – преобладанием инвалидов I–II групп; в гендерной структуре – незначительным преобладанием мужчин, что свидетельствует о необходимости более расширенной нозологической дифференциации ЗНО головного мозга, проведения мероприятий по выявлению данной категории на более ранних стадиях болезни с применением скрининговых программ и современных технологий в медицинских организациях, повышением качества профилактических осмотров работающего населения, внедрением высокотехнологичной медицинской помощи, повышением эффективности реабилитационных мероприятий на всех этапах, соблюдением маршрутизации, разработкой индивидуально пациенто-ориентированных программ с использованием современных технологий.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- World health organization and The World Bank, World report on disability. WHO Press. Geneva, Switzerland, 2011.
- Мерабишвили В., Кеннет К., Вальков М., Дяченко А. Эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями головного мозга (С71). Популяционное исследование. *Вопросы онкологии*. 2020;66(5):489-99 [Merabishvili V, Kennet K, Valkov M, Dyachenko A. Epidemiology and survival of patients with malignant tumors of the brain (C71). Population-based study. *Voprosy onkologii*. 2020;66(5):489-99 (in Russian)].
- Скляренко Р.Т., Довганюк А.З., Омаров М.А., и др. Злокачественные новообразования и инвалидность: пособие для врачей. СПб.: СПбГЭУ, 2021 [Skliarenko RT, Dovganiuk AZ, Omarov MA, et al. Zlokachestvennyye novoobrazovaniia i invalidnost': posobie dlia vrachei. Saint Petersburg: SPBGEU (in Russian)].
- Сафарова С.А., Камарли З.П., Макибетов Э.К. Факторы риска, влияющие на возникновение опухолей головного мозга. Научное обозрение. *Медицинские науки*. 2022;2:42-8 [Safarova SA, Kamarli ZP, Makimbetov EK. Faktory riska, vliiaushchiie na vzniknoveniie oprukholei golovnogo mozga. Nauchnoie obozreniie. *Meditsinskiie nauki*. 2022;2:42-8 (in Russian)].
- Осадчих А.И., Пузин С.Н., Лаврова Д.И., и др. Проблемы инвалидности в России. Состояние и перспективы. М.: Медицина, 2012 [Osadchikh AI, Puzin SN, Lavrova DI, et al. Problemy invalidnosti v Rossii. Sostoianiiie i perspektivy. Moscow: Meditsina, 2012 (in Russian)].
- Барина Г.В. Инвалидность как социальное явление современной России. Саратов: Наука, 2015 [Barinova GV. Invalidnost' kak sotsial'noie iavleniie sovremennoi Rossii. Saratov: Nauka, 2015 (in Russian)].
- Зайцев В.П. Медико-психологическая реабилитация больных и инвалидов. *Терапевтический архив*. 2013;85(10):105-10 [Zaitsev VP. Medical and psychological rehabilitation of patients and disabled persons. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2013;85(10):105-10 (in Russian)].
- Пономаренко Г.Н., Владимиров О.Н. Комплексная реабилитация инвалидов в РФ. *Физическая и реабилитационная медицина*. 2019;1(1):9-15 [Ponomarenko GN, Vladimirova ON. Comprehensive rehabilitation and habilitation of persons with disabilities in the Russian Federation. *Physical and rehabilitation medicine*. 2019;1(1):9-15 (in Russian)].
- Порохина Ж.В., Ярков А.А., Морозова Е.В., и др. Концептуальный подход к развитию в Российской Федерации системы комплексной реабилитации. *Медико-социальные проблемы инвалидности*. 2020;2:52-60 [Porokhina ZhV, Iarkov AA, Morozova IeV, et al. Kontseptual'nyi podkhod k razvitiuu v Rossiiskoi Federatsii sistemy kompleksnoi reabilitatsii. *Mediko-sotsial'nyie problemy invalidnosti*. 2020;2:52-60 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Микробиом кожи у онкологических пациентов при зуде и других кожных токсических реакциях на фоне противоопухолевой терапии

А.С. Полонская^{✉1}, А.В. Миченко^{1,2,3}, Л.С. Круглова¹, Е.А. Шатохина^{1,3}, А.Н. Львов^{1,3}

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;

²Международный институт психосоматического здоровья, Москва, Россия;

³Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Аннотация

Современная противоопухолевая терапия характеризуется новыми таргетными и иммунотерапевтическими методами лечения, специфически воздействующими на мишени, экспрессирующиеся в опухолях. Однако многие из этих мишеней экспрессируются также и в постоянно пролиферирующем эпидермисе кожного покрова, что приводит к нарушению пролиферации и дифференциации кератиноцитов, развитию воспалительных реакций, снижению защитных функций кожи, нарушению синтеза антимикробных пептидов и развитию ряда кожных токсических реакций. В статье представлен обзор современных данных о нарушениях микробиома, сопровождающих развитие кожных токсических реакций. Рассмотрены потенциальные механизмы реализации влияния изменения микробиома кожи на формирование и поддержание высыпаний, формирующихся на фоне противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: микробиом кожи, кожные токсические реакции, кожная токсичность, новообразования кожи, актинический кератоз, плоскоклеточный рак, лимфома

Для цитирования: Полонская А.С., Миченко А.В., Круглова Л.С., Шатохина Е.А., Львов А.Н. Микробиом кожи у онкологических пациентов при зуде и других кожных токсических реакциях на фоне противоопухолевой терапии. *Consilium Medicum*. 2023;25(6):400–405. DOI: 10.26442/20751753.2023.6.202302

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Skin microbiome in cancer patients with pruritus and other skin toxic reactions related to anticancer therapy: A review

Aleksandra S. Polonskaia^{✉1}, Anna V. Michenko^{1,2,3}, Larisa S. Kruglova¹, Evgeniya A. Shatokhina^{1,3}, Andrey N. Lvov^{1,3}

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia;

²International Institute of Psychosomatic Health, Moscow, Russia;

³Medical Research and Educational Center (Lomonosov University Clinic), Moscow, Russia

Abstract

Modern antitumor therapy includes novel targeted and immunotherapeutic options specifically targeting tumor targets. However, many of these targets are also expressed in the constantly proliferating epidermis of the skin, leading to derangement of proliferation and differentiation of keratinocytes, inflammatory responses, skin barrier dysfunction, inhibition of antimicrobial peptides' synthesis, and toxic skin reactions. The article presents an overview of current data on microbiome disorders associated with toxic skin reactions. The potential mechanisms of skin microbiome changes inducing the occurrence and persistence of rashes during anticancer therapy are addressed.

Keywords: skin microbiome, skin toxicity, toxic skin reactions, skin neoplasms, actinic keratosis, squamous cell carcinoma, lymphoma

For citation: Polonskaia AS, Michenko AV, Kruglova LS, Shatokhina EA, Lvov AN. Skin microbiome in cancer patients with pruritus and other skin toxic reactions related to anticancer therapy: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(6):400–405. DOI: 10.26442/20751753.2023.6.202302

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Полонская Александра Сергеевна** – ассистент каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: dr.polonskaia@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6888-4760

Миченко Анна Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА, дерматовенеролог МИПЗ, сотрудник МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова. E-mail: amichenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2985-5729; SPIN-код: 8375-4620

Круглова Лариса Сергеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: kruglovals@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5044-5265; SPIN-код: 1107-4372

Шатохина Евгения Афанасьевна – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА, вед. науч. сотр. отд. внутренних болезней МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова. E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0238-6563; SPIN-код: 3827-0100

[✉]**Aleksandra S. Polonskaia** – Assistant, Central State Medical Academy. E-mail: dr.polonskaia@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6888-4760

Anna V. Michenko – Cand. Sci. (Med.), Central State Medical Academy, International Institute of Psychosomatic Health, Medical Research and Educational Center (Lomonosov University Clinic). E-mail: amichenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2985-5729; SPIN-код: 8375-4620

Larisa S. Kruglova – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy. E-mail: kruglovals@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5044-5265; SPIN-код: 1107-4372

Evgeniya A. Shatokhina – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy, Medical Research and Educational Center (Lomonosov University Clinic). E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0238-6563; SPIN-код: 3827-0100

Введение

На протяжении последних 20 лет неуклонно растет интерес к изучению микробиома человека [1]. Впервые данный термин предложил в 2000 г. нобелевский лауреат Джошуа Ледерберг для обозначения совокупного генома микроорганизмов, населяющих тело человека. На сегодняшний день термин «микробиом», как правило, используют в отношении генома микроорганизмов, объединенных определенным органом или анатомической зоной: ротовой полостью, полостью носа, желудка, тонкой и толстой кишки, влагалища и др.

«Микробиота» – термин, характеризующий микробное разнообразие отдельных органов и систем, взаимоотношения внутри экологической ниши в определенный период. Микробиота кожи представлена широким разнообразием микроорганизмов – бактерий, грибов (*Malassezia* spp., *Candida* spp.), вирусов, клещей (*Demodex* spp.). Наиболее подробно изучено бактериальное разнообразие микробиоты кожи. Установлено, что большая часть бактерий, обитающих на ее поверхности, относится к одному из 4 типов: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*.

Молекулярные методы диагностики подтвердили, что состав микробиоты кожи зависит от топографической локализации микробного сообщества и физиологических особенностей занимаемого участка [2]. Так, наименьшее разнообразие микроорганизмов наблюдают в зонах, богатых сальными железами (кожа лба, заушной области, спины, крыльев носа), где преобладают *Cutibacterium* spp. (*Propionibacterium* spp.). В области складок кожи и на участках, где формируется влажная среда (аксиллярные впадины, паховые складки, стопы, подколенные ямки и другие) преобладают *Staphylococcus* spp. и *Corynebacterium* spp. На участках «сухой» кожи бактериальная популяция наиболее разнообразна, с присутствием *Staphylococcus* spp., *Cutibacterium* spp., *Micrococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp. и большого количества грамотрицательных бактерий. Основной формой организации микробиоты кожи является биопленка, что способствует поддержанию относительной стабильности состава резидентных микроорганизмов.

Влияние микробиома кожи на иммунные реакции

Согласно современным представлениям микробиота играет важную роль в поддержании гомеостаза и состояния иммунной системы кожи. Врожденные и адаптивные иммунные реакции модулируют состав микробиоты кожи, в то время как микробиота выполняет функцию «обучения» иммунной системы. Постоянное взаимодействие кератиноцитов, иммунных клеток и микроорганизмов кожи модулируется микробными и антимикробными пептидами, цитокинами, хемокинами.

Кератиноциты постоянно «оценивают» микробиоту кожи посредством рецепторов опознавания паттерна, к которым относятся Толл-подобные, маннозные и NOD-подобные рецепторы. Активация рецепторов опознавания паттерна кератиноцитов под действием патоген-ассоциированных молекулярных паттернов инициирует врожденный иммунный ответ, что приводит к секреции антимикробных пептидов, цитокинов и хемокинов. Антимикробные пептиды активируют адаптивный иммунный ответ, обладают непосредственным бактерицидным и фунгицидным действием.

T. Nakatsuji и соавт. [3] установили, что комменсальные бактерии в здоровой коже могут располагаться не только

на поверхности эпидермиса, но и в пределах дермы, – это позволяет микробиоте взаимодействовать с иммунными клетками без участия антиген-презентирующих клеток. Интересен тот факт, что кожа может различать комменсальные и патогенные микроорганизмы. Механизм распознавания до конца не изучен, но может быть связан с индукцией иммунной толерантности, десенсибилизацией или снижением экспрессии Толл-подобных рецепторов, активацией киназы 3, ассоциированной с интерлейкином-1, и супрессора сигнализации цитокинов-1.

Углубление понимания внутренних процессов в микробиоте кожи, тенденций, приводящих к изменению ее состава, и определение роли микроорганизмов в патогенезе ее заболеваний могут способствовать созданию новых профилактических и терапевтических подходов к лечению. Так, на сегодняшний день известно, что колонизация кожи *Staphylococcus aureus* играет значимую роль в патогенезе атопического дерматита, а *Cutibacterium acnes* участвуют в патогенезе акне. В последние годы опубликованы результаты ряда исследований, указывающих на возможную роль микробиома в развитии злокачественных новообразований, дерматологических токсических реакций на фоне противоопухолевой терапии [4, 5].

Микробиом при актиническом кератозе и злокачественных новообразованиях кожи

Ряд исследований посвящен изучению микробиома кожи при предраковых новообразованиях (актиническом кератозе) и ряде злокачественных новообразований [6]. Показано, что изменение микробиоты кожи, сопровождающееся увеличением содержания стафилококков, характерно для очагов актинического кератоза (АК) и плоскоклеточного рака кожи (ПКРК).

J. Kehrman и соавт. изучили 321 образец микробиома кожи 59 пациентов с АК, получавших лечение с 3% гелем диклофенака, в сравнении с пациентами, получавшими терапию холодной атмосферной плазмой. Микробную ДНК из мазков с кожи, взятых до начала лечения (0-я неделя), в конце лечения (24-я неделя) и через 3 мес после его окончания (36-я неделя), анализировали путем секвенирования области V3/V4 гена 16S рРНК. Относительную численность *S. aureus* детально изучили с помощью полимеразной цепной реакции TaqMan, специфичной для гена *tuf*.

Исследование показало общее снижение бактериальной нагрузки, а также относительной и абсолютной численности рода *Staphylococcus* при обоих видах терапии на 24 и 36-й неделях по сравнению с 0-й неделей. Авторы подчеркивают, что микробиом очагов поражения у пациентов, ответивших на терапию холодной плазмой на 24-й неделе, характеризовался повышением относительного обилия представителей рода *Corynebacterium* по сравнению с таковыми у не ответивших на терапию.

Более высокое относительное содержание золотистого стафилококка на 36-й неделе было характерно для пациентов, классифицированных как не отвечающие на оба вида лечения через 12 нед после его завершения. Снижение численности стафилококков после лечения поражений АК и изменения, связанные с реакцией на лечение, стимулируют дальнейшие исследования для изучения роли микробиоты кожи как в канцерогенезе эпителиального рака кожи, так и в его функции в качестве прогностического терапевтического биомаркера при АК [7].

В ряде исследований сравнивали микробиом кожи при АК, себорейном кератозе, ПКРК, базально-клеточной

карциноме и без каких-либо заболеваний [8–10]. Наличие ДНК *S. aureus* достоверно ассоциировалось с ПКРК, и также наблюдалась тенденция к ассоциации с АК, но никакой ассоциации с базалиомой или себорейным кератозом не обнаружено [9]. Другое исследование также не помогло определить возможную причинно-следственную связь между присутствием *S. aureus* с АК и ПКРК [8].

Неясно, играет ли *S. aureus* этиологическую или косвенную роль в развитии АК и прогрессировании АК в ПКРК, хотя оба процесса могут протекать одновременно. Изъязвление и снижение экскреции кожного сала как при АК, так и при ПКРК могут частично объяснить накопление *S. aureus* на поверхности этих новообразований. Выживание *Propionibacterium*, обычной бактерии, колонизирующей кожу при акне, зависит от выработки кожного сала, и уменьшение ее присутствия может усугубить тяжесть высыпаний вследствие нарушения гомеостаза микробиома и стимулирования роста *S. aureus* [9]. И наоборот, *S. aureus* может быть причиной прогрессирования АК и трансформации АК в ПКРК посредством индукции хронического воспаления с выработкой оксида азота и цитокинов, которые способствуют канцерогенезу [11].

Т-клеточные лимфомы кожи (ТКЛК) представляют собой гетерогенную группу злокачественных опухолей, связанных с моноклональной пролиферацией клеток лимфоидной ткани в коже [12]. Наиболее частой формой ТКЛК является грибовидный микоз. Диагностика ТКЛК представляет собой сложную задачу, особенно на ранних этапах, поскольку клиническая картина зачастую имитирует различные дерматозы.

Экзогенные факторы рассматриваются в качестве возможных триггеров прогрессирования ТКЛК, в число которых входит и микробиота кожи. При ТКЛК отмечают дисбаланс цитокинов, нарушение барьерной функции кожи со снижением продукции антимикробных пептидов. Наиболее изученным микроорганизмом в отношении ассоциации с ТКЛК является золотистый стафилококк (*S. aureus*). По результатам ряда исследований, в которых применяли как традиционный культуральный, так и современные методы секвенирования (метагеномное секвенирование методом «дробовика», whole-metagenomic shotgun sequencing, и секвенирование ампликонов, amplicon sequencing) в области очагов ТКЛК на ранних этапах заболевания, установлено избыточное присутствие *S. aureus*, ассоциация *S. aureus* с *Corynebacterium* spp.; при этом отмечалось уменьшение филогенетического бактериального разнообразия изучаемых участков кожи пациентов с ТКЛК по сравнению с кожей здоровых участников исследования.

В то же время, по данным А. Salava и соавт. [13], не отмечено достоверных различий в составе микробиома при сравнении участков здоровой кожи и очагов ТКЛК, однако авторы отмечали *Staphylococcus argenteus*, для которой, по результатам исследований, характерна высокая экспрессия экзотоксина альфа-гемолизина – в 4–6 раз выше, чем *S. aureus*, что может рассматриваться как значимый фактор патогенности, способный поддерживать хронический воспалительный процесс [13].

С. Harkins и соавт. [14] отмечали изменения бактериального состава микробиома кожи в области очагов грибовидного микоза и при синдроме Сезари, с увеличением численности *Corynebacterium* spp. и уменьшением относительной численности *Cutibacterium* spp. Наиболее высокая относительная численность *Corynebacterium tuberculo-tearicum* и *Corynebacterium simulans* определена у пациентов с синдромом Сезари. При сравнении состава микробиома у здоровых лиц, пациентов с грибовидным микозом и синдромом Сезари отмечена тенденция к увеличению относительной численности *Corynebacterium* spp. и уменьшению *Cutibacterium* spp. По мнению авторов, ука-

занные изменения могут коррелировать со стадией заболевания.

Меланома – редкая злокачественная опухоль кожи, но она наиболее опасна и ответственна за большинство смертей от рака кожи. J. Mrázek и соавт. предположили, что микробиом кожи может изменяться во время прогрессирования меланомы, и провели исследование для сравнения состава кожного микробиома в разных локализациях (в области непораженной кожи и на поверхности меланомы) на модели меланомы у свиньи MeLiM (миниpig Либехова, несущей меланому) [15].

Девяносто образцов проанализировали с помощью полимеразной цепной реакции DGGE с праймерами, специфически нацеленными на область V3 гена *16S* рРНК. Авторы обнаружили, что как бактериальный состав, так и разнообразие значительно различались между микробиомами здоровой кожи и при меланоме. В образцах меланомы значительно увеличено содержание родов *Fusobacterium* и *Trueperella*, что свидетельствует о тесной взаимосвязи развития меланомы и изменений микробиома кожи [15].

Стоит также отметить исследование, продемонстрировавшее влияние микробиома кишечника на ответ пациентов с меланомой на терапию анти-PD-1 [16].

Микробиом кожи при кожных токсических реакциях на фоне противоопухолевой терапии

Известно, что противоопухолевое лечение направлено на подавление процессов пролиферации в опухолевых клетках, что достигается посредством недостаточно избирательно воздействующих методов (например, лучевой терапии) либо специфически влияющих на присутствующие в опухоли мишени (например, таргетной терапии). Последняя категория терапевтических методик применяется все чаще. Но, несмотря на таргетный механизм действия, препараты реализуют свой эффект не только в опухолевых клетках, но и в здоровых клетках человека, экспрессирующих мишень [17]. Таким образом, подавляется нормальное функционирование активно пролиферирующих тканей, в том числе эпидермиса кожи, выполняющего ряд защитных функций.

В норме в результате пролиферации и дифференциации эпидермоцитов на уровне шиповатого слоя эпидермиса формируются особые лизосомальные структуры – тельца Одланда. Они содержат предшественники липидов рогового слоя эпидермиса и антимикробных пептидов, которые в ходе дифференциации эпидермоцитов созревают и выделяются в межклеточное пространство в верхних слоях эпидермиса, откуда попадают на поверхность кожи, где и выполняют свои защитные функции: липиды обеспечивают сохранение воды и поддержание эластичности корнеоцитов, антимикробные пептиды регулируют состав микробиоты [18].

Подавление процессов пролиферации и дифференциации кератиноцитов, снижение естественной защитной функции вследствие дефицита антимикробных пептидов являются характерным нежелательным следствием применения препаратов из группы ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor – EGFR): у пациентов почти в 100% случаев формируются папуло-пустулезные высыпания, а также паронихии (рис. 1).

Так, R. Ommori и соавт. показали снижение содержания бета-дефензинов 1, 2 и 3-го типа у пациентов с акнеформной сыпью на фоне терапии ингибиторами EGFR [19]. У пациентов без акнеформных высыпаний начало терапии не сопровождалось снижением содержания дефензинов в роговом слое, что может свидетельствовать о потенциально существующей роли лекарственно индуцированного изменения микробиоты в развитии кожных токсических реакций на фоне противоопухолевой терапии.

В ряде других исследований установлено, что в результате ингибирования EGFR отмечается снижение экспрессии белка плотных контактов клаудина-1 и компонентов врожденной антимикробной защиты кожи (кателицидина LL37, β -дефензина-3, рибонуклеазы-7), что обуславливает высокий риск развития местных вторичных бактериальных, грибковых и вирусных инфекционных процессов [20]. Кроме того, исследование P. Gerber и соавт. продемонстрировало значительное увеличение плотности сапрофита *Demodex folliculorum* в биоптатах кожи пациентов с акнеподобной сыпью [21].

Одним из осложнений акнеподобной сыпи при отсутствии сопроводительного лечения является формирование гнойных чешуйко-корок, которые наиболее часто располагаются в области волосистой части головы и лица. Важно отметить, что чешуйко-корки не всегда являются признаком инфекционного процесса. Тем не менее усиление субъективных симптомов, нарастание тяжести акнеподобной сыпи на фоне терапии может служить косвенным признаком вторичного инфицирования и требует дополнительных лабораторных исследований (бактериологического, и/или микологического, и/или вирусологического) в зависимости от клинической картины. Согласно данным M. Lascouture и соавт. (2014 г.), в 38% наблюдений у пациентов с акнеподобной сыпью имеет место вторичное инфицирование, наиболее часто – бактериальной природы (у 29%), при этом в 22,6% случаев установленным патогеном является золотистый стафилококк (*S. aureus*), а в 5,4% – его метициллинрезистентные штаммы.

При ингибировании EGFR базальных кератиноцитов наблюдается преждевременная дифференцировка клеток с повышением экспрессии маркеров терминальной дифференцировки STAT3 и KRT1. Под воздействием ингибиторов EGFR также активируется апоптоз кератиноцитов, что приводит к истощению пула эпидермальных стволовых клеток. Кроме того, отмечается уменьшение синтеза лорикрина – белка клеточной оболочки корнеоцитов, играющего ключевую роль в поддержании целостности кожного барьера. Указанные изменения приводят к нарушению архитектоники рогового слоя и барьерной функции кожи, что сопровождается увеличением трансэпидермальной потери воды. Ксероз кожи при таргетной терапии ингибиторами EGFR отмечается в 25–50% наблюдений уже в течение 1-го месяца, а через 6 мес развивается у 100% пациентов.

Наиболее тяжелое течение ксероза кожи наблюдают у пациентов, которые ранее получали противоопухолевое лечение цитостатическими препаратами, а также у лиц пожилого возраста и у страдающих атопическим дерматитом. У пациентов, получающих ингибиторы EGFR, данное состояние зачастую сопровождается зудом. Увеличение количества тучных клеток в коже при воздействии ингибиторов также может дополнительно поддерживать зуд. Присоединение вторичной инфекции (*S. aureus*) при ксерозе характеризуется развитием экссудативного кожного процесса с формированием корочек желтого цвета. Реже отмечают вирусные инфекции кожи.

Микробиом кожи и лучевой дерматит

В проспективном исследовании M. Ramadan и соавт. [22] изучали потенциальное влияние микробиома кожи на течение лучевого дерматита. По результатам, *Staphylococcus* spp. был основным родом бактерий как у здоровых лиц, так и у пациентов с лучевым дерматитом. Наибольшее его представительство наблюдали у пациентов с быстрым разрешением лучевого дерматита. При лучевом дерматите также выявлялась *Klebsiella pneumoniae*, при этом наибольшая численность данных микроорганизмов отмечена у пациентов с хроническими язвами и у страдающих сахарным диабетом.

Рис. 1. Папуло-пустулезные высыпания 3-й степени тяжести, ксероз и зуд 2-й степени тяжести по шкале Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0 на фоне таргетной химиотерапии в режиме De Gramont + панитумумаб.



Авторы отмечают, что при лучевом дерматите микробиом кожи характеризовался гораздо меньшим разнообразием микроорганизмов по сравнению с таковым у здоровых лиц. Более того, установлена корреляция между степенью разнообразия микробного представительства и длительностью течения лучевого дерматита: период разрешения положительно коррелировал с бактериальным разнообразием на различных таксономических уровнях. Полученные результаты могут указывать на защитную роль микробиоты кожи в поддержании эпидермальной целостности, что продемонстрировано ранее на животных моделях [23].

Не менее интересным результатом данного исследования является выявление коллективных корреляций между представителями бактериального сообщества. Авторы отметили высокую частоту сосуществования представителей родов *Pseudomonas*, *Staphylococcus* и *Stenotrophomonas*, особенно при длительном течении лучевого дерматита и наличии хронических язв. В исследованиях, посвященных ассоциации *S. aureus* и *P. aeruginosa* при муковисцидозе, установлено, что коинфекция данными бактериальными агентами ассоциирована с более длительным периодом госпитализации и обострения заболевания. Кроме того, при коинфекции *S. aureus* и *P. aeruginosa* отмечалось ингибирование фагоцитоза с формированием стафилококковой биопленки *P. aeruginosa* [24, 25].

Авторы также отмечали высокую частоту выявления *Stenotrophomonas maltophilia* у пациентов с лучевым дерматитом. Сосуществование данного микроорганизма и *P. aeruginosa* коррелировало с развитием хронических язв при лучевом дерматите. Таким образом, выявленные особенности микробиома кожи на фоне лучевого дерматита могут учитываться при оценке прогноза клинического исхода и при сопроводительном лечении данного нежелательного явления.

Заключение

Таким образом, микробиом кожи, находясь в тесном взаимодействии с иммунной системой, с одной стороны, может быть отражением патологических изменений в эпидермисе на фоне противоопухолевой терапии у онкологических пациентов. С другой стороны, микробиом потенциально способен влиять на воспалительные процессы в коже и вносить свой вклад в патологические изменения, развертывающиеся в рамках кожных токсических реакций. Дальнейшее изучение изменений микробиома кожи

у онкологических пациентов позволит оценить его патогенетическую роль и потенциально обосновать терапевтическую пользу нормализации микробиома у данной категории пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome [Erratum in Nat Rev Microbiol. 2011;9(8):626]. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):244-53. DOI:10.1038/nrmicro2537
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* 2009;326(5960):1694-7. DOI:10.1126/science.1177486
- Nakatsuji T, Chiang HJ, Jiang SB, et al. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun.* 2013;4:1431. DOI:10.1038/ncomms2441
- Хлебникова А.Н., Петрунин Д.Д. Физиологическая и патогенетическая роль кожной микробиоты. Алгоритмы лечения дерматозов, осложненных вторичным инфицированием. *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.).* 2016;4:18-25 [Khlebnikova AN, Petrunin DD. Physiological and pathogenic role of cutaneous microbiota. Treatment algorithms of secondary infected dermatoses. *Consilium Medicum. Dermatologia (Suppl.).* 2016;4:18-25 (in Russian)].
- Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Иванов Р.А., и др. Инновации в терапевтической коррекции микробиома кожи при atopическом дерматите в детском возрасте. *Вопросы современной педиатрии.* 2022;21(5):352-61 [Murashkin NN, Epishev RV, Ivanov RA, et al. Innovations in Therapeutic Improvement of the Cutaneous Microbiome in Children with Atopic Dermatitis. *Current Pediatrics.* 2022;21(5):352-61 (in Russian)]. DOI:10.15690/vsp.v21i5.2449
- Woo YR, Cho SH, Lee JD, Kim HS. The Human Microbiota and Skin Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1813. DOI:10.3390/ijms23031813
- Kehrmann J, Koch F, Zumdieck S, et al. Reduced Staphylococcus Abundance Characterizes the Lesional Microbiome of Actinic Keratosis Patients after Field-Directed Therapies. *Microbiol Spectr.* 2023;11(3):e0440122. DOI:10.1128/spectrum.04401-22
- Kullander J, Forslund O, Dillner J. Staphylococcus aureus and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(2):472-8. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-08-0905
- Wood DLA, Lachner N, Tan JM, et al. A natural history of actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma microbiomes. *mBio.* 2018;9(5):e01432-18. DOI:10.1128/mBio.01432-18
- Madhusudhan N, Pausan MR, Halwachs B, et al. Molecular profiling of keratinocyte skin tumors links Staphylococcus aureus overabundance and increased human b-defensin-2 expression to growth promotion of squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel).* 2020;12(3):541. DOI:10.3390/cancers12030541
- Molina-García M, Malvey J, Granger C, et al. Exposome and Skin. Part 2. The Influential Role of the Exposome, Beyond UVR, in Actinic Keratosis, Bowen's Disease and Squamous Cell Carcinoma: A Proposal. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(2):361-80. DOI:10.1007/s13555-021-00644-3
- Олисова О.Ю., Грабовская О.В., Тетушкина И.Н., Косоухова О.А. Т-клеточная лимфома кожи: трудности диагностики. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2013;3:4-6 [Olisova OYu, Grabovskaya OV, Tetushkina IN, Kosoukhova OA. T-cell cutaneous lymphoma: diagnostic difficulties. *Russian journal of skin and venereal diseases.* 2013;3:4-6 (in Russian)].
- Salava A, Deptula P, Lyyski A, et al. Skin Microbiome in Cutaneous T-Cell Lymphoma by 16S and Whole-Genome Shotgun Sequencing. *J Invest Dermatol.* 2020;140(11):2304-8.e7. DOI:10.1016/j.jid.2020.03.951
- Harkins CP, MacGibeny MA, Thompson K, et al. Cutaneous T-Cell Lymphoma Skin Microbiome Is Characterized by Shifts in Certain Commensal Bacteria but Not Viruses when Compared with Healthy Controls. *J Invest Dermatol.* 2021;141(6):1604-8. DOI:10.1016/j.jid.2020.10.021
- Mírázek J, Mekadim C, Kučerová P, et al. Melanoma-related changes in skin microbiome. *Folia Microbiol (Praha).* 2019;64(3):435-42. DOI:10.1007/s12223-018-00670-3
- Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018;359(6371):97-103. DOI:10.1126/science.aan4236
- Полонская А.С., Шатохина Е.А., Круглова Л.С. Дерматологические нежелательные явления ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста: современный взгляд на междисциплинарную проблему. *Опухоли головы и шеи.* 2021;11(4):97-109 [Polonskaia AS, Shatokhina EA, Kruglova LS. Dermatologic adverse events associated with epidermal growth factor receptor inhibitors: current concepts of interdisciplinary problem. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2021;11(4):97-109 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-1468-2021-11-4-97-109
- Миченко А.В., Круглова Л.С., Шатохина Е.А., и др. Дерматологическая токсичность ингибиторов EGFR: патогенетическое обоснование и алгоритм коррекции акнеподобной сыпи. *Онкогематология.* 2021;16(4):50-8 [Michenko AV, Kruglova LS, Shatokhina EA. Dermatological toxicity of EGFR inhibitors: pathogenetic rationale and an algorithm for acne-like rash correction. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2021;16(4):50-8 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2021-16-4-50-58
- Ommori R, Nakamura Y, Miyagawa F, et al. Reduced induction of human β -defensins is involved in the pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45(8):1055-8. DOI:10.1111/ced.14311
- Jia Z, Bao K, Wei P, et al. EGFR activation-induced decreases in claudin1 promote MUC5AC expression and exacerbate asthma in mice. *Mucosal Immunol.* 2021;14(1):125-34. DOI:10.1038/s41385-020-0272-z
- Gerber PA, Kukova G, Buhren BA, Homey B. Density of Demodex folliculorum in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors. *Dermatology.* 2011;222(2):144-7. DOI:10.1159/000323001
- Ramadan M, Hetta HF, Saleh MM, et al. Alterations in skin microbiome mediated by radiotherapy and their potential roles in the prognosis of radiotherapy-induced dermatitis: a pilot study. *Sci Rep.* 2021;11(1):5179. DOI:10.1038/s41598-021-84529-7
- Zhang M, Jiang Z, Li D, et al. Oral antibiotic treatment induces skin microbiota dysbiosis and influences wound healing. *Microb Ecol.* 2015;69(2):415-21. DOI:10.1007/s0024-8-014-0504-4
- Briaud P, Bastien S, Camus L, et al. Impact of coexistence phenotype between Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa isolates on clinical outcomes among cystic fibrosis patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:266. DOI:10.3389/fcimb.2020.00266
- Armbruster CR, Wolter DJ, Mishra M, et al. Staphylococcus aureus Protein A mediates interspecies interactions at the cell surface of Pseudomonas aeruginosa. *mBio.* 2016;7(3):e00538-16. DOI:10.1128/mBio.00538-16

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Практическое применение онкомаркера СА-62 при первичной постановке диагноза онкозаболевания эпителиального генеза: помощь врачу в интерпретации результатов

Ж.Р. Черкасова¹, С.А. Цуркан¹, А.И. Простякова^{✉2}, Н.В. Суганов¹, А.М. Борода³, А.И. Хамитова⁴, А.П. Ройтман⁵

¹ООО «Джейвис Диагностика», Москва, Россия;

²ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», Казань, Россия;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Показать возможность практического применения высокочувствительного онкомаркера СА-62 при первичной постановке диагноза у малосимптомных пациентов с подозрением на рак и/или наличием патологических изменений при инструментальных исследованиях, а также описать критерии интерпретации результатов для помощи врачу в принятии решения.

Материалы и методы. В статье использовались результаты и выводы проведенных слепых клинических исследований по выявлению ранних стадий рака молочной железы (РМЖ), рака предстательной железы (РПЖ), колоректального рака (КРР) и немелкоклеточного рака легкого с использованием онкомаркера СА-62 и других онкомаркеров. Статистический анализ проводили с использованием программы MedCalc (MedCalc Software Ltd, Belgium). Диагностическую эффективность оценивали по показателям чувствительности, специфичности, точности теста, положительной предиктивной и отрицательной предиктивной величины ROC-анализа. За уровень значимости принимали $p < 0,001$.

Результаты. Использование стандартной пороговой величины 5000 Ед/мл онкомаркера СА-62 позволяет достичь 97% чувствительности при 95% специфичности на I стадии РМЖ. Комбинация онкомаркеров СА-62 и СА 15-3 позволяет достигать 100% специфичности при дифференцировании РМЖ и доброкачественной гиперплазии молочной железы. Применение маркера СА-62 (≥ 6500 Ед/мл) в «серой» зоне простатического специфического антигена 2,5–10 нг/мл позволяет улучшить точность выявления РПЖ при биопсии с 35 до 93,1% при 90% чувствительности и 97% специфичности. Использование комбинации онкомаркеров (СА-62 > 5000 Ед/мл, CYFRA 21-1 > 2,5 нг/мл и раково-эмбриональный антиген > 5 нг/мл) позволит врачу повысить эффективность дифференцирования рака легкого от хронической обструктивной болезни легких. Комбинированное использование маркеров (раково-эмбриональный антиген > 3,5 нг/мл и СА-62 ≥ 5000 Ед/мл) позволяет достичь 100% специфичности при 97% чувствительности при выявлении ранних стадий КРР.

Заключение. В статье показаны возможности применения маркера СА-62, а также приведены новые алгоритмы для выявления и дифференцирования ранних стадий РМЖ, РПЖ, немелкоклеточного рака легкого и КРР и доброкачественных новообразований при первичной диагностике. Использование онкомаркера СА-62 или его комбинации с другими методами диагностики может быть полезной стратегией для комплексной оценки риска наличия злокачественных новообразований и повышения диагностической чувствительности выявления ранних стадий рака.

Ключевые слова: иммунохемилюминесцентный анализ ИХА-СА-62, карцинома, онкомаркер СА-62, интерпретация результатов, ранние стадии, СА 15-3, ПСА, РЭА, CYFRA 21-1

Для цитирования: Черкасова Ж.Р., Цуркан С.А., Простякова А.И., Суганов Н.В., Борода А.М., Хамитова А.И., Ройтман А.П. Практическое применение онкомаркера СА-62 при первичной постановке диагноза онкозаболевания эпителиального генеза: помощь врачу в интерпретации результатов. Consilium Medicum. 2023;25(6):406–414. DOI: 10.26442/20751753.2023.6.202307

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Простякова Анна Игоревна** – канд. хим. наук, науч. сотр. ФГБУН «ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова». E-mail: prostyakova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5922-6600; SPIN-код: 6625-0507; Scopus ID: 29567590900

Черкасова Жаннета Рашидовна – канд. хим. наук, вед. науч. сотр. лаб. онкомаркеров и новых методов диагностики опухолей, ген. дир. ООО «Джейвис Диагностика». ORCID: 0000-0002-9074-7233; SPIN-код: 4166-2280; Scopus ID: 51162065700

Цуркан Сергей Александрович – канд. фарм. наук, вед. науч. сотр. лаб. онкомаркеров и новых методов диагностики опухолей ООО «Джейвис Диагностика». ORCID: 0000-0002-0030-1802; SPIN-код: 5645-2279; Author ID: 947434

Суганов Николай Валерьевич – врач-хирург, медицинский консультант ООО «Джейвис Диагностика». SPIN-код: 5359-8202; Author ID: 1015756

Борода Александр Моисеевич – науч. сотр. Института персонализированной онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-4196-6042; Scopus ID: 56485884100

Хамитова Альбина Ильгизаровна – канд. хим. наук, доц. ФГБОУ ВО КНИТУ. Scopus ID: 6603012570

Ройтман Александр Полевич – д-р мед. наук, проф. каф. клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-2592-6857

[✉]**Anna I. Prostyakova** – Cand. Sci. (Chem.), Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry. ORCID: 0000-0001-5922-6600; SPIN code: 6625-0507; Scopus ID: 29567590900

Janneta R. Tcherkassova – Cand. Sci. (Chem.), “JVS Diagnostics”, LLC. ORCID: 0000-0002-9074-7233, SPIN code: 4166-2280, Scopus ID: 511620657003

Sergei A. Tsurkan – Cand. Sci. (Pharmaceut.), “JVS Diagnostics”, LLC. ORCID: 0000-0002-0030-1802; SPIN code: 5645-2279; Author ID: 947434

Nikolai V. Suganov – Surgeon, medical supervisor, “JVS Diagnostics”, LLC. SPIN code: 5359-8202; Author ID: 1015756

Alexander M. Boroda – Res. Officer, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-4196-6042; Scopus ID: 56485884100

Albina I. Khamitova – Cand. Sci. (Chem.), Kazan National Research Technological University. Scopus ID: 6603012570

Alexander P. Roytman – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-2592-6857

Practical application of the CA-62 tumor marker in the initial diagnosis of oncological disease of epithelial origin: assistance to the doctor in interpreting the results

Janneta R. Tcherkassova¹, Sergei A. Tsurkan¹, Anna I. Prostyakova^{✉2}, Nikolai V. Suganov¹, Alexander M. Boroda³, Albina I. Khamitova⁴, Alexander P. Roytman⁵

¹JVS Diagnostics, LLC, Moscow, Russia;

²Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Kazan National Research Technological University, Kazan, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Demonstration the possibility of practical application of the highly sensitive tumor marker CA-62 in the initial diagnosis in asymptomatic patients with suspected cancer and/or the presence of pathological changes in instrumental studies, as well as describe the criteria for interpreting the results to help the doctor make a decision.

Materials and methods. The article shows the results and conclusions of blind clinical trials conducted to detect early stages of breast cancer (BC), prostate cancer (PC), colorectal cancer (CRC) and non-small cell lung cancer using the CA-62 tumor marker and other tumor markers. Statistical analysis was performed using the MedCalc program (MedCalc Software Ltd, Belgium). Diagnostic efficiency was assessed in terms of sensitivity, specificity, test accuracy, PPV and NPV, ROC analysis. The significance level was taken as $p < 0.001$.

Results. The use of the standard cut-off value of 5000 U/ml of the CA-62 tumor marker makes it possible to achieve 97% sensitivity with 95% specificity in stage I BC. The combination of tumor markers CA-62 and CA 15-3 allows achieving 100% specificity in differentiation of BC and benign breast hyperplasia. The use of the CA-62 marker (≥ 6500 U/ml) in the “gray” zone of PSA 2.5–10 ng/ml improves the accuracy of detecting PC in biopsy from 35 to 93.1% with 90% sensitivity and 97% specificity. The use of a combination of tumor markers (CA-62 > 5000 U/ml, CYFRA 21-1 > 2.5 ng/ml and CEA > 5 ng/ml) will allow the doctor to improve the efficiency of differentiating lung cancer from chronic obstructive pulmonary disease. The combined use of markers (CEA > 3.5 ng/ml) and (CA-62 ≥ 5000 U/ml) achieves 100% specificity with 97% sensitivity in detecting early stages of CRC.

Conclusion. The article shows the possibilities of using the CA-62 marker, as well as new algorithms for the detection and differentiation of early stages of BC, PC, non-small cell lung cancer and CRC and benign neoplasms using the CA-62 marker in primary diagnosis. The use of the CA-62 tumor marker or its combination with other diagnostic methods can be a useful strategy for a comprehensive assessment of the risk of malignant neoplasms and increasing the diagnostic sensitivity of detecting early stages of cancer.

Keywords: CLIA-CA-62 immunochemiluminescent assay, carcinoma, tumor marker CA-62, interpretation of results, early stages, CA 15-3, PSA, CEA, CYFRA 21-1

For citation: Tcherkassova JR, Tsurkan SA, Prostyakova AI, Suganov NV, Boroda AM, Khamitova AI, Roytman AP. Practical application of the CA-62 tumor marker in the initial diagnosis of oncological disease of epithelial origin: assistance to the doctor in interpreting the results. *Consilium Medicum*. 2023;25(6):406–414. DOI: 10.26442/20751753.2023.6.202307

Введение

Как является вторым по смертности заболеванием в экономически развитых странах. Однако самая большая проблема заключается в том, что часто злокачественные новообразования (ЗНО) выявляются на поздних стадиях, когда прогноз излечения неблагоприятный. Показатель распространенности ЗНО в Российской Федерации в 2021 г. составил 2690,5 на 100 тыс. населения, что выше уровня 2011 г. на 32,6%. «Грубый» показатель заболеваемости на 100 тыс. населения РФ составил 396 человек, что означает прирост на 8,5% за последние 10 лет [1, 2]. На рис. 1 представлена структура заболеваемости ЗНО в России для мужчин и женщин. Наибольший удельный вес у мужчин формируют злокачественные опухоли органов мочеполовой системы, составляя 25,8% всех ЗНО (см. рис. 1). Для женщин наибольший удельный вес (39%) составляют опухоли органов репродуктивной системы, из которых рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией (22,1% женщин) [1, 2].

Среди ЗНО, выявленных в РФ в 2021 г., около 58% диагностированы на I и II стадиях, что незначительно превышает аналогичные показатели 10-летнего периода (2011 г. – 49,8%) [1, 2]. При этом наибольшая смертность в РФ наблюдается у больных раком легкого (РЛ), раком желудка и РМЖ.

Раннее выявление онкологического заболевания у пациента повышает вероятность его излечения. Существующие в настоящее время в РФ методы ранней диагностики рака (маммография – ММГ, ультразвуковое исследование – УЗИ, низкодозная компьютерная томография – НККТ, магнитно-резонансная томография – МРТ, жидкостная цитология на вирус папилломы человека, анализ кала на скрытую кровь, а также трансректальное УЗИ, фиброколоноскопия) позволя-

ют выявлять до 40–50% ранних стадий рака у пациентов с уже имеющимися симптомами при диспансерном обследовании в лечебно-профилактическом учреждении. Самыми главными достоинствами инструментальных методов диагностики являются возможность выявления рака при обследовании, оценка размера опухоли и степени ее распространенности. К недостаткам инструментальных обследований относятся их высокая стоимость, низкая эффективность ранней диагностики [3 из 4 случаев рака выявляются на инвазивных стадиях (III–IV)], большое количество ложноположительных результатов и низкая доступность инструментального обследования для выявления рака на ранних стадиях.

В отличие от инструментальных методов исследования, которые в основном выявляют инвазивные стадии рака, серологический тест «ИХА-СА-62» (ООО «Джейвис Диагностика», РФ) направлен именно на выявление самых ранних бессимптомных стадий рака (стадии 0, I и IIА).

Целью работы было продемонстрировать практическое применение высокочувствительного онкомаркера СА-62 при первичной постановке диагноза у малосимптомных пациентов с подозрением на рак и/или наличием патологических изменений при инструментальных исследованиях, а также описать критерии интерпретации результатов для помощи врачу в принятии решения.

Материалы и методы

В статье использовались результаты и выводы проведенных слепых клинических исследований по выявлению 529 ранних бессимптомных стадий РМЖ, рака предстательной железы (РПЖ), колоректального рака (КРР) и немелкоклеточного РЛ (НМРЛ) с использованием онкомаркера

СА-62 из теста «ИХА-СА-62» по сравнению с другими онкомаркерами. Количественное определение других онкомаркеров (раково-эмбрионального антигена – РЭА, СА-125, СА 15-3, СА 19-9, CYFRA 21-1, NSE, SCC, простатического специфического антигена – ПСА), а также маркера СА-62 во всех образцах сыворотки крови проводили с использованием электрохемилюминесцентных иммуноанализов Elecsys CA-125, ELECSYS CA 19-9, ELECSYS CYFRA 21-1 и ELECSYS SCC, ECLIA Elecsys Total и Free PSA (COBAS, Roche Diagnostics GmbH, Германия, ЕС), иммуноферментных анализов СА15-3-ИФА-БЕСТ, РЭА-ИФА-БЕСТ, NSE-ИФА-БЕСТ (АО «ВЕКТОР-БЕСТ», РФ) и иммунохемилюминесцентного анализа (ИХА) ИХА-СА-62 (ООО «Джейвис Диагностика», РФ). Для обработки результатов использовали различные методы статистического анализа: линейно-регрессионный анализ, распределение значений маркеров СА-62, СА 15-3, СА-125, ПСА, SCC, NSE, CF 19-9, CYFRA 21-1 и РЭА в сыворотке здоровых и больных с ЗНО с использованием D'Agostino–Pearson omnibus test. Для оценки диагностических характеристик каждого онкомаркера рассчитывали чувствительность и специфичность, точность теста, положительную предиктивную величину (PPV), отрицательную предиктивную величину (NPV) и сравнивали образцы РМЖ, РПЖ, НМРЛ и КРП с условно здоровыми добровольцами и больными доброкачественными заболеваниями с использованием анализа ROC-кривых. Уровень значимости был определен как $p < 0,001$. Статистический анализ проводили с использованием программы MedCalc (MedCalc Software Ltd, Belgium). Взвешенные коэффициенты карра (k-coefficients) использовали для оценки результатов диагностических тестов против «золотого стандарта» – результатов гистологического исследования.

Одобрение этических норм и согласие на участие

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол №07-17 заседания от 13.09.2017. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, сбор биологического материала и клинических данных.

Результаты и обсуждение

Применение онкомаркера СА-62 в ранней диагностике онкозаболеваний эпителиального генеза. Диагностический тест «ИХА-СА-62» (РУ №РЗН 2020/9880) представляет собой высокочувствительный и высокоспецифичный метод количественного измерения онкомаркера СА-62, основанный на ИХА с использованием антител к СА-62 (рис. 2), с целью обнаружения эпителиальных карцином различных локализаций у взрослого населения независимо от пола и расы.

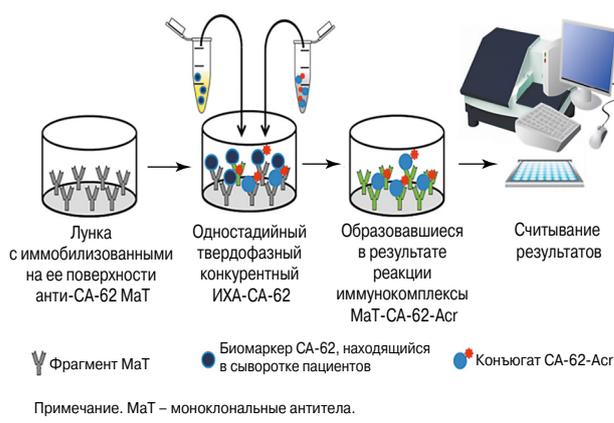
Уникальность и новизна теста «ИХА-СА-62» основаны на исключительно высокой чувствительности мезенхимального маркера СА-62, который появляется в большом количестве на мембране «переродившихся» эпителиальных клеток во время эпителиально-мезенхимального перехода с самого начала канцерогенеза. Причиной такой необычно высокой чувствительности (>90%) онкомаркера СА-62 для ранних стадий (стадии 0, I, II) онкозаболеваний, обнаруженной в ряде слепых клинических исследований [3–5], является то, что он представляет собой поверхностный легкий N-гликопротеин, который попадает в кровоток задолго до образования других опухолевых маркеров. Высокая чувствительность разработанного метода детекции данного N-гликопротеина позволяет использовать его как для выявления ранних бессимптомных стадий рака, так и для обнаружения рецидивов онкозаболеваний и мониторинга лечения онкобольных.

Несмотря на то что СА-62 не является тканеспецифичным маркером для конкретной локализации опухоли, он позволяет специфично выявлять все имеющиеся карцино-

Рис. 1. Структура заболеваемости онкологическими заболеваниями в России в 2021 г. (прирост 4,4% за год), %.



Рис. 2. Схема диагностического теста «ИХА-СА-62».



мы в организме человека независимо от их локализации. Пациенты, имеющие значительное повышение уровня СА-62 в сыворотке, могут иметь другой тип карциномы, чем изначально предполагал врач, но это не делает результат ложноположительным, а, скорее, важным индикатором обнаружения другого присутствующего у пациента вида рака.

Комбинация маркера СА-62 с другими тканеспецифичными или онко-эмбриональными маркерами (ПСА, СА 15-3, CYFRA 21-1 и РЭА) позволяет достичь близкой к 100% специфичности, это приводит к устранению ложноположительных результатов исследования, что показано в наших последних публикациях [3–5]. Таким образом, уникальная чувствительность маркера СА-62 при выявлении ранних стадий карцином перевешивает возможные недостатки данного метода диагностики.

Методы расчета и интерпретации результатов. Мы проанализировали более 2000 образцов различных карцином и построили гистограмму с двумя когортами образцов (здоровых и больных людей). Из полученных данных мы выявили 2 пороговые величины (5000 и 7000 Ед/мл), соответствующие разной (6 и 90%) вероятности наличия рака у пациента. Доля больных раком среди пациентов с подозрением на рак составляет менее 6% при пороговой величине 5000 Ед/мл, что практически соответствует общей точности гистологических исследований. Среди больных раком до 85% случаев приходится на долю пациентов с уровнем СА-62 ≥ 7000 Ед/мл, для которых требуется серьезная оценка состояния для выявления онкопатологии. Однако для пациентов, попадающих в «зону настороженности» СА-62 от 5000 до 7000 Ед/мл, врачам следует назначать динамическое наблюдение уровня онкомаркера СА-62 в течение полугода для выявления или исключения онкозаболевания. В зоне 5000–7000 Ед/мл доля доброкачественных новообразований (около 4%) приблизительно в 1,4 раза меньше доли злокачественных (около 5,6%), но при этом доля пациентов, приходящихся на эту группу, составляет менее 10% всех пациентов с подозрением на рак.

Рис. 3. «Светофор принятия решения» на основе уровня СА-62.

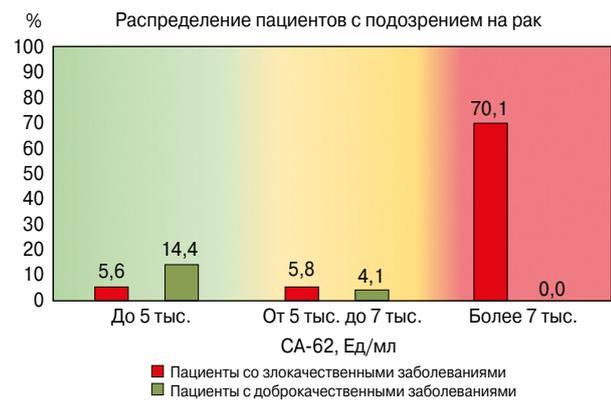


Таблица 1. Интерпретация результатов определения уровня СА-62

Зона	Уровень маркера, Ед/мл	Интерпретация результатов
Норма	0–4999	Нормальный диапазон значений маркера, соответствует нормальным референсным значениям. Низкий уровень риска
Настороженность	5000–7000	Диапазон повышенных значений маркера СА-62, соответствующий повышенному риску наличия онкозаболевания. Необходимо динамическое измерение маркера СА-62 в течение полугода для выявления или исключения онкозаболевания
Красная зона высокого риска	>7000	Диапазон высоких значений, соответствующий очень высокому риску наличия онкозаболевания. Необходимо проведение дополнительного инструментального обследования. Высокий уровень риска

Данные результаты необходимо иметь в виду при принятии врачебного решения по постановке диагноза и выборе диагностической тактики.

Мы показали, что совместное применение СА-62 с другими маркерами существенно проясняет диагностическую картину «зоны настороженности». Таким образом, применение двухпороговой системы оценки уровня маркера СА-62 позволит снизить долю ложноположительных результатов, которые оказывают серьезную нагрузку на здравоохранение в рамках скрининга или диспансеризации, и в то же время позволит не упустить существующих онкобольных в рамках динамического наблюдения уровня СА-62. Мы разработали определенную систему оценки результатов онкомаркера СА-62 на основе «светофора принятия решения», представленного на рис. 3 и в табл. 1.

Анализ полученных ранее результатов клинических исследований уровня маркера СА-62 по РМЖ, РПЖ, РЛ и КРР [3–5] показал, что значительное повышение уровня онкомаркера СА-62 в сыворотке пациентов по сравнению с нормальным уровнем этого маркера у здоровых людей напрямую связано с развитием канцерогенеза. При интерпретации результатов необходимо учитывать следующие факторы.

1. Уровень концентрации онкомаркера СА-62 является максимальным на самых ранних стадиях карцином (включая *in situ*), когда раковые клетки низко дифференцированы.
2. Пороговое значение СА-62 составляет 5000 Ед/мл. Референсный диапазон нормальных значений СА-62 – от 50 до 4999 Ед/мл.

Таблица 2. Значимые факторы анамнеза и уровень риска онкозаболевания

№	Значимый фактор анамнеза	Уровень риска	Фактор риска
1	Возраст старше 50 лет	Незначительно повышенный	1,2
2	Отягощенная наследственность	Повышенный	2–5 раз
3	Появление крови в моче или сперме	Повышенный	2–3 раза
4	Появление боли или пальпируемых уплотнений в молочной железе (МЖ) или новообразований в яичниках	Повышенный	2–3 раза
5	Кровохарканье	Высокий	3 раза
6	Повышенная утомляемость, снижение работоспособности	Повышенный	1,2
7	Быстрая потеря массы тела без каких-либо причин	Повышенный	2
8	Индекс массы тела (от 16 до 30 – 0; ниже 16 и выше 30 – 1)	Повышенный	2
9	Курение в течение 10–15 лет перед обследованием	Повышенный	2
10	Нарушение работы ЖКТ или наличие полипов	Повышенный	2
11	Наличие дефектных генов <i>BRCA1/2</i>	Повышенный	1,3–2
12	Наличие синдрома Линча	Н/д	2–5
13	Наличие синдрома Гарднера	Н/д	2–5
14	Наличие хронических инфекций мочеполовой системы	Н/д	2
15	Прием эстрогенных контрацептивов	Н/д	2

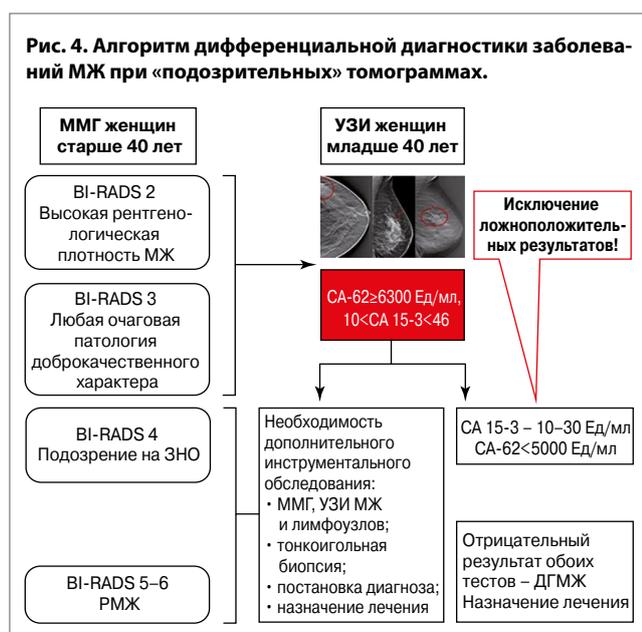
3. Результаты, превышающие пороговое значение в 5000 Ед/мл, могут служить достаточным основанием для поиска причин необычной экспрессии онкомаркера СА-62, который может сигнализировать о возможном патологическом процессе.

Кроме того, при постановке диагноза врачу необходимо учитывать различные значимые факторы анамнеза, факторы риска и результаты лабораторных исследований, которые суммарно могут определять вероятность наличия онкозаболевания у пациента и дают основание для назначения теста на онкомаркер СА-62. В частности, в качестве значимых факторов анамнеза и факторов риска могут быть рассмотрены критерии, обозначенные в табл. 2 и клинических рекомендациях по диагностике и лечению онкологических заболеваний Ассоциации онкологов России.

На основе указанных в табл. 2 параметров в настоящее время мы разрабатываем многопараметровую математическую модель расчета вероятности наличия онкозаболевания, включающую 12 и более клинических факторов, которая позволит с высокой точностью определять группы высокого (СА-62>7000 Ед/мл), среднего (от 5000 до 7000 Ед/мл) и низкого (<5000 Ед/мл) уровня риска наличия онкозаболевания у бессимптомных пациентов и пациентов с незначительными симптомами, характерными для многих заболеваний. Онлайн-калькулятор «Онкодиаг» скоро будет доступен на сайте: <http://oncodiag.ru>. Детальный алгоритм дальнейшего обследования бессимптомных пациентов с высоким уровнем онкомаркера СА-62 будет представлен в статье, показывающей возможность прескрининга с использованием онкомаркера СА-62. В данной статье мы рассматриваем возможность применения онкомаркера СА-62 при первичной постановке диагноза при подозрении на ЗНО для помощи врачу в интерпретации результатов и принятии решения.

Алгоритм 1. Выявление ЗНО МЖ при обследовании

РМЖ, как правило, выявляется при ММГ-скрининге или обследовании женщин во время диспансеризации, когда пациента направляют на биопсию и дополнительные



обследования в связи с выявленными патологическими изменениями МЖ. При постановке диагноза РМЖ врачу необходимо учитывать клинически значимые факторы анамнеза и факторы риска пациентов с подозрением на РМЖ (см. табл. 2). При оценке факторов риска наличия РМЖ необходимо учитывать возраст, отягощенную наследственность, репродуктивный фактор, уровень эстрогенов и стиль жизни. Согласно данным NCI [4] риск возникновения РМЖ у женщин до 50 лет составляет лишь 2%, от 50 до 70 лет – 5% и старше 70 лет – до 74%. Риск наследственно обусловленного РМЖ составляет около 15%.

По результатам пилотного скрининга на выявление РМЖ с помощью ММГ среди бессимптомных женщин в Москве за 12 мес программ рак выявлен у 479 из 18 178 обследованных женщин, что соответствует 0,48% распространенности (4,3 случая на 1000) [6]. Ранние стадии РМЖ в рамках проведенного скрининга выявлены у 58% больных, в то время как без скрининга РМЖ в России на I стадии диагностируется от 24 до 28%, на II стадии – 30–44% [1, 2]. В США и Канаде организованный популяционный скрининг РМЖ среди женщин 40–70 лет привел к тому, что в 81% случаев опухоль диагностируется на ранних стадиях, при этом I стадия составляет до 46% [7].

Ранее проведенные слепые клинические исследования больных РМЖ и доброкачественной гиперплазией (ДГ) МЖ [3] показали очень высокую чувствительность онкомаркера СА-62: 93% при 95% специфичности, которая незначительно снижалась с более распространенными стадиями РМЖ (стадия I – 97%, стадия II – 88%, стадия III и IV – 85%). В то же время чувствительность ММГ составляет от 63 до 80% при 60% специфичности, в зависимости от стадии заболевания и плотности паренхимы [8, 9].

Возможным решением для эффективного дифференцирования РМЖ и ДГМЖ при ММГ может быть оптимизированный алгоритм, представленный на рис. 4. В соответствии с предлагаемым алгоритмом обследования женщин рекомендуется применение онкомаркера СА-62 в качестве дополнительного метода диагностики к УЗИ или ММГ МЖ, который значительно повысит диагностическую чувствительность при выявлении бессимптомных карцином *in situ* DCIS и стадии I и II РМЖ. При повышении уровня маркера от 5000 до 7000 Ед/мл рекомендуется наблюдательная тактика за уровнем СА-62 в течение 6 мес для того, чтобы не упустить РМЖ. Как показано в работе [3], с использованием стандартной пороговой величины СА-62 5000 Ед/мл удается достичь 97% чувствительности при 95% специфичности для выявления I стадии РМЖ.

При наличии высокой рентгенологической плотности МЖ или любой очаговой патологии доброкачественного характера (BI-RADS 2 или 3) врачу рекомендуется назначать пациенту УЗИ в комплексе с онкомаркерами СА-62 и СА 15-3 [3] для уточнения диагноза. Для улучшения дифференцирования РМЖ и ДГМЖ рекомендуется использовать комбинацию онкомаркеров (СА-62 > 6300 Ед/мл; 10 < СА 15-3 < 46 нг/мл), которая позволяет достигать 100% специфичности и исключения ложноположительных результатов тестирования при сохранении достаточно высокой чувствительности 75%. При получении положительных результатов комплексного обследования рекомендуется направлять пациента на дополнительное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России [10]: ММГ и/или УЗИ МЖ и лимфоузлов, МРТ, биопсия МЖ и назначение соответствующего лечения.

Критерии назначения онкомаркера СА-62: наличие у пациента боли в груди, повышенная чувствительность МЖ, отягощенная семейная наследственность, выделения из соска, пальпируемое уплотнение МЖ или в подмышечных лимфоузлах, а также наличие патологических изменений на ММГ или УЗИ МЖ.

Клинический случай выявления малосимптомного больного РМЖ при обследовании

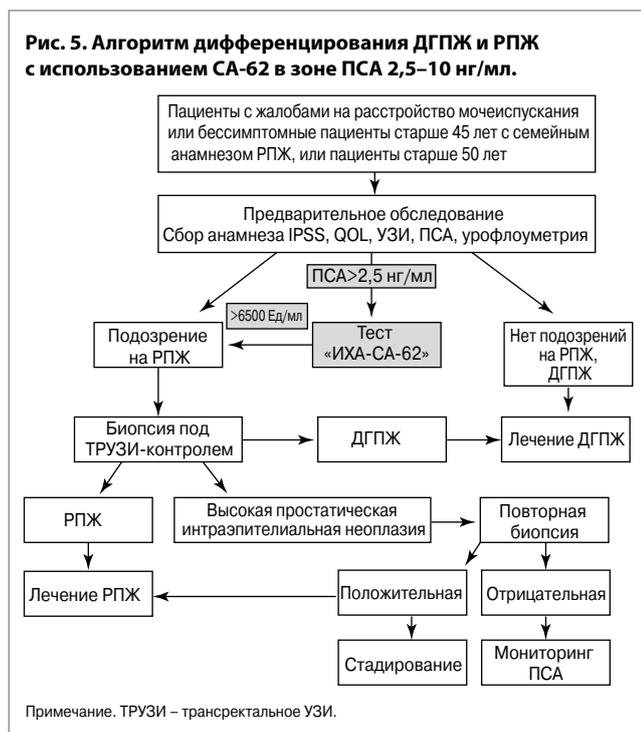
Пациентка Л., 54 года (Германия), при проведении скрининговой ММГ обнаружены микрокальцинаты в нижне-внутреннем квадранте правой МЖ на площади 5,5×2,5 см. На границе нижних квадрантов определялось узловое образование с четкими контурами с крупными кальцинатами. При пальпации узловые новообразования в МЖ не определяются, выделений из сосков нет. На фоне преобладания жировой ткани с остаточными элементами фиброзной ткани в правой МЖ узловые образования на УЗИ не визуализируются. При МРТ: в нижне-внутреннем квадранте определялось нарушение архитектоники ткани с сегментарным асимметричным усилением интенсивности сигнала на площади 3,6×2,5 см – внутрипротоковое распространение процесса, BI-RADS 4. Пациентка приглашена для участия в слепом клиническом исследовании с использованием онкомаркера СА-62, который показал значительное повышение – до 8800 Ед/мл. Учитывая полученные данные, больной выполнена повторная биопсия узлового образования правой МЖ под контролем УЗИ.

Диагноз. По данным комплексного обследования (ММГ, МРТ и контрастная ММГ – CЕСM, УЗИ) и повторной биопсии у пациентки диагностирован C50 инфильтративный внутрипротоковый рак умеренной степени злокачественности G2 правой МЖ C50 cT1N0M0, стадия IA, люминальный тип B, Her2-негативный подтип. Иммуногистохимическое исследование: ЭР-8, ПР-4, Her2/neu – 1+, Ki67 – 47%. Выполнена радикальная мастэктомия по Маддену справа. В адьювантном режиме запланирована гормональная терапия.

Алгоритм 2. Выявление новообразований ПЖ при обследовании

РПЖ является одним из самых распространенных видов ЗНО (С61 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) и одной из лидирующих причин смертности от рака среди мужчин во всем мире [1, 2]. За последнее десятилетие в РФ неуклонно растут заболеваемость РПЖ (среднегодовой прирост – 5,09%), распространенность (среднегодовой прирост – 10,8%) и показатель смертности от РПЖ – на 13,85% [1]. Однако в последнее десятилетие наблюдается улучшение выявления ранних стадий (стадии I и II) РПЖ, которое возросло с 47,7% (2011 г.) до 60,1% (2021 г.) [2]. Сдвиг к более раннему выявлению рака произошел благодаря улучшению превентивных мер и качества медицинского обслуживания.

Рис. 5. Алгоритм дифференцирования ДГПЖ и РПЖ с использованием СА-62 в зоне ПСА 2,5–10 нг/мл.



Раннее выявление РПЖ является главным условием его успешного радикального лечения. Согласно официальным результатам организованные программы ПСА-скрининга рака простаты [11, 12] не приводят к повышению общей выживаемости пациентов, что связано с гипердиагностикой малоактивных форм РПЖ с низким онкологическим риском. В связи с этим оптимизация механизма выявления РПЖ подразумевает разработку метода, способного на этапе до проведения биопсии оценивать уровень онкологического риска аденокарциномы. Это позволит врачу отказаться от выполнения биопсии простаты у ряда пациентов, оградив их от возможных осложнений самой процедуры и агрессивного лечения. При диагностике РПЖ врачу необходимо учитывать клинически значимые факторы анамнеза и факторы риска (отягощенный семейный анамнез РПЖ, наличие мутаций генов *BRCA1/2*, наличие синдрома Линча, наличие хронических инфекций мочеполовой системы и т.д.), указанные в табл. 2 и клинических рекомендациях [12], которые могут указывать на повышенную вероятность наличия РПЖ.

Результаты, полученные в слепом клиническом исследовании [4] 325 клинических образцов от 144 больных РПЖ, 102 больных ДГПЖ и 79 условно здоровых добровольцев, показали перспективность использования онкомаркера СА-62 в качестве вспомогательного метода для оценки риска выявления злокачественных процессов в ПЖ и для эффективного выявления ранних стадий РПЖ. По сравнению с различными лабораторно-диагностическими и инструментальными методами анализа в диагностике ранних стадий (I–II) РПЖ онкомаркер СА-62 показал самые высокие диагностические характеристики для всех уровней ПСА: чувствительность 90%, специфичность 97,2%, PPV 95%, NPV 98,1%, что повышает точность выявления РПЖ при биопсии [4]. Кроме того, онкомаркер СА-62 показал высокую точность (97%) при выявлении ранних стадий РПЖ (чувствительность 90%, специфичность 99%), «пропущенных» ПСА-тестом с уровнем ПСА < 2,5 нг/мл. Применение онкомаркера СА-62 (>6500 Ед/мл) в «серой» зоне ПСА 2,5–10 нг/мл позволяет улучшить точность выявления РПЖ при биопсии с 35 до 93,1% при 90% чувствительности и 97% специфичности.

Внедрение онкомаркера СА-62 в систему здравоохранения в комбинации с другими методами диагностики (ПСА и трансректальное исследование) патологий ПЖ может

значительно снизить число пациентов, отказывающихся от проведения биопсии ПЖ при уровне ПСА от 2,5 до 10 нг/мл, что приведет к повышению вероятности и точности выявления раннего РПЖ при биопсии и назначению своевременного лечения.

Предложенный нами алгоритм дифференцирования ЗНО и доброкачественных новообразований простаты приведен на рис. 5. Предложенная нами схема отбора пациентов для более аргументированного назначения биопсии ПЖ позволит персонализированно подходить к дифференцированию клинически значимых форм рака простаты и ДГПЖ на основании исследованных параметров до выполнения биопсии.

Клинические рекомендации применения онкомаркера СА-62. Пациентам с признаками нарушения мочеиспускания или появлением крови в моче или сперме следует назначать исследование на онкомаркер СА-62 одновременно с проведением предварительных исследований: сбором анамнеза, IPSS, УЗИ, трансректального УЗИ, ПСА и урофлоуметрией. Применение онкомаркера СА-62 (>6500 Ед/мл) в «серой» зоне ПСА 2,5–10 нг/мл позволяет улучшить точность выявления РПЖ при биопсии с 35 до 93,1% при 90% чувствительности и 97% специфичности [4], что может помочь врачу эффективно дифференцировать РПЖ от ДГПЖ. Положительные результаты комбинированного теста (СА-62 > 6500 Ед/мл, 2,5 < ПСА < 10 нг/мл) врач может использовать в качестве дополнительного аргумента для необходимости проведения биопсии пациенту.

Клинический случай выявления большого РПЖ при обследовании

Пациент 62 лет, определен нормальный уровень ПСА – 3 нг/мл при диспансерном обследовании. Физикальный осмотр не выявил каких-либо патологий. При ректальном осмотре: ПЖ значительно увеличена в размерах, безболезненная при пальпации, с незначительными очаговыми уплотнениями, туго эластичной консистенции. Общий анализ мочи и крови без патологических изменений. Повышенный уровень маркера СА-62 (7200 Ед/мл) при обследовании. Ранняя медицинская история без патологий. НДКТ легких, скинтиграфия костей и МРТ брюшной полости – без патологий.

Диагноз. Биопсия простаты выявила признаки злокачественной аденокарциномы с индексом Глисона 7 (4+3) в 6 из 12 образцов. Пациенту проведена радикальная простатэктомия, по результатам которой проведены гистологическое и иммуногистохимическое исследования, которые выявили морфологические признаки аденокарциномы с индексом Глисона 8 (4+4), поражающей около 60% ПЖ. Диагноз: pT2, N0, M0, индекс Глисона 8 (4+4), аденокарцинома ПЖ IIb стадии низкой степени дифференцировки G3. Больному назначена гормональная терапия.

Алгоритм 3. Выявление ранних стадий РЛ у пациентов при обследовании

РЛ является самым распространенным онкологическим заболеванием в экономически развитых странах мира, характеризующимся высокой смертностью (в 2020 г. от РЛ умерли 1 796 144 человека во всем мире). Более 80% онкопатологий легкого связано с длительным курением, хотя нельзя недооценивать также и РЛ, обусловленный профессией или воздействием различных канцерогенных материалов. В настоящее время НДКТ является единственным методом, который способен диагностировать ранние стадии и приводит к снижению смертности от РЛ, что доказано в рандомизированном клиническом исследовании 53 454 человек (55–74 года, курящих более 30 пачек/год) [13, 14]. Многолетние рандомизированные исследования (NLST – 2011, MILD – 2019, NELSON – 2020, LUSI – 2020) подтвердили снижение смертности от РЛ от 20 до 69% с помощью скрининга с НДКТ [15, 16].

В рамках пилотного проекта «Низкодозная компьютерная томография органов грудной клетки – скрининг рака

легкого», который проводился в 10 городских поликлиниках Москвы с 2017 по 2019 г., выявлено 308 случаев РЛ на основе 11 500 НДКТ. Результаты исследования показали, что для выявления одного верифицированного случая РЛ необходимо провести 36 НДКТ-исследований бессимптомных пациентов в группе риска [17]. Для выявления одного случая РЛ на ранних стадиях необходимо провести 90 НДКТ-исследований за 2 года скрининга. В результате проведения НДКТ-скрининга удельный вес ранних стадий (I–II) РЛ вырос на 37,5%: с 28,5 до 52% после 1 НДКТ и до 66% после 2 НДКТ. Согласно данным Минздрава России пилотный проект по скринингу РЛ в Москве, как и ранее проведенные международные рандомизированные клинические исследования, показал эффективность метода НДКТ при снижении смертности от РЛ на 23% на первом году скрининга [18]. Кроме НДКТ для мониторинга лечения больных РЛ и наблюдения в ремиссии широко применяются различные онкомаркеры [19, 20]. Однако ограничение на использование маркеров РЭА, NSE, SCC, CYFRA 21 и СА-125 для диагностики РЛ связано с достаточно низкой чувствительностью (до 40%) при выявлении ранних стадий, которая не позволяет достоверно выявлять зависимость между прогрессированием заболевания и уровнем их экспрессии [20].

Целью проведенного нами слепого клинического исследования [5] 144 больных ранними стадиями НМРЛ на базе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) стала оценка диагностических характеристик набора реагентов «ИХА-СА-62» для детекции ранних (IA–IIB) стадий РЛ и рассмотрение возможности применения онкомаркера СА-62 в качестве вспомогательного инструмента НДКТ при диагностировании РЛ у пациентов с наличием подозрительных очагов на томограмме. Клинические симптомы опухолевого поражения легких могут сочетаться с симптомами сопутствующих осложнений.

На рис. 6 показан алгоритм выявления ранних стадий РЛ и дифференцирования РЛ от хронической obstructивной болезни легких (ХОБЛ) с использованием маркера СА-62 или комбинации маркеров (СА-62, CYFRA 21-1 и РЭА).

Бессимптомное течение РЛ часто оказывается случайной рентгенологической находкой на томограмме, что было особенно заметно во время пандемии COVID-19 [21, 22]. При сборе анамнеза у всех пациентов рекомендуется обращать внимание на стаж курения и количество потребляемых сигарет, профессиональные вредности для верификации диагноза и определения адекватной лечебной тактики.

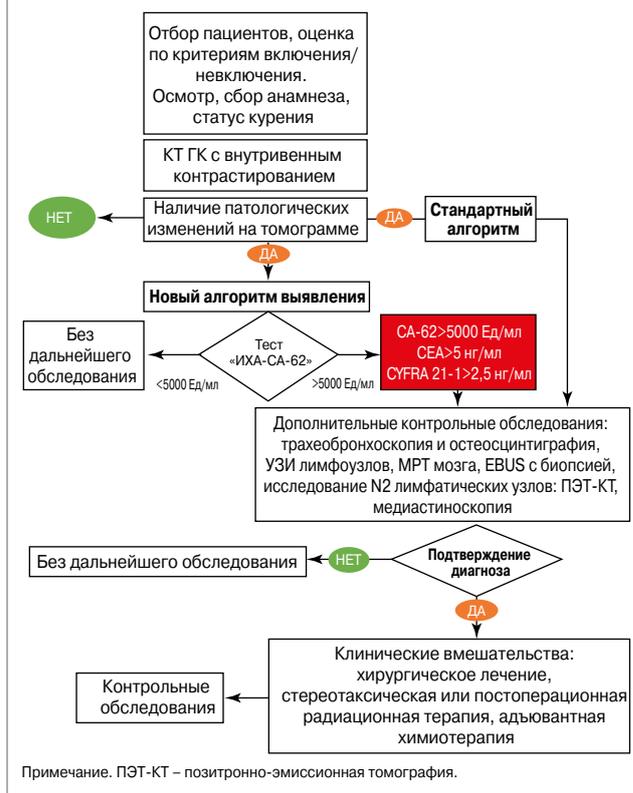
По сравнению со стандартным предложенный алгоритм позволит врачу более аргументированно подойти к дифференциальной диагностике РЛ и других заболеваний легкого при наличии патологических изменений на томограмме на основании комбинации маркеров (СА-62>5000 Ед/мл, CYFRA 21-1>2,5 нг/мл, РЭА>5 нг/мл) до выполнения биопсии [5]. Все дополнительные контрольные обследования врач может назначать при положительных результатах маркеров (СА-62, CYFRA 21-1 и РЭА), при которых рассчитанная вероятность онкозаболевания является очень высокой.

Клинические рекомендации по применению онкомаркера СА-62 для ранней диагностики РЛ. При наличии длительного кашля или кровохарканья, одышки и боли в груди, синдрома секреции гормонов, клинически значимых факторов анамнеза и повышения маркеров SCC, NSE, CYFRA 21-1, РЭА, а также патологических изменений легких по томограмме. Использование комбинации онкомаркеров (СА-62>5000 Ед/мл, CYFRA 21-1>2,5 нг/мл, РЭА>5 нг/мл) при наличии затемнений в легких на томограмме позволит врачу эффективно дифференцировать РЛ и ХОБЛ с чувствительностью 93% при 100% специфичности теста.

Клинический случай выявления РЛ

Пациент М., 51 год, обратился в частную клинику с 6-месячным анамнезом усиления одышки при физической на-

Рис. 6. Алгоритм выявления ранних стадий РЛ и дифференцирования РЛ от ХОБЛ с использованием маркера СА-62 или комбинации маркеров (СА-62, CYFRA 21-1 и РЭА).

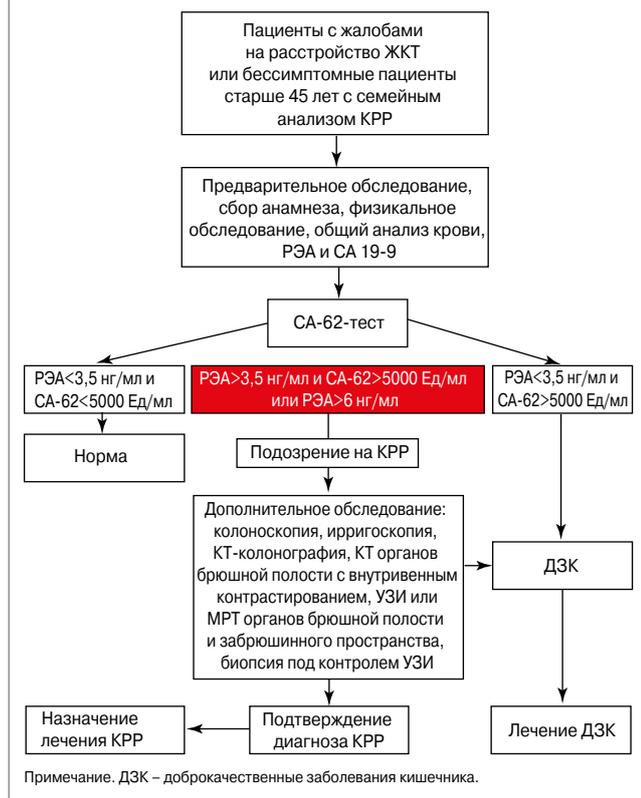


грузке. Его симптомы включали почти постоянный сухой кашель, снижение аппетита без потери массы тела и утомляемость. Больной является курильщиком с анамнезом ≥ 40 пачек в год. Общий и биохимический анализы крови – без патологических изменений. Пациент самостоятельно сдал анализ на маркер СА-62, который показал повышенный уровень – 8100 Ед/мл. Из-за симптомов пациент прошел рентгенологическое обследование грудной клетки (ГК), которое выявило затемнение в левом легком. У больного диагностировали пневмонию и назначили антибиотики. Несмотря на лечение антибиотиками, разрешение легкой консолидации было отсрочено. Пациент направлен в профильную клинику. КТ ГК выявила эндобронхиальное выпячивающееся образование в дистальном отделе левого главного бронха с небольшой гранулемой в заднем сегменте правой верхней доли легкого. Признаков заболевания узлов средостения или метастатического очага не обнаружено. **Диагноз:** выполненные бронхоскопическая биопсия и патологоанатомическое исследование подтвердили наличие карциномы на основании иммуногистохимического окрашивания на CD56, синаптофизин, хромогранин и общий антиген лейкоцитов (LCA) с использованием исходного биоптата, залитого парафином. Результаты соответствовали НМРЛ. КТ головного мозга в норме. Таким образом, пациенту поставлен диагноз: НМРЛ, T2N0M0, IIB.

Алгоритм 4. Выявление ранних стадий КРР при обследовании

Согласно статистическим данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена распространенность КРР в России составляет 57,1 случая на 100 тыс., в то время как смертность – 15,3 случая на 100 тыс. При этом более 90% случаев КРР приходится на людей старше 50 лет [1, 2]. Удельный вес ранних стадий ЗНО ободочной и прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса, впервые выявленных в России в 2019 г. среди регулярно проходящих диспансеризацию, составил 51%.

Рис. 7. Алгоритм выявления бессимптомных стадий КРР и дифференцирования доброкачественных новообразований кишечника от КРР (С17–С20).



Первичный скрининг на КРР является эффективным методом профилактики данного заболевания, приводящим к уменьшению смертности и повышению общей выживаемости, что подтверждено в работе [23]. В рамках организованного скрининга в Канаде и США около 50% случаев этого заболевания выявляется на I стадии [24]. Диагноз КРР (С17–С21) устанавливается на основании данных жалоб, анамнеза, физикального обследования, морфологического исследования опухолевого материала, инструментальных и лабораторных методов обследования. В связи с недостаточной чувствительностью на ранних стадиях КРР (20–30%) РЭА, как и другие маркеры, не используется в ранней диагностике КРР. В основном РЭА является сильным прогностическим маркером и применяется для мониторинга лечения и выявления рецидивов онкозаболевания.

Проведенное нами клиническое исследование (материал готовится к публикации) с использованием онкомаркера СА-62 в сравнении с РЭА показало, что уровень онкомаркера СА-62 значительно повышен в сыворотке пациентов с ранними стадиями КРР, включая I стадию (81,8%) и II (92,3%), в отличие от РЭА, который практически не повышался на I стадии КРР (27% обнаружение). Однако комбинированное использование маркеров РЭА и СА-62 (РЭА > 3,5 нг/мл и СА-62 > 5000 Ед/мл или РЭА > 6 нг/мл при любом значении СА-62) позволяет достичь 100% специфичности при 97% чувствительности и эффективно дифференцировать ЗНО и доброкачественные новообразования кишки.

Предлагаемый алгоритм выявления бессимптомных стадий КРР и дифференцирования доброкачественных новообразований кишечника от КРР (С17–С20) представлен на рис. 7. Предложенный алгоритм позволит врачу более аргументированно подойти к дифференциальной диагностике КРР и других заболеваний прямой и ободочной кишки при наличии расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или полипов при колоноскопии на основании комбинации маркеров (СА-62 > 5000 Ед/мл и РЭА > 3,5 нг/мл или РЭА > 6 нг/мл при любом значении СА-62) до выполнения

биопсии. Все дополнительные контрольные обследования (колоноскопия, ирригоскопия, КТ-колонография, КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, УЗИ или МРТ) врач может назначать при положительных результатах маркеров (СА-62 > 5000 Ед/мл и РЭА > 3,5 нг/мл), при которых рассчитанная вероятность онкозаболевания очень высока.

Критерии назначения онкомаркера СА-62 при подозрении на КРР: наследственная предрасположенность к КРР, наличие полипов, наличие синдрома Гарднера, хронические воспалительные заболевания толстой кишки (язвенный колит, болезнь Крона), нарушение работы ЖКТ, повышенный уровень РЭА > 5 нг/мл.

Заключение

По результатам проведенных клинических исследований высокий риск наличия эпителиального рака в соответствии с высоким уровнем онкомаркера СА-62 наблюдается при:

- стабильно повышенном уровне СА-62 (>5500 Ед/мл) в течение продолжительного времени при наличии или отсутствии симптомов (уплотнений в МЖ, ПЖ или лимфоузлах);
- значительном повышении уровня онкомаркера СА-62 (>7000 Ед/мл) при обследовании;
- повышенном уровне маркера СА-62 (>5500 Ед/мл) при мониторинге пациентов в стадии ремиссии;
- наличии наследственной предрасположенности (синдром РМЖ/рака яичников, РПЖ, КРР или РЛ) и при наличии патологических изменений в МЖ, легких, кишке или лимфоузлах выявленных при проведении ММГ, УЗИ, НДКТ либо колоноскопических исследований.

Использование стандартной пороговой величины 5000 Ед/мл онкомаркера СА-62 позволяет достичь 97% чувствительности при 95% специфичности для выявления I стадии РМЖ. Для улучшения дифференцирования РМЖ и ДГМЖ рекомендуется использовать комбинацию онкомаркеров (СА-62 > 6300 Ед/мл; 10 < СА 15-3 < 46 нг/мл), которая позволяет достигать 100% специфичности и исключить ложноположительные результаты.

Применение онкомаркера СА-62 (≥ 6500 Ед/мл) в «серой» зоне ПСА 2,5–10 нг/мл позволяет улучшить точность выявления РПЖ при биопсии с 35 до 93,1% при 90% чувствительности и 97% специфичности, что может помочь врачу эффективно дифференцировать РПЖ от ДГПЖ.

Использование комбинации онкомаркеров (СА-62 > 5000 Ед/мл, CYFRA 21-1 > 2,5 нг/мл, РЭА > 5 нг/мл) при наличии подозрительных изменений на томограмме легких позволит врачу повысить эффективность дифференцирования РЛ: улучшить специфичность с 81 до 100% при 93% чувствительности.

Комбинированное использование маркеров (РЭА > 3,5 нг/мл и СА-62 ≥ 5000 Ед/мл или РЭА ≥ 6 нг/мл при любом значении СА-62) позволяет достичь 100% специфичности (вместо 70–80%) при 97% чувствительности (вместо 43–72% при колоноскопии) при выявлении ранних стадий КРР. При этом все остальные комбинации этих двух маркеров (РЭА < 3,5 нг/мл и СА-62 > 5000 Ед/мл) позволяют идентифицировать доброкачественные новообразования прямой и ободочной кишки и исключить ложноположительные результаты при скрининге.

Таким образом, комбинированное использование СА-62 с другими онкомаркерами и методами инструментальной диагностики может быть полезной стратегией для улучшения комплексной оценки риска наличия ЗНО конкретной локализации и повышения диагностической чувствительности выявления ранних (I и II) стадий рака.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Ж.Р. Черкасова – выработка общей концепции статьи, разработка дизайна исследования, интерпретация результатов, поиск литературы, пересмотр важного интеллектуального содержания, написание и редактирование текста рукописи; С.А. Цуркан – выработка общей концепции статьи, поиск литературы, научное редактирование, пересмотр важного интеллектуального содержания; А.И. Простякова – проведение экспериментов, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, интерпретация результатов, написание текста, подготовка статьи; Н.В. Суганов – научное редактирование, критический обзор; А.М. Борода – анализ данных, интерпретация результатов, поиск литературы, научное редактирование; А.И. Хамитова – обработка данных, интерпретация результатов; А.П. Ройтман – научное редактирование, критический обзор.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. JR Tcherkassova – substantial contribution to conception and design, acquisition of data, data analysis and interpretation of data; drafting the article and revising it critically for important intellectual content; final approval of the manuscript; SA Tsurkan – substantial contribution to conception and design and critical revising of the manuscript for important intellectual content; AI Prostiyakova – conducting the experiments, data collection, statistical data analysis and interpretation of the results, drafting and preparing a final version of the manuscript; NV Sukanov – critical revising of manuscript; AM Boroda – data analysis and interpretation of the results data analysis, interpretation of results, literature search, scientific editing; AI Khamitova – data analysis and interpretation of the results data analysis; AP Roytman – critical revising of the manuscript; final approval of the manuscript and scientific supervision.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол №07-17 заседания от 13.09.2017. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), protocol №07-17 of 13.09.2017. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow. 2021 (in Russian)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2020 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow. 2021 (in Russian)].
3. Tcherkassova J, Prostiyakova A, Tsurkan S, et al. Diagnostic efficacy of the new prospective biomarker's combination CA 15-3 and CA-62 for early-stage breast cancer detection: Results of the blind prospective-retrospective clinical study. *Cancer Biomarkers*. 2022;35:57-69. DOI:10.3233/CBM-210533
4. Черкасова Ж.Р., Цуркан С.А., Простякова А.И., и др. Возможность клинического применения ракового антигена СА-62 при повышенном уровне простат-специфического антигена для дифферен-

циальной диагностики рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Исследования и практика в медицине*. 2023;10(1):10-26 [Cherkasova ZR, Tsurkan SA, Prostiyakova AI, et al. Potential clinical application of the cancer antigen CA 62 for differential diagnosis of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia at the elevated prostate specific antigen. *Research and Practical Medicine Journal*. 2023;10(1):10-26 (in Russian)]. DOI:10.17709/2410-1893-2023-10-1-1

5. Черкасова Ж.Р., Простякова А.И., Цуркан С.А., и др. Диагностическая значимость ракового антигена СА-62 для раннего выявления и дифференциальной диагностики немелкоклеточного рака легкого: результаты слепых клинических исследований. *Современная онкология*. 2023;25(1):82-90 [Cherkasova ZR, Prostiyakova AI, Tsurkan SA, et al. Diagnostic significance of CA-62 cancer antigen for early detection and differential diagnosis of non-small cell lung cancer: results of the blind clinical trials. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):82-90 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.1.202179
6. Сергей Морозов: пилот по скринингу РМЖ дал хорошие результаты в ранней выявляемости. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/content/news/Sergei-Morozov-pilot-po-skriningu-RMJ-dal-horoshie-rezultaty-v-rannei-vyivlyaemosti.html>. Ссылка активна на 15.03.2023 [Sergei Morozov: pilot po skringingu RMZh dal khoroshie rezultaty v rannei vyivlyaemosti. Available at: <https://medvestnik.ru/content/news/Sergei-Morozov-pilot-po-skriningu-RMJ-dal-horoshie-rezultaty-v-rannei-vyivlyaemosti.html>. Accessed: 15.03.2023 (in Russian)].
7. Bryan S, Masoud H, Weir HK, et al. Cancer in Canada: Stage at diagnosis. *Health Rep*. 2018;29(12):21-5. PMID: 30566206.
8. Zeeshan M, Salam B, Khalid QSB, et al. Diagnostic Accuracy of Digital Mammography in the Detection of Breast Cancer. *Cureus*. 2018;10(4):e2448. DOI:10.7759/cureus.2448
9. Giampietro RR, Cabral MVG, Lima SAM, et al. Accuracy and Effectiveness of Mammography versus Mammography and Tomosynthesis for Population-Based Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):7991. DOI:10.1038/s41598-020-64802-x
10. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. М., 2021 [Rak molochnoi zhelezy. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow. 2021 (in Russian)].
11. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(6):1046-55. DOI:10.1016/j.eururo.2013.12.062
12. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. М., 2021 [Rak predstatel'noi zhelezy. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow. 2021 (in Russian)].
13. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395-409.
14. Park YS. Lung cancer screening: subsequent evidences of national lung screening trial. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;77(2):55-9. DOI:10.4046/trd.2014.77.2.55
15. Krilaviciute A, Brenner H. Low positive predictive value of computed tomography screening for lung cancer irrespective of commonly employed definitions of target population. *Int J Cancer*. 2021;149:58-65. DOI:10.1002/ijc.33522
16. Sands J, Tammeägi MC, Couraud S, et al. Lung Screening Benefits and Challenges: A Review of The Data and Outline for Implementation. *J Thorac Oncol*. 2021;16(1):37-53. DOI:10.1016/j.jtho.2020.10.127
17. Единое цифровое пространство лучевой диагностики. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/047/964/original/%D0%95%D0%B4%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B5_%D1%86%D0%B8%D1%84%D1%80%D0%B2%D0%BE%D0%B5_%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%BE_%D0%BB%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%B2%D0%BE_%D0%BB%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%B2%D0%BE%D0%B9_%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8_%28%D0%B3_%D0%9C%D0%BE%D1%81%D0%BA%D0%B2%D0%B0%29.pdf?1571848385](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/047/964/original/%D0%95%D0%B4%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B5_%D1%86%D0%B8%D1%84%D1%80%D0%B2%D0%BE%D0%B5_%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%BE_%D0%BB%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%B2%D0%BE%D0%B9_%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8_%28%D0%B3_%D0%9C%D0%BE%D1%81%D0%BA%D0%B2%D0%B0%29.pdf?1571848385). Accessed: 15.03.2023 (in Russian)].
18. Fielda JK, Vulkamb D, Daviesa MPA, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomized trial results and international meta-analysis. *Lancet*. 2021;1016:100179. DOI:10.1016/j.lancet.2021.100184
19. Okamura K, Takayama K, Izumi M, et al. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer. *Lung Cancer*. 2013;80(1):45-9. DOI:10.1016/j.lungcan.2013.01.002
20. Sun J, Chen X, Wang Y. Comparison of the diagnostic value of CEA combined with OPN or DKK1 in non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*. 2020;20:3046-52. DOI:10.3892/ol.2020.11846
21. Van Haren RM, Delman AM, Turner KM, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Lung Cancer Screening Program and Subsequent Lung Cancer. *J Am Coll Surg*. 2021;232(4):600-5. DOI:10.1061/jjamcollsurg.2020.12.002
22. Страданий будет меньше: благодаря ковиду ИИ научился находить рак легких по снимкам КТ. Режим доступа: <https://astrazeneca.ru/media/articles/2021/20211209-ru201.html>. Ссылка активна на 15.03.2023 [Stradanii budet men'she: blagodaria kovidu II nauchilsia nakhodit' rak legkikh po snimkam KT. Available at: <https://astrazeneca.ru/media/articles/2021/20211209-ru201.html>. Accessed: 15.03.2023 (in Russian)].
23. Canadian Partnership Against Cancer. Colorectal cancer screening in Canada – environmental scan. Toronto: Canadian Partnership Against Cancer, 2017. Available at: <http://www.cancerview.ca/preventionandscreening/colorectalcancerscreeningpage>. Accessed: 15.03.2023
24. Canadian Cancer Statistics. Available at: <https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2018-statistics/canadian-cancer-statistics-2018-en.pdf>. Accessed: 15.03.2023

Статья поступила в редакцию /

The article received: 08.06.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 08.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Аденома паращитовидных желез: возможности мультимодальной диагностики

Н.А. Огнерубов^{✉1}, Т.С. Антипова², Г.Н. Абакумова³

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия;

²ООО «ПЭТ-Технологии», Центр ядерной медицины, Тамбов, Россия;

³ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия

Аннотация

Обоснование. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является распространенным эндокринологическим заболеванием, причиной которого в подавляющем большинстве случаев является аденома околощитовидных желез. Основным методом лечения хирургической – паратиреоидэктомия. В связи с этим точное определение локализации аденомы является решающим.

Цель. Оценить современные возможности мультимодальной диагностики аденом околощитовидных желез.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 49 пациентов с ПГПТ в возрасте от 24 до 82 лет, медиана – 57,9 года. Для топической диагностики и метаболической оценки аденом околощитовидных желез применяли современные радионуклидные и гибридные технологии: сцинтиграфию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией с 18F-дезоксиглюкозой и 18F-холином. Диагноз ПГПТ подтверждался результатами биохимического исследования крови: уровнем паратгормона, ионизированного и общего кальция.

Результаты. Женщин оказалось большинство – 43 (87,8%), а мужчин – 6 (12,2%). Соотношение числа женщин к числу мужчин составило 7,2:1. В подавляющем большинстве случаев (78,1%) наблюдался гиперкальциемический вариант ПГПТ, нормокальциемический вариант – в 21,9% случаев. При этом средний уровень паратгормона составил 145,43 пг/мл, превышая референсные значения в 2,2 раза. Концентрация паратгормона у больных ПГПТ составила 156,38 пг/мл, ионизированного и общего кальция в крови – в среднем 1,43 и 3,04 ммоль/л соответственно. Бессимптомный вариант встретился в 76,7% случаев. Симптоматический вариант гиперпаратиреоза – 23,3%, включал нефролитиаз, панкреатит и поражение костей. Одиночные аденомы околощитовидных желез чаще располагались в левой доле – 42,9%. У 77,6% больных с ПГПТ обнаружены солитарные аденомы. В 16,3% случаев выявлены эктопии околощитовидных желез, среди них чаще встречалось интратиреоидное расположение в левой доле. К редким локализациям относятся переднее и заднее средостение и стенка пищевода.

Заключение. Использование современных диагностических мультимодальных опций, связанных с применением радионуклидных и гибридных технологий, играет решающую роль для персонализированного лечения ПГПТ.

Ключевые слова: околощитовидные железы, первичный гиперпаратиреоз, аденома, диагностика, сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Антипова Т.С., Абакумова Г.Н. Аденома паращитовидных желез: возможности мультимодальной диагностики. *Consilium Medicum*. 2023;25(6):415–420. DOI: 10.26442/20751753.2023.6.202335

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Parathyroid adenoma: multimodal diagnosis capabilities: A retrospective study

Nikolai A. Ognerubov^{✉1}, Tatiana S. Antipova², Galina N. Abakumova³

¹Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

²PET-Technology, Tambov, Russia;

³Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia

Abstract

Background. Primary hyperparathyroidism is a common endocrinological disease caused mainly by parathyroid adenoma. The main treatment method is surgery (parathyroidectomy). Therefore, the exact determination of adenoma localization is crucial.

Aim. To evaluate the current possibilities of multimodal diagnosis of parathyroid adenomas.

Materials and methods. A retrospective analysis of 49 patients with primary hyperparathyroidism aged 24 to 82 (median 57.9 years) was performed. Modern radionuclide and hybrid technologies were used for topical diagnosis and metabolic assessment of parathyroid adenomas: scanning, single-photon emission computed tomography, single-photon emission computed tomography combined with computed tomography, positron emission tomography combined with computed tomography with 18F-deoxyglucose and 18F-choline. The diagnosis of primary hyperparathyroidism was confirmed by a biochemical blood test: the level of parathyroid hormone and ionized and total calcium.

Results. The study included 43 (87.8%) females and 6 (12.2%) males. The female/male ratio was 7.2:1. Most cases (78.1%) were the hypercalcemic type of primary hyperparathyroidism, and the normocalcemic type was diagnosed in 21.9% of patients. The mean parathyroid hormone level was 145.43 pg/mL, exceeding the reference values by 2.2 times. Parathyroid hormone concentration in patients with primary hyperparathyroidism was 156.38 pg/mL, and mean ionized and total blood calcium levels were 1.43 and 3.04 mmol/L, respectively. The asymptomatic type occurred in 76.7% of patients. The symptomatic type of hyperparathyroidism had 23.3%, manifested with nephrolithiasis, pancreatitis, and bone lesions. Parathyroid adenomas were more often located in the left lobe (42.9%). In 77.6% of patients with primary hyperparathyroidism, solitary adenomas were detected. Ectopia of the parathyroid glands was detected in 16.3% of patients, with intrathyroidal location in the left lobe being the most common. Rare locations include the anterior and posterior mediastinum and the esophageal wall.

Conclusion. Modern diagnostic multimodal options based on radionuclide and hybrid technologies are crucial in the personalized treatment of primary hyperparathyroidism.

Keywords: parathyroid glands, primary hyperparathyroidism, adenoma, diagnosis, scanning, single-photon emission computed tomography, single-photon emission computed tomography combined with computed tomography, positron emission tomography combined with computed tomography

For citation: Ognerubov NA, Antipova TS, Abakumova GN. Parathyroid adenoma: multimodal diagnosis capabilities: A retrospective study. *Consilium Medicum*. 2023;25(6):415–420. DOI: 10.26442/20751753.2023.6.202335

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_na@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

[✉]Nikolai A. Ognerubov – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Derzhavin Tambov State University. E-mail: ognerubov_na@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является третьим по распространенности эндокринным заболеванием в западных странах. По данным эпидемиологических исследований, в США он встречается в 233 и 85 случаях на 100 тыс. женщин и мужчин соответственно. Заболеваемость его в общей популяции составляет 0,5–1%, причем с возрастом, у лиц старше 50 лет, она увеличивается до 2% [1]. На сегодняшний день, по данным литературы, заболеваемость выше в странах, где проводится скрининг на кальций, причем за счет бессимптомного варианта [2]. В когорте больных преобладают лица женского пола, при этом соотношение числа женщин к числу мужчин колеблется до 13:1 [3–5].

Среди факторов риска наряду с полом и возрастом необходимо выделить проведение лучевой терапии в области шеи, которая способствует возникновению заболевания в более позднем возрасте, а также продолжительный дефицит кальция, сопровождающийся длительной стимуляцией выделения паратиреоидного гормона (ПТГ) [6].

Основу патолофизиологии ПГПТ составляет чрезмерный рост ткани околощитовидных желез с избыточной секрецией ПТГ и одновременным снижением уровня экспрессии рецепторов к кальцию на мембранах клеток [7, 8]. Это приводит к увеличению резорбции костной ткани, особенно с выраженным кортикальным слоем, с потерей костной массы, что сопровождается развитием низкотравматичных патологических переломов [9]. Наряду с этим могут появляться и другие поражения, а именно: почек – в виде нефролитиаза, желудочно-кишечного тракта, нервно-мышечные, сердечно-сосудистой системы [10, 11].

Согласно литературным данным почти все случаи ПГПТ обусловлены доброкачественным заболеванием парашитовидных желез. Среди них аденомы являются наиболее распространенным заболеванием. Чаще всего, в 85% наблюдений, ПГПТ обусловлен одиночной аденомой околощитовидных желез, значительно реже (15%) – множественными аденомами и крайне редко (менее 1%) – карциномой околощитовидных желез [12].

Этиология аденом неизвестна. Около 20–40% спорадических аденом имеет гиперэкспрессию циклина D1 [6].

Случайное выявление гиперкальциемии различного уровня при других соматических заболеваниях является начальным признаком гиперпаратиреоза. С целью уточнения причины этого состояния следует определить уровень ПТГ в крови [13].

Для постановки диагноза ПГПТ необходим мультидисциплинарный подход с включением различных специалистов – эндокринологов, радиологов, хирургов, терапевтов. С этой целью наряду с традиционными ультразвуковым исследованием (УЗИ), рентгеновской компьютерной томографией (РКТ) и магнитно-резонансной томографией (МРТ) применяют высокотехнологичные методы диагностики, включая радионуклидные и гибридные технологии: скинтиграфию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), ОФЭКТ, совмещенную с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с КТ (ПЭТ/КТ) с ¹⁸F-дезоксиглюкозой и ¹⁸F-холином [11, 14].

Мультимодальная обработка медицинской информации, полученной с помощью общения и анализа данных из различных источников, способствует улучшению диагно-

стики и выбору персонализированной тактики лечения заболеланий околощитовидных желез.

Цель работы – оценить современные возможности мультимодальной диагностики аденом околощитовидных желез.

Материалы и методы

Основу ретроспективного исследования составили 49 пациентов с установленным диагнозом аденомы околощитовидных желез за период с 2019 по апрель 2023 г. в возрасте от 24 до 82 лет. Из них женщин оказалось подавляющее большинство – 43 (87,8%), мужчин – 6 (12,2%). При постановке диагноза и интерпретации клинических проявлений мы придерживались рекомендаций V международного семинара по оценке и лечению ПГПТ 2022 г. [15].

Диагноз аденомы околощитовидных желез ставился путем комплексной оценки информации, полученной с помощью различных методов медицинской визуализации. Такой подход позволил уточнить распространенность заболевания, включая клинические последствия с целью выбора индивидуальной тактики лечения.

Подтверждение диагноза ПГПТ осуществляется с помощью лабораторных методов. Биохимическое исследование крови включало определение уровня ПТГ, ионизированного кальция, а также общего кальция в сыворотке крови у 32 пациентов.

Всем пациентам на I этапе выполняли УЗИ щитовидной железы и лимфатических узлов шеи. Дальнейший диагностический алгоритм направлен на идентификацию, определение анатомической локализации околощитовидных желез, оценку их метаболической активности, а также различных клинических проявлений ПГПТ. С этой целью мы применяли современные методы медицинской визуализации околощитовидных желез при гиперпаратиреозе, а именно радионуклидные методы – скинтиграфию, ОФЭКТ и гибридные технологии – ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ с применением ¹⁸F-дезоксиглюкозы и ¹⁸F-холина. Двухфазное радионуклидное исследование щитовидной железы и околощитовидных желез с ^{99m}Tc-технетрилом проводилось с использованием комбинированной системы ОФЭКТ/КТ Discovery NM/CT 670 у 49 больных.

Для диагностики локализации аденом околощитовидных желез применяли ПЭТ/КТ на томографе Discovery RX 710GEN с радиофармпрепаратом ¹⁸F-холином у 10 пациентов.

Визуализация аденом, а также проявлений гиперпаратиреоза и оценка состояния костной системы выполнялись с помощью ПЭТ/КТ-сканирования с ¹⁸F-дезоксиглюкозой у 10 больных.

По показаниям производили традиционные методы обследования – КТ и МРТ.

Результаты

Возраст пациентов колебался от 24 до 82 лет, медиана – 57,9 года. Среди больных с аденомами околощитовидных желез подавляющее большинство составили женщины – 43 (87,8%), медиана возраста – 57,4 года, мужчин было 6 (12,2%), медиана возраста – 58,3 года. При этом соотношение числа женщин к числу мужчин равнялось 7,2:1. При распределении по возрасту установлено, что 30,6% приходилось на возрастную группу 40–55 лет, с увеличением возраста отмечается резкое увеличение заболеваемости ПГПТ, составляя 63,3%. У лиц молодого возраста оно отмечено только в 6,1% случаев.

Таблица 1. Биохимические показатели крови у больных ПГПТ (n=32)

Показатели	Общая группа	Гиперкальциемический вариант (диапазон значений)	Нормокальциемический вариант
ПТГ, пг/мл	156,38 (49,7–484)	163,3 (77,89–484)	145,43 (49,7–177)
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,43 (1,19–1,92)	2,95 (1,34–3,63)	1,24 (1,19–1,27)
Общий кальций в сыворотке, ммоль/л	3,04 (2,14–8,65)	3,17 (2,99–3,56)	2,44 (2,14–2,55)

Клинические проявления болезни оценивались по анамнезу и представленной медицинской документации.

Согласно рекомендациям по оценке и лечению ПГПТ различают симптоматический и бессимптомный ПГПТ. ПГПТ расценивался как бессимптомный при отсутствии традиционной клинической картины или признаков болезни. В последнем случае выделяют вариант с поражением и без органов-мишеней, а также нормокальциемический, при этом скелетные или почечные осложнения могут наблюдаться или отсутствовать [15].

Среди обследованных пациентов чаще наблюдался бессимптомный вариант, составляя 76,7%. На долю симптоматического гиперпаратиреоза приходилось 23,3%. Он представлен нефролитиазом с клиническими проявлениями у 3 больных, выявлен с помощью УЗИ. Поражение желудочно-кишечного тракта в виде хронического панкреатита, подтвержденного биохимическими показателями крови и УЗИ органов брюшной полости, наблюдалось у 6 пациентов. Жалобы на боли в грудном отделе позвоночника предъявляла 1 больная, у которой по данным ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой и РКТ выявлен солитарный очаг литической деструкции в теле Th1, диаметром 7 мм.

Кроме того, мы наблюдали 1 пациентку 48 лет с бессимптомным нормокальциемическим вариантом с поражением костей, осложненным патологическим переломом. При этом уровень ионизированного и общего кальция у нее соответствовал референсным значениям, составляя 1,26 и 2,53 ммоль/л соответственно. По данным ПЭТ/КТ и РКТ обнаружен компрессионный перелом ThIII.

Проведенные биохимические исследования крови у пациентов с ПГПТ показали, что средний уровень ПТГ составил 156,38 пг/мл, а ионизированного и общего кальция – 1,43 и 3,03 ммоль/л соответственно (табл. 1).

Различают гиперкальциемический ПГПТ с повышенным уровнем ионизированного и общего кальция, а также ПТГ или с его нормальным референсным значением. Согласно полученным данным чаще всего встречается гиперкальциемический вариант – 25 (78,1%) случаев. При этом уровень ПТГ колебался от 49,7 до 484 пг/мл, составляя в среднем 163,3 пг/мл. Средние показатели ионизированного и общего кальция составили 2,95 и 3,17 ммоль/л, что превышает аналогичные у пациентов в общей группе в 2,1 и 1,1 раза соответственно.

Нормокальциемический вариант характеризуется нормальными значениями ионизированного и общего кальция при повышенной величине ПТГ. На его долю приходится 7 случаев (21,9%). Средние показатели ПТГ, ионизированного и общего кальция составили 145,43 пг/мл, 1,24 и 2,44 ммоль/л соответственно (см. табл. 1).

В современной хирургии гиперпаратиреоза предоперационной этап топической диагностики аденом околощитовидных желез является решающим, от него зависит эффективность лечения. Причем гибридное исследование ОФЭКТ/КТ является высокоинформативным методом визуализации и метаболической оценки околощитовидных желез при аденомах. Этот метод выполнен у 49 больных.

Таблица 2. Вариантная анатомия аденом околощитовидных желез при ПГПТ (n=49)

Локализация	Абс.	%	
Слева 42,9%	верхний полюс	4	8,2
	нижний полюс	14	28,6
	2 аденомы	3	6,1
Справа 28,6%	верхний полюс	3	6,1
	нижний полюс	9	18,4
	2 аденомы	2	4,1
Сочетание 12,2%	слева, 1 аденома	4	8,2
	справа, 1 аденома		
	слева, 2 аденомы	1	2,0
	справа, 1 аденома		
	слева, 3 аденомы		
справа, 2 аденомы	1	2,0	
Эктопия 16,3%	интратиреоидная, слева	3	6,1
	переднее средостение	1	2,0
	заднее средостение	1	2,0
	параэзофагеально	1	2,0
	в стенке пищевода	1	2,0
	перешеек щитовидной железы	1	2,0

Согласно полученным данным солитарные аденомы парашитовидных желез наблюдались в подавляющем большинстве случаев, составляя 38/77,6% (табл. 2). При этом чаще всего (42,9%) одиночные аденомы находились в левой доле щитовидной железы. Справа они наблюдались в 1,5 раза реже – 24,5%. Две аденомы в 1 доле щитовидной железы слева у 3 пациентов, а справа – в 2 случаях.

Максимальное количество аденом, согласно полученным данным, составило 5 в 2 долях щитовидной железы.

Неэффективность хирургического лечения гиперпаратиреоза, как правило, обусловлена малыми размерами аденомы, трудностью визуализации или эктопией парашитовидных желез. Мы наблюдали 8 случаев различных эктопических локализаций. Среди них к редким относится интратиреоидное расположение аденом, которое выявлено у 4 больных. Причем в 3 случаях они локализовались в левой доле щитовидной железы, а в 1 – в перешейке. Весьма редкие случаи эктопий аденом парашитовидных желез обнаружены в переднем, заднем средостении и стенке пищевода (табл. 2).

Причина возникновения ПГПТ, по нашим данным, в 77,6% случаев обусловлена наличием одиночной аденомы околощитовидных желез, а у 10,2% пациентов наблюдалось 2 аденомы. И только у 4,1% больных выявлено более 3 аденом.

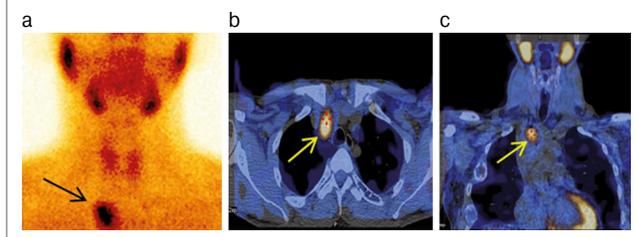
Определенный клинический интерес представляет сочетание аденом, располагающихся в разных долях щитовидной железы с локализацией в других анатомических областях. Это касается пациента, у которого аденомы околощитовидных желез визуализированы параэзофагеально справа на уровне CVII и в заднем средостении.

Полученные данные по вариантной анатомии аденом околощитовидных желез имеют важное значение в хирургической практике гиперпаратиреоза.

Радионуклидные методы исследования, равно как и другие, используются в основном для топической диагностики аденом околощитовидных желез. Среди них гибридное исследование ОФЭКТ/КТ является высокоинформативным методом топической диагностики и оценки метаболической активности аденом околощитовидных желез. Оно выполнено всем больным (рис. 1).

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-дезоксиглюкозой и ¹⁸F-холином применялось нами для выявления и уточнения анатомической ло-

Рис. 1. Пациент П., 58 лет. *a* – планарная скintiграфия шеи и средостения, *b, c* – гибридное исследование ОФЭКТ/КТ, совмещенное изображение, аксиальные и корональные срезы. На представленных изображениях очагу гиперфиксации соответствует неоднородное мягкотканное образование в верхнем средостении размерами 27,7×26,0×33,0 мм, расположенное паратрахеально справа, с достаточно четким контуром. Заключение: скintiграфические признаки эктопированной в центральное средостение гиперфункционирующей аденомы паращитовидной железы.



кализации околощитовидных желез, когда результаты других методов обследования вызывают сомнения.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином проведена 10 пациентам в возрасте от 53 до 69 лет, медиана – 60,5 года. На I этапе выполнены УЗИ и ОФЭКТ/КТ с целью определения локализации аденом околощитовидных желез. При этом у 2 больных после скintiграфии получен сомнительный, а в 2 случаях – отрицательный результат. После ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином во всех случаях выявлены аденомы околощитовидных желез различной локализации, включая эктопические варианты – в стенке шейного отдела пищевода и в заднем средостении (рис. 2).

Для разграничения аденом околощитовидных желез от ткани щитовидной железы F. Dekorsy и соавт. (2022 г.) определили уровень стандартизованного коэффициента максимального накопления (SUV_{max}), который, по их данным, составил 4,36 [16].

По нашим данным, в холинозависимых поражениях средняя величина SUV_{max} составила 5,43 (диапазон 3,2–10,6), а средний размер образований – 9,8×18,9 мм (диапазон 8×11 – 15×47 мм).

В нашем исследовании с помощью гибридной технологии ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином во всех случаях получен положительный результат по идентификации аденом околощитовидных желез.

Данный факт свидетельствует о том, что этот метод позволяет определить их локализацию и метаболическую активность при отрицательных и сомнительных случаях, полученных при различных методах визуализации.

Обсуждение

ПГПТ встречается в 3 случаях на 1 тыс. человек в общей популяции, с последующей более высокой распространенностью у женщин в постменопаузе, достигающей 21 на 1 тыс. [17].

Паращитовидные железы впервые обнаружены в 1880 г. у животных. Первую паратиреоидэктомию выполнил Felix Mandl в 1925 г. в Вене [18].

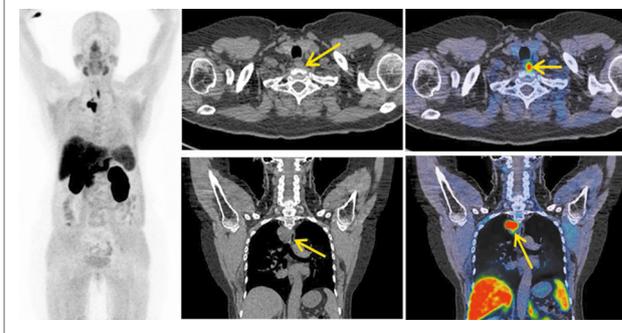
Аденома паращитовидной железы является основным заболеванием наряду с гиперплазией и карциномой, способствующими возникновению ПГПТ [5, 11].

Солидарная аденома как причина развития ПГПТ наблюдается в 85–90% случаев, и лишь в 10% случаев встречаются 2 и более аденомы или сочетание аденом с гиперплазией [19]. Аналогичной точки зрения придерживаются и другие авторы. Так, по данным Z. Peng и соавт. (2022 г.), при ПГПТ в 85% случаев наблюдается наличие 1 аденомы [20].

Согласно результатам нашего исследования в 77,6% случаев причиной ПГПТ оказалась одиночная аденома околощитовидных желез, 2 аденомы наблюдались у 10,2% па-

Рис. 2. Пациентка А., 59 лет. На МIP ПЭТ/КТ, аксиальных и корональных КТ- и ПЭТ/КТ-срезах с ^{18}F -холином кзади от левой доли щитовидной железы, у стенки шейного отдела пищевода (уровень CVII) визуализируется метаболически активный очаг размерами 8×8×16 мм, SUV_{max} 6,0.

Аналогичное образование на уровне ThI–ThIII справа, распространяется пара/ретротрахеально в заднее средостение размерами до 29×15×47 мм, SUV_{max} 10,6. Заключение: аденомы эктопированных паращитовидных желез в стенке шейного отдела пищевода слева и в заднем средостении справа.



циентов. И только у 4,1% больных выявлено более 3 аденом.

Аденома паращитовидных желез чаще встречается в возрасте 50–70 лет, тем не менее они могут наблюдаться в любом периоде жизни. Согласно полученным данным практически 1/3 (35%) пациентов находились в возрастном интервале 56–65 лет, причем женщины в 13 раз чаще, чем мужчины, страдают этой патологией [21].

По нашим данным, выявлено преобладание лиц женского пола, на долю которых приходится 87,8% при медиане возраста 57,4 года. При этом максимальное число (63,3%) приходилось на возрастную группу старше 55 лет. Соотношение числа женщин к числу мужчин составило 7,2:1.

ПТГ играет важную роль в обеспечении метаболизма кальция и фосфора на уровне почек, кишечника и костей. Низкий уровень кальция способствует увеличению секреции ПТГ, который увеличивает абсорбцию кальция в дистальных канальцах почек и ингибирует реабсорбцию фосфора. Кроме того, он активирует функцию остеокластов, что сопровождается резорбцией костей [4].

Болезнь развивается в результате автономной продукции ПТГ.

Большинство пациентов с аденомой околощитовидных желез имеют гиперкальциемию, жалобы на боли в костях скелета и животе, повышенную утомляемость, потерю массы тела и депрессию. Впоследствии появляются нефролитиаз, снижение минеральной плотности костей с последующими патологическими переломами [11]. В связи с этим различают следующие клинические фенотипы ПГПТ:

- симптоматический;
- бессимптомный [15].

Y. Chen и соавт. (2023 г.) представили результаты ретроспективного исследования 162 пациентов с аденомой. По их данным, бессимптомный ПГПТ наблюдался у 32,7% пациентов. Соотношение числа женщин к числу мужчин равнялось 2,4:1. Типичная рентгенологическая картина поражения костей обнаружена у 29% больных, равно как и проявление нефролитиаза – 29,6%. Гастроинтестинальные заболевания констатированы только в 16% случаев [5].

Средний уровень ПТГ составил 233,6 пг/мл (колебания 133,8–605,2), общего кальция в сыворотке крови – 2,83 ммоль/л, ионизированного кальция – 1,42 ммоль/л [5].

В представленной нами когорте больных бессимптомный вариант ПГПТ наблюдался у большинства больных – 76,7%. Симптоматический вариант (23,3%) представлен 3 случаями нефролитиаза, панкреатитом – у 6 больных и

поражением скелета – у 1 пациентки. Также мы наблюдали больную с бессимптомным нормокальциемическим вариантом с поражением костей, осложненным патологическим переломом тела позвонка ThIII.

Согласно полученным нами данным средние уровни ПТГ, общего и ионизированного кальция у больных ПППТ равны 156,38 пг/мл, 3,04 и 1,43 ммоль/л соответственно.

В соответствии с рекомендациями V международного семинара по оценке и лечению ПППТ (2022 г.) различают гиперкальциемический и нормокальциемический ПППТ [15].

Мы наблюдали чаще всего гиперкальциемический вариант ПППТ. На его долю приходилось 78,1% случаев. При этом в 1 случае отмечен нормальный уровень ПТГ – 49,7 пг/мл. В то же время частота нормокальциемического ПППТ составила 21,9%.

Для выявления топической диагностики и метаболической оценки аденом околощитовидных желез используют различные методы медицинской визуализации: анатомические – УЗИ, КТ и МРТ; функциональные – сцинтиграфия, ОФЭКТ и метаболические – гибридные технологии – ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ [16, 22].

Ультразвуковой метод исследования обладает низкой чувствительностью и специфичностью – 42–91 и 50–96% соответственно, что значительно ограничивает его диагностические возможности [16].

Обычные МРТ и КТ имеют низкую частоту обнаружения, в связи с чем не рекомендуются для выявления аденом околощитовидных желез [23].

Современные радионуклидные методы диагностики позволяют получить точную информацию о локализации и метаболической активности нормальных и измененных околощитовидных желез.

Y. Raruenrom и соавт. (2018 г.) провели сравнительный анализ диагностической точности 5 протоколов сцинтиграфии паращитовидных желез для их предоперационной локализации, включая планарные двухфазные протоколы с ^{99m}Tc -пертехнетатом, ОФЭКТ и гибридную технологию ОФЭКТ/КТ. При этом оказалось, что чувствительность и специфичность ОФЭКТ составили 92 и 75%, а ОФЭКТ/КТ – 80 и 75% соответственно, т.е. эти методы визуализации являлись более точными, чем планарные [24].

М. Prabhu и соавт. (2018 г.) в обзоре по клиническому применению ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином показали, что этот метод является перспективным при определении аденом околощитовидных желез, особенно при множественном их характере и небольших размерах [25].

Среди различных методов визуализации по локализации аденом околощитовидных желез ПЭТ/КТ с ^{18}F -дезоксиглюкозой и особенно с ^{18}F -холином показали превосходство над ультразвуковым методом и сцинтиграфией, поскольку последние не позволяют обнаружить гиперфункционирующие аденомы у каждого 5-го пациента [16, 26].

Так, по ретроспективным данным F. Dekorsy и соавт. (2022 г.), из 33 пациентов с ПППТ при сомнительных и отрицательных результатах ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином показала наличие аденом околощитовидных желез в 72,7% случаев, у 12,1% пациентов результаты оказались сомнительными, отрицательными – у 15,2% пациентов. Авторы считают, что этот метод является альтернативным, особенно у пациентов с отрицательными и сомнительными результатами стандартных методов визуализации [16].

Нами с целью визуализации анатомической локализации и оценки функционального состояния аденом околощитовидных желез применялся мультимодальный диагностический подход, включающий радионуклидные и гибридные технологии.

Чаще всего, у 42,9% больных, аденомы находились в левой доле щитовидной железы, справа реже – в 28,6% случаев.

При отсутствии паращитовидных желез в типичном месте они могут обнаруживаться как очаги эктопии в различных анатомических областях, что встречается приблизительно в 15% наблюдений. К этим областям относятся переднее и заднее средостение, тимус, пищевод, восходящий отдел аорты, фасциальный футляр сонной артерии и внутри щитовидной железы – 2–3% [27, 28].

Мы обнаружили эктопию паращитовидных желез у 8 (16,3%) пациентов, что практически совпадает с литературными данными. Среди них в 1/2 случаев отмечено интраперикардиальное расположение, в основном в левой доле.

В связи с этим на сегодняшний день разработка и внедрение новых методов диагностики, включая применение радиофармпрепаратов, повышающих точность визуализации аденом околощитовидных желез, являются решающими в лечении ПППТ.

Заключение

Диагностика аденом околощитовидных желез должна предусматривать мультимодальное применение современных радионуклидных и гибридных технологий, что позволяет более точно установить их локализацию и проявления заболевания. Это имеет решающее значение при выборе рациональной тактики лечения, особенно при планировании хирургического вмешательства.

Среди пациентов с ПППТ преобладают женщины, составляя 87,8%. Соотношение числа женщин к числу мужчин равно 7,2:1. Это заболевание наблюдается чаще всего (63,3%) в возрастной когорте старше 55 лет.

Гибридная технология ОФЭКТ/КТ является предпочтительной на всех этапах диагностики для точной топической визуализации и оценки метаболической активности, особенно при низкой, околощитовидных желез.

Применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином позволяет определить локализацию и функциональную активность околощитовидных желез при сомнительных и отрицательных результатах, полученных с помощью других методов визуализации.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -дезоксиглюкозой способствует визуализации, топической диагностике и определению функциональной активности при аденомах околощитовидных желез, особенно в спорных клинических случаях.

Согласно полученным данным чаще всего, в 78,1% случаев, встречается гиперкальциемический вариант ПППТ, а на долю нормокальциемического варианта приходится 21,9%.

Причиной ПППТ в 77,6% случаев явилась солитарная аденома, 2 аденомы наблюдались у 10,2% пациентов, а более 3 – в 4,1% случаев.

Одиночные аденомы околощитовидных желез большей частью локализовались в левой щитовидной железе (42,9%). Эктопия паращитовидных желез наблюдалась у 16,3% больных ПППТ с локализацией в толще ткани щитовидной железы, переднем и заднем средостении, стенке пищевода.

Чаще наблюдался бессимптомный вариант ПППТ – 76,7%, а симптоматический вариант, с поражением органов-мишеней, – у 23,3% больных.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1122-9. DOI:10.1210/jc.2012-4022
2. Yao XA, Wei BJ, Jiang T, Chang H. The characteristics of clinical changes in primary hyperparathyroidism in Chinese patients. *J Bone Miner Metab.* 2019;37(2):336-41.
3. Rao SD. Epidemiology of parathyroid disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):773-80. DOI:10.1016/j.beem.2018.12.003
4. Mizamtsidi M, Nastos C, Mastorakos G, et al. Diagnosis, management, histology and genetics of sporadic primary hyperparathyroidism: old knowledge with new tricks. *Endocr Connect.* 2018;7(2):R56-68.
5. Chen Y, Song A, Nie M, et al. Clinical and genetic analysis of atypical parathyroid adenoma compared with parathyroid carcinoma and benign lesions in a Chinese cohort. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1027598. DOI:10.3389/fendo.2023.1027598
6. Sahli ZT, Karipineni F, Zeiger MA. A garden of parathyroid adenomas. *BMJ Case Rep.* 2017;2017.
7. Singh P, Bhadada SK, Dahiya D, et al. Reduced calcium sensing receptor (CaSR) expression is epigenetically deregulated in parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):3015-24.
8. Corbetta S, Mantovani G, Lania A, et al. Calcium-sensing receptor expression and signalling in human parathyroid adenomas and primary hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52(3):339-48.
9. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1989;4(3):283-91.
10. Albright F, Aub JC, Bauer W. Hyperparathyroidism: a common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proved cases from one clinic. *JAMA.* 1934;102:1276-87.
11. Wolfe SA, Sharma S. Parathyroid Adenoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507870/>. Accessed: 15.04.2023
12. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid carcinoma. *Front Horm Res.* 2019;51:63-76.
13. Prabhu M, Damle NA. Fluorocholine PET Imaging of Parathyroid Disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(4):535-41. DOI:10.4103/ijem.IJEM_707_17
14. Слэшук К.Ю., Дегтярев М.В., Румянцев П.О., и др. Методы визуализации околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Обзор литературы. *Эндокринная хирургия.* 2019;13(4):153-74 [Slashchuk KY, Degtyarev MV, Rummyantsev PO, et al. Imaging methods of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. Literature review. *Endocrine Surgery.* 2019;13(4):153-74 (in Russian)]. DOI:10.14341/serg12241
15. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2293-314. DOI:10.1002/jbmr.4677
16. Dekorsy FJ, Beyer L, Spitzweg C, et al. Preoperative Imaging with [18F]-Fluorocholine PET/CT in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Med.* 2022;11(10):2944. DOI:10.3390/jcm11102944
17. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res.* 2002;17(Suppl. S2):N18-23.
18. Wolfe SA, Fingeret A. Parathyroid Minimally Invasive Surgery. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507834/>. Accessed: 15.04.2023
19. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC, Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Neck Surg.* 2005;132:359-72. DOI:10.1016/j.otohns.2004.10.005.
20. Peng ZX, Qin Y, Bai J, et al. Analysis of the successful clinical treatment of 140 patients with parathyroid adenoma: A retrospective study. *World J Clin Cases.* 2022 Oct 6;10(28):10031-10041. DOI:10.12998/wjcc.v10i28.10031
21. Edafe O, Collins EE, Ubhi CS, Balasubramanian SP. Current predictive models do not accurately differentiate between single and multi gland disease in primary hyperparathyroidism: a retrospective cohort study of two endocrine surgery units. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018;100(2):140-5.
22. Minisola S, Cipriani C, Diacinti D, et al. Imaging of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:D1-8. DOI:10.1530/EJE-15-0565
23. Mihai R, Simon D, Hellman P. Imaging for primary hyperparathyroidism—An evidence-based analysis. *Langenbeck's Arch. Surg.* 2009;394:765-84. DOI:10.1007/s00423-009-0534-4
24. Raruenrom Y, Theerakulpisut D, Wongsurawat N, Somboonporn C. Diagnostic accuracy of planar, SPECT, and SPECT/CT parathyroid scintigraphy protocols in patients with hyperparathyroidism. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2018;21(1):20-5. DOI:10.5603/NMR.a2018.0003
25. Prabhu M, Kumari G, Damle NA, et al. Assessment of the role of early dynamic PET/CT with 18F-fluorocholine in detection of parathyroid lesions in patients with primary hyperparathyroidism. *Nucl Med Commun.* 2018;39:1190-6. DOI:10.1097/MNM.0000000000000924
26. Sommerauer M, Graf C, Schäfer N, et al. Sensitivity and Specificity of Dual-Isotope 99mTc-Tetrofosmin and 123I Sodium Iodide Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) in Hyperparathyroidism. *PLoS ONE.* 2015;10:e0129194. DOI:10.1371/journal.pone.0129194
27. Mourad M, Vuemi A, Darius T, Maiter D. Surgical options for primary hyperparathyroidism. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;76(5):638-42. DOI:10.1016/j.ando.2015.08.001
28. Каралкин А.В., Ипполитов Л.И., Паша С.П. ОФЭКТ в диагностике эктопированной аденомы паращитовидной железы (случай из практики). *Медицинская визуализация.* 2021;25(2):133-7 [Karalkin AV, Ippolitov LI, Pasha SP. SPECT/CT in the diagnosis of ectopic parathyroid adenoma (case report). *Medical Visualization.* 2021;25(2):133-7 (in Russian)]. DOI:10.24835/1607-0763-871

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2023



OMNIDOCTOR.RU