

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)

MD-ONCO

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ mFOLFIRINOX
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ
РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛОТУЗУМАБА В КОМБИНАЦИИ
С ЛЕНАЛИДОМИДОМ И ДЕКСАМЕТАЗОНОМ (РЕЖИМ
ELO-RD) ПРИ РАЗВИТИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ К ИНГИБИТОРУ
ПРОТЕАСОМЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ
НАБЛЮДЕНИЕ

ОСОБЕННОСТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРОХОДИМОСТИ ВЕРХНИХ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТА С ТИРОБЛАСТОМОЙ
ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ
У ДЕТЕЙ ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА
С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ДО И ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ

4 ТОМ 5 / VOLUME 5
2025

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

MD-ONCO

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

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

4 ТОМ 5
2025

Основан в 2021 г.

Учредитель: М.М. Давыдов

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

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

Статьи направлять по адресу:
jenneta@inbox.ru
Чекини Дженнет Ашировне
Редактор **В.А. Пржигоцкий**
Корректор **Т.Н. Помилуйко**
Дизайн и верстка: **Е.В. Степанова**

Служба подписки
и распространения
И.В. Шургаева
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.В. Донских
a.donskih@abvpress.ru

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

Условия использования статей в соответствии с лицензией СС BY 4.0.

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

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)
MD-Onco. 2025.
Том 5, № 4. 1–80.

Периодичность: 4 выпуска в год

© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 85727

Отпечатано в типографии
«Фотобук Маркетинг». 107023, Москва,
ул. Электровзводская, 14, стр. 1
Тираж 3500 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Чекини Дженнет Ашировна, к.м.н., врач-онколог, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**Онкология головы и шеи**

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

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

Торакоабдоминальная онкология

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

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

Онкогинекология

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

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

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

Онкоурология

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

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

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

Онкоколопроктология

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

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

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

Онкология костных тканей и кожных покровов

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

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

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

Онкогематология

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

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

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

Анестезиология и реанимация

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

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

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

Ультразвуковая диагностика

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

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

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

Противоопухолевая терапия

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

Клиническая иммунология

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

Молекулярная генетика и клеточные технологии

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

Детская онкология

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

QUARTERLY PEER-REVIEWED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

MD-ONCO

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

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

4 VOL. 5
2025

Founded in 2021

Founder: M.M. Davydov

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

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoe Shosse,
Build. 15, Moscow 115478.
Tel: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru
Articles should be sent

to Jennet A. Chekini by e-mail:
jenneta@inbox.ru
Editor **V.A. Przhigotskiy**
Proofreader **T.N. Pomiluyko**
Designer and maker-up
E.V. Stepanova
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva
base@abvpress.ru
Project Manager **A.V. Donskih**
a.donskih@abvpress.ru
The journal was registered
at the Federal Service for Surveil-

lance of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(PI No. FS77-81466 dated 03 August 2021).

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

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

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)

MD-Onco. 2025.
Volume 5, No. 4. 1–80.
Periodicity: 4 issues per year.
© Design, layout
PH "ABV-Press", 2025

Pressa Rossii catalogue index: 85727
Printed in the printing house
"Photobook Marketing" 107023,
Russia, Moscow,
Elektrozavodskaya str., 14, building 1.
3,500 copies. Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

Oncology of the head and neck

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

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

Thoracoabdominal oncology

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

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

Oncological gynecology

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

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

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

Oncological urology

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

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

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

Oncological proctology

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

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

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

Oncology of the bones and skin

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

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

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

Oncological hematology

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

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

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

Anesthesiology and resuscitation

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

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

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

Ultrasound diagnostics

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

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

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

Antitumor therapy

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

Clinical immunology

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

Molecular genetics and cell technologies

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

Pediatric oncology

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

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

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

РЕДКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

- Д.А. Джавадов, Е.М. Франциянц, Ю.Ю. Козель, В.А. Бандовкина, Н.Д. Черярина, В.В. Дмитриева, О.В. Козюк, С.Н. Димитриади, К.С. Асланян*
Динамика уровней половых гормонов у детей пубертатного возраста с лимфомой Ходжкина до и после химиотерапии14

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

- И.В. Вerveкин, А.А. Захаренко*
Результаты применения неоадьювантной химиотерапии по схеме mFOLFIRINOX в лечении больных резектабельным раком поджелудочной железы25
- Т.Е. Селина, В.Е. Груздев, А.А. Афанасенков, М.А. Анисимов, А.М. Мудунов, В.В. Верещак, И.Н. Юричев*
Особенности обеспечения проходимости верхних дыхательных путей у пациента с тиробластомой
Описание клинического случая.36
- Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, Ф.М. Аббасбейли, Т.Т. Валиев*
Применение элутузумаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (режим Elo-Rd) при развитии лекарственной устойчивости множественной миеломы к ингибитору протеасомы. Обзор литературы и клиническое наблюдение40

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

- Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, М.М. Давыдов*
Железа (III) карбоксимальтозат в терапии пациентов со злокачественными новообразованиями, осложненными анемией и дефицитом железа. Обзор литературы и клинические наблюдения.48

РЕДКИЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

- А.С. Клот, Е.Ю. Сергеев, В.Х. Харбедия, А.А. Глазырина, Е.Е. Петрайкина*
Инфантильная гемангиома: от диагностики до лечения. Обзор литературы65

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

- Г.Г. Хакимова, И.В. Решетов, А.Д. Каприн, А.Д. Зикирходжаев, Ш.Г. Хакимова, В.О. Тимошкин*
Результаты диагностики сторожевого лимфатического узла у больных раком молочной железы (сT1–2N0–1) с использованием интраоперационной трехвекторной тонкоигольной аспирационной биопсии.72

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

D.A. Dzhavadov, E.M. Frantsiyants, Yu. Yu. Kozel, V.A. Bandovkina, N.D. Cheryarina, V.V. Dmitrieva, O.V. Kozuyuk, S.N. Dimitriadi, K.S. Aslanyan

Dynamics of sex hormone levels in pubertal children with Hodgkin's lymphoma before and after chemotherapy14

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

I.V. Vervekin, A.A. Zakharenko

Results of mFOLFIRINOX neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable pancreatic cancer25

T.E. Selina, V.E. Gruzdev, A.A. Afanasenkov, M.A. Anisimov, A.M. Mudunov, V.V. Vereshchak, I.N. Yurichev

Maintaining conductance of upper respiratory airways in a patient with thyroblastoma. Clinical case36

Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, F.M. Abbasbeyli, T.T. Valiev

Use of elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone (Elo-Rd regimen) for multiple myeloma drug resistance to proteasome inhibitor. Literature review and clinical observation40

SUPPORTING THERAPY ASPECTS

Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, M.M. Davydov

Ferric carboxymaltose in therapy of patients with malignant neoplasms complicated by anemia and iron deficiency. Literature review and clinical observations48

RARE NEOPLASMS AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS AND SELECTION OF TREATMENT TACTICS

A.S. Klyut, E. Yu. Sergeenko, V.Kh. Kharbediya, A.A. Glazyrina, E.E. Petryaykina

Infantile hemangioma: from diagnosis to treatment. Literature review65

NEW DIAGNOSTIC CAPABILITIES IN ONCOLOGICAL PATIENTS AT THE CURRENT STAGE

G.G. Khakimova, I.V. Reshetov, A.D. Kaprin, A.D. Zikiryakhodjaev, Sh.G. Khakimova, V.O. Timoshkin

Results of sentinel lymph node diagnostics in patients with cT1–2N0–1 breast cancer using intraoperative three-vector fine-needle aspiration biopsy72

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-14-24>

Динамика уровней половых гормонов у детей пубертатного возраста с лимфомой Ходжкина до и после химиотерапии

Д.А. Джавадов^{1,2}, Е.М. Франциянц¹, Ю.Ю. Козель¹, В.А. Бандовкина¹, Н.Д. Черярина¹,
В.В. Дмитриева¹, О.В. Козюк¹, С.Н. Димитриади¹, К.С. Асланян³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29;

³ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 344015 Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, 14

Контакты: Даниил Арифович Джавадов dda.onco@yandex.ru

Введение. Половые гормоны играют ключевую роль в нормальном половом и репродуктивном развитии детей пубертатного возраста. Лимфома Ходжкина (ЛХ) и проводимая химиотерапия (ХТ) могут значительно нарушать гормональный баланс, что отрицательно сказывается на репродуктивной системе.

Цель исследования — изучить уровни половых гормонов: эстрогена (estrone, E1), эстрадиола (estradiol, E2), эстриола (estriol, E3), прогестерона (progesterone, P4), общего тестостерона (total testosterone, T), свободного тестостерона (free testosterone, FT), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), а также рецепторов эстрогена α (estrogen receptor α , ER α), β (ER β) и андрогенов (androgen receptor, AR) в крови детей пубертатного возраста с ЛХ до ХТ и после ее окончания.

Материалы и методы. В исследование включены 40 детей обоих полов пубертатного возраста с впервые установленным диагнозом ЛХ; медиана возраста — 13,65 (11–17) года. Контрольную группу составили 40 условно здоровых детей в равном половом соотношении; медиана возраста — 15,25 (11–17) года. В образцах крови детей основной группы до начала и через 14 дней после завершения всех курсов ХТ определяли уровни E1, E2, E3, P4, T, FT, ER α , ER β , AR, ГСПГ. В качестве нормы использовали средние уровни гормонов, полученные из образцов крови контрольной группы. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.

Результаты. До лечения ЛХ у девочек выявлено повышение уровня E3 в 27,8 раза относительно нормы. Уровни E1, P4, T, FT, и AR были ниже нормы в 2,4; 3,7; 2,0; 2,3 и 3,0 раза соответственно. После ХТ уровень E1 снизился по сравнению с уровнем до лечения и нормой в 3,4 и 8,0 раза соответственно; E3 — в 3,8 раза, но все еще превышал норму в 7,3 раза. Уровень P4 был ниже показателей до лечения и нормы в 2,0 и 7,5 раза соответственно. Отмечено снижение уровня ER α в 8,3 раза по сравнению с уровнем до лечения и в 7,5 раза по сравнению с нормой. Уровни T и FT оставались снижены относительно нормы в 2,0 и 1,9 раза соответственно. Уровень AR повысился в 2,2 раза на фоне снижения уровня ГСПГ относительно концентрации до лечения в 1,6 раза.

У мальчиков до лечения отмечено снижение уровней E1, E2, P4, FT и AR относительно нормы в 1,9; 2,7; 1,7; 1,4 и 4,7 раза соответственно. Уровень T у 50 % ($n = 10$) пациентов превышал норму в 1,8 раза, у остальных был ниже в 42,0 раза. Концентрация ГСПГ была повышена в 2,4 раза. После ХТ уровень E2 повысился в 1,6 раза, но оставался ниже нормы в 1,7 раза. Уровень P4 снизился в 2,6 раза по сравнению с уровнем до лечения и был ниже нормы в 4,5 раза. Уровень T у половины пациентов оставался выше нормы в 1,7 раза, у остальных увеличился в 10,2 раза, но оставался ниже нормы в 4,1 раза. Уровень FT снизился в 1,6 раза и был ниже нормы в 2,2 раза. Уровень AR повысился в 3,0 раза, оставаясь ниже нормы в 1,6 раза. Уровень ГСПГ снизился в 1,7 раза, но превышал норму в 1,4 раза.

Заключение. Несмотря на ограничения процедуры забора и консервации гонадной ткани у подростков с ЛХ до начала лечения, важно разрабатывать новые подходы к сохранению фертильности в междисциплинарной команде врача-онколога, репродуктолога, эндокринолога и психолога. Оценка гормонального фона до и после терапии позволяет выявить группу риска и своевременно скорректировать гормональный статус, повышая шансы пациентов реализовать репродуктивный потенциал.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, подростки, гормоны, андрогены, эстрогены, тестостерон, прогестерон, эстрон, эстриол, эстрадиол, фертильность

Для цитирования: Джавадов Д.А., Франциянц Е.М., Козель Ю.Ю. и др. Динамика уровней половых гормонов у детей пубертатного возраста с лимфомой Ходжкина до и после химиотерапии. MD-Оnco 2025;5(4):14–24.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-14-24>

Dynamics of sex hormone levels in pubertal children with Hodgkin's lymphoma before and after chemotherapy

D.A. Dzhavadov^{1, 2}, E.M. Frantsiyants¹, Yu. Yu. Kozel¹, V.A. Bandovkina¹, N.D. Cheryarina¹, V.V. Dmitrieva¹, O.V. Kozyuk¹, S.N. Dimitriad¹, K.S. Aslanyan³

¹National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Line St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

²Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevansky Ave., Rostov-on-Don 344022, Russia;

³Regional Children's Clinical Hospital; 14 339th Strelkovoy Divizii St., Rostov-on-Don 344015, Russia

Contacts: Daniil Arifovich Dzhavadov dda.onco@yandex.ru

Background. Sex hormones play a crucial role in normal sexual and reproductive development during puberty. Hodgkin's lymphoma (HL) and its chemotherapy may significantly disrupt hormonal balance, adversely affecting the reproductive system.

Aim. To investigate the levels of sex hormones — estrone (E1), estradiol (E2), estriol (E3), progesterone (P4), total testosterone (T), free testosterone (FT), sex hormone-binding globulin (SHBG), as well as estrogen receptors α (ER α), β (ER β), and androgen receptor (AR) — in the blood of pubertal children with HL before chemotherapy (CT) and after its completion.

Materials and methods. The study included 40 pubertal children of both sexes with HL (median age 13.65 years, range 11–17). The control group consisted of 40 age- and sex-matched healthy children (median age 15.25 years). Hormone levels were measured in blood samples from the patient group before treatment and 14 days after completing all CT courses. Reference values were derived from the control group. Statistical analysis was performed using Statistica 10 software.

Results. Prior to HL treatment, girls showed a 27.8-fold increase in E3 compared to controls. Levels of E1, P4, T, FT, and AR were decreased by 2.4-, 3.7-, 2.0-, 2.3-, and 3.0-fold, respectively. Post-CT, E1 decreased 3.4- and 8.0-fold relative to pre-treatment and controls, respectively; E3 decreased 3.8-fold but remained elevated 7.3-fold above controls. P4 was reduced 2.0- and 7.5-fold versus pre-treatment and controls. ER α declined 8.3- and 7.5-fold relative to pre-treatment and controls. T and FT remained decreased by 2.0- and 1.9-fold, respectively. AR increased 2.2-fold amid a 1.6-fold decrease in SHBG compared to pre-treatment. Boys before treatment exhibited reductions in E1, E2, P4, FT, and AR by 1.9-, 2.7-, 1.7-, 1.4-, and 4.7-fold, respectively, relative to controls. Total testosterone was elevated 1.8-fold in 50 % of patients but decreased 42.0-fold in the remainder. SHBG was increased 2.4-fold. After CT, E2 rose 1.6-fold but remained 1.7-fold below controls. P4 decreased 2.6-fold compared to pre-treatment and was 4.5-fold below controls. T remained 1.7-fold above controls in half of patients and increased 10.2-fold in others but stayed 4.1-fold below controls. FT decreased 1.6-fold and was 2.2-fold below controls. AR increased 3.0-fold but stayed 1.6-fold below controls. SHBG decreased 1.7-fold but exceeded control levels by 1.4-fold.

Conclusion. Despite limitations in gonadal tissue sampling and preservation in pubertal patients with HL before treatment, developing new fertility preservation strategies through a multidisciplinary approach involving pediatric oncologists, reproductive specialists, endocrinologists, and psychologists is critical. Assessing hormonal status before and after antitumor therapy enables identification of at-risk patients and timely correction of hormonal imbalances, improving reproductive outcomes in HL survivors.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, adolescents, hormones, androgens, estrogens, testosterone, progesterone, estrone, estriol, estradiol, fertility

For citation: Dzhavadov D.A., Frantsiyants E.M., Kozel Yu. Yu. et al. Dynamics of sex hormone levels in pubertal children with Hodgkin's lymphoma before and after chemotherapy. MD-Onco 2025;5(4):14–24. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-14-24>

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — пример заболевания, при котором достижения фундаментальных наук (иммунология и молекулярная биология) в сочетании с разработкой и внедрением высокочувствительных и специфичных методов оценки противоопухолевого ответа позволили добиться высоких показателей выживаемости больных, достигающих 97,7 % даже при диссеминированных стадиях [1, 2]. Но назначение противоопухолевой лекарственной терапии возможно только после морфоиммуногистохимического подтверждения диагноза ЛХ и исключения других вариантов гемобластозов с крупноклеточной морфологической картиной: анапластической крупноклеточной лимфомы, гистиоцитарных опухолей, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, терапевтические подходы при которых существенно отличаются от таковых

в случае больных ЛХ [3–5]. Одно из актуальных направлений совершенствования лечения ЛХ — снижение интенсивности терапии для обеспечения высокого качества жизни пациентов. Подобный подход позволяет снизить отдаленные эффекты химиолучевого лечения за счет использования таргетных препаратов и тем самым сохранить биосоциальные функции, включая возможность создания семьи и рождения детей [6, 7].

В европейских странах лечение ЛХ у детей и подростков осуществляется в соответствии с протоколами кооперативной группы EuroNet-PHL, основанными на данных масштабных проспективных исследований. Протокол EuroNet-PHL-C2 направлен на снижение токсичности химио- (ХТ) и лучевой (ЛТ) терапии при сохранении ее высокой эффективности. У пациентов с ранними стадиями заболевания (IA/В или IIA)

предусматривается возможность сокращения числа курсов полихимиотерапии. В то же время при распространенных стадиях (III–IV) применяются более длительные режимы лечения [8]. Вопрос о целесообразности последующего проведения ЛТ решается индивидуально на основании результатов ранней оценки ответа на лечение, проводимой с применением позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Подобный подход позволяет персонифицировать терапевтическую тактику в зависимости от динамики опухолевого ответа на терапию. У пациентов до 18 лет, достигших полного метаболического ответа по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ после индукционного этапа лечения, может быть рассмотрена возможность полного исключения ЛТ по завершении всех курсов ХТ [2].

У детей с рецидивирующим или рефрактерным течением ЛХ стандартом остается применение ХТ с последующим проведением кондиционирующего режима и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [9]. У пациентов детского возраста с распространенными стадиями ЛХ или высоким риском развития рецидивирующего или рефрактерного течения стратегию 1-й линии стараются интенсифицировать. В современных клинических исследованиях, проведенных в Северной Америке, продемонстрированы безопасность и высокая эффективность включения в стандартные схемы ХТ 1-й линии брентуксимаба ведотина — конъюгированного анти-CD30-антитела, а также ингибиторов иммунных контрольных точек, блокирующих PD-1 [10, 11]. Использование этих агентов наряду с оценкой раннего метаболического ответа позволяет ограничить объем и частоту проведения ЛТ, снижая терапевтическую нагрузку без ухудшения показателей многолетней выживаемости больных.

Следовательно, при лечении больных ЛХ крайне важно не только достичь высоких показателей выживаемости, но и снизить частоту отдаленных побочных эффектов терапии, поскольку пациенты остаются подвержены высокому риску развития отдаленных осложнений, включая вторичные злокачественные новообразования, бесплодие, а также сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с проведением ХТ и ЛТ. Одним из наиболее значимых отдаленных последствий противоопухолевой терапии у подростков и молодых взрослых является бесплодие, обусловленное гонадотоксическим действием цитостатиков и ЛТ, что может иметь значимые психосоциальные последствия.

Противоопухолевое лечение вызывает нарушения репродуктивной функции у девочек, включая апоптоз примордиальных фолликулов, нарушение васкуляризации яичников и развитие кортикального фиброза, что в итоге приводит к атрофии гонад [12]. У значительной части пациенток отмечаются транзиторные менструальные нарушения, климактерические сим-

птомы и гормональный дисбаланс. Гонадная дисфункция нередко прогрессирует до стойкой яичниковой недостаточности, приводя к снижению фертильности и сокращению репродуктивного периода [13].

Криоконсервация зрелых ооцитов или эмбрионов признана стандартным методом сохранения фертильности у женщин постпубертатного возраста. Для девочек предпубертатного возраста, а также пациенток, нуждающихся в немедленном начале терапии, приемлемой альтернативой выступает криоконсервация ткани яичников [14]. Первоначально рассматривавшийся как экспериментальный, данный метод был признан клинически обоснованным Американским обществом репродуктивной медицины (2019). Вместе с тем ряд исследователей подчеркивают необходимость дальнейших клинических наблюдений, особенно в педиатрической популяции [15].

Крупное международное исследование K.C.E. Drechsel и соавт. в рамках протокола EuroNet-PHL-C2 было направлено на оценку влияния ЛХ и ее лечения на репродуктивную функцию у девочек. До начала терапии большинство пациенток имели уровни антимюллера гормона, соответствующие возрастной норме, однако уже после индукционного этапа ХТ отмечалось их значительное снижение, что отражает высокую чувствительность овариального резерва к гонадотоксическому воздействию цитостатиков. У пациенток с ранними стадиями заболевания наблюдалось частичное восстановление овариального резерва, тогда как у девочек с распространенными стадиями, получавших интенсифицированные режимы терапии, уровень антимюллера гормона оставался сниженным даже спустя 24 мес после завершения терапии. Более того, у ряда пациенток в периоде постменархе развилась стойкая аменорея, что свидетельствует о возможной необратимой яичниковой недостаточности [16].

У подростков мужского пола ХТ и ЛТ преимущественно поражают зародышевый эпителий. Сперматогонияльные стволовые клетки, локализующиеся в семенном эпителии, играют ключевую роль в инициации и поддержании сперматогенеза, который активируется с началом полового созревания. Цитотоксическое лечение, особенно ЛТ, может вызывать апоптоз половых клеток и дифференцирующихся сперматогониев, что приводит к временной или стойкой азооспермии либо олигозооспермии [17]. Клетки Лейдига, ответственные за продукцию тестостерона (total testosterone, Т), обладают большей устойчивостью, однако при воздействии высоких доз ХТ возможна их дисфункция, сопровождающаяся гипогонадизмом [18].

Согласно данным протокола EuroNet-PHL-C2, уже до начала лечения у 40 % пациентов мужского пола в постпубертатном периоде выявлялась олигозооспермия, у 8 % — азооспермия, у 46 % — снижение подвижности сперматозоидов. У 15 % пациентов отмечалось повышение уровня фолликулостимулирующего

гормона (ФСГ), у 12 % — снижение концентрации ингибина В. Наиболее выраженные изменения наблюдались у пациентов с наличием В-симптомов и при распространенных стадиях заболевания, что, вероятно, связано с воспалительным системным ответом, индуцированным лимфомой. Через 2 года после начала терапии патологические параметры спермы сохранялись у 52 % обследованных, при этом у 71 % пациентов зафиксировано снижение общего количества подвижных сперматозоидов. Наиболее выраженные нарушения сперматогенеза регистрировались у подростков, получивших интенсифицированную схему лечения DECOPDAC-21. Эти данные свидетельствуют как о прямом гонадотоксическом воздействии терапии, так и об отрицательном влиянии самого заболевания, подчеркивая необходимость своевременного обсуждения с пациентами рисков нарушения репродуктивной функции и возможностей ее сохранения [19].

Гипоталамо-гипофизарно-гонадотропная система представляет собой высокоорганизованную структуру нейроэндокринной системы, играющую ключевую роль в развитии и регуляции репродуктивной функции организма. Под действием гонадотропин-рилизинг-гормона — декапептидной молекулы, вырабатываемой нейроэндокринными клетками гипоталамуса и высвобождаемой в область гипофиза, а также киспептина — полипептида, синтезируемого и секретруемого киспептиновыми нейронами, расположенными в гипоталамусе, происходит стимуляция синтеза и высвобождения лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ФСГ [20].

Лютеинизирующий гормон — гликопротеиновый гормон, синтезируемый гонадотропными клетками передней доли гипофиза. У мужчин основное действие ЛГ заключается в стимуляции клеток Лейдига, расположенных в интерстициальной ткани яичек. Эти клетки экспрессируют специфические рецепторы к ЛГ/хориогонадотропину, расположены на поверхности L-клеток, относящихся к семейству G-белок-связанных рецепторов [21]. Связывание ЛГ с ЛГ/хориогонадотропином активирует внутриклеточные сигнальные каскады, прежде всего через систему аденилатциклазы и циклического аденозинмонофосфата, что приводит к активации стероидогенеза и синтезу Т. Под действием ЛГ предшественник Т — холестерин — с участием трансмембранных белков, таких как протеинкиназа А и стероидный острый регуляторный белок, переносится из цитоплазматического матрикса во внутренний слой митохондриальной мембраны. Затем фермент 20,22-десмолаза или фермент, расщепляющий боковую цепь холестерина (CYP11A1), катализирует превращение холестерина в прегненолон. В свою очередь, прегненолон переходит в эндоплазматический ретикулум, где под действием 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы преобразуется в прогестерон (progesterone, P4). Оба эти соединения под действием CYP17 метаболи-

зируются до дегидроэпиандростерона. Дегидроэпиандростерон и P4 далее превращаются в Т с участием фермента 17 β -HSD [22].

У женщин ЛГ действует преимущественно на клетки теки и гранулы яичников, обеспечивая нормальное течение овариального цикла. Он связывается с рецепторами LHCGR, экспрессируемыми на поверхности клеток теки, что приводит к синтезу андрогенов. Затем андрогены в результате процессов ароматизации превращаются в эстрогены (estrogen, E) под действием ФСГ [23].

Фолликулостимулирующий гормон — гликопротеиновый гормон, синтезируемый клетками передней доли гипофиза. У женщин ФСГ играет решающую роль в росте и созревании фолликулов в яичниках. Он взаимодействует с FSH-рецепторами, экспрессируемыми на поверхности клеток гранулы, активируя сигнальный путь циклического аденозинмонофосфата/протеинкиназы А. Это приводит к усилению пролиферации клеток гранулы, экспрессии ароматазы (CYP19A1) и синтезу Е, необходимых для роста фолликула и подготовки эндометрия. У мужчин ФСГ влияет на клетки Сертоли, расположенные в стенках семенных канальцев. Эти клетки экспрессируют FSH-рецепторы, и их активация ФСГ приводит к стимуляции сперматогенеза, синтезу андрогенсвязывающего белка, продукции ингибина В и факторов роста, обеспечивающих трофическую поддержку развивающимся сперматогониям.

Тестостерон — основной андрогенный стероидный гормон у мужчин, синтезируемый преимущественно в клетках Лейдига. У женщин он также вырабатывается в меньших количествах — в яичниках и коре надпочечников. Т оказывает широкий спектр физиологических эффектов, реализуемых как напрямую через андрогенные рецепторы (androgen receptor, AR), так и косвенно через конвертацию в более активные метаболиты. В периферических тканях под действием 5 α -редуктазы он превращается в дигидротестостерон, обладающий более высокой аффинностью к AR, особенно в коже, предстательной железе и наружных половых органах. У мужчин Т играет ключевую роль в развитии вторичных половых признаков в пубертатном возрасте, поддержании либидо, эректильной функции, сперматогенеза, а также регуляции синтеза белка, костного метаболизма, распределения жира и эритропоэза. У женщин Т служит предшественником синтеза Е. Основными представителями семейства Е являются эстрон (estrone, E1), эстрадиол (estradiol, E2) и эстриол (estriol, E3), различающиеся биологической активностью, преобладающим периодом синтеза и локализацией продукции.

Эстрон — один из основных циркулирующих Е у женщин в постменопаузе. В отличие от E2, E3 обладает меньшей биологической активностью, но может конвертироваться в E2 и обратно, обеспечивая резервный пул активных Е.

Эстрадиол — наиболее активная форма Е у женщин в репродуктивном возрасте. Он синтезируется в фолликулах яичников из андрогенов, поступающих из клеток теки. Е2 регулирует менструальный цикл, стимулирует пролиферацию эндометрия, участвует в овуляторном механизме, повышает экспрессию рецепторов Р4.

Эстриол — наименее активный из основных Е. При отсутствии беременности его концентрация в крови минимальна. В период беременности Е3 становится доминирующим Е, продуцируемым плацентой из 16 α -гидроксиандростендиона, который синтезируется в надпочечниках плода и далее модифицируется в плацентарной ткани.

Эстрогены реализуют свои эффекты через ядерные эстрогеновые рецепторы (estrogen receptors, ER) α и β , а также мембранный рецептор (G-protein-coupled estrogen receptor 1, GPER1), активирующие как геномные, так и негеномные сигнальные каскады [24].

Прогестерон — стероидный гормон, принадлежащий к классу прогестинов. У мужчин Р4 продуцируется в коре надпочечников, а также в клетках Лейдига как промежуточный метаболит в синтезе андрогенов. Он влияет на активность 5 α -редуктазы и может ингибировать конвертацию Т в дигидротестостерон, что придает Р4 антиандрогенные свойства. У женщин Р4 участвует в регуляции менструального цикла, поддержании беременности и репродуктивной функции в целом. Основным источником Р4 у женщин является желтое тело яичника, образующееся после овуляции из лютеинизированных клеток гранулезы и теки.

Таким образом, гормоны обеспечивают поддержание репродуктивной функции организма, но под действием химиолучевой терапии страдают органы и ткани, продуцирующие гормоны, что может стать причиной временного или стойкого бесплодия у пациентов с ЛХ.

Цель исследования — изучить уровни половых гормонов (Е1, Е2, Е3, Р4, Т и свободный тестостерон (free testosterone, FT)), рецепторов (ER α , ER β , AR) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в крови детей пубертатного возраста с ЛХ до начала системной ХТ и после ее окончания.

Материалы и методы

В исследование включены 40 детей пубертатного возраста обоих полов (50 % ($n = 20$) мальчиков, 50 % ($n = 20$) девочек) с морфологически и иммуногистохимически подтвержденным диагнозом ЛХ. Медиана возраста составила 13,65 (11–17) года. Исследование проводили с 2023 по 2025 г.

Для стадирования ЛХ использованы критерии классификации Ann Arbor (модификация Cotswold); распределение пациентов следующее: стадия II — 18 (45 %), стадия III — 8 (20 %), стадия IV — 14 (35 %). Согласно 5-му изданию классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2022), варианты ЛХ следующие: но-

дулярный склероз — 55 % ($n = 22$), смешанно-клеточный вариант — 20 % ($n = 8$), лимфоидное преобладание — 12,5 % ($n = 5$), лимфоидное истощение — 12,5 % ($n = 5$). Наличие В-симптомов отмечено в 65 % ($n = 26$) случаев, отсутствие — в 35 % ($n = 14$). Все пациенты получали системную ХТ в отделении детской онкологии № 1 НМИЦ онкологии и отделении детской онкологии и гематологии с ХТ Областной детской клинической больницы (г. Ростов-на-Дону) в период с 2023 по 2025 г.

Больных разделили по группам риска, отражающим объем поражения и прогноз заболевания согласно протоколу EuroNet-PHL: терапевтическая группа 2 — 30 % ($n = 12$), терапевтическая группа 3 — 70 % ($n = 28$). Первую линию терапии проводили в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России (2024) и стандартами европейской рабочей группы EuroNet-PHL по лечению педиатрической ЛХ. Терапия включала 2 индукционных цикла ОЕРА (винкристин, этопозид, преднизолон, доксорубин), за которыми следовали оценка ответа и проведение 4 консолидирующих курсов по схеме COPDAC (циклофосфамид, винкристин, дакарбазин, преднизолон). После всех курсов ХТ у 100 % пациентов достигнута полная метаболическая ремиссия по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

В контрольную группу включены условно здоровые дети ($n = 40$) в равном половом соотношении; медиана возраста — 15,25 (11–17) года.

Родители или законные представители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

В образцах крови детей основной группы до и через 14 дней после завершения всех курсов ХТ (до проведения ЛТ, если она была предусмотрена) с использованием стандартных наборов, применяемых в радиоиммунном и иммуноферментном анализе, определяли уровни половых гормонов (Е1, Е2, Е3, Р4, Т, FT), рецепторов (ER α , ER β , AR) и ГСПГ. В качестве нормы использовали средние уровни половых гормонов и рецепторов, полученные из образцов крови условно здоровых детей ($n = 40$) пубертатного возраста.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 10. Полученные данные подвергали анализу на соответствие нормальному закону распределения с применением критерия Шапиро–Уилка. Сравнение количественных данных в группах проводили с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Манна–Уитни. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — стандартная ошибка среднего. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты

До начала лечения у девочек ($n = 20$) выявлены снижение уровня Е1 в 2,4 раза ($p = 0,0010$) и повышение уровня Е3 в 27,8 раза ($p = 0,0000$) относительно показателей контрольной группы на фоне нормальных уров-

ней E2, EР α и EР β . При этом концентрация Р4 была ниже нормы в 3,7 раза ($p = 0,0005$). Уровни Т и FT по сравнению с нормой были ниже в 2,0 раза ($p = 0,0115$) и 2,3 раза ($p = 0,0061$) соответственно на фоне сниженного содержания AR в 3,0 раза ($p = 0,0009$). Концентрация ГСПГ статистически значимо не отличалась от нормальных показателей (табл. 1).

До лечения общий эстрогеновый фон, несмотря на нормальный уровень E2 и сниженный уровень E1, оказался повышенным за счет высокого содержания E3: $\Sigma E = 11\,162,4 \pm 1550,9$ против $\Sigma E = 516,1 \pm 43,4$ в контрольной группе. При этом значимо повышались соотношение E/Р4: $\Sigma E/Р4 = 16,1 \pm 1,1$ против $\Sigma E/Р4 = 0,22 \pm 0,03$ в норме и особенно соотношение E/андрогены: $\Sigma E/Т = 88,3 \pm 27,1$ при нормативных значениях $\Sigma E/Т = 2,0 \pm 0,48$.

После завершения всех курсов ХТ у девочек уровень E1 снизился относительно показателя до лечения в 3,4 раза ($p = 0,0004$) и оставался ниже нормы в 8,0 раз ($p = 0,0000$). Уровень E2 не отличался от показателей

до лечения и контрольных значений. По сравнению с уровнем до лечения уровень E3 снизился в 3,8 раза ($p = 0,0002$), но по-прежнему превышал норму в 7,3 раза ($p = 0,0000$). Содержание EР α снизилось в 8,3 раза ($p = 0,0001$) по сравнению с показателем до лечения и в 7,5 раза ($p = 0,0000$) по сравнению с нормой, тогда как содержание EР β оставалось в пределах нормы. Относительно показателей до лечения и нормативных значений концентрация Р4 снизилась в 2,0 раза ($p = 0,0043$) и 7,5 раза ($p = 0,0001$) соответственно. Уровни Т и FT после лечения оставались ниже нормы в 2,0 раза ($p = 0,0114$) и 1,9 раза ($p = 0,0195$) соответственно. Содержание AR оказалось выше показателя до лечения в 2,2 раза ($p = 0,0040$) на фоне снижения концентрации ГСПГ относительно уровня до лечения в 1,6 раза ($p = 0,0297$) (см. табл. 1).

После завершения всех курсов ХТ наблюдалось снижение общего эстрогенового фона в 3,8 раза ($p < 0,05$): $\Sigma E = 2949,6 \pm 408,8$ против $\Sigma E = 11\,162,4 \pm 1550,9$, однако он оставался выше нормы в 5,7 раза ($p < 0,05$). Лече-

Таблица 1. Уровни половых гормонов и их рецепторов в крови девочек с лимфомой Ходжкина

Table 1. Levels of sex hormones and their receptors in the blood of girls with Hodgkin's lymphoma

Показатель Parameter	Норма Norm	До лечения Pre-treatment	После завершения всех курсов химиотерапии After completion of all chemotherapy courses
E1, пг/мл E1, pg/mL	$69,8 \pm 8,3$	$29,7 \pm 4,2$ ($p^1 = 0,0010$)	$8,7 \pm 1,3$ ($p^1 = 0,0000$; $p^2 = 0,0004$)
E2, пг/мл E2, pg/mL	$46,3 \pm 5,3$	$32,7 \pm 4,5$	$40,9 \pm 5,7$
E3, нг/мл E3, ng/mL	$0,4 \pm 0,06$	$11,1 \pm 1,6$ ($p^1 = 0,0000$)	$2,9 \pm 0,4$ ($p^1 = 0,0000$; $p^2 = 0,0002$)
ER α , нг/мл ER α , ng/mL	$0,45 \pm 0,05$	$0,5 \pm 0,08$	$0,06 \pm 0,008$ ($p^1 = 0,0000$; $p^2 = 0,0001$)
ER β , нг/мл ER β , ng/mL	$0,12 \pm 0,016$	$0,12 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,02$
Р4, пг/мл P4, pg/mL	$2578,6 \pm 396,2$	$691,8 \pm 89,4$ ($p^1 = 0,0005$)	$345,9 \pm 42,2$ ($p^1 = 0,0001$; $p^2 = 0,0043$)
Т, нг/мл T, ng/mL	$0,32 \pm 0,05$	$0,16 \pm 0,02$ ($p^1 = 0,0115$)	$0,16 \pm 0,02$ ($p^1 = 0,0114$)
FT, пг/мл FT, pg/mL	$1,7 \pm 0,27$	$0,73 \pm 0,11$ ($p^1 = 0,0061$)	$0,91 \pm 0,12$ ($p^1 = 0,0195$)
AR, нг/мл AR, ng/mL	$0,06 \pm 0,009$	$0,02 \pm 0,003$ ($p^1 = 0,0009$)	$0,045 \pm 0,006$ ($p^2 = 0,0040$)
ГСПГ, нмоль/л SHBG, nmol/L	$689,4 \pm 76,5$	$793,4 \pm 105,8$	$490,5 \pm 62,5$ ($p^2 = 0,0297$)

Примечание. Здесь и в табл. 2: E1 – эстрон; E2 – эстрадиол; E3 – эстриол; ER – рецептор эстрогена; Р4 – прогестерон; Т – общий тестостерон; FT – свободный тестостерон; AR – рецептор андрогенов; ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны; p^1 – статистическая значимость по отношению к норме; p^2 – статистическая значимость по отношению к показателям до лечения.

Note. Here and in table 2: E1 – estrone; E2 – estradiol; E3 – estriol; ER – estrogen receptor; P4 – progesterone; T – total testosterone; FT – free testosterone; AR – androgen receptor; SHBG – sex hormone-binding globulin; p^1 – significance compared to control; p^2 – significance compared to pre-treatment value.

ние привело к снижению соотношений E/P4 и E/андрогены в 1,6 раза ($p < 0,05$): $\Sigma E/P4 = 10,2 \pm 2,9$ против $\Sigma E/P4 = 16,1 \pm 1,1$ и в 4,6 раза ($p < 0,05$): $\Sigma E/T = 19,2 \pm 2,3$ против $\Sigma E/T = 88,3 \pm 27,1$ соответственно, однако указанные показатели все еще оставались статистически значимо выше нормативных значений.

До лечения у мальчиков ($n = 20$) выявлено снижение уровней E1 и E2 в 1,9 раза ($p = 0,0002$) и 2,7 раза ($p = 0,0000$) относительно нормы соответственно на фоне неизмененного уровня E3 и содержания ER α , ER β . Концентрация P4 была ниже нормы в 1,7 раза ($p = 0,0132$). Уровень T у 50 % ($n = 10$) мальчиков был в 1,8 раза выше нормы ($p = 0,0048$), а у остальных ($n = 10$) — в 42,0 раза ниже ($p = 0,0001$). Уровень FT был снижен у всех подростков мужского пола в 1,4 раза. Содержание AR оказалось ниже нормы в 4,7 раза ($p = 0,0000$). Концентрация ГСПГ была повышена в 2,4 раза ($p = 0,0001$) (табл. 2).

После завершения всех курсов ХТ у мальчиков уровень E2 повысился в 1,6 раза ($p = 0,0034$), но оставался ниже нормы в 1,7 раза ($p = 0,0028$). Содержание ER α и ER β после лечения статистически значимо не отличалось от показателей до лечения и от нормы. Концентрация P4 снизилась в 2,6 раза ($p = 0,0000$) по сравнению с показателем до лечения и была ниже нормы в 4,5 раза ($p = 0,0000$). Уровень T у 50 % мальчиков, имевших до лечения высокие показатели, не изме-

нился, оставаясь выше нормы в 1,7 раза ($p = 0,0063$), а у остальных с низким содержанием до лечения он увеличился в 10,2 раза ($p = 0,0004$), но оставался в 4,1 раза ниже нормы ($p = 0,0012$). Уровень FT у всех мальчиков еще больше снизился — в 1,6 раза ($p = 0,0056$) — и был ниже нормы в 2,2 раза ($p = 0,0001$). Содержание AR повысилось в 3,0 раза ($p = 0,0000$) по сравнению с показателем до лечения, однако оставалось ниже нормы в 1,6 раза ($p = 0,0114$). Концентрация ГСПГ снизилась относительно предыдущего показателя в 1,7 раза ($p = 0,0061$), но превосходила норму в 1,4 раза ($p = 0,0318$) (табл. 2).

До начала лечения и после завершения всех курсов ХТ эстрогеновый фон у мальчиков отличался от нормы. Сумма уровней активных E — E2 + E1 — до лечения была ниже нормы в 2,2 раза ($p < 0,05$); после лечения эстрогеновый фон повышался в 1,4 раза ($p < 0,05$), однако оставался ниже нормы в 1,6 раза ($p < 0,05$). Соотношение T/(E1 + E2) до лечения у половины детей превышало норму в 4,2 раза ($p < 0,05$), тогда как у остальных, напротив, было ниже в 18,9 раза ($p < 0,05$). Аналогично распределялось и соотношение T/P4: у половины пациентов оно превышало норму в 2,6 раза ($p < 0,05$), у остальных было ниже в 24,6 раза ($p < 0,05$). После лечения соотношение T/P4 у 50 % мальчиков оставалось без изменений, а у остальных возрастало в 6,9 раза ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 2. Уровни половых гормонов и их рецепторов в крови мальчиков с лимфомой Ходжкина

Table 2. Levels of sex hormones and their receptors in the blood of boys with Hodgkin's lymphoma

Показатель Parameter	Норма Norm	До лечения Pre-treatment	После завершения всех курсов химиотерапии After completion of all chemotherapy courses
E1, пг/мл E1, pg/mL	$23,7 \pm 3,0$	$12,7 \pm 1,15$ ($p^1 = 0,0002$)	$16,5 \pm 1,8$
E2, пг/мл E2, pg/mL	$25,6 \pm 2,7$	$9,5 \pm 0,85$ ($p^1 = 0,0000$)	$15,0 \pm 1,4$ ($p^1 = 0,0028$; $p^2 = 0,0034$)
E3, нг/мл E3, ng/mL	$0,045 \pm 0,005$	$0,05 \pm 0,005$	$0,038 \pm 0,0032$
ER α , нг/мл ER α , ng/mL	$0,6 \pm 0,07$	$0,56 \pm 0,05$	$0,6 \pm 0,06$
ER β , нг/мл ER β , ng/mL	$0,17 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,03$	$0,17 \pm 0,017$
P4, пг/мл P4, pg/mL	$408,8 \pm 56,4$	$239,0 \pm 25,1$ ($p^1 = 0,0132$)	$91,2 \pm 9,8$ ($p^1 = 0,0000$; $p^2 = 0,0000$)
T, нг/мл T, ng/mL	$2,1 \pm 0,27$	$4,0 \pm 0,6$ ($n = 10$; $p^1 = 0,0048$); $0,05 \pm 0,009$ ($n = 10$; $p^1 = 0,0001$)	$3,6 \pm 0,4$ ($n = 10$; $p^1 = 0,0063$); $0,51 \pm 0,08$ ($n = 10$; $p^1 = 0,0012$; $p^2 = 0,0004$)
FT, пг/мл FT, pg/mL	$8,4 \pm 0,84$	$6,0 \pm 0,6$ ($p^1 = 0,0304$)	$3,76 \pm 0,4$ ($p^1 = 0,0001$; $p^2 = 0,0056$)
AR, нг/мл AR, ng/mL	$0,14 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,005$ ($p^1 = 0,0000$)	$0,09 \pm 0,01$ ($p^1 = 0,0114$; $p^2 = 0,0000$)
ГСПГ, нмоль/л SHBG, nmol/L	$367,7 \pm 35,6$	$882,0 \pm 99,3$ ($p^1 = 0,0001$)	$525,7 \pm 57,8$ ($p^1 = 0,0318$; $p^2 = 0,0061$)

Таблица 3. Коэффициенты соотношения половых гормонов у мальчиков с лимфомой Ходжкина

Table 3. Ratios of sex hormones in boys with Hodgkin's lymphoma

Показатель Parameter	Норма Norm	До лечения Pre-treatment	После завершения всех курсов химиотерапии After completion of all chemotherapy courses
ΣЕ	49,3 ± 4,2	22,2 ± 1,91	31,5 ± 3,0*, **
T/(E1 + E2)	42,6 ± 4,0	180,2 ± 17,9 (n = 10)*; 2,25 ± 0,21 (n = 10)*	114,3 ± 10,8 (n = 10)*, ** 16,2 ± 1,5 (n = 10)*, **
T/P4	5,9 ± 1,1	15,4 ± 1,2 (n = 10)*; 0,24 ± 0,05 (n = 10)*	41,1 ± 5,0*, ** 6,9 ± 1,9*, **

*Статистически значимые различия по сравнению с нормой ($p < 0,05$).**Статистически значимые различия по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,05$).

Примечание. E – эстрогены; E1 – эстрон; E2 – эстрадиол; T – общий тестостерон; P4 – прогестерон.

*Statistically significant differences compared to normal values ($p < 0,05$).**Statistically significant differences compared to pre-treatment values ($p < 0,05$).

Note. E – estrogen; E1 – estrone; E2 – estradiol; T – total testosterone; P4 – progesterone.

Обсуждение

Внедрение современных терапевтических протоколов позволило повысить 5-летнюю выживаемость при злокачественных новообразованиях у детей с 58 % в конце 1980-х годов до приблизительно 80 % в настоящее время. Все большее число пациентов успешно переходят во взрослую жизнь, что делает вопросы долгосрочных последствий терапии, в том числе ее влияния на репродуктивное здоровье, особенно актуальными [25].

Эндокринные нарушения – одни из самых распространенных поздних эффектов, развивающиеся у излеченных от злокачественных новообразований пациентов. Согласно данным литературы, у 40–50 % таких пациентов в течение жизни выявляется по меньшей мере 1 эндокринопатия, что существенно влияет на общее здоровье, физическое развитие и репродуктивную функцию [26]. Среди наиболее значимых эндокринных осложнений, развивающихся в отдаленном периоде после противоопухолевого лечения, особое место занимает гипогонадизм – функциональная недостаточность гонад. Это состояние нередко приводит к субфертильности или бесплодию, что особенно критично для пациентов, перенесших лечение в пубертатном возрасте. Потеря репродуктивной функции не только сопровождается физиологическими последствиями, но и несет выраженную психосоциальную и экономическую нагрузку как для самого пациента, так и для общества в целом. В связи с этим вопрос сохранения фертильности у подростков с онкологическими заболеваниями становится предметом пристального внимания со стороны клиницистов и исследователей [27].

Несмотря на возрастающий интерес к программам сохранения фертильности у онкологических пациентов подросткового возраста, этот вопрос остается этически и культурно сложным. Существует ряд дилемм, связанных с принятием решений в данной ситуации. Одной

из них является необходимость участия родителей в выборе медицинской тактики от имени несовершеннолетнего пациента, притом что сами подростки зачастую не обладают достаточной зрелостью или информированностью для самостоятельного принятия решений, касающихся их репродуктивного будущего [28].

Помимо этого, остаются нерешенными клинические и научные вопросы, касающиеся эффективности процедур сохранения фертильности у подростков. Отсутствуют убедительные данные о том, что реакция яичников на гормональную стимуляцию у пациентов пубертатного возраста сопоставима с таковой у взрослых женщин. Имеющиеся публикации ограничиваются сериями клинических случаев, а результаты указывают на крайне вариабельную и зачастую низкую продуктивность, в том числе в отношении количества зрелых ооцитов, пригодных для криоконсервации. Более того, даже у взрослых пациенток, которым проводилась стимуляция яичников перед противоопухолевой терапией, нередко наблюдался сниженный выход яйцеклеток, что ставит под сомнение ожидаемую эффективность таких мероприятий у еще не завершивших половое развитие подростков [29].

Также в литературе все чаще подчеркивается, что злокачественные новообразования сами по себе могут оказывать непосредственное отрицательное воздействие на функцию гонад даже до лечения, поскольку опухолевый процесс сопровождается выраженным катаболизмом, активацией стресс-оси и повышением уровня кортизола, что может способствовать развитию гипоталамической дисфункции и вторичному снижению секреции гонадотропинов [30]. У большинства подростков гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось еще находится на стадии формирования, так что это делает их особенно уязвимыми к любым системным нарушениям. В ряде исследований демонстрируется, что реакция на гонадотропную стимуляцию у пациен-

ток младше 18 лет может быть снижена, что обусловлено как функциональной незрелостью оси, так и влиянием самой опухоли [31].

Мы выявили значимые половые различия в гормональном статусе детей пубертатного возраста с ЛХ. У девочек отмечалось резкое повышение уровня фетального Е — Е3 — на фоне снижения уровня Е1 и при отсутствии изменений в концентрации активно-го Е2. У мальчиков же наблюдался дефицит как Е2, так и Е1, в то время как уровень Е3 оставался стабильным. Общей чертой для пациентов обоих полов стал выраженный дефицит прогестина. Интересно, что снижение уровня Т выявлено у всех девочек и у половины мальчиков с ЛХ. После проведения противоопухолевой терапии у мальчиков наблюдалась нормализация эстрогенового фона, тогда как у девочек этот показатель оставался нарушенным. Вместе с тем лечение способствовало усугублению дефицита Р4 у подростков обоих полов, что дополнительно свидетельствует о стойких эндокринных нарушениях, сохраняющихся в раннем периоде после терапии.

Половые гормоны играют ключевую роль в регуляции роста и функций различных тканей, оказывая значительное влияние на многие аспекты здоровья и развития заболеваний. Т, в частности, является одним из основных маркеров диагностики гипогонадизма и других андрогенных нарушений [32]. Сниженный уровень циркулирующего Т у подростков приводит к развитию гипогонадизма — состояния, которое характеризуется нарушениями репродуктивной функции и сексуального поведения и является одной из распространенных эндокринных патологий среди мужчин [33]. Однако роль андрогенов выходит за рамки мужского здоровья: они также необходимы для нормального функционирования репродуктивной системы у женщин.

Изменения в балансе андрогенов у женщин связаны с развитием таких заболеваний, как синдром поликистозных яичников. Более того, андрогены участвуют в патогенезе и прогрессировании некоторых форм онкологических заболеваний, что подчеркивает необходимость глубокого понимания их динамики в контексте злокачественных процессов [34]. Результаты исследований подтверждают, что половые гормоны — как женские, включая Е и Р4, так и мужские, такие как Т, — оказывают прямое влияние на функцию иммунных клеток и модуляцию воспалительных процессов. Эта гормональная регуляция иммунитета играет важную роль в развитии и прогрессировании различных заболеваний, включая злокачественные новообразования, и может оказывать значимое воздействие на исходы лечения [35]. Нарушения гормонального баланса, выявленные у подростков с ЛХ, отражают сложное взаимодействие опухолевого процесса, возрастных особенностей развития гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и воздействия противоопухолевой терапии.

Заключение

Несмотря на объективные ограничения процедуры забора и консервации ткани яичников и яичек у пациентов пубертатного возраста с ЛХ до начала лечения, важно разрабатывать новые методы сохранения фертильности при командной работе врача — детского онколога, репродуктолога, эндокринолога и психолога. Оценка гормонального фона до и после противоопухолевого лечения позволит выявить группу риска нарушения репродуктивного здоровья, своевременно разработать меры коррекции гормонального статуса и по возможности помочь пациентам, излеченным от ЛХ, реализовать репродуктивный потенциал.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. РМЖ. Мать и дитя 2020;3(2):149–53. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154 Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. RMZH. Mat i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health 2020;3(2):149–53. (In Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154
2. Куличкина Н.С., Беляева Е.С., Попа А.В. и др. Роль промежуточной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в тактике лечения лимфомы Ходжкина у детей. Современная онкология 2017;19(3):52–6. Kulichkina N.S., Belyaeva E.S., Popa A.V. et al. The role of intermediate positron emission tomography combined with computed tomography in the treatment of Hodgkin's lymphoma in children. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2017;19(3):52–6. (In Russ.).
3. Валиев Т.Т., Морозова О.В., Ковригина А.М. и др. Диагностика и лечение анапластических крупноклеточных лимфом у детей. Гематология и трансфузиология 2012;57(1):3–9. Valiev T.T., Morozova O.V., Kovrigina A.M. et al. Diagnosis and treatment of anaplastic large-cell lymphomas in children. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2012;57(1):3–9. (In Russ.).
4. Валиев Т.Т., Махонova Л.А., Ковригина А.М. и др. Случай врожденного лангерганс клеточного гистиоцитоза у ребенка раннего возраста. Онкогематология 2011;6(2):19–23. DOI: 10.17650/1818-8346-2011-6-2-19-22 Valiev T.T., Makhonova L.A., Kovrigina A.M. et al. Case of congenital Langerhans cells histiocytosis in an infant. Onkogematologiya = Oncohematology 2011;6(2):19–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2011-6-2-19-22
5. Валиев Т.Т., Шолохова Е.Н., Маякова С.А. и др. Клинико-морфоиммунологические особенности неходжкинских лимфом у детей. Иммунология гемопоэза 2009;6(2):8–44.

- Valiev T.T., Sholohova L.A., Mayakova S.A. et al. Clinical and morphoimmunological features of non-Hodgkin's lymphomas in children. *Immunologiya gemopoeza = Hematopoiesis Immunology* 2009;6(2):8–44. (In Russ.).
6. Валиев Т.Т., Левашов А.С., Сенжапова Э.Р. Таргетные препараты в детской онкологии. *Онкопедиатрия* 2016;3(1):8–15. DOI: 10.15690/onco.v3i1.1524
Valiev T.T., Levashov A.S., Senzhapova E.R. Targeted drugs in pediatric oncology. *Onkopediatriya = Oncopediatrics* 2016;3(1):8–15. (In Russ.). DOI: 10.15690/onco.v3i1.1524
 7. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф. и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Современная онкология* 2016;18(1):55–60. (In Russ.).
Zaeva G.E., Valiev T.T., Gavrilenko T.F. et al. Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35-year clinical experience. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2016;18(1):55–60. (In Russ.).
 8. Барышников А.Ю., Валиев Т.Т., Губин А.Н. и др. Лимфомы у детей. Практическое руководство. М., 2014.
Baryshnikov A.Yu., Valiev T.T., Gubin A.N. et al. Lymphomas in children. Practical guide. Moscow, 2014.
 9. Ansell S.M. Hodgkins lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2015;90(11):1574–83. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.07.005
 10. Castellino S.M., Pei Q., Parsons S.K. et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy in pediatric high-risk Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2022;387(18):1649–60. DOI: 10.1056/NEJMoa2206660
 11. Castellino S.M., Li H., Herrera A.F. et al. Progression-free survival (PFS) and toxicity with nivolumab-AVD compared to brentuximab vedotin-AVD in pediatric advanced stage (AS) classic Hodgkin lymphoma (cHL), results of SWOG S1826. *Blood* 2023; 142(Suppl 1):610. DOI: 10.1182/blood-2023-180107
 12. Sonigo C., Beau I., Binart N., Grynberg M. The impact of chemotherapy on the ovaries: molecular aspects and the prevention of ovarian damage. *Int J Mol Sci* 2019;20(21):5342. DOI: 10.3390/ijms20215342
 13. Spears N., Lopes F., Stefansdottir A. et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update* 2019;25(6):673–93. DOI: 10.1093/humupd/dmz027
 14. Mulder R.L., Font-Gonzalez A., Hudson M.M. et al. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2021;22(2):e45–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30594-5
 15. Rowell E., Duncan F., Laronda M. ASRM removes the experimental label from Ovarian Tissue Cryopreservation (OTC): pediatric research must continue. *Fertil Steril Dialog* 2020. DOI: 10.1016/78659c74-03b7-4024-85ad-c628e2542107
 16. Drechsel K.C.E., Broer S.L., Stoutjesdijk F.S. et al. The impact of treatment for childhood classical Hodgkin lymphoma according to the EuroNet-PHL-C2 protocol on serum anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod* 2024;39(8):1701–11. DOI: 10.1093/humrep/deae112
 17. Goossens E., Jahnukainen K., Mitchell R.T. et al. Fertility preservation in boys: current developments and new insights. *Hum Reprod Open* 2020;2020(3):hoaa016. DOI: 10.1093/hropen/hoaa016
 18. Brignardello E., Felicetti F., Castiglione A. et al. Gonadal status in long-term male survivors of childhood cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142(5):1127–32. DOI: 10.1007/s00432-016-2124-5
 19. Drechsel K.C.E., Broer S.L., van Breda H.M.K. et al. Semen analysis and reproductive hormones in boys with classical Hodgkin lymphoma treated according to the EuroNet-PHL-C2 protocol. *Hum Reprod* 2024;39(11):2411–22. DOI: 10.1093/humrep/deae204
 20. Kaprara A., Huhtaniemi I.T. The hypothalamus-pituitary-gonad axis: tales of mice and men. *Metabolism* 2018;86:3–17. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.11.018
 21. Loosfelt H., Misrahi M., Atger M. et al. Cloning and sequencing of porcine LH-hCG receptor cDNA: variants lacking transmembrane domain. *Science* 1989;245(4917):525–8. DOI: 10.1126/science.2502844
 22. Papadopoulos V., Miller W.L. Role of mitochondria in steroidogenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(6):771–90. DOI: 10.1016/j.beem.2012.05.002
 23. Fuentes N., Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2019;116:135–70. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2019.01.001
 24. Hammes S.R., Levin E.R. Impact of estrogens in males and androgens in females. *J Clin Invest* 2019;129(5):1818–26. DOI: 10.1172/JCI125755
 25. Miller K.D., Siegel R.L., Lin C.C. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(4):271–89. DOI: 10.3322/caac.21349
 26. Sklar C.A., Antal Z., Chemaitilly W. et al. Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(8):2761–84. DOI: 10.1210/je.2018-01175
 27. Duca Y., Di Cataldo A., Russo G. et al. Testicular function of childhood cancer survivors: who is worse? *J Clin Med* 2019;8(12):2204. DOI: 10.3390/jcm8122204
 28. Moravek M.B., Appiah L.C., Anazodo A. et al. Development of a pediatric fertility preservation program: a report from the pediatric initiative network of the oncofertility consortium. *J Adolesc Health* 2019;64(5):563–73. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2018.10.297
 29. Garcia-Velasco J.A., Domingo J., Cobo A. et al. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril* 2013;99(7):1994–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.004
 30. Coyne K., Purdy M., O'Leary K. et al. Challenges and considerations in optimizing ovarian stimulation protocols in oncofertility patients. *Front Public Health* 2014;2:246. DOI: 10.3389/fpubh.2014.00246
 31. Manuel S.L., Moravek M.B., Confino R. et al. Ovarian stimulation is a safe and effective fertility preservation option in the adolescent and young adult population. *J Assist Reprod Genet* 2020;37(3):699–708. DOI: 10.1007/s10815-019-01639-y
 32. Guzelee E.C., Galbiati F., Goldman A.L. et al. Accurate measurement of total and free testosterone levels for the diagnosis of androgen disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2022;36(4):101683. DOI: 10.1016/j.beem.2022.101683
 33. Ward E.P., Evans D.B., Tsai S. Ten-year experience in optimizing neoadjuvant therapy for localized pancreatic cancer – Medical college of Wisconsin perspective. *J Surg Oncol* 2021;123(6):1405–13. DOI: 10.1002/jso.26395
 34. Wu E., Son S.Y., Gariwala V., O'Neill C. Gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST) with co-occurrence of pancreatic neuroendocrine tumor. *Radiol Case Rep* 2021;16(6):1391–4. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.03.014
 35. Sciarra F., Campolo F., Franceschini E. et al. Gender-specific impact of sex hormones on the immune system. *Int J Mol Sci* 2023;24(7):6302. DOI: 10.3390/ijms24076302

Вклад авторов

Д.А. Джавадов: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание и оформление статьи;
Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
Ю.Ю. Козель, Н.Д. Черярина, О.В. Козюк, С.Н. Димитриади, К.С. Асланян: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование;
В.В. Дмитриева: научное редактирование, оформление списка источников.

Authors' contributions

D.A. Dzhavadov: concept and design development, data collection, analysis and interpretation, article writing and formatting;
E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;
Yu.Yu. Kozel, N.D. Cheryarina, O.V. Kozyuk, S.N. Dimitriadi, K.S. Aslanyan: concept and design development, scientific editing;
V.V. Dmitrieva: scientific editing, making a list of literature sources.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Джавадов / D.A. Dzhavadov: <https://orcid.org/0000-0002-7334-3034>
Е.М. Франциянц / E.M. Frantsiyants: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>
Ю.Ю. Козель / Yu.Yu. Kozel: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>
В.А. Бандовкина / V.A. Bandovkina: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>
Н.Д. Черярина / N.D. Cheryarina: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>
В.В. Дмитриева / V.V. Dmitrieva: <https://orcid.org/0000-0002-2124-3218>
О.В. Козюк / O.V. Kozyuk: <https://orcid.org/0000-0002-0676-7398>
С.Н. Димитриади / S.N. Dimitriadi: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>
К.С. Асланян / K.S. Aslanyan: <https://orcid.org/0000-0002-3635-8579>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом на базе ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола № 6 от 20.09.2023).

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was approved by the local independent ethics committee based on the Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia (extract from Protocol № 6 dated 20.09.2023).

The patients' parents signed informed consent for their children to participate in the study.

Статья поступила: 11.09.2025. **Принята к публикации:** 13.10.2025. **Опубликована онлайн:** 01.12.2025.

Article submitted: 11.09.2025. **Accepted for publication:** 13.10.2025. **Published online:** 01.12.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-25-35>

Результаты применения неoadъювантной химиотерапии по схеме mFOLFIRINOX в лечении больных резектабельным раком поджелудочной железы

И.В. Вервекин, А.А. Захаренко*ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6—8***Контакты:** *Илья Валерьевич Вервекин iivervekin@yandex.ru*

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме mFOLFIRINOX в лечении больных резектабельным раком поджелудочной железы.

Материалы и методы. С 2020 г. по настоящее время в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова проводят проспективное исследование II фазы, в котором изучают эффективность НАХТ по схеме mFOLFIRINOX с последующей радикальной операцией у пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы по сравнению с радикальной операцией на I-м этапе. На момент мая 2025 г. в исследовании были рандомизированы 152 пациента (группа стандартного лечения ($n = 76$) и группа НАХТ ($n = 76$)). Пациентам группы стандартного лечения проводили радикальную операцию с последующей адъювантной полихимиотерапией по схеме mFOLFIRINOX в объеме 12 циклов; пациентам группы экспериментального лечения I-м этапом выполняли верификацию опухоли, после которой проводили 6 циклов НАХТ по схеме mFOLFIRINOX, радикальное хирургическое лечение с последующей адъювантной полихимиотерапией по схеме mFOLFIRINOX в объеме 6 циклов.

Результаты. Выявлено статистически значимое превосходство группы НАХТ над группой стандартного лечения по различным показателям. Частота R0-резекций в per protocol популяции была ниже в группе стандартного лечения: 70,2 % против 86,2 % в группе НАХТ (отношение рисков (ОР) 0,81; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,67–0,97; $p = 0,03$). Частота резекции воротной/верхней брыжеечной вены была выше в группе стандартного лечения: 21 % против 7,9 % в группе НАХТ (ОР 2,66; 95 % ДИ 1,46–6,34; $p = 0,02$). Частота статуса N+ лимфатических узлов была выше в группе стандартного лечения: 58,1 % против 32,8 % в группе НАХТ (ОР 1,77; 95 % ДИ 1,19–2,73; $p = 0,004$). В группе стандартного лечения частота развития клинически значимой послеоперационной панкреатической фистулы B + C была выше: 47,4 % против 18,4 % в группе НАХТ (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,5–0,8; $p = 0,001$). При анализе выживаемости обнаружено статистически значимое превосходство группы НАХТ. Так, показатели 1-летней безрецидивной и общей выживаемости были выше в группе НАХТ по сравнению с контрольной: 76,3 и 82,9 % против 35,5 и 63,2 % соответственно ($p = 0,0001$). Медиана общей и безрецидивной выживаемости также была выше в группе НАХТ: 31,3 мес в группе НАХТ и 18,2 мес в группе стандартного лечения (ОР 2,1; 95 % ДИ 1,41–3,16; $p = 0,001$) и 18,3 мес против 9,4 мес (ОР 2,5; 95 % ДИ 1,73–3,64; $p = 0,001$) соответственно.

Заключение. НАХТ — перспективный и безопасный метод, способный улучшить непосредственные результаты лечения пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, неoadъювантная химиотерапия, резектабельность, R0-резекция, хирургическое лечение, послеоперационное осложнение, резекция поджелудочной железы

Для цитирования: Вервекин И.В., Захаренко А.А. Результаты применения неoadъювантной химиотерапии по схеме mFOLFIRINOX в лечении больных резектабельным раком поджелудочной железы. MD-Onco 2025;5(4):25–35.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-25-35>

Results of mFOLFIRINOX neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable pancreatic cancer

I.V. Vervekin, A.A. Zakharenko*I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6—8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia***Contacts:** *Ilya Valeevich Vervekin iivervekin@yandex.ru*

Aim. To evaluate efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy (nCT) using the mFOLFIRINOX regimen in treatment of patients with resectable pancreatic cancer.

Material and methods. From 2020 to the present, a phase II study has been ongoing at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University investigating the efficacy of nCT using the mFOLFIRINOX regimen followed by radical surgery in patients with resectable pancreatic cancer in comparison to radical surgery at the first stage. As of May 2025, 152 patients were included in the study (standard treatment group

($n = 76$), nCT group ($n = 76$)). Patients in the standard treatment group underwent radical surgery followed by mFOLFIRINOX adjuvant chemotherapy for 12 cycles; patients in the experimental treatment group underwent tumor verification at the first stage, after which 6 cycles of mFOLFIRINOX nCT and radical surgery followed by mFOLFIRINOX adjuvant chemotherapy were performed for 6 cycles. This article discusses immediate surgical outcomes, complications and mortality.

Results. A statistically significant superiority of the nCT group over the standard treatment group was observed per various parameters. The frequency of R0 resections in the per protocol population was lower in the standard treatment group: 70.2 % versus 86.2 % in the nCT group (odds ratio (OR) 0.81; 95 % confidence interval (CI) 0.67–0.97; $p = 0.03$). The frequency of portal/superior mesenteric vein resection was higher in the standard treatment group: 21 % versus 7.9 % in the nCT group (OR 2.66; 95 % CI 1.46–6.34; $p = 0.02$). The frequency of N+ lymph node status was higher in the standard treatment group and amounted to 58.1 % versus 32.8 % in the nCT group (OR 1.77; 95 % CI 1.19–2.73; $p = 0.004$). The frequency of clinically significant postoperative pancreatic fistula B + C was higher in the standard treatment group: 47.4 % versus 18.4 % in the nCT group (OR 0.64; 95 % CI 0.5–0.8; $p = 0.001$). Survival analysis revealed statistically significant superiority of the nCT group. Thus, 1-year recurrence-free survival and overall survival rates were higher in the nCT group compared to the control group: 76.3 and 82.9 % versus 35.5 and 63.2 %, respectively ($p = 0.0001$). Median overall survival and recurrence-free survival were also higher in the nCT group: 31.3 months in the nCT group versus 18.2 months in the standard treatment group (OR 2.1; 95 % CI 1.41–3.16; $p = 0.001$), and 18.3 months versus 9.4 months (OR 2.5; 95 % CI 1.73–3.64; $p = 0.001$), respectively.

Conclusion. nCT is a promising and safe method that can improve immediate treatment outcomes in patients with resectable pancreatic cancer.

Keywords: pancreatic cancer, neoadjuvant chemotherapy, resectability, R0-resection, surgical treatment, postoperative complication, mFOLFIRINOX, randomized controlled trial, pancreatic resection

For citation: Vervekin I.V., Zakharenko A.A. Results of mFOLFIRINOX neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable pancreatic cancer. MD-Onco 2025;5(4):25–35. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-25-35>

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) составляет примерно 3 % новых случаев рака и занимает 3-е место по летальности среди других онкологических заболеваний в США [1, 2]. Это очень агрессивная злокачественная опухоль с 5-летней выживаемостью 12,8 % [1, 2]. Заболеваемость РПЖ неуклонно растет, несмотря на успехи в диагностике и доступности медицинской помощи. По данным GLOBOCAN, число случаев РПЖ возросло с 458 918 в 2018 г. до 495 773 в 2020 г. [3].

Тактика лечения метастатического РПЖ основывается прежде всего на рентгенологических критериях резектабельности. Согласно критериям M.D. Anderson, в зависимости от взаимоотношения опухоли и магистральных сосудов области поджелудочной железы выделяют 3 типа опухолей: резектабельные, погранично-резектабельные и местно-распространенные [4]. Согласно этим критериям, резектабельной является опухоль, у которой отмечены следующие взаимоотношения с сосудами: верхняя брыжеечная артерия не вовлечена, имеется нормальная жировая прослойка между опухолью и артерией, чревный ствол, общая/собственная печеночная артерия, воротная/верхняя брыжеечная вены (ВВ/ВБВ) не вовлечены. К сожалению, на момент диагностики только 10–15 % опухолей соответствует резектабельной стадии болезни. Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии, Европейского общества медицинской онкологии, Национальной всеобщей онкологической сети, текущий стандарт лечения резектабельного РПЖ – радикальная операция 1-м этапом с последующей адъювантной химиотерапией (АХТ) [5–7].

Однако около 10 % пациентов, которые по данным дооперационного обследования имеют резектабельную стадию заболевания, не подвергаются хирургическому лечению по причине интраоперационно диагностируемого метастатического поражения [8]. При этом даже в случае сохранения резектабельности и успешного радикального хирургического лечения после операции около 50 % пациентов не получают АХТ из-за раннего рецидива, хирургических осложнений или неудовлетворительного функционального статуса [9–11].

К основным преимуществам проведения неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) можно отнести биологическую проверку на чувствительность к системной лекарственной терапии агрессивной опухоли с предполагаемым микрометастатическим поражением, не регистрируемым по данным лучевых методов исследования [12–15]. Кроме того, проведение химиотерапии перед хирургическим лечением позволяет реализовать системное лечение большему числу пациентов всей когорты за счет тех 50 %, которые после операции не получают системного лечения по различным объективным причинам (летальный исход, осложнения, противопоказания к химиотерапии) [10, 11, 16].

К другим потенциальным преимуществам НАХТ следует отнести более высокую частоту R0-резекций и возможность невыполнения лишней операции пациентам с резистентностью к химиотерапии [17, 18]. С другой стороны, опасения, связанные с применением НАХТ, заключаются в возможности развития серьезных нежелательных явлений на фоне терапии и утраты операбельности у пациентов с резектабельной опухолью. Кроме того, существует вероятность пере-

хода опухоли из резектабельного состояния в погранично-резектабельное или местно-распространенное, что также ограничивает возможности хирургического лечения [19].

В ранее опубликованных метаанализах продемонстрировано увеличение общей выживаемости (ОВ) пациентов с резектабельным РПЖ, получавших НАХТ, по сравнению с группой хирургического лечения *up-front* [20, 21]. Однако эти показатели продемонстрированы в целом для НАХТ на основании различных схем химиотерапии, преимущественно гемцитабинсодержащих; стандарта проведения НАХТ на данный момент нет.

Эффективность неоадьювантного применения режима mFOLFIRINOX при резектабельном РПЖ не доказана. Однако применение данного режима продемонстрировало увеличение показателей выживаемости пациентов с метастатическим РПЖ и пациентов после хирургического лечения в качестве адьювантного режима [8, 22]. Кроме того, применение НАХТ по схеме mFOLFIRINOX у пациентов с местно-распространенными опухолями позволило увеличить резектабельность и выживаемость [23]. Данная тенденция также продемонстрирована в исследовании ESPAC-5, в котором применение неоадьювантного короткого курса mFOLFIRINOX позволило повысить выживаемость пациентов с погранично-резектабельными опухолями [24]. В настоящее время неизвестно, как НАХТ в режиме mFOLFIRINOX повлияет на выживаемость пациентов с резектабельным РПЖ по сравнению со стандартной тактикой лечения с операцией на 1-м этапе и АХТ.

Цель исследования — сравнить эффективность и безопасность НАХТ с использованием mFOLFIRINOX относительно первичной хирургии с последующей АХТ у пациентов с резектабельной протоковой аденокарциномой поджелудочной железы.

Материалы и методы

С 2020 по 2025 г. в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова проводят проспективное исследование II фазы, в котором изучают эффективность НАХТ по схеме mFOLFIRINOX с последующей радикальной операцией у пациентов с резектабельным РПЖ по сравнению с радикальной операцией на 1-м этапе.

Критерии включения: наличие резектабельной (верхняя брыжеечная артерия не вовлечена, имеется нормальная жировая прослойка между опухолью и артерией, чревный ствол, общая/собственная печеночная артерия, ВВ/ВБВ не вовлечены) опухоли поджелудочной железы (сT1–3N0–2M0), подтвержденное данными инструментальных исследований (мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, грудной клетки и малого таза, выполненная в срок не более 21 дня на момент рандомизации), морфологическая верификация для рандомизации не яв-

ляется необходимой; отсутствие противопоказаний к запланированной терапии (тяжелая соматическая патология, urgentные осложнения первичной опухоли); адекватные функции основных органов и систем.

При наличии критериев включения пациентов рандомизировали в одну из групп в соотношении 1:1. При отсутствии противопоказаний пациенты получали предписанное лечение согласно группе рандомизации; при наличии механической желтухи пациентам выполняли дренирование желчных протоков (наружное дренирование или эндоскопическое стентирование — на усмотрение врача). После купирования осложнений и при отсутствии противопоказаний к радикальному хирургическому лечению или химиотерапии пациентам выполняли лечение согласно группе рандомизации. Пациентам группы стандартного лечения проводили радикальную операцию с последующей АХТ по схеме mFOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м² внутривенно в течение 120 мин; иринотекан 150 мг/м² внутривенно в течение 90 мин; кальция фолинат 400 мг/м² внутривенно в течение 120 мин; 5-фторурацил 2400 мг/м² внутривенная инфузия в течение 46 ч каждые 2 нед) в объеме 12 циклов. Пациентам группы экспериментального лечения 1-м этапом выполняли верификацию опухоли (тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии с последующим цитологическим исследованием или чрескожная трепанационная биопсия), после которой проводили 6 циклов НАХТ mFOLFIRINOX, радикальное хирургическое лечение с последующей АХТ mFOLFIRINOX в объеме 6 циклов.

Согласно данным мировой литературы, 1-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов, получавших стандартное лечение, составляет 50 %. Для демонстрации статистически значимого превосходства НАХТ в виде положительной разницы 25 % (увеличение 1-летней БРВ до 75 %) при заданном уровне ошибки 1-го ($\alpha = 0,05$) и 2-го ($\beta = 0,2$) рода требуется совокупный объем выборки 110 человек (по 55 в каждую группу). С учетом высокой частоты исключения пациентов из группы (прогрессирование во время проведения НАХТ, несоответствие данных рентгенологической картины данным интраоперационной картины и т. д.) общий объем выборки составил 152 пациента.

Данные пациентов консолидировали в виде электронных таблиц и анализировали с помощью программы SPSS Statistics v.21.0, GraphPad Prism v.9.1.5. Оценку нормальности распределения проводили с применением теста Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений, границ 95 % доверительного интервала (ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей

(Q_1-Q_3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение 2 групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью χ^2 -критерия Пирсона. БРВ определяли как период от даты установления диагноза до даты прогрессирования/смерти либо последнего контакта с пациентом; ОВ — период от даты установления диагноза до даты смерти или последнего контакта с пациентом. Анализ выживаемости выполняли методом Каплана-Майера, сравнение данных осуществляли с помощью *log-rank*-теста. ОВ и БРВ оценивали в ИТТ-популяции (intention-to-treat, все включенные в исследование пациенты) и РР-популяции (per protocol, пациенты, которым фактически проведено предписанное лечение). Многофакторный анализ выполнен для факторов, оказавших влияние на ОВ и/или БРВ при однофакторном анализе. Анализ факторов выжи-

ваемости проводили методом регрессии Кокса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, во всех случаях использован двусторонний p .

Результаты

Всего в исследование включены 152 пациента: группа стандартного лечения ($n = 76$) и группа НАХТ ($n = 76$). По большинству клинико-демографических показателей не обнаружено статистически значимой разницы (табл. 1). Статистически значимые, но клинически незначимые различия обнаружены по следующим показателям: медиана возраста в группе стандартного лечения составила 67 лет (межквартильный размах (IQR) 60–72) против 60 лет (IQR 54–65) в группе НАХТ ($p < 0,0001$); медиана индекса массы тела в группе стандартного лечения составила 25,3 кг/м² (IQR 23,4–28,6) против 24,1 кг/м² (IQR 21,7–26,7) в группе НАХТ ($p = 0,039$). Пациенты сравниваемых групп статистически значимо не различались по размеру и локализации опухоли, уровню углеводного антигена 19-9, числу пациентов с N+.

При анализе непосредственных хирургических результатов обнаружено статистически значимое различие в частоте радикальных операций между группами: 97,4 % в группе стандартного лечения и 76,3 % в группе НАХТ (отношение рисков (ОР) 1,3; 95 % ДИ 1,14–1,49; $p = 0,0002$) (табл. 2, рис. 1).

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients

Характеристика Characteristic	Стандартное лечение ($n = 76$) Standard treatment ($n = 76$)	Неoadъювантная химиотерапия ($n = 76$) Neoadjuvant chemotherapy ($n = 76$)	p
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	31 (40,79) 45 (59,21)	30 (39,47) 46 (60,53)	0,86
Медиана возраста (IQR), лет Median age (IQR), years	67,5 (60,25–72,00)	60 (54–65)	$<0,0001$
Медиана индекса массы тела (IQR), кг/м ² Median body mass index (IQR), kg/m ²	25,3 (23,4–28,6)	24,1 (21,7–26,7)	0,039
Степень отклонения массы тела, n (%): Deviation of body mass index, n (%): <18,5 кг/м ² <18,5 kg/m ² 18,5–25 кг/м ² 18,5–25 kg/m ² 25–30 кг/м ² 25–30 kg/m ² >30 кг/м ² >30 kg/m ²	2 (2,6) 32 (42,1) 28 (36,8) 14 (18,4)	5 (6,6) 40 (52,6) 26 (34,2) 5 (6,6)	0,089
Медиана максимального размера опухоли (IQR), см Median maximal tumor size (IQR), cm	3,1 (2,6–3,7)	3,5 (2,7–4,1)	0,057

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	Стандартное лечение (n = 76) Standard treatment (n = 76)	Неоадьювантная химиотерапия (n = 76) Neoadjuvant chemotherapy (n = 76)	p
Локализация опухоли, n (%): Tumor location, n (%):			
головка head	55 (72,4)	54 (71)	0,23
перешеек/тело neck/body	7 (9,2)	13 (17,1)	
хвост tail	14 (18,4)	9 (11,9)	
сТ, n (%):			
сТ1	9 (11,9)	5 (6,6)	0,17
сТ2	52 (68,4)	47 (61,9)	
сТ3	15 (19,7)	24 (31,5)	
сN, n (%):			
сN0	59 (70,6)	38 (50)	0,11
сN+	17 (22,4)	38 (50)	
Медиана уровня углеводного антигена 19-9 в крови, ЕД/мл Median cancer antigen 19-9 serum level, U/mL	74,8	69,6	0,078
Уровень углеводного антигена 19-9 в крови, n (%): Cancer antigen 19-9 serum level, n (%):			
0–37 ЕД/мл 0–37 U/mL	27 (35,5)	30 (39,5)	0,78
37–400 ЕД/мл 37–400 U/mL	28 (36,9)	24 (31,5)	
>400 ЕД/мл >400 U/mL	21 (27,9)	22 (29)	

Примечание. ECOG – шкала оценки функционального статуса Восточной кооперативной онкологической группы;
IQR – межквартильный размах (25–75 %).

Note. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group performance status scale; IQR – interquartile range (25–75 %).

Таблица 2. Результаты хирургического лечения, n (%)

Table 2. Results of surgical treatment, n (%)

Показатель Parameter	Стандартное лечение (n = 76) Standard treatment (n = 76)	Неоадьювантная химиотерапия (n = 76) Neoadjuvant chemotherapy (n = 76)	p
Радикальная операция Radical surgery	74 (97,4)	58 (76,3)	0,002
R0-резекция ИТТ R0 resection ITT	52 (68,4)	50 (65,8)	0,86
R0-резекция РР R0 resection PP	52/74 (70,2)	50/58 (86,2)	0,03
Резекция ВВ/ВБВ ИТТ PV/SMV resection ITT	16 (21)	6 (7,9)	0,02
Резекция ВВ/ВБВ РР PV/SMV resection PP	16/74 (22)	6/58 (10,3)	0,08
pN+	43 (58,1)	19 (32,8)	0,004

Примечание. ИТТ – анализ intention-to-treat; РР – анализ per protocol; ВВ – воротная вена; ВБВ – верхняя брыжеечная вена.
Note. ITT – intention to treat analysis; PP – per protocol analysis; PV – portal vein; SMV – superior mesenteric vein.

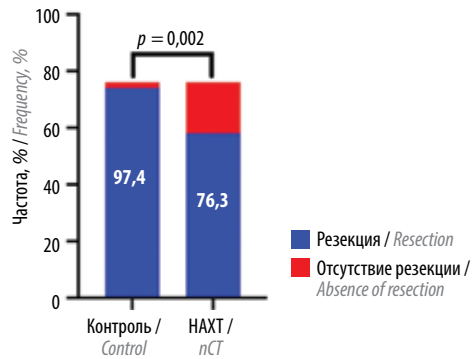


Рис. 1. Частота радикальных резекций. Здесь и на рис. 2–4, 6–8: НАХТ – неoadъювантная химиотерапия

Fig. 1. Frequency of radical resections. Here and in Fig. 2–4, 6–8: nCT – neoadjuvant chemotherapy

Частота R0-резекций не различалась между группами среди популяции всех пациентов, включенных в анализ (ITT-анализ): 68,4 % в группе стандартного лечения против 65,8 % в группе НАХТ ($p = 0,86$). При анализе в популяции пациентов, которые получили предписанное протоколом лечение (PP-анализ), наблюдалась меньшая частота R0-резекций в группе стандартного лечения: 70,2 % против 86,2 % в группе НАХТ (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,67–0,97; $p = 0,03$) (рис. 2).

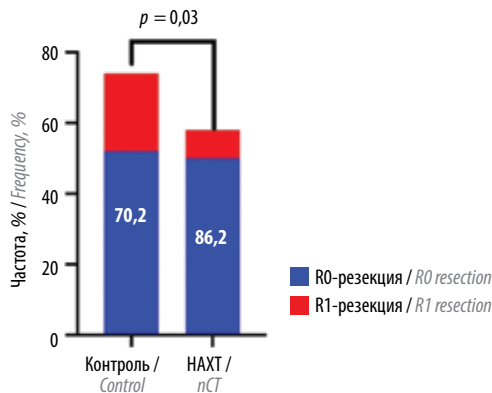


Рис. 2. Частота R0-резекций

Fig. 2. Frequency of R0 resection

Частота резекции ВВ/ВБВ статистически значимо различалась между группами только в популяции ITT и была выше в группе стандартного лечения: 22,1 % против 7,9 % в группе НАХТ (ОР 2,66; 95 % ДИ 1,46–6,34; $p = 0,02$) (рис. 3). При анализе PP-различий в частоте резекций ВВ/ВБВ между группами не обнаружено: 22 % в группе стандартного лечения против 10,3 % в группе НАХТ ($p = 0,08$). Частота положительного статуса лимфатических узлов (pN+) была выше в группе стандартного лечения: 58,1 % против 32,8 % в группе НАХТ (ОР 1,77; 95 % ДИ 1,19–2,73; $p = 0,004$).

При анализе краткосрочных хирургических результатов обнаружена статистически значимая разница в продолжительности послеоперационных койко-дней: 18 (IQR 12–24,5) в группе стандартного лечения против 12 (IQR 8–19) в группе НАХТ ($p = 0,005$). Группы

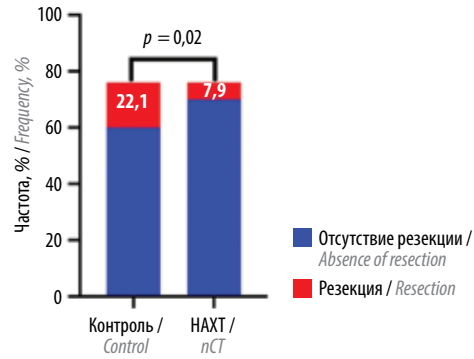


Рис. 3. Частота резекций воротной/верхней брыжеечной вены

Fig. 3. Frequency of portal vein/superior mesenteric vein resection

не различались по частоте осложнений (Clavien–Dindo), но различались по частоте клинически значимой послеоперационной панкреатической фистулы. Так, частота послеоперационной панкреатической фистулы В + С была выше в группе стандартного лечения: 47,4 % против 18,4 % в группе НАХТ (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,5–0,8; $p = 0,001$) (рис. 4).

Доля пациентов, получивших АХТ, не различалась между группами: 63,1 % в группе стандартного лечения против 56,6 % в группе НАХТ ($p = 0,86$). Клинически значимых различий в среднем времени до начала АХТ между группами не обнаружено: 6 нед (IQR 5–9) про-

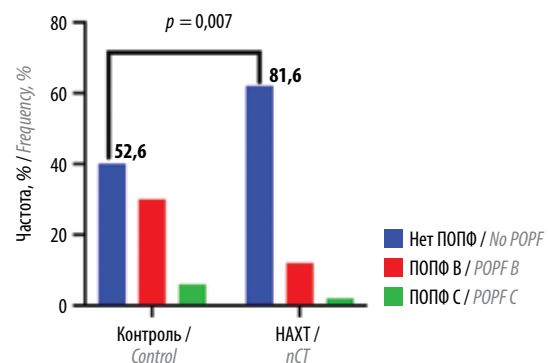


Рис. 4. Частота развития послеоперационной панкреатической фистулы (ПОПФ)

Fig. 4. Frequency of postoperative pancreatic fistula (POPF)

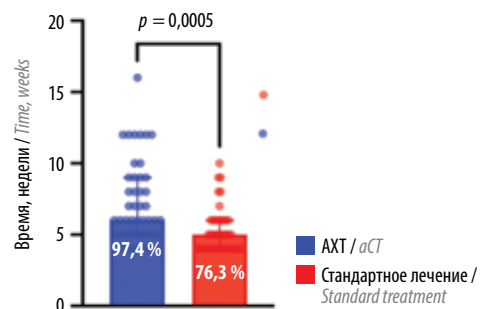


Рис. 5. График Scatter plot. Время до начала адъювантной химиотерапии (АХТ)

Fig. 5. Scatter plot. Time until adjuvant chemotherapy (aCT)

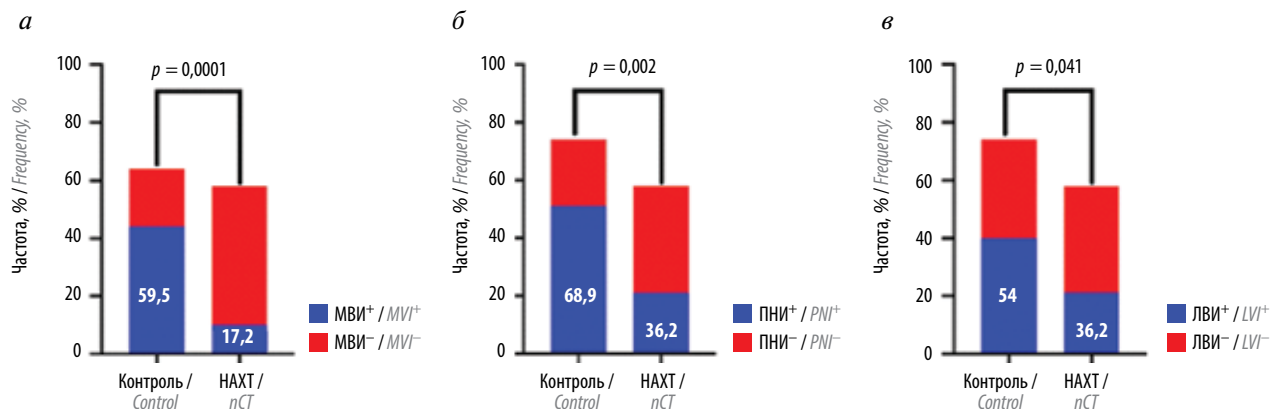


Рис. 6. Частота инвазии (per protocol): а – микроваскулярной (МВИ); б – периневральной (ПНИ); в – лимфоваскулярной (ЛВИ)

Fig. 6. Frequency of invasion (per protocol): а – microvascular (MVI); б – perineural (PNI); в – lymphovascular (LVI)

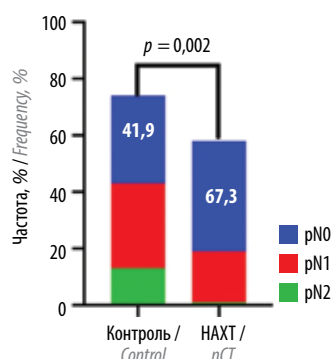


Рис. 7. Частота pN0-статуса лимфатических узлов

Fig. 7. Frequency of pN0 lymph node stage

тив 5 нед (IQR 4–6) в группах стандартного лечения и НАХТ соответственно ($p = 0,0005$) (рис. 5).

Также у пациентов группы НАХТ реже встречалась микроваскулярная, периневральная и лимфоваскулярная инвазия: 59,5 % против 17,2 % (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,327–0,969; $p = 0,0001$); 68,9 % против 36,2 % (ОР 0,28; 95 % ДИ 0,108–0,730; $p = 0,002$); 54 % против 36,2 % (ОР 0,26; 95 % ДИ 0,1–0,669; $p = 0,041$) соответственно (рис. 6).

Частота отрицательного статуса лимфатических узлов (pN0) также была выше в группе НАХТ: 67,3 % против 41,9 % (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,331–0,969; $p = 0,002$) (рис. 7).

При анализе выживаемости обнаружено статистически значимое превосходство группы НАХТ (табл. 3).

Таблица 3. Отдаленные результаты лечения

Table 3. Analysis of primary and secondary endpoints for both treatment groups

Показатель Parameter	Стандартное лечение (n = 76) Standard treatment (n = 76)	Неoadъювантная химиотерапия (n = 76) Neoadjuvant chemotherapy (n = 76)	p
Медиана числа послеоперационных койко-дней (IQR) Median number of postoperative bed-days (IQR)	18 (12–24,5)	12 (8–19)	0,005
ПОПФ, n (%): ROPF, n (%):			
нет no	40 (52,6)	62 (81,6)	0,007
ПОПФ В ROPF В	30 (39,5)	12 (15,8)	
ПОПФ С ROPF С	6 (7,9)	2 (2,6)	
Осложнения по Clavien–Dindo, n (%): Complications per Clavien–Dindo, n (%):			
III степени grade III	20 (26,3)	10 (13,1)	0,62
IV степени grade IV	13 (17,1)	9 (11,9)	
V степени grade V	5 (6,6)	5 (6,6)	
Получили АХТ, n (%) Received aCT, n (%)	48 (63,1)	43 (56,6)	0,86

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатель Parameter	Стандартное лечение (n = 76) Standard treatment (n = 76)	Неoadьювантная химиоте- рапия (n = 76) Neoadjuvant chemotherapy (n = 76)	p
Медиана времени до начала АХТ (IQR), нед Median time to aCT start (IQR), weeks	6 (5–9)	5 (4–6)	0,0005
30-дневная летальность, n (%) 30-day mortality, n (%)	5 (6,6)	4 (5,3)	0,73
90-дневная летальность, n (%) 90-day mortality, n (%)	6 (7,9)	4 (5,3)	0,51
1-летняя БРВ, n (%) 1-year RFS, n (%)	27 (35,5)	58 (76,3)	<0,0001
1-летняя ОВ, n (%) 1-year OS, n (%)	48 (63,2)	63 (82,9)	0,01
3-летняя ОВ, n (%) 3-year OS, n (%)	5 (6,6)	19 (25)	0,0018
Медиана ОВ ИТТ, мес Median OS ITT, months	18,2	31,3	0,001
Медиана БРВ ИТТ, мес Median RFS ITT, months	9,4	18,3	0,03
Медиана ОВ РР, мес Median OS PP, months	21,1	34,2	0,001
Медиана БРВ РР, мес Median RFS PP, months	11,1	19,6	0,01

Примечание. IQR – межквартильный размах (25–75 %); ПОПФ – послеоперационная панкреатическая фистула; АХТ – адьювантная химиотерапия; БРВ – безрецидивная выживаемость; ОВ – общая выживаемость; ИТТ – анализ intention-to-treat; РР – анализ per protocol.

Note. IQR – interquartile range (25–75 %); POPF – postoperative pancreatic fistula; aCT – adjuvant chemotherapy; RFS – recurrence-free survival; OS – overall survival; ITT – intention to treat analysis; PP – per protocol analysis.

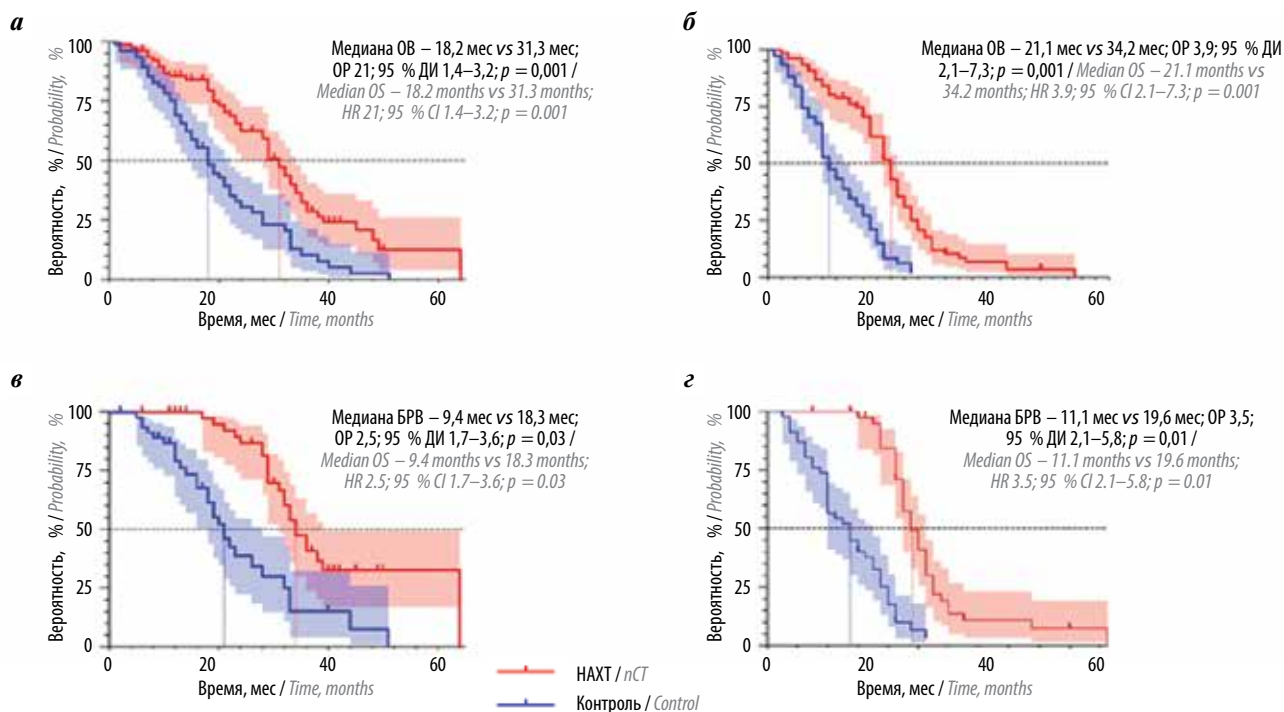


Рис. 8. Графики выживаемости по Каплану–Майеру: а – общая выживаемость (ОВ), анализ intention-to-treat; б – ОВ, анализ per protocol; в – безрецидивная выживаемость (БРВ), анализ intention-to-treat; г – БРВ, анализ per protocol. OP – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Fig. 8. Kaplan–Meier survival graphs: а – overall survival (OS), intention to treat analysis; б – OS, per protocol analysis; в – recurrence-free survival (RFS), intention to treat analysis; г – RFS, per protocol analysis. HR – hazard ratio; CI – confidence interval

Так, показатели 1-летней БРВ и ОВ были выше в группе НАХТ по сравнению с контрольной: 76,3 и 82,9 % против 35,5 и 63,2 % соответственно ($p = 0,0001$). Медиана БРВ и ОВ также была выше в группе НАХТ как при анализе РР, так и при анализе во всей популяции пациентов. Среди всей популяции пациентов медиана ОВ составила 31,3 мес в группе НАХТ и 18,2 мес в группе стандартного лечения (ОР 2,1; 95 % ДИ 1,41–3,16; $p = 0,001$); медиана БРВ – 18,3 мес против 9,4 мес соответственно (ОР 2,5; 95 % ДИ 1,73–3,64; $p = 0,001$) (рис. 8).

Обсуждение

Проведено сравнение эффективности 2 опций лечения резектабельного РПЖ. НАХТ по схеме mFOLFIRINOX позволяет увеличить ОВ и БРВ больных. Медианы ОВ и БРВ пациентов группы НАХТ были соответственно на 13 и 9 мес выше, чем в группе стандартного лечения с операцией на 1-м этапе.

Опубликованы результаты исследований, подтверждающих эффективность НАХТ как концепции лечения, однако большинство этих исследований имеют особенности дизайна, ограничивающие качественную интерпретацию результатов и имплементацию в реальной медицинской практике. Так, в исследовании SWOG S1505 сравнивали эффективность 2 режимов НАХТ (mFOLFIRINOX и гемцитабин/nab-паклитаксел), группа контроля с операцией на 1-м этапе отсутствовала [25, 26]. Авторы не продемонстрировали статистически значимых различий ни в медиане ОВ, ни в медиане БРВ пациентов 2 групп (23,2 мес против 23,6 мес и 10,9 мес против 14,2 мес; $p = 0,86$). Авторы отметили высокую частоту R0-резекций (85 % против 85 %; $p > 0,9$) и N0-резекций (40 % против 45 %; $p = 0,86$). При этом, хотя различия между 2 группами неoadъювантного лечения отсутствовали, показатели выживаемости оказались выше по сравнению с историческим контролем.

В исследовании PACT-15 пациенты были рандомизированы на 3 группы: хирургическое лечение + АХТ гемцитабином; хирургическое лечение + АХТ PEGS; НАХТ PEGS + хирургическое лечение + АХТ PEGS [27]. Продemonстрировано превосходство группы НАХТ по сравнению с группами адъювантной терапии как по показателям выживаемости, так и по непосредственным хирургическим результатам. Медиана ОВ группы НАХТ составила 38,2 мес против 20,4 и 26,4 мес для групп АХТ гемцитабином и АХТ PEGS соответственно. Медиана БРВ также была выше в группе НАХТ: 16,9 мес против 4,7 и 12,4 мес. Хотя в данном исследовании присутствовали 2 группы контроля (АХТ гемцитабином и АХТ PEGS) и продемонстрировано превосходство НАХТ, результаты неимплементируемы в практику по причине отсутствия схемы PEGS в клинических рекомендациях [5–7].

В мультицентровом исследовании NEONAX сравнивали пациентов 2 групп: периоперационная терапия гемцитабином/nab-паклитакселом + оперативное лечение против АХТ гемцитабином/nab-паклитакселом + + оперативное лечение [28]. Первичная конечная точка исследования (18-месячная БРВ 55 %) не достигнута ни в одной из групп. БРВ в течение 18 мес составила 33,3 % в группе НАХТ и 41,4 % в группе периоперационной химиотерапии, что оказалось сопоставимо с 38 % в исследовании CONCO-001 в группе монотерапии гемцитабином в адъювантном режиме [29]. Медиана ОВ в ИТТ-популяции составила 25,5 мес для группы НАХТ и 16,7 мес для группы контроля. Стоит обратить внимание на довольно низкий процент полной реализации запланированного адъювантного лечения: 42 % в группе периоперационной химиотерапии и 25 % в группе АХТ.

В исследовании PREOPANC сравнивали эффективность неoadъювантной химиолучевой терапии на основе гемцитабина со стандартным лечением + + АХТ гемцитабином [30]. В исследование включали пациентов с резектабельными и погранично-резектабельными опухолями. Медиана ОВ в ИТТ-популяции составила 15,7 мес в группе неoadъювантной химиолучевой терапии и 14,3 мес в контрольной группе (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,56–0,96; $p = 0,025$). При подгрупповом анализе снижение риска наступления события выявлено только в группе погранично-резектабельных опухолей (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,45–0,99), для резектабельных опухолей данный эффект отсутствовал (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,54–1,16).

Единственное исследование, где сравнивали применение неoadъювантного режима mFOLFIRINOX с операцией up-front – NORPACT [31]. Результаты оказались отрицательными: различия в выживаемости между группами не продемонстрировано. Так, медиана ОВ составила 25,1 мес в группе НАХТ против 38,5 мес в контрольной группе (ОР 1,52; 95 % ДИ 1,00–2,33; $p = 0,05$). Медиана БРВ составила 11,9 мес в группе НАХТ против 16,2 мес в группе стандартного лечения (ОР 1,3; 95 % ДИ 0,85–1,99; $p = 0,22$). Результаты исследования вызвали много критики. Так, частота полной реализации запланированного неoadъювантного объема составила 52 % (4 курса mFOLFIRINOX), в то время как в сходной когорте пациентов в исследованиях ESPAC-5 и SWOG S1505 она составляла 79 и 83 % соответственно [24]. Другой важной чертой данного исследования, которая также могла отрицательно повлиять на результат, является низкая частота реализации адъювантного лечения, запланированного протоколом: всего 25 % в группе НАХТ и 40 % пациентов группы стандартного лечения получали адъювантный режим mFOLFIRINOX, в то время как в аналогичной когорте пациентов в исследовании SWOG S1505 этот показатель составил 49 %.

Заключение

Неoadъювантная химиотерапия mFOLFIRINOX — перспективная опция лечения больных резектабельным РПЖ, позволяющая увеличить ОВ и БРВ. По нашему мнению, оригинальность полученных данных состоит в том, что в настоящем исследовании проведена оценка эффективности режима mFOLFIRINOX в сравнении со стандартной тактикой лечения с операцией на I-м этапе исключительно у пациентов с резектабельной опухолью. Опубликованы результаты международных клинических исследований, оценивающих эффективность НАХТ, однако эти исследова-

ния имеют особенности дизайна, не позволяющие экстраполировать полученные данные на реальную клиническую практику (использовались режимы химиотерапии, отсутствующие в клинических рекомендациях; оценивалась эффективность НАХТ в смешанных группах (резектабельный + погранично-резектабельный рак); имелись значительные отклонения от протокола исследования). Однако, несмотря на различия в дизайне, в нашем исследовании продемонстрированы сопоставимые (а по некоторым показателям — превосходящие) непосредственные результаты НАХТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. National Cancer Institute. Cancer stat facts: pancreatic cancer. surveillance, epidemiology, and end results program [Internet]. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html> (accessed: 15.07.2025).
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551
3. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
4. Isaji S., Mizuno S., Windsor J.A. et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatol* 2018;18(1):2–11. DOI: 10.1016/j.pan.2017.11.011
5. Кудашкин Н.Е., Гладков О.А., Загайнов В.Е. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2-1):404–15. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-18
Kudashkin N.E., Gladkov O.A., Zagainov V.E. et al. Practical recommendations for the drug treatment of pancreatic cancer. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumours* 2024;14(3s2): 404–15. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-18
6. Conroy T., Pfeiffer P., Vilgrain V. et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(11):987–1002. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.08.009
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: pancreatic adenocarcinoma. Version 1.2024.
8. Conroy T., Hammel P., Hebbard M. et al. MFOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2018;379(25):2395–406. DOI: 10.1056/NEJMoa1809775
9. Mayo S.C., Gilson M.M., Herman J.M. et al. Management of patients with pancreatic adenocarcinoma: national trends in patient selection, operative management, and use of adjuvant therapy. *J Am Coll Surg* 2012;214(1):33–45. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.09.022
10. Merkow R.P., Bilimoria K.Y., Tomlinson J.S. et al. Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2014;260(2):372–7. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000398
11. Bakens M.J., van der Geest L.G., van Putten M. et al. The use of adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer varies widely between hospitals: a nationwide population-based analysis. *Cancer Med* 2016;5(10):2825–31. DOI: 10.1002/cam4.848
12. Takao S., Kurahara H., Maeda S., Shinchi H. The prognostic value of micrometastases in pancreatic cancer. *Surg Oncol* 2008;17(3):195–202. DOI: 10.1016/j.suronc.2008.04.004
13. Kayahara M., Funaki K., Tajima H. et al. Surgical implication of micrometastasis for pancreatic cancer. *Pancreas* 2010;39(6):884–8. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181d6f7e3
14. Zhou X., Hu K., Bailey P. et al. Clinical impact of molecular subtyping of pancreatic cancer. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:743908. DOI: 10.3389/fcell.2021.743908
15. Sakamoto H., Attiye M.A., Gerold J.M. et al. The evolutionary origins of recurrent pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2020;10(6):792–805. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1508
16. Åkerberg D., Björnsson B., Ansari D. Factors influencing receipt of adjuvant chemotherapy after surgery for pancreatic cancer: a two-center retrospective cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2017;52(1):56–60. DOI: 10.1080/00365521.2016.1224380
17. Aloia T.A., Lee J.E., Vauthey J.N. et al. Delayed recovery after pancreaticoduodenectomy: a major factor impairing the delivery of adjuvant therapy? *J Am Coll Surg* 2007;204(3):347–55. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.12.011
18. Crippa S., Malleo G., Mazzaferro V. et al. Futility of up-front resection for anatomically resectable pancreatic cancer. *JAMA Surg* 2024;159(12):1139–47. DOI: 10.1001/jamasurg.2023.5409
19. Verma V., Li J., Lin C. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: systematic review of postoperative morbidity, mortality, and complications. *Am J Clin Oncol* 2016;39(4):302–13. DOI: 10.1097/COC.0000000000000278
20. Ye M., Zhang Q., Chen Y. et al. Neoadjuvant chemotherapy for primary resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2020;22(6):821–32. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.11.012
21. Van Dam J.L., Janssen Q.P., Besselink M.G. et al. Neoadjuvant therapy or upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer* 2022;160:140–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.10.023
22. Conroy T., Desseigne F., Ychou M. et al. MFOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1011923
23. Suker M., Beumer B.R., Sadot E. et al. MFOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol* 2016;17(6):801–10. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00172-8
24. Ghaneh P., Palmer D., Cicconi S. et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, MFOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8(2):157–68. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00348-X
25. Ahmad S.A., Duong M., Sohal D.P.S. et al. Surgical outcome results from SWOG S1505: a randomized clinical trial

- of mMFOLFIRINOX *versus* gemcitabine/nab-paclitaxel for perioperative treatment of resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2020;272(3):481–6. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004155
26. Sohal D.P.S., Duong M., Ahmad S.A. et al. Efficacy of perioperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7(3):421–7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.7328
 27. Reni M., Balzano G., Zanoni S. et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2–3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(6):413–23. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30081-5
 28. Seufferlein T., Uhl W., Kornmann M. et al. Perioperative or only adjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel for resectable pancreatic cancer (NEONAX)-a randomized phase II trial of the AIO pancreatic cancer group. *Ann Oncol* 2023;34(1):91–100. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.09.161
 29. Oettle H., Post S., Neuhaus P. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine *vs* observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297(3):267–77. DOI: 10.1001/jama.297.3.267
 30. Versteijne E., van Dam J.L., Suker M. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy *versus* upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: long-term results of the Dutch randomized PREOPANC trial. *J Clin Oncol* 2022;40(11):1220–30. DOI: 10.1200/JCO.21.02233
 31. Labori K.J., Bratlie S.O., Andersson B. et al. Neoadjuvant MFOLFIRINOX *versus* upfront surgery for resectable pancreatic head cancer (NORPACT-1): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9(3):205–17. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00405-3

Вклад авторов

И.В. Вервекин: разработка дизайна клинической части исследования, анализ литературы, формирование групп пациентов и сбор клинического материала, анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи;
А.А. Захаренко: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение текста статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Authors' contributions

I.V. Vervekin: design of the clinical part of the study, literature analysis, formation of patient groups and collection of clinical material, analysis of the obtained data, article writing and editing;

A.A. Zakharenko: critical revision with introduction of valuable intellectual content, final article approval.

All authors have read and approved the final version of the article before publication, agree to bear responsibility for all aspects of the work, and guarantee that they have properly considered and resolved issues related to the accuracy and integrity of all parts of the work.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Вервекин / I.V. Vervekin: <https://orcid.org/0000-0002-3036-9779>

А.А. Захаренко / A.A. Zakharenko: <https://orcid.org/0000-0002-8514-5377>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (протокол № 219 от 21.01.2020).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, was approved by the independent ethics committee of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (protocol No. 219 dated 21.01.2020).

All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 22.09.2025. **Принята к публикации:** 23.10.2025. **Опубликована онлайн:** 01.12.2025.

Article submitted: 22.09.2025. **Accepted for publication:** 23.10.2025. **Published online:** 01.12.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-36-39>

Особенности обеспечения проходимости верхних дыхательных путей у пациента с тиробластомой

Описание клинического случая

Т.Е. Селина, В.Е. Груздев, А.А. Афанасенков, М.А. Анисимов, А.М. Мудунов, В.В. Верещак, И.Н. Юричев*Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111***Контакты:** Татьяна Евгеньевна Селина dsl.adele@gmail.com

Тиробластома — быстрорастущая, устойчивая к большинству современных схем химиотерапии опухоль щитовидной железы. Инвазивность и скорость роста определяют быстрое развитие изменений анатомии верхних дыхательных путей, угрожающих жизни пациента.

В описании клинического случая мы приводим пример того, как удалось безопасно обеспечить проходимость верхних дыхательных путей во время операции по поводу данного заболевания.

Ключевые слова: тиробластома, трудные дыхательные пути, опухоль щитовидной железы, бронхоскопическая интубация трахеи, надгортанная обструкция

Для цитирования: Селина Т.Е., Груздев В.Е., Афанасенков А.А. и др. Особенности обеспечения проходимости верхних дыхательных путей у пациента с тиробластомой. Описание клинического случая. MD-Onco 2025;5(4):36–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-36-39>

Maintaining conductance of upper respiratory airways in a patient with thyroblastoma. Clinical case

T.E. Selina, V.E. Gruzdev, A.A. Afanasenkov, M.A. Anisimov, A.M. Mudunov, V.V. Vereshchak, I.N. Yurichev*Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia***Contacts:** Tatiana Evgenievna Selina dsl.adele@gmail.com

Thyroblastoma is a fast-growing thyroid tumor resistant to the majority of modern chemotherapy regimens. Invasiveness and growth rate cause fast development of changes in the anatomy of the upper airways threatening patient's life.

In this description of a clinical case, we present an example of how we safely maintained conductance of the upper respiratory airways during surgery to treat this disease.

Keywords: thyroblastoma, difficult airway, thyroid tumor, fiberoptic bronchoscopy tracheal intubation, supraglottic obstruction

For citation: Selina T.E., Gruzdev V.E., Afanasenkov A.A. et al. Maintaining conductance of upper respiratory airways in a patient with thyroblastoma. Clinical case. MD-Onco 2025;5(4):36–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-36-39>

Введение

Рак щитовидной железы — нередкое заболевание: в 2022 г. по всему миру выявлено более 800 тыс. новых случаев. Наиболее часто обнаруживают фолликулярный и папиллярный рак, которые лучше поддаются радикальному лечению.

Тиробластома — чрезвычайно редкое злокачественное новообразование: в мире описано около 10 случаев. Согласно гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения, тиробластома выделена как отдельная нозологическая единица в 2022 г. [1].

Гигантские опухоли щитовидной железы могут сдавливать, оттеснять гортань и трахею, изменяя анатомию верхних дыхательных путей. В таких случаях при подготовке к общей анестезии пациенты попадают в категорию лиц с предсказуемо трудными дыхательными путями. Стандартные подходы к индукции анестезии и интубации трахеи в данном случае могут поставить под угрозу жизнь пациента в связи с высоким риском надгортанной обструкции в сочетании с трудным хирургическим доступом к дыхательным путям [2, 3].

В описании клинического случая мы хотим поделиться опытом столкновения с крайне редкой опухолью — тиробластомой: особенностями планирования прокладывания безопасного маршрута по, казалось бы, непреодолимому лабиринту, вариантами поиска запасного выхода и разработки плана спасения при ситуации «не могу интубировать, не могу вентилировать».

Клинический случай

Первая встреча с **пациентом Э.**, 32 лет, состоялась в поликлинике Клинического госпиталя «Лапино» за несколько дней до предполагаемого оперативного вмешательства. Объективно состояние пациента было тяжелым, отмечалось стридорозное дыхание.

В январе 2024 г. было выявлено узловое образование в щитовидной железе. Пациент наблюдался и лечился в различных стационарах нашей страны и за рубежом. Цитологическое заключение от июля 2024 г.: подозрение на медуллярную карциному, Bethesda 5. В августе 2024 г. проведена биопсия новообразования щитовидной железы, гистологическое заключение: незрелая тератома щитовидной железы без инвазии в капсулу. В сентябре 2024 г. при пересмотре гистологических препаратов в экспертном составе поставлен диагноз: злокачественное новообразование, имеющее признаки тиробластомы; рекомендовано иммунофенотипирование и определение статуса DICER 1.

С октября 2024 г. у пациента отмечался рост опухолевого образования на шее справа. С ноября 2024 г. проведено 2 курса химиотерапии.

Результаты компьютерной томографии (КТ) шеи и органов грудной клетки с контрастным усилением от января 2025 г.: КТ-признаки неоднородных образований в проекции правой доли щитовидной железы, многочисленных полисегментарных очагов обеих легких (подозрение на метастазы); неоднородный участок уплотнения в нижней доле справа; локальная внутригрудная лимфаденопатия (подозрение на метастазы); линейный перелом XI ребра. Возобновлена химиотерапия, но в марте 2025 г.

прекращена в связи с проявлениями у пациента гастроинтестинальной токсичности II–III степеней, стойкой анемии.

Результаты КТ органов грудной клетки от 23.04.2025: образования в легких — более вероятны метастазы; выраженная инфильтрация интерстиция в нижних долях — может соответствовать карциноматозному лимфангиту (необходимо дифференцировать с интерстициальным отеком); увеличение бронхопульмональных, субкаринальных и правых паратрахеальных лимфатических узлов — возможны метастазы; крупное объемное образование в области правых отделов шеи с деформацией и сужением трахеи — наиболее вероятен рецидив опухоли.

Результаты магнитно-резонансной томографии мягких тканей от 23.04.2025: картина опухоли в правых отделах шеи с вовлечением окружающих мягких тканей, значительным смещением и сужением гортани и трахеи, а также наличием множественных метастазов в правых шейных лимфатических узлах и мягких тканях шеи слева.

В апреле 2025 г. пациент обратился за консультацией в онкоцентр клинического госпиталя «Лапино» — рекомендованы выполнение молекулярно-генетического исследования операционного материала, проведение полихимиотерапии. 28.04.2025 пациенту проведен курс полихимиотерапии по схеме карбоплатин + паклитаксел. Несмотря на это, рост образования продолжался (рис. 1, 2).

Примечательно, что при такой КТ-картине пациент был активен, разговаривал с умеренной одышкой, сатурация на воздухе была в пределах 93 %, хотя осиплость голоса и стридор присутствовали при физикальном осмотре.

Перед операцией пациенту была проведена контрольная бронхоскопия: гортань не вовлечена в патологический процесс, однако образование в области ротоглотки практически полностью перекрывало вход в гортань. Тем не менее визуализировать вход в трахею удалось без значимых технических сложностей. С учетом полученных данных мы решили провести оротрахеальную бронхоскопическую интубацию в ясном сознании с сохранени-

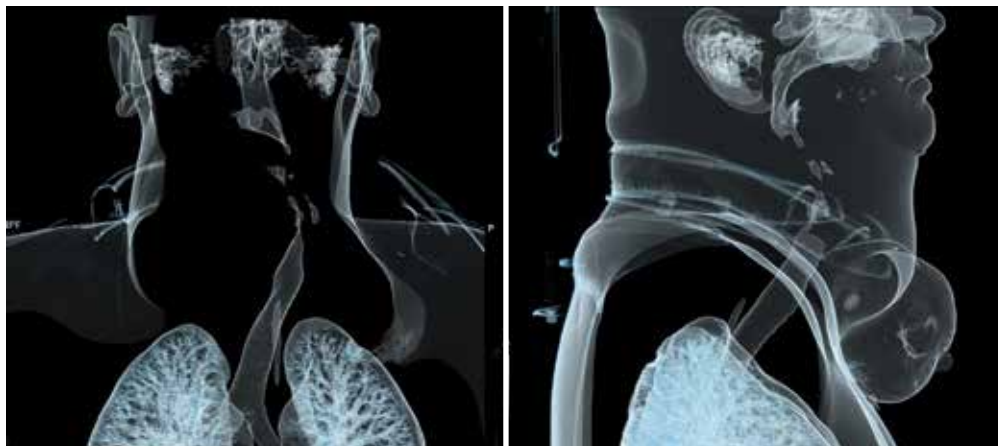


Рис. 1. 3D-реконструкция компьютерной томограммы верхних дыхательных путей

Fig. 1. 3D reconstruction of computed tomography of the upper respiratory airways



Рис. 2. Внешний вид опухоли

Fig. 2. Appearance of the tumor

ем спонтанного дыхания, не прибегая к превентивной канюляции бедренных сосудов для подключения вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), хотя данный метод применим при гигантских новообразованиях данной локализации [4, 5].

В операционной пациенту был внутривенно введен лидокаин 140 мг (из расчета 1,5 мг/кг). Затем опытным врачом-эндоскопистом проведена фиброоптическая назотрахеальная интубация на фоне спонтанного дыхания и полностью сохраненного сознания (рис. 3). По данным ларингоскопии начиная с ротоглотки отмечалось сдавление просвета образованием извне, практически полностью перекрывавшее вход в гортань. Гортань не вовлечена в процесс, отодвинута снизу и справа. После проведения интубационной трубки (Мерфи армированная 6,5) за голосовые складки введены пропофол 100 мг, рокурний 30 мг. Отмечено однократное кратковременное снижение сатурации до 85 %.

Интраоперационно под ультразвуковым контролем установлены трехпросветный центральный венозный катетер в бедренную вену слева (16G/18G/18G), артериальный катетер в бедренную артерию справа; подключена раздельная церебральная оксиметрия.

Проведено оперативное вмешательство в объеме двусторонней операции Крайля, удаления гигантской опухоли мягких тканей на шее с пластикой дефекта ротированным лоскутом с включением большой грудной мышцы, трахеостомии.



Рис. 3. Результат успешной интубации

Fig. 3. Result of successful intubation

В конце операции сформирована хирургическая трахеостома, установлена трахеостомическая трубка № 8. Для послеоперационного обезболивания подключена внутривенная эластомерная помпа с фентанилом 1200 мкг, латраном 72 мг и нефопамом 180 мг со скоростью 6 мл/ч. Длительность операции составила 8 ч, анестезии — 9 ч 40 мин. Объем кровопотери — 1500 мл.

Обсуждение

Основная проблема, с которой мы столкнулись при планировании анестезии у данного пациента, — обеспечение проходимости верхних дыхательных путей.

Исходя из опыта работы нашей клиники с пациентами с трудными дыхательными путями, обусловленными опухолями в области верхних дыхательных путей, и опираясь на современные методические рекомендации, 1-м вариантом мы рассматривали формирование хирургической трахеостомы под местной анестезией [2]. Однако в связи с гигантской опухолью, оттеснявшей и сдавливавшей гортань и трахею, этот вариант не представлялся возможным.

Во время обсуждения данного случая был предложен вариант с подключением вено-венозной ЭКМО на время индукции. В 2022 г. описаны 2 клинических случая удачного подключения вено-венозной ЭКМО во время индукции с последующей интубацией трахеи и переходом на искусственную вентиляцию легких у пациентов с гигантскими опухолями щитовидной железы, сдавливающими гортань и трахею, прогрессирующей дыхательной недостаточностью [4]. В 2023 г. описан клинический случай подключения вено-венозной ЭКМО на время операции у пациентки с опухолью щитовидной железы с вовлечением в процесс трахеи и тяжелой дыхательной недостаточностью [5]. Однако с учетом возможности визуализации входа в трахею по данным бронхоскопии было решено использовать данный вариант только как альтернативный.

Интубация трахеи с сохраненным спонтанным дыханием с управляемой седацией дексмететомидином, которую обычно применяют при трудных дыхательных путях, у данного пациента была невозможна ввиду высокого риска надгортанной обструкции при малейшем угнетении сознания [6, 7].

После проведения контрольной бронхоскопии с согласия пациента была успешно и безопасно проведена фиброоптическая интубация с сохраненными спонтанным дыханием и сознанием.

Заключение

Обеспечение проходимости дыхательных путей — фундаментальный навык, который в ситуации с трудными дыхательными путями превращается из рутинной процедуры в сложное искусство навигации. Это лабиринт, где анатомические аномалии, патологические процессы и факторы окружающей среды создают постоянно меняющуюся карту.

Среди множества инструментов, доступных для применения в ежедневной практике анестезиологом, не существует навигатора, который проложит единый, правильный маршрут для всех пациентов. Каждый лабиринт уникален; стены, неожиданные развилки и тупики в нем создаются в результате отека тканей или новообразования, меняющего привычную анатомию верхних дыхательных путей, а свет постоянно мерцает, напоминая о нестабильности гемодинамики и нарастании гипоксии. В таком путешествии одно неверное движение может привести к фатальным последствиям — возникновению ситуации «не могу интубировать, не могу вентилировать».

В распоряжении анестезиолога большое количество лекарств, не меньшее число приборов и инструментов, современные алгоритмы действий в случае

трудных дыхательных путей. Однако проблема остается актуальной, что косвенно подтверждается множеством путей решения. Ежедневный вопрос, с которым приходится сталкиваться практическому анестезиологу: как безопасно пройти этот путь?

Предоперационное прогнозирование — наш компас, а современное оборудование — карта, но именно клиническое мышление и способность к импровизации становятся самым надежным проводником.

При невозможности безопасного хирургического доступа к дыхательным путям, существующей угрозе или уже реализованной надгортанной обструкции только бронхоскопическая интубация трахеи на фоне сохраненного сознания и спонтанного дыхания может быть максимально безопасной. Но альтернативный план даже для такой процедуры необходим, и сегодня это ЭКМО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO classification of endocrine and neuroendocrine tumours. 5th edn. 2025. 605 p.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации «Трудные дыхательные пути» у взрослых в стационаре (четвертый пересмотр). М., 2025. Ministry of Health of Russia. Methodological guidelines "Difficult Airway" in adults in a hospital setting (fourth revision). Moscow, 2025. (In Russ.).
3. Mason A.M., Rich J. Airway anatomy and assessment. In: SLAM: street level airway management. Ed.: J. Rich. Upper Saddle River, NJ: Brady/Pearson Prentice Hall, 2007. Pp. 19–36.
4. Zhao Y., Li Z., Zhang L. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for thyroid surgery in patients with severe tracheal stenosis. SAGE Open Med Case Rep 2022;10:2050313X221139022. DOI: 10.1177/2050313X221139022
5. He B., Zhang S., Ren L. et al. Case report: Thyroid carcinoma invading trachea: multidisciplinary resection and reconstruction assisted by extracorporeal membrane oxygenation. Front Oncol 2023;12:990600. DOI: 10.3389/fonc.2022.990600
6. He X.Y., Cao J.P., He Q., Shi X.Y. Dexmedetomidine for the management of awake fiberoptic intubation. Cochrane Database Syst Rev 2014;(1):CD009798. DOI: 10.1002/14651858.CD009798.pub2
7. Bergese S.D., Khabiri B., Roberts W.D. et al. Dexmedetomidine for conscious sedation in difficult awake fiberoptic intubation cases [published correction appears in J Clin Anesth. 2007;19(4):323]. J Clin Anesth 2007;19(2):141–4. DOI: 10.1016/j.jclinane.2006.07.005

Вклад авторов

Т.Е. Селина: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
В.Е. Груздев: написание и редактирование текста статьи;
А.А. Афанасенков: подбор источников литературы, проведение анестезии;
М.А. Анисимов: редактирование текста статьи, работа в операционной;
А.М. Мудунов: проведение операции;
В.В. Верещак: проведение бронхоскопии, интубации трахеи;
И.Н. Юричев: проведение бронхоскопии, методическая работа.

Authors' contributions

Т.Е. Selina: literature review on the article topic, article writing;
V.E. Gruzdev: article writing and editing;
A.A. Afanasenkov: selection of literature sources, anesthesia administration;
M.A. Anisimov: article editing, work in the operating room;
A.M. Mudunov: performing the surgery;
V.V. Vereshchak: performing fiberoptic bronchoscopy, tracheal intubation;
I.N. Yurichev: performing fiberoptic bronchoscopy, methodological work.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Е. Селина / T.E. Selina: <https://orcid.org/0009-0004-5652-5436>
В.Е. Груздев / V.E. Gruzdev: <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>
А.А. Афанасенков / A.A. Afanasenkov: <https://orcid.org/0000-0001-7280-5471>
М.А. Анисимов / M.A. Anisimov: <https://orcid.org/0000-0002-4484-6716>
А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
В.В. Верещак / V.V. Vereshchak: <https://orcid.org/0000-0002-6850-6919>
И.Н. Юричев / I.N. Yurichev: <https://orcid.org/0000-0002-1345-041X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 22.09.2025. **Принята к публикации:** 21.10.2025. **Опубликована онлайн:** 01.12.2025.

Article submitted: 22.09.2025. **Accepted for publication:** 21.10.2025. **Published online:** 01.12.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-40-47>

Применение элутузумаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (режим Elo-Rd) при развитии лекарственной устойчивости множественной миеломы к ингибитору протеасомы. Обзор литературы и клиническое наблюдение

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1, 2}, Ф.М. Аббасбейли¹, Т.Т. Валиев²

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

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

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Множественная миелома, несмотря на достигнутые успехи в терапии, характеризуется рецидивирующим или рефрактерным течением. Актуальной остается проблема лекарственной резистентности опухоли, развитие которой обусловлено комплексными механизмами со сложными молекулярными взаимодействиями. Особое внимание уделяется эпигенетическим процессам. Целесообразны проведение глубоких исследований, направленных на изучение комбинаций противоопухолевых агентов и поиск оптимальной риск-адаптированной терапии с применением эпигенетических маркеров.

В статье представлены обзор литературы по актуальной проблеме лекарственной резистентности множественной миеломы и данные клинического наблюдения, демонстрирующие эффективность применения элутузумаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (режим Elo-Rd) у пациента после 1 линии предшествующего лечения бортезомибом (VCD). Сохраняющаяся в течение 3 лет частичная ремиссия в совокупности с удовлетворительной переносимостью, хорошим качеством жизни и отсутствием значимых нежелательных явлений позволяет надеяться на благоприятный прогноз у пациента с резистентностью к бортезомибу.

Ключевые слова: рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома, бортезомиб, лекарственная резистентность, элутузумаб

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Аббасбейли Ф.М., Валиев Т.Т. Применение элутузумаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (режим Elo-Rd) при развитии лекарственной устойчивости множественной миеломы к ингибитору протеасомы. Обзор литературы и клиническое наблюдение. MD-Onco 2025;5(4):40–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-40-47>

Use of elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone (Elo-Rd regimen) for multiple myeloma drug resistance to proteasome inhibitor. Literature review and clinical observation

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeynalova^{1, 2}, F.M. Abbasbeyli¹, T.T. Valiev²

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²Department of Oncology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Despite successes in therapy, multiple myeloma is a disease characterized by recurrent or refractory progression. The problem of drug resistance developing through complex mechanisms with complicated molecular interactions remains important. Special consideration is given to epigenetic processes. Detailed studies aimed at combinations of different antitumor agents and identification of optimal risk-adapted therapy using epigenetic markers are necessary.

The article presents a literature review on the problem of multiple myeloma drug resistance and a clinical observation demonstrating efficacy of elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone (Elo-Rd regimen) in a patient after 1st-line therapy with bortezomib (VCD). Partial remission persisting for 3 years in combination with satisfactory tolerability, good quality of life, and absence of significant adverse events allows to hope for a favorable prognosis in the patients with bortezomib resistance.

Keywords: recurrent/refractory multiple myeloma, bortezomib, drug resistance, elotuzumab

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Abbasbeyli F.M., Valiev T.T. Use of elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone (Elo-Rd regimen) for multiple myeloma drug resistance to proteasome inhibitor. Literature review and clinical observation. MD-Onco 2025;5(4):40–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-40-47>

Введение

Множественная миелома (ММ), развитие которой обусловлено клональной плазмоклеточной инфильтрацией костного мозга, несмотря на успехи в терапии, остается неизлечимым заболеванием с рецидивирующим или рефрактерным течением. С каждым последующим рецидивом длительность противоопухолевого ответа прогрессивно снижается, что во многом обусловлено особенностями молекулярного патогенеза ММ, проявляющимися в геномных aberrациях, приводящих к значительной гетерогенности опухолевых клонов. Нарушение регуляции иммунной системы, ее взаимодействия с микроокружением и опухолевыми клетками через множественные сигнальные пути приводит к прогрессированию заболевания или развитию резистентности к проводимой терапии.

Роль микроокружения костного мозга играет важную роль в пролиферации, миграции, выживании и лекарственной устойчивости опухолевых плазматических клеток. У пациентов с ММ эндотелиальные клетки взаимодействуют с другими подтипами стромальных клеток, образуя сосудистую нишу, в которой опухолевые клетки пролиферируют и защищены от воздействия противоопухолевых агентов и иммунной системы.

Мезенхимальные стволовые клетки, располагающиеся в сосудистой нише и обладающие потенциальной способностью дифференцироваться в фибробласты, остеобласты, адипоциты, мигрируют к опухолевому очагу и инициируют пролиферацию миеломных клеток. По некоторым данным, мезенхимальные стволовые клетки индуцируют резистентность опухоли к бортезомибу за счет увеличения секреции BCL-2 и активации пути NF-κB. Вследствие повышенной секреции ангиогенных цитокинов (фактор роста эндотелия сосудов, адипонектин, фактор некроза опухоли, интерлейкины 6, 8 и др.) адипоциты костного мозга способствуют стимуляции ангиогенеза. В эндотелиальных клетках у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ наблюдается ядерная стабилизация фактора транскрипции, индуцируемого гипоксией и играющего ключевую роль в развитии компенсаторного и адаптационного ответа клеток, тканей и органов на повреждающее воздействие. Формируется проангиогенный потенциал и развивается резистентность к ингибиторам протеа-

сомы и иммуномодуляторам. При ингибировании фактора, индуцируемого гипоксией, нарушается ангиогенез и снижается резистентность к противоопухолевым агентам этих фармакологических групп.

В остеобластной нише, так же как и в сосудистой, осуществляются сложные взаимодействия, в первую очередь между цитокином семейства факторов некроза опухоли TRAIL и остеопротегерином (фактор, ингибирующий остеокластогенез). Остеопротегерин может связываться с TRAIL и подавлять индуцированный ими апоптоз опухолевых клеток.

Находящиеся в стромальном микроокружении канцер-ассоциированные фибробласты, взаимодействуя с миеломными клетками, способствуют ремоделированию внеклеточного матрикса и ангиогенезу, в результате наблюдаются прямая индукция пролиферации опухолевых клеток, устойчивость к апоптозу, формирование лекарственной резистентности (ЛР). Продуцируемые адипоцитами адипокины стимулируют рост опухолевых плазматических клеток посредством активации пути JAK/STAT-PI3K/AKT. У пациентов с ММ также отмечается дисбаланс между популяциями Т-лимфоцитов, секретирующих различные цитокины. Также наблюдается более высокая популяция Т-хелперов 1, 17, 22, регуляторных Т-клеток и возникает иммунная толерантность. Происходит нарушение дифференцировки и эффекторной функции NK-клеток, дендритных клеток [1–3].

Многочисленные взаимодействия между компонентами микроокружения и миеломными клетками определяют необходимость применения целенаправленных терапевтических подходов. Дальнейшее изучение молекулярных основ патогенеза ММ привело к разработке и внедрению в клиническую практику новых лекарственных агентов и их комбинаций.

В настоящее время алгоритм терапии больных впервые диагностированной ММ предполагает применение ингибиторов протеасомы, иммуномодуляторов, моноклональных антител (МКА) и алкилирующих агентов. Выбор режима противоопухолевого лечения осуществляется в зависимости от того, рассматривается ли пациент кандидатом на последующую высокодозную химиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Бортезомиб, ингибируя протеасому 26S, воздействует на убиквитин-протеасомный путь и вызывает каскад антипролиферативных сигналов, в результате чего нарушается клеточный цикл, запускается каспазозависимый апоптоз [4]. Эффективность бортезомиба, применяемого в лечении ММ более 10 лет, продемонстрирована во многих исследованиях [5–9].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении ММ и улучшение прогноза заболевания в разных когортах пациентов, в том числе высокого риска, проблема ЛР и множественной ЛР остается актуальной. ЛР обусловлена многими причинами, включая усиление метаболизма, инактивации и изменение молекулярной мишени противоопухолевых препаратов, усиление репарации ДНК в опухолевых клетках, повышение устойчивости злокачественных клеток к апоптозу и др. По данным литературы, на возникновение множественной ЛР влияют популяция опухолевых стволовых клеток, обладающая способностью к самообновлению и дифференцировке, концентрация белков-транспортеров семейства ABC, устойчивость опухолевых клеток к апоптозу и аутофагии, а также индуцируемый гипоксией фактор 1 и эпигенетические изменения. Большая роль отводится микроРНК, регулирующей экспрессию генов в сигнальных путях, связанных с пролиферацией, клеточным циклом и апоптозом. Большинство исследований, направленных на изучение механизмов ЛР, посвящены солидным новообразованиям [10, 11].

О. Hershkovitz-Rokah и соавт. изучили ЛР, возникающую у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом в процессе терапии иматинибом [12]. Результаты анализа показали низкую экспрессию микроРНК-30е в клеточных линиях, образцах пациентов. Исследователи установили, что микроРНК-30е воздействует на матричную РНК белка ABL, снижает его трансляцию, подавляет экспрессию BCR-ABL. Принудительное увеличение экспрессии микроРНК-30е приводило к подавлению пролиферации злокачественных клеток, индукции апоптоза и увеличению чувствительности опухоли к иматинибу.

Исследования, направленные на изучение ЛР, возникающей в процессе терапии ММ, в основном ограничены анализом *in vitro*.

Резистентность опухолевых клеток к действию бортезомиба определяется множественными механизмами и характеризуется в первую очередь высокой экспрессией белков-транспортеров, относящихся к семейству ABC (ABCB1, ABCG2, LRP и др.), основная функция которых заключается в транспортировке белков и метаболитов. Если у здорового человека при нормальном уровне этих белков-транспортеров обеспечивается естественный механизм детоксикации, то при развитии ЛР высокая экспрессия приводит к уменьшению внутриклеточной концентрации, нарушению проникновения лекарственного средства или его вытеснению из опухолевых клеток. Наличие некоторых мутаций,

в частности p53, избыточная экспрессия c-myc и MAF, характеризуют ЛР к бортезомибу. Идентифицирована микроРНК, играющая решающую роль в развитии резистентности к этому ингибитору протеасомы [1, 13–18].

Продолжает изучаться влияние ядерного белка RAN, участвующего в онкогенезе, на развитие лекарственной устойчивости при ММ. Результаты экспериментов на животных показали, что RAN способствует пролиферации опухолевых плазматических клеток путем активации пути Wnt/PCP, а также их чувствительности к бортезомибу [19].

В исследовании В. Chen и соавт. показано, что существует корреляция чувствительности опухолевых клеток к бортезомибу с активностью фактора транскрипции POU2F2, участвующего в онкогенезе, повышенная экспрессия которого наблюдается при агрессивно протекающих злокачественных новообразованиях [20]. POU2F2 поддерживает программу экспрессии клеток, секретирующих иммуноглобулины. При В-клеточных злокачественных новообразованиях аберрантная экспрессия POU2F2 связана с изменением дифференцировки В-клеток и увеличением выживаемости, вследствие чего может служить полезным диагностическим маркером.

В другой работе изучено влияние транскрипционного фактора KLF2 (важнейший фактор транскрипции) на устойчивость опухолевых клеток к бортезомибу. Показано, что увеличение уровня KLF2 наблюдалось в сыворотке крови пациентов с впервые диагностированной ММ и при развитии устойчивости к бортезомибу. При снижении уровня этого фактора отмечались подавление пролиферации опухоли, усиление апоптоза и увеличение чувствительности к бортезомибу. Кроме того, авторы подчеркнули роль деубиквитиназы USP4, влияющей на пролиферацию, апоптоз и чувствительность к бортезомибу посредством модуляции KLF2, повышенная экспрессия которого также свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [21].

Сложные молекулярные взаимодействия, приводящие к развитию резистентности ММ к бортезомибу и определяющие неблагоприятный прогноз, предполагают необходимость дальнейшего изучения этой проблемы.

S.G.R. Verelst и соавт. представили результаты ретроспективного исследования, включившего данные гематологического регистра [22]. Проведен анализ используемых методов и исходов терапии больных ММ в реальной клинической практике. Первичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ) с момента начала 1-й линии терапии, вторичные — ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП) в зависимости от числа линий, режима и ответа на противоопухолевое лечение. Большинство пациентов получали иммуномодуляторы и ингибиторы протеасомы в 1-й и последующей линиях терапии. С каждой последующей линией лечения ОВ, ВБП, а также глубина противоопухолевого

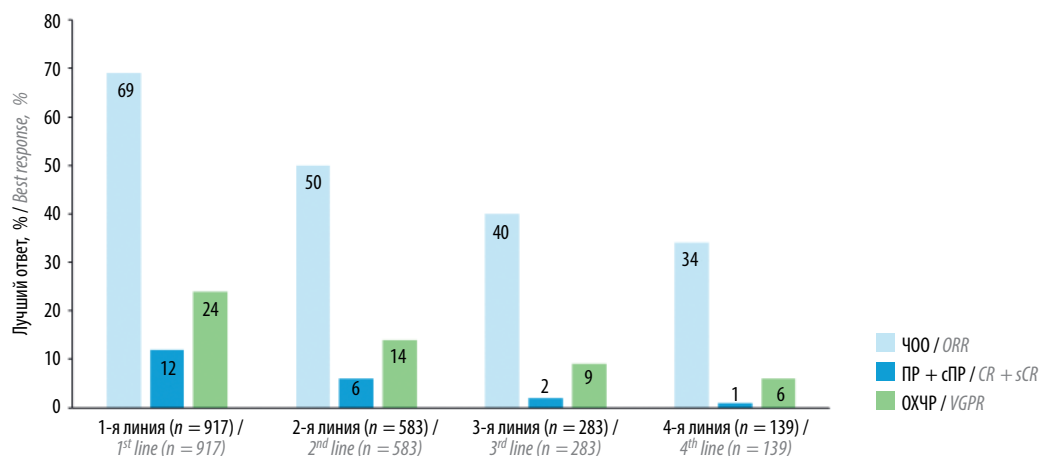


Рис. 1. Результаты ретроспективного исследования данных пациентов с множественной миеломой из гематологического регистра для наблюдательных исследований (PHAROS), Нидерланды (2008–2013); $n = 1887$. Лучший ответ по критериям Международной рабочей группы по миеломе. Адаптировано из [22]. ЧОО – частота общего ответа; ПР – полная ремиссия; сПР – строгая полная ремиссия; ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия

Fig. 1. Results of retrospective analysis of data on patients with multiple myeloma from the Population Hematological Registry of Observational Studies (PHAROS), Netherlands (2008–2013); $n = 1887$. Best response per the International Myeloma Working Group. Adapted from [22]. ORR – overall response rate; CR – complete response; sCR – stringent complete response; VGPR – very good partial response

ответа снижались (рис. 1). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости поиска и последующего применения высокоэффективных режимов терапии на более ранних этапах, что в первую очередь актуально в подгруппах больных высокого риска.

Добавление МКА в состав триплетов для лечения больных рецидивирующей или рефрактерной ММ приводит к увеличению ОВ, ВБП и частоты общего ответа по сравнению с комбинациями из 2 лекарственных агентов, что показано в ряде исследований (POLLUX,

APOLLO, CASTOR, CANDOR, IKEMA, ICARIA-MM, ELOQUENT-2, ELOQUENT-3).

Белок SLAMF7, входящий в семейство сигнальных лимфоцитарных молекул активации, высокоэкспрессируемый миеломными клетками и в меньшей степени – иммунными клетками, является мишенью для элотузумаба. В основе механизма действия этого МКА лежит прямая активация НК-клеток и антителозависимая клеточная цитотоксичность (рис. 2). Кроме того, отмечена способность элотузумаба связываться

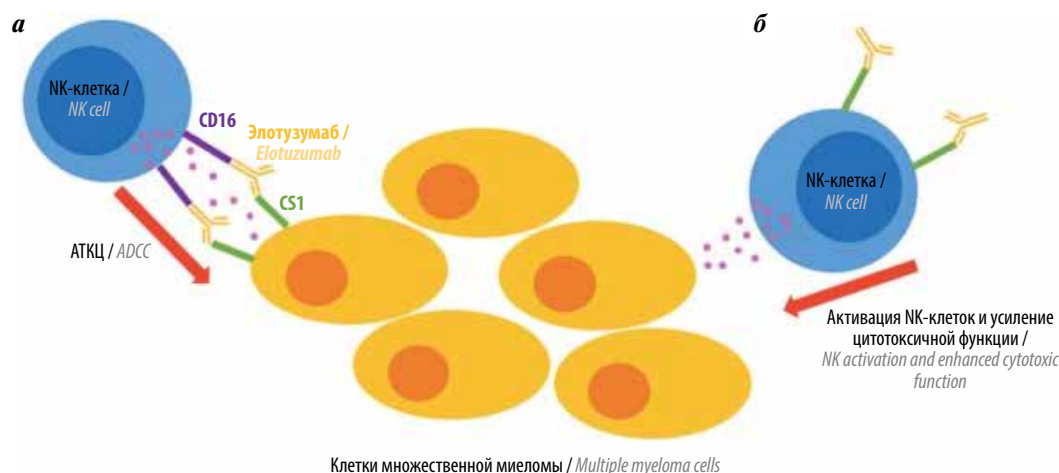


Рис. 2. Механизм действия элотузумаба: а – активация антителозависимой клеточной цитотоксичности (АТКЦ); б – прямая активация НК-клеток. Адаптировано из [23]. CS1 – белок SLAMF7

Fig. 2. Mechanisms of elotuzumab action: а – activation of antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC); б – direct activation of NK cells. Adapted from [23]. CS1 – SLAMF7 protein

с SLAMF7 на поверхности дендритных клеток и моноцитов, вследствие чего ингибируется выработка провоспалительных цитокинов, что влияет на микроокружение. Вместе с тем МКА предотвращает адгезию миеломных клеток к стромальным клеткам костного мозга [23].

Эффективность элутузумаба в терапии больных рецидивирующей и рефрактерной ММ оценена как в монорежиме, так и в комбинации либо с леналидомидом (ELOQUENT-2), либо с помалидомидом (ELOQUENT-3).

Результаты исследования ELOQUENT-2 показали, что при медиане времени наблюдения более 70 мес отмечалось преимущество добавления элутузумаба к леналидомиду и дексаметазону (Elo-Rd) в виде увеличения ОБ на 8,7 мес и ВБП на 4,5 мес (рис. 3, 4). Дополнительные преимущества в ОБ в группе Elo-Rd зафиксированы у пациентов с ММ высокого риска согласно Международной рабочей группе по миеломе, имеющих III стадию по Международной системе стадирования с неблагоприятными цитогенетическими aberrациями, а также рефрактерных к последней предшествующей линии терапии.

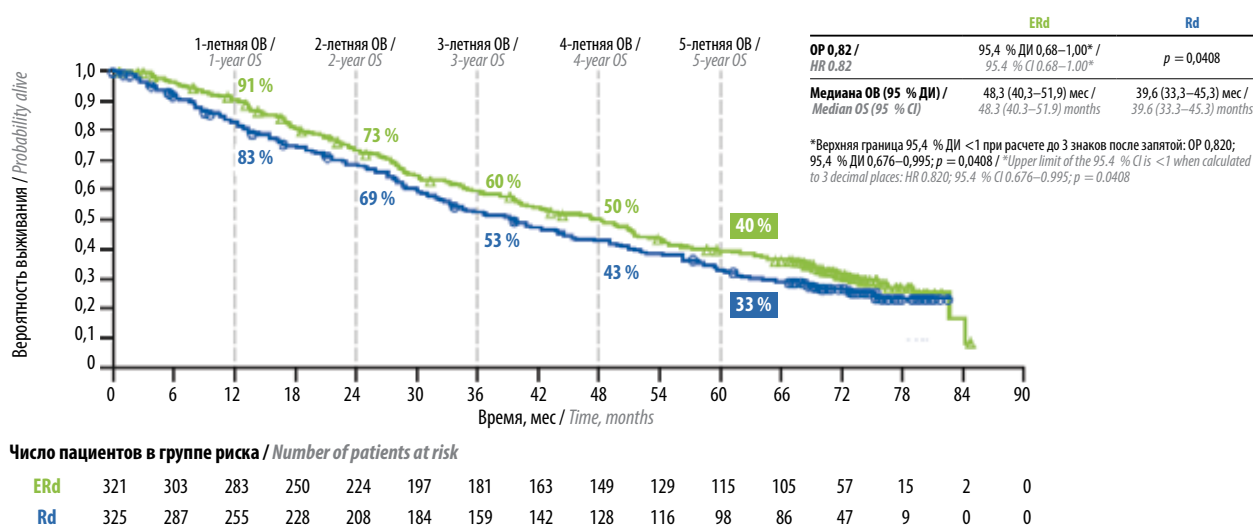


Рис. 3. Результаты окончательного анализа исследования III фазы ELOQUENT-2. Общая выживаемость (ОБ) [24]. Здесь и на рис. 4: ERd – элутузумаб + леналидомид и дексаметазон; Rd – леналидомид и дексаметазон; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал
Fig. 3. Results of final analysis of the phase III trial ELOQUENT-2. Overall survival (OS) [24]. Here and in Fig. 4: ERd – elotuzumab + lenalidomide and dexamethasone; Rd – lenalidomide and dexamethasone; HR – hazard ratio; CI – confidence interval

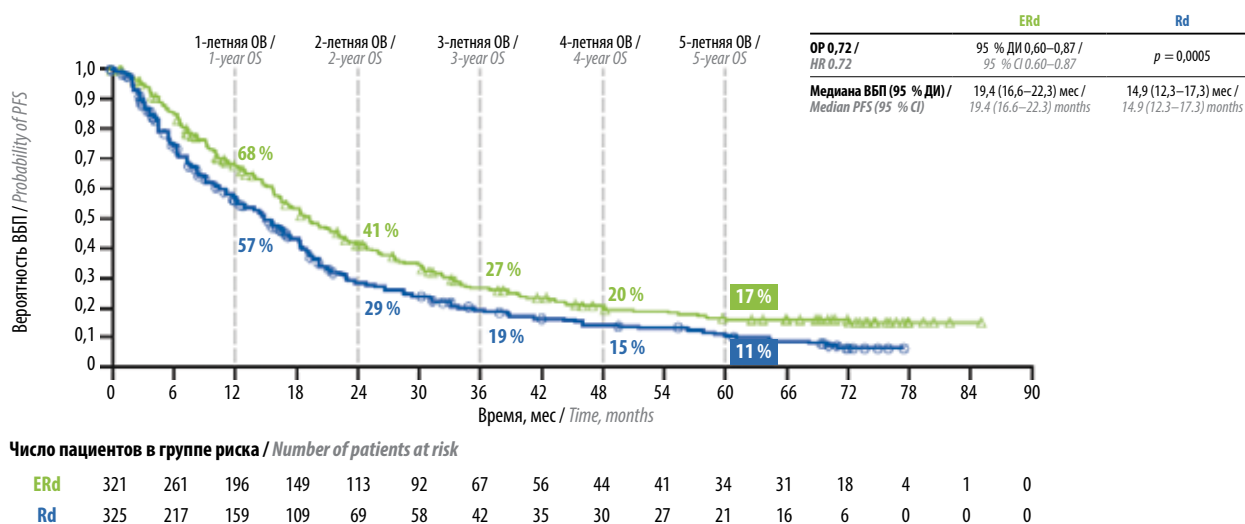


Рис. 4. Результаты окончательного анализа исследования III фазы ELOQUENT-2. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) [24]

Fig. 4. Results of final analysis of the phase III trial ELOQUENT-2. Progression-free survival (PFS) [24]

Отмечен благоприятный профиль безопасности элутузумаба. Добавление этого МКА к Rd не привело к усилению токсичности терапии или обнаружению новых нежелательных явлений, сохранялась удовлетворительная переносимость. В частности, инфекционные эпизоды I–IV степеней в группе Rd встречались в 75 % случаев, в группе Elo-Rd – в 84 %. Гематологическая токсичность проявлялась анемией и нейтропенией. Наряду с тем что эпизоды анемии III–IV степеней наблюдались в обеих группах с одинаковой частотой (в группе Rd – 17 %; в группе Elo-Rd – 18 %), эпизоды нейтропении III–IV степеней в группе Elo-Rd выявлялись реже (27 % наблюдений против 34 % в группе Rd) [24].

М. Gentile и соавт. опубликовали результаты применения Elo-Rd у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ в реальной клинической практике [25]. В исследовании участвовали 300 больных, большинство из которых ранее получили 1 линию терапии, включающую бортезомиб. В 57 % наблюдений диагностирован симптоматический рецидив ММ, в 18,7 % – биохимический, а в 24,3 % случаев зафиксирована рефрактерность к предшествующей линии терапии. Частота общего ответа составила 77 %. Очень хорошая частичная ремиссия зафиксирована в 29,3 % наблюдений, а полная ремиссия – в 7,6 %. Достижение лучшего результата лечения через 6 мес отмечалось у 73 % пациентов, через 12 мес – у 91 %. Авторы отметили сопоставимые результаты по сравнению с данными исследования ELOQUENT-2.

В настоящей статье представлен обзор литературы по молекулярно-генетическим особенностям ЛР ММ. Приведены результаты клинического наблюдения, демонстрирующие эффективность режима Elo-Rd у пациента с ЛР к бортезомибу, установленной в связи с отсутствием клинического эффекта наряду со стабилизацией по критериям Международной рабочей группы по миеломе. Применение элутузумаба привело к достижению частичной ремиссии, сохраняющейся в течение 3 лет наряду с удовлетворительной переносимостью, хорошим качеством жизни и отсутствием значимых нежелательных явлений.

Клинический случай

Пациент М., 68 лет, впервые обратился за консультацией гематолога в Клинический госпиталь «Лапино» в декабре 2022 г. с жалобами на выраженные боли в области поясничного отдела позвоночника, неадекватно купируемые приемом нестероидных противовоспалительных средств, общую слабость. Из анамнеза известно, что в одном из медицинских учреждений пациенту ранее установлен диагноз ММ с секрецией патологического иммуноглобулина G λ -типа, протеинурией Бенс-Джонса λ -типа, распространенным остеодеструктивным процессом, компрессионными патологическими переломами тел позвонков Th6–8, стадия IIIA (по классификации

Durie–Salmon). По поводу выявленного лимфопролиферативного заболевания было проведено 3 курса лекарственной противоопухолевой терапии в режиме VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон) без клинического улучшения.

Согласно результатам обследования в Клиническом госпитале «Лапино», представленным ранее, сохранялись нормохромная анемия, гиперпротеинемия, нарушение функции почек, проявляющиеся снижением скорости клубочковой фильтрации [26]. Секреция моноклонального белка снизилась на 30 % наряду с уменьшением плазмоклеточной инфильтрации костного мозга в 2 раза.

После 2 курсов последующей терапии в режиме Elo-Rd пациент отметил значительное улучшение самочувствия, купирование болевого синдрома. По данным обследования зафиксированы нормализация уровня гемоглобина и общего белка, увеличение скорости клубочковой фильтрации с 40 до 81 мл/мин/1,73 м², дальнейшее снижение секреции парпротеина, регресс гиперфиксации радиофармпрепарата в выявленных ранее очагах литической деструкции по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой.

Положительный противоопухолевый эффект зафиксирован после 6 и 8 курсов терапии. После 12 и 25 курсов пациенту выполнена аспирационная цитобиопсия костного мозга. Отмечено уменьшение плазмоклеточной инфильтрации до 1,7 и 1,8 % соответственно наряду с положительным статусом по минимальной остаточной болезни (0,27 %) в последнем исследовании.

Пациент получает лечение в режиме Elo-Rd в течение 3 лет. Сохраняется частичный ответ наряду с положительным статусом по минимальной остаточной болезни. Пациент отмечает удовлетворительную переносимость и отсутствие значимых нежелательных явлений. Гематологическая токсичность за весь период лечения проявлялась эпизодами нейтропении I–II степеней, не повлиявшими на увеличение межкурсовых интервалов. Терапия продолжена. Планируется повторная оценка противоопухолевого ответа.

Обсуждение

Проблема резистентности к проводимому лечению остается актуальной, несмотря на успехи в изучении биологии ММ, что свидетельствует о необходимости дальнейшего поиска новых таргетных мишеней и оптимальных подходов к терапии. Перспективными клиническими биомаркерами злокачественных новообразований многие исследователи считают микроРНК. Вследствие гетерогенности злокачественных клеток и большого числа противоопухолевых агентов ЛР в разных типах опухоли с помощью микроРНК регулируется по-разному, что требует дальнейшего всестороннего изучения. Важным и актуальным направлением в преодолении ЛР можно считать возможность связывания специфического опухолевого лиганда с лекар-

ственным препаратом на основе микроРНК для эффективной целенаправленной транспортировки последнего в опухолевую клетку [27, 28].

В исследовании на модели ксенотрансплантата Y. Qin и соавт. показали, что избыточная экспрессия miR-137 в клеточных линиях увеличивала чувствительность миеломных клеток к бортезомибу и замедляла их пролиферацию [29].

В нашем клиническом наблюдении пациент с распространенной стадией ММ и рефрактерностью к бортезомибу в течение продолжительного времени получает терапию Elo-Rd с сохраняющимся глубоким противоопухолевым ответом. Длительная и устойчивая эффективность проводимого лечения в сочетании с приемлемым профилем долгосрочной безопасности и переносимости позволяет использовать этот режим в подгруппах пациентов высокого риска, что согласуется с данными литературы.

Несмотря на то что цитогенетический риск в дебюте заболевания не оценен, достижение только стабилизации наряду с отсутствием клинического эффек-

та на фоне предшествующей терапии VCD с позиции эпигенетики и согласно данным литературы позволяют предположить наличие низкой экспрессии микроРНК (возможно, miR-137), что обусловило недостаточный ответ на терапию бортезомибом.

Представляется необходимым и перспективным проведение исследований, направленных на изучение ЛР, в частности возможности целенаправленного взаимодействия микроРНК с МКА и таргетными мишенями, что позволит достигнуть глубокого длительного противоопухолевого ответа, значительно увеличить выживаемость и вероятность благоприятного исхода.

Закключение

Дальнейшее изучение молекулярной биологии ММ, механизмов ЛР, а также глубокий анализ, направленный на изучение фармакокинетики и фармакодинамики различных комбинаций элутузумаба с другими лекарственными агентами, в совокупности с исследованиями в области эпигенетической терапии позволят значительно улучшить прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Manni S., Carrino M., Semenzato G., Piazza F. Old and young actors playing novel roles in the drama of multiple myeloma bone marrow microenvironment dependent drug resistance. *Int J Mol Sci* 2018;19(5):1512. DOI: 10.3390/ijms19051512
- Holen I., Shipman C.M. Role of osteoprotegerin (OPG) in cancer. *Clin Sci* 2006;110(3):279–91. DOI: 10.1042/CS20050175
- Feng P., Yan R., Dai X. et al. The alteration and clinical significance of Th1/Th2/Th17/Treg cells in patients with multiple myeloma. *Inflammation* 2015;38(2):705–9. DOI: 10.1007/s10753-014-9980-4
- Millennium Pharmaceuticals, Inc. Velcade™ (bortezomib) for injection. Prescribing information. Cambridge, MA: Millennium Pharmaceuticals, Inc., 2004.
- Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017;376(14):1311–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1611750
- Joseph N.S., Kaufman J.L., Dhodapkar M.V. et al. Long-term follow-up results of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone induction therapy and risk-adapted maintenance approach in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2020;38(17):1928–37. DOI: 10.1200/JCO.19.02515
- Richardson P.G., Oriol A., Beksac M. et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(6):781–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4
- Spencer A., Lentzsch S., Weisel K. et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica* 2018;103(12):2079–87. DOI: 10.3324/haematol.2018.194118
- Yimer H., Melear J., Faber E. et al. Daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma: final results of the LYRA study. *Leuk Lymphoma* 2022;63(10):2383–92. DOI: 10.1080/10428194.2022.2076847
- Wu Q., Yang Z., Nie Y. et al. Multi-drug resistance in cancer chemotherapeutics: mechanisms and lab approaches. *Cancer Lett* 2014;347(2):159–66. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.03.013
- Si W., Shen J., Zheng H., Fan W. The role and mechanisms of action of microRNAs in cancer drug resistance. *Clin Epigenetics* 2019;11(1):25. DOI: 10.1186/s13148-018-018-018-0587-8
- Hershkovitz-Rokah O., Modai Sh., Pasmanik-Choret M. et al. MiR-30e induces apoptosis and sensitizes K562 cells to imatinib treatment via regulation of the BCR-ABL protein. *Cancer Lett* 2015;356(2 Pt B):597–605. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.10.006
- Leonardo-Sousa C., Carvalho A.N., Guedeset R.A. et al. Revisiting proteasome inhibitors: molecular underpinnings of their development, mechanisms of resistance and strategies to overcome anti-cancer drug resistance. *Molecules* 2022;27(7):2201. DOI: 10.3390/molecules27072201
- Kozalak G., Bütün I., Toyran E., Koşar A. Review on bortezomib resistance in multiple myeloma and potential role of emerging technologies. *Pharmaceuticals* 2023;16(1):111. DOI: 10.3390/ph16010111
- Abramson H.N. Monoclonal antibodies for the treatment of multiple myeloma: an update. *Int J Mol Sci* 2018;19(12):3924. DOI: 10.3390/ijms19123924
- Roccato A.M., Hideshima T., Richardson P.G. et al. Bortezomib as an antitumor agent. *Curr Pharm Biotechnol* 2006;7(6):441–8. DOI: 10.2174/138920106779116865
- Ria R., Vacca A. Bone marrow stromal cells-induced drug resistance in multiple myeloma. *Int J Mol Sci* 2020;21(2):613. DOI: 10.3390/ijms21020613
- Ria R., Catacchio I., Berardi S. et al. HIF-1α of bone marrow endothelial cells implies relapse and drug resistance in patients with multiple myeloma and may act as a therapeutic target. *Clin Cancer Res* 2014;20(4):847–58. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1950
- Li L., Xu L. RAN contributes to bortezomib resistance in multiple myeloma via regulating the Wnt/PCP pathway. *Neoplasma* 2025;72(3):153–63. DOI: 10.4149/neo_2025_250207N65
- Chen B., Liu J., Zhang Y. et al. Enhancer extrachromosomal circular DNA ANKRD28 elicits drug resistance via POU2F2-mediated transcriptional network in multiple myeloma. *Adv Sci* 2025;12(21):e2415695. DOI: 10.1002/advs.202415695
- Liu Z., Li X., He Y. et al. A novel mechanism in regulating drug sensitivity, growth, and apoptosis of bortezomib-resistant multiple

- myeloma cells: the USP4/KLF2/HMGA2 cascade. *J Orthop Surg Res* 2025;20(1):220. DOI: 10.1186/s13018-025-05537-1
22. Verelst S.G.R., Blommestein H.M., De Groot S. et al. Long-term outcomes in patients with multiple myeloma: a retrospective analysis of the Dutch population-based haematological registry for observational studies (PHAROS). *HemaSphere* 2018;2(4):e45. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000045
 23. Malaer J.D., Mathew P.A. CS1 (SLAMF7, CD319) is an effective immunotherapeutic target for multiple myeloma. *Am J Cancer Res* 2017;7(8):1637–41.
 24. Dimopoulos M.A., Lonial S., White D. et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J* 2020;10(9):91. DOI: 10.1038/s41408-020-00357-4
 25. Gentile M., Specchia G., Derudaset D. et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone as salvage therapy for patients with multiple myeloma: Italian, multicenter, retrospective clinical experience with 300 cases outside of controlled clinical trials. *Haematologica* 2021;106(1):291–4. DOI: 10.3324/haematol.2019.241513
 26. Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Аббасбейли Ф.М. и др. Элотузаб в терапии пациентов с рефрактерной и рецидивирующей множественной миеломой. Опыт отделения онкогематологии клинического госпиталя «Лапино». *Онкогематология* 2023;18(4):70–7. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-4-70-77
 27. Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Abbasbeyli F.M. et al. Elotuzumab in the treatment of patients with refractory and relapsed multiple myeloma Experience of the Lapino Clinical Hospital Oncohematology Department. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):70–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-4-70-77
 28. Ohno S., Takanashi M., Sudo K. et al. Systemically injected exosomes targeted to EGFR deliver antitumor microRNA to breast cancer cells. *Mol Ther* 2013;21(1):185–91. DOI: 10.1038/mt.2012.180
 29. Mu W., Hu C., Zhang H. et al. miR-27b synergizes with anticancer drugs via p53 activation and CYP1B1 suppression. *Cell Res* 2015;25(4):477–95. DOI: 10.1038/cr.2015.23
 30. Qin Y., Zhang S., Denget S. et al. Epigenetic silencing of miR 137 induces drug resistance and chromosomal instability by targeting AURKA in multiple myeloma. *Leukemia* 2017;31(5):1123–35. DOI: 10.1038/leu.2016.325

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование, окончательное одобрение статьи;

Ф.М. Аббасбейли: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, наблюдение пациента;

Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование.

Authors' contributions

Y.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, data analysis and interpretation, analysis of publications on the article topic, article writing;

P.A. Zeynalova: design development, scientific editing, scientific consulting, final article approval;

F.M. Abbasbeyli: performing diagnostic procedures, data analysis and interpretation, monitoring the patient;

T.T. Valiev: analysis of publications on the article topic, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 06.10.2025. **Принята к публикации:** 06.11.2025. **Опубликована онлайн:** 01.12.2025.

Article submitted: 06.10.2025. **Accepted for publication:** 06.11.2025. **Published online:** 01.12.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-48-64>

Железа (III) карбоксимальтозат в терапии пациентов со злокачественными новообразованиями, осложненными анемией и дефицитом железа

Обзор литературы и клинические наблюдения

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1, 2}, М.М. Давыдов^{1, 2}¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;²кафедра онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2**Контакты:** Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Проблема анемии и дефицита железа у пациентов со злокачественными новообразованиями актуальна ввиду особенностей патогенеза, необходимости проведения дифференциальной диагностики, а также целесообразности учета имеющихся сопутствующих заболеваний, совокупная оценка которых с применением персонализированного подхода может способствовать своевременной коррекции дефицита железа. Неблагоприятное влияние анемии, наблюдаемой в предоперационном периоде при ряде злокачественных новообразований, на прогноз онкологического заболевания, а также развитие индуцированной химиотерапией анемии предопределяют применение высокостабильного комплекса железа (III) карбоксимальтозата, действие которого направлено на быстрое восполнение дефицита железа с минимальными явлениями токсичности, что значительно улучшает качество жизни больных и повышает приверженность лечению. Результаты проведенных рандомизированных исследований, а также данные реальной практики показали высокую эффективность и управляемый профиль безопасности железа (III) карбоксимальтозата при использовании в разных клинических ситуациях, сопровождаемых дефицитом железа. В статье представлен обзор данных литературы об актуальности проблемы анемии и дефицита железа, особенностях их коррекции у больных со злокачественными новообразованиями. Приведены данные клинических наблюдений об успешном применении железа (III) карбоксимальтозата у коморбидных пациентов. Выбор в пользу этой лекарственной формы железа для внутривенного введения сделан на основании персонализированного подхода, что позволило значительно улучшить качество жизни.

Ключевые слова: железodefицитная анемия, абсолютный и функциональный дефицит железа, железа (III) карбоксимальтозат, злокачественное новообразование

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Давыдов М.М. Железа (III) карбоксимальтозат в терапии пациентов со злокачественными новообразованиями, осложненными анемией и дефицитом железа. Обзор литературы и клинические наблюдения. MD-Onco 2025;5(4):48–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-48-64>

Ferric carboxymaltose in therapy of patients with malignant neoplasms complicated by anemia and iron deficiency. Literature review and clinical observations

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeynalova^{1, 2}, M.M. Davydov^{1, 2}¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;²Department of Oncology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia**Contacts:** Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

The problem of anemia and iron deficiency in patients with malignant neoplasms is important due to pathogenetic features, necessity of differential diagnosis and consideration of concomitant disorders. Integral evaluation using personalized approach can promote timely correction of iron deficiency. Adverse effects of anemia in the preoperative period of some malignant neoplasms on the prognosis of oncological disease and development of chemotherapy-induced anemia predetermine the use of highly stable ferric carboxymaltose complex aimed at fast replenishment of iron with minimal toxicity which significantly improves patients' quality of life and treatment adherence. Results of randomized trials, as well as real practice data, showed high efficacy and manageable toxicity profile of ferric carboxymaltose in various clinical situations involving iron deficiency.

The article presents a literature review on the problem of anemia and iron deficiency, its correction in patients with malignant neoplasms. Data from clinical trials demonstrating successful use of ferric carboxymaltose in comorbid patients are presented. The choice of this iron formulation for intravenous administration is made on the basis of personalized approach which allows to significantly improve the quality of life.

Keywords: iron deficiency anemia, absolute and functional iron deficiency, iron (III) carboxymaltosate, malignant neoplasm

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Davydov M.M. Ferric carboxymaltose in therapy of patients with malignant neoplasms complicated by anemia and iron deficiency. Literature review and clinical observations. MD-Onco 2025;5(4):48–64. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-48-64>

Введение

Железо — микроэлемент, являющийся катализатором многих биохимических реакций, необходимых для жизнедеятельности клетки, и играющий важную роль в процессах клеточного метаболизма, транспорта кислорода, синтеза ДНК. В процессе изучения его физиологической и патологической роли стало ясно, что дефицит железа и его перегрузка являются актуальной проблемой, поскольку приводят к возникновению ряда осложнений: от неблагоприятных исходов сопутствующих хронических заболеваний при недостатке железа до развития окислительного стресса, участвующего в патогенезе злокачественных новообразований (ЗНО) и других заболеваний при избытке железа. Благодаря рециркуляции железа удовлетворяется ежедневная потребность организма в этом микроэлементе [1].

Вследствие нарушения поступления, усвоения или повышенного потребления железа развивается железодефицитная анемия (ЖДА), имеющая отличительные клинико-лабораторные признаки. У больных с ЗНО необходима дифференциальная диагностика ЖДА с анемиями другого генеза для выбора оптимального подхода к терапии. В первую очередь целесообразно выполнять лабораторные исследования, включающие наряду с клиническим анализом показатели обмена железа, имеющие важное значение для определения анемии хронического заболевания (АХЗ), протекающей либо с наличием дефицита железа, либо без такового [2, 3].

Регуляция метаболизма железа на системном уровне обеспечивается гепсидином, а активность белков, участвующих в гомеостазе железа на клеточном уровне (трансферрин, ферритин, трансферриновые рецепторы, белки-транспортёры, ферропортин и др.), регулируется системой IRE/IRP.

Гепсидин контролирует всасывание железа из пищи в двенадцатиперстной кишке, высвобождение рециркулированного железа из макрофагов и депонированного железа из гепатоцитов. Секретия гепатоцитами гепсидина регулируется концентрацией железа, потребностью эритропоэза в железе.

При АХЗ (в частности, ЗНО) высокая активность провоспалительных цитокинов (интерлейкин 6 и др.) инициирует секретацию гепатоцитами гепсидина, при связывании которого с ферропортином индуцируются ин-

тернализация и деградация последнего, в результате чего нарушается поступление внутриклеточного железа в плазму и развивается гипоферремия [4–6].

Влиянию гепсидина на метаболизм железа и развитие анемии посвящено много работ. Патогенез возникновения анемии при разных ЗНО сходен. В частности, около 70 % случаев впервые диагностированной множественной миеломы (ММ) и 90 % наблюдений, сопровождаемых почечной недостаточностью, протекают с сопутствующей нормохромной/нормоцитарной анемией, характеризующейся нормальным или сниженным уровнем сывороточного железа наряду с повышенным уровнем сывороточного ферритина. В основе патогенеза анемии при ММ лежит, во-первых, угнетение эритропоэза вследствие опухолевой плазмоклеточной инфильтрации костного мозга. Опухолевые плазмциты высоко экспрессируют лиганд Fas, в результате за счет прямой цитотоксичности инициируется апоптоз эритроидных предшественников. Проапоптогенные факторы (Fas, трансформирующий фактор роста, фактор некроза опухоли) участвуют в модуляции эритроидных клеток и активируются при АХЗ, в том числе обусловленной наличием ЗНО как гемопоэтической, так и солидной природы. Во-вторых, повышенная выработка провоспалительных цитокинов приводит к подавлению эритропоэза, снижению продукции эндогенного эритропоэтина, нарушению гомеостаза железа, регулируемого гепсидином. Гипоферремия с более низкой доступностью железа для предшественников эритроцитов — одна из причин анемии при ММ [7, 8].

T. Ganz и соавт. показали целесообразность выполнения иммуноферментного анализа сыворотки крови на гепсидин с диагностической целью [9]. Продемонстрировано, что при различных клинических состояниях, связанных с нарушениями обмена железа, наблюдаются изменения уровня гепсидина. Так, у пациентов с ЖДА уровень сывороточного гепсидина был низким, а у больных с ММ, хронической болезнью почек (ХБП) или воспалительным процессом — высоким.

В исследовании K. Maes и соавт., включившем пациентов с впервые диагностированной ММ, не осложненной почечной недостаточностью и протекающей с АХЗ, уровень гепсидина в сыворотке крови оказался значительно выше, чем у здоровой когорты, и обратно коррелировал с уровнем гемоглобина ($p = 0,006$) [10].

Установлена важная роль секретируемого клетками опухолевого микроокружения фактора дифференцировки роста 15 (GDF-15) как в физиологическом, так и в аномальном эритропоэзе за счет регуляции гомеостаза железа посредством модуляции гепсидина. В исследовании М. Banaszekiewicz и соавт. повышенный уровень GDF-15 выявлен у пациентов с распространенными стадиями ММ, анемией, почечной недостаточностью и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [11].

Анемия хронического заболевания у больных с ЗНО может не только обуславливаться самой опухолью, но и развиваться в процессе противоопухолевой лекарственной терапии, протекая с сопутствующим дефицитом железа – функциональным (ФДЖ) или абсолютным (АДЖ), усугубляя течение опухолевого процесса, приводя к увеличению межкурсовых интервалов при несвоевременной коррекции и значительно ухудшая качество жизни пациентов.

Большое значение в возникновении анемии имеют кровопотеря, нутритивная недостаточность, сопутствующий дефицит витаминов группы В, хронические воспалительные заболевания кишечника и ряд других причин. Кроме того, гипоферремия может развиваться в процессе эритропоэзстимулирующей терапии, являющейся основой лечения АХЗ.

Вследствие особенностей патогенеза АХЗ и ЖДА при ЗНО установление дифференциального диагноза между этими видами анемии в случае выявления дефицита железа нередко затруднено и требует комплексной диагностики.

Неэффективность пероральных препаратов железа (в частности, при нарушении всасывания), необходимость быстрого восполнения дефицита железа (например, при проведении миелосупрессивной химиотерапии в пред- или послеоперационном периоде) предопределили целесообразность применения парентеральных лекарственных средств, содержащих железо. Своевременное проведение ферротерапии позволяет снизить необходимость трансфузий эритроцитарной массы и выполнять их только для коррекции клинически значимых симптомов гипоксии [12, 13].

Анемия, протекающая с дефицитом железа либо отсутствием такового, возникающая у больных впервые диагностированной ММ и обусловленная как опухолевой плазмоклеточной инфильтрацией костного мозга, так и почечной недостаточностью, а также сохраняющаяся в процессе терапии гемобластоза, может усугублять течение ишемической болезни сердца, особенно в сочетании с ХБП. Наблюдаются аритмии, кардиомиопатии и сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса. При хронической анемии за счет стимулированных гипоксией хеморецепторов и повышенной симпатической активности увеличивается частота сердечных сокращений. Гемодинамические изменения при длительном течении

приводят к постепенной гипертрофии левого желудочка [14].

Проблема дефицита железа и его влияния на прогноз у коморбидных больных, в частности с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и ХБП, представлена в ряде исследований. А. Cohen-Solal и соавт. оценили распространенность дефицита железа у пациентов с разными стадиями СН [15]. Из 1661 больного с лабораторно подтвержденным дефицитом железа декомпенсированная или хроническая СН диагностирована у 88 %. Дефицит железа статистически значимо чаще наблюдался в группе больных декомпенсированной СН по сравнению с пациентами, имевшими хроническую СН: 58,1 % против 39 % ($p < 0,001$).

В другом исследовании оценена распространенность дефицита железа у 888 больных старше 75 лет, большинство из которых (93,2 %) имели коморбидную патологию. Дефицит железа определялся у 57,6 % пациентов, из которых АДЖ (уровень сывороточного ферритина < 100 мкг/л) – в 56,2 % случаев, а ФДЖ (уровень сывороточного ферритина ≥ 100 мкг/л, насыщение трансферрина железом (НТЖ) < 20 %) – в 43,8 %. Частота выявления дефицита железа была выше в группе больных, имевших более 3 сопутствующих заболеваний, по сравнению с пациентами с меньшей коморбидностью – 65,6 % против 55,9 % ($p = 0,0274$); у пациентов с индуцированным дефицитом железа или анемией на фоне ранее проведенного лечения – 60,5 % против 49,6 % ($p = 0,0042$); у пациентов с уровнем С-реактивного белка в сыворотке крови ≥ 5 мг – 64,8 % против 49,6 % ($p < 0,001$). При многофакторном анализе только уровень С-реактивного белка ≥ 12 мг/л оказался независимым предиктором дефицита железа ($p < 0,001$). Авторы подчеркнули влияние воспалительного процесса, сопровождающего хроническое заболевание, на мобилизацию железа. Отмечено, что повышенная экспрессия гепсидина в этой ситуации приводит к подавлению экспорта железа из энтероцитов и макрофагов, вследствие чего развивается ФДЖ, коррекция которого парентеральными ферропрепаратами представляется более целесообразной по сравнению с пероральными лекарственными формами [16].

По данным ряда авторов, дефицит железа встречается у половины больных СН, усугубляя ее течение и увеличивая риск смерти на 40–60 %, а вероятность госпитализации – в 2 раза. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества по лечению СН, терапией выбора в этой ситуации являются парентеральные препараты железа, в частности железа (III) карбоксималтозат (ЖКМ). Использование ЖКМ приводит к снижению частоты госпитализации, повышению толерантности к физическим нагрузкам [17, 18].

S.D. Anker и соавт. представили результаты мета-анализа, где оценили эффективность ЖКМ (влияние на частоту госпитализации и смертности) у пациентов с СН и дефицитом железа [19]. В исследование включе-

ны 839 пациентов, рандомизированные на 2 группы: в 1-й больным вводили ЖКМ ($n = 504$); во 2-й парентеральную терапию этим лекарственным агентом не выполняли (группа плацебо; $n = 335$). Среди пациентов, включенных в исследование, у большинства диагностирована СН 3-го функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, которая проявлялась выраженным ограничением физической активности и возникновением клинических симптомов при небольшой физической нагрузке. С одинаковой частотой в обеих группах диагностированы анемия (уровень гемоглобина <120 г/л) и дефицит железа (уровень сывороточного ферритина <100 мкг/л): 45 и 42, 89 и 87 % соответственно. Общая средняя продолжительность наблюдения составила 31 нед, общая средняя кумулятивная доза ЖКМ — 1679 ± 522 мг. Ре-

зультаты исследования продемонстрировали, что применение ЖКМ статистически значимо уменьшало частоту повторных госпитализаций и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); частоту повторных госпитализаций по поводу СН и смертности от ССЗ, а также частоту повторных госпитализаций по поводу СН и смертности от всех причин по сравнению с пациентами, которым парентеральную ферротерапию не проводили ($p = 0,009$; $p = 0,011$ и $p = 0,009$ соответственно) (рис. 1).

В другом метаанализе, включившем 6651 пациента с СН и дефицитом железа, оценено влияние лекарственных форм железа для парентерального введения на частоту 1-й госпитализации по поводу СН или смертности от ССЗ. Больные (средний возраст 51–75,4 года) были распределены на 2 группы: в 1-й па-

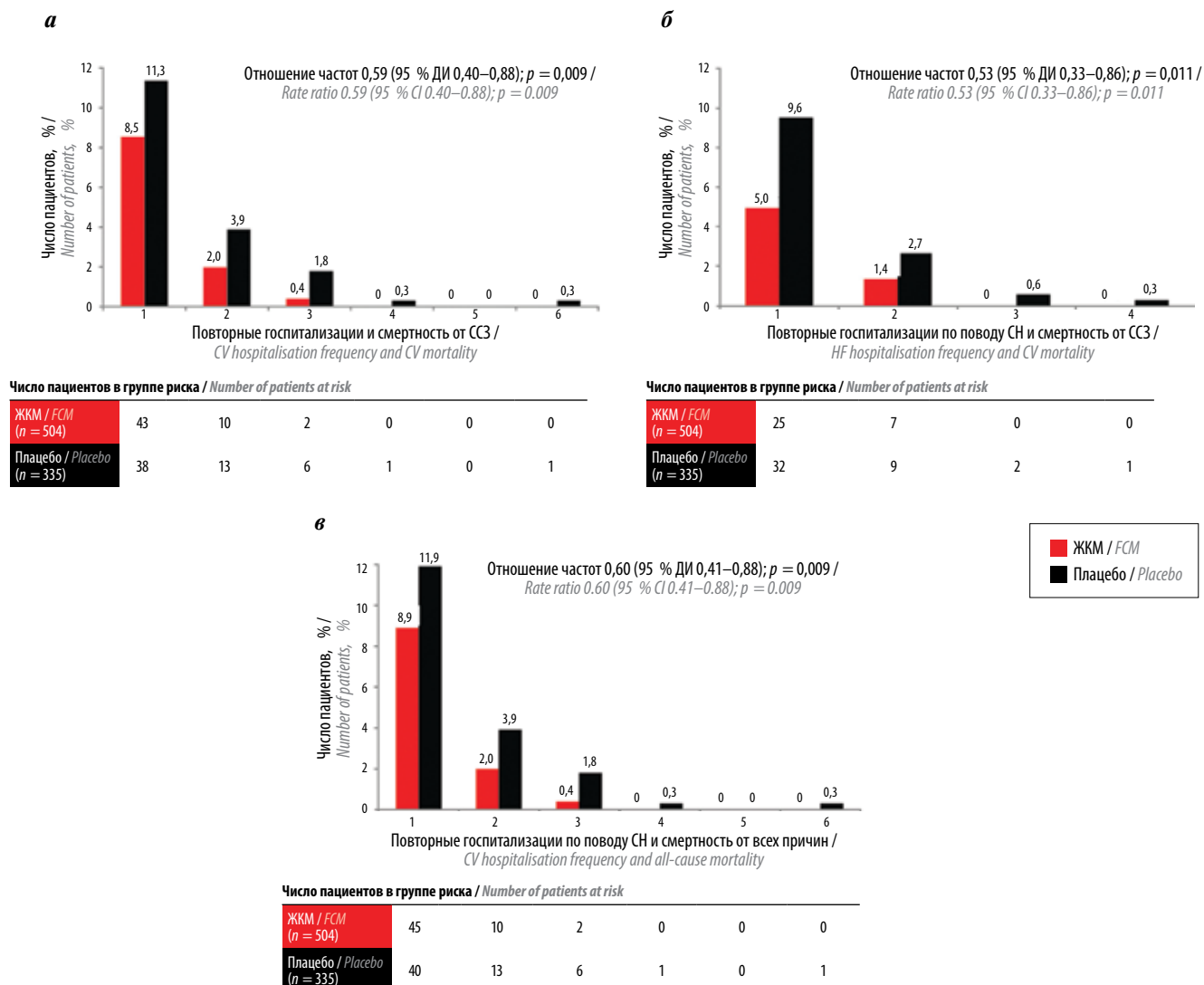


Рис. 1. Анализ частоты повторных госпитализаций и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (а), повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) и смертности от ССЗ (б), повторных госпитализаций по поводу СН и смертности от всех причин (в) [19]. ДИ — доверительный интервал; ЖКМ — железа (III) карбоксимальтозат

Fig. 1. Analysis of hospitalization frequency and mortality due to cardiovascular (CV) diseases (a), hospitalization frequency due to heart failure (HF) and mortality due to CV (б), hospitalization frequency due to HF and mortality due to all causes (в) [19]. CI — confidence interval; FCM — ferric carboxymaltose

циентам внутривенно вводили различные препараты железа (ЖКМ, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (ЖСК), железа (III) гидроксид олигоизомальтозат, железа глюконат), во 2-й антианемическую терапию не проводили (группа контроля). Средняя длительность наблюдения составила 33,85 нед. Результаты показали значительное снижение частоты 1-й госпитализации

по поводу СН или смертности от ССЗ ($p = 0,009$) в группе больных, получавших парентеральную ферротерапию, по сравнению с группой контроля. Этот эффект статистически значимо чаще проявлялся при использовании ЖКМ ($p = 0,03$), а при применении других лекарственных форм железа для внутривенного введения наблюдалась лишь тенденция (рис. 2). В группе

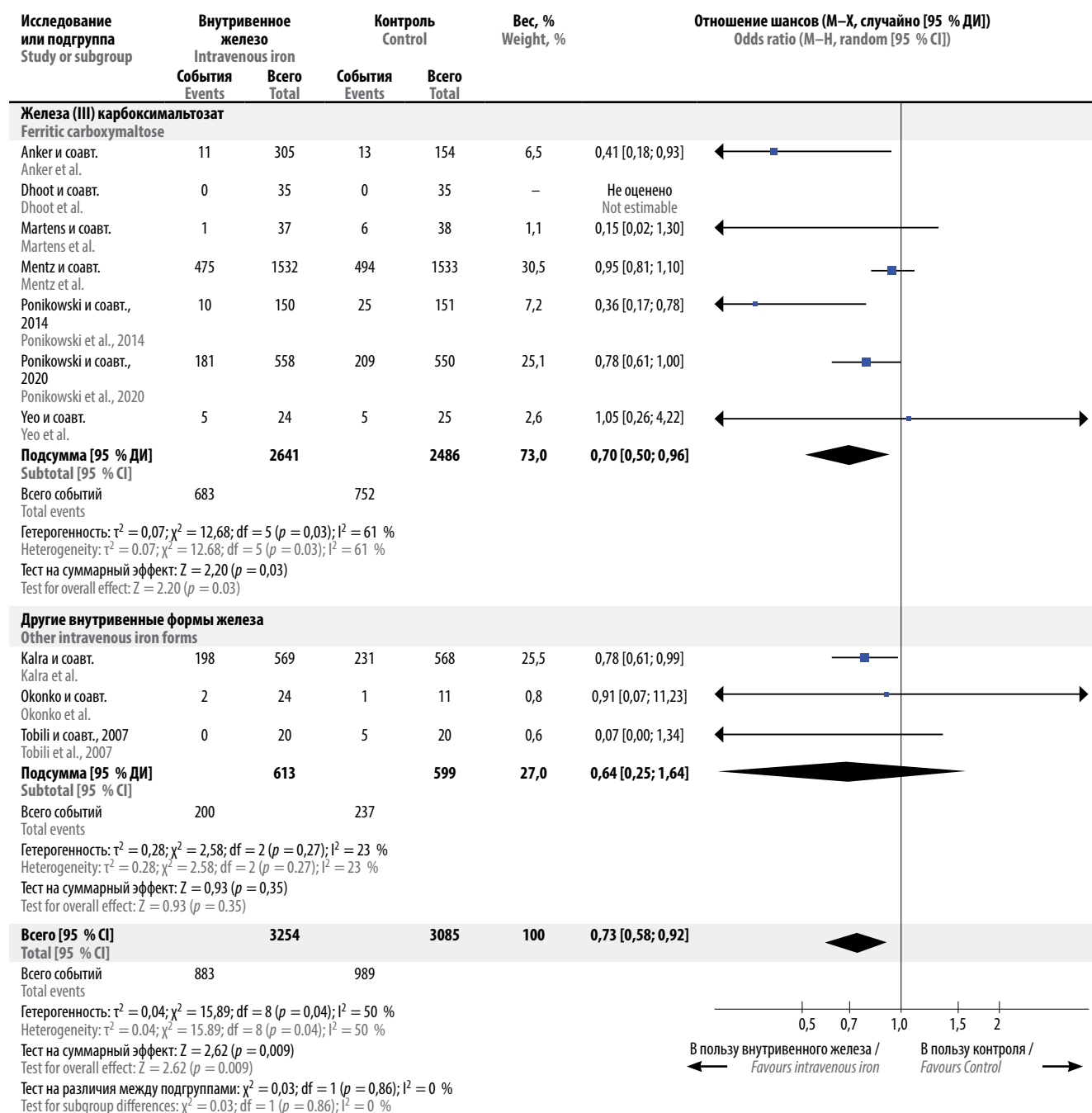


Рис. 2. Данные метаанализа результатов исследований по оценке влияния железа (III) карбоксимальтозата и других лекарственных форм железа для парентерального введения на частоту 1-й госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с группой контроля [20]. ДИ — доверительный интервал

Fig. 2. Meta-analysis of trials on the effect of ferric carboxymaltose and other pharmaceutical formulations of iron for parenteral administration on the frequency of 1st hospitalization due to heart failure or mortality due to cardiovascular diseases compared to the control group [20]. CI — confidence interval

больных, получавших какое-либо парентеральное железо, отмечена тенденция к снижению частоты общей сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин в течение 1 года [20].

Поскольку кардиальная патология может наблюдаться у ряда больных с ЗНО, особенности тактики лечения которых предполагают в том числе и выполнение хирургического этапа, проблема дефицита железа у этой категории пациентов также актуальна и требует оптимального подхода к его коррекции.

Результаты исследований показали эффективность и управляемый профиль безопасности ЖКМ при лечении дефицита железа, сопровождающего многие заболевания (воспалительные заболевания кишечника, СН, ХБП и др.). Множество публикаций посвящено его применению в акушерско-гинекологической практике [19, 21–23].

R. Evstatiev и соавт. опубликовали результаты исследования, включившего 485 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и ЖДА (уровень гемоглобина 70–120 г/л у женщин; 70–130 г/л у мужчин; уровень сывороточного ферритина <100 мкг/л), распределенных на 2 группы [24]. В 1-й группе больным вводили ЖКМ (максимальная доза 1500 мг, разделенная на 2 инфузии), во 2-й – ЖСК (максимальная доза 2200 мг, рассчитанная по формуле Ганзони и разделенная на 11 инфузий). Первичная конечная точка – прирост уровня гемоглобина (≥ 20 г/л); вторичные конечные точки: разрешение анемии и нормализация уровня железа к 12-й неделе. В группе больных, получавших ЖКМ, прирост уровня гемоглобина и его нормализация достигались чаще по сравнению со 2-й группой ($p = 0,004$ и $p = 0,015$ соответственно). Оба лекарственных препарата железа характеризовались удовлетворительной переносимостью, управляемым профилем безопасности. Вместе с тем в группе больных, получавших ЖСК, чаще выявляли отклонения от запланированной суммарной дозы препарата по тем или иным причинам, в том числе, возможно, связанным с необходимостью более длительного лечения.

Таким образом, очевидны преимущества ЖКМ в виде более простой схемы дозирования, что наряду с большей эффективностью обеспечивает приверженность пациентов лечению, также крайне важную при наличии ЗНО, предполагающего проведение противоопухолевой терапии разной продолжительности и объема.

Большая часть исследований по эффективности, безопасности внутривенных, а также пероральных лекарственных форм железа у больных с ЗНО посвящена коррекции его дефицита и ЖДА при колоректальном раке (КРР) на различных этапах терапии; меньшее число публикаций – другим ЗНО и гемобластозам. Возможно, это обусловлено разнородными когортами пациентов, различиями в патогенезе опухолей и подходах к противоопухолевой терапии [25–28].

Клиническая значимость дефицита железа и необходимость его лабораторной диагностики не вызывают сомнения, поскольку своевременная коррекция может уменьшить вероятность развития ЖДА.

В исследовании M.J. Wilson и соавт. из 339 больных, которым запланировано хирургическое лечение по поводу КРР, 10,3 % получили лучевую терапию, 5,6 % – комбинированное химиолучевое лечение, 2,4 % – химиотерапию [29]. Дефицит железа в предоперационном периоде диагностирован в 48,1 % наблюдений, при этом ФДЖ – в 15,3 %, АДЖ – в 3,7 %, а сочетание обоих типов – в 81 %. Анемия зафиксирована в 33,9 % наблюдений. Авторы отметили, что дефицит железа был статистически значимо связан с повышенной частотой послеоперационных осложнений ($p = 0,07$), чаще возникал у пожилых больных ($p = 0,04$), при правосторонней локализации опухоли ($p < 0,001$) и распространенной стадии опухолевого процесса ($p = 0,01$). ФДЖ статистически значимо чаще наблюдался у пожилых пациентов ($p = 0,03$), а АДЖ – у больных с анемией ($p = 0,02$). Авторы подчеркнули необходимость мониторинга обмена железа для своевременной коррекции дефицита.

B.Y. Aktaş и соавт. опубликовали результаты исследования, в которое включены 1102 пациента (медиана возраста 60 лет) с ЖДА и ЗНО: у большинства из них определялись опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (46,3 %), реже – молочной железы (28,9 %), легкого (4,4 %) и др. [30]. ЗНО гемопоэтической ткани (гемобластозы) диагностированы в 2,8 % случаев. Диагноз ЖДА установлен на основании определения уровня гемоглобина (<120 г/л) в сочетании с низким уровнем ферритина (<30 мкг/л) или НТЖ <20 %. Преимущественно наблюдалась анемия I степени (69,3 %). Большинство (78,9 %) пациентов получали системную противоопухолевую терапию в течение 12 нед после парентеральной ферротерапии ЖКМ, медиана кумулятивной дозы составила 1000 мг. У 72,1 % больных уровень гемоглобина на фоне ферротерапии увеличился на 10 г/л и более. Различий в приросте уровня гемоглобина в зависимости от типа опухоли не отмечено. При оценке безопасности ЖКМ у 4 больных зафиксированы нежелательные явления (НЯ) в виде инфузионных реакций I–II степеней; у 3 пациентов отмечался кожный зуд.

В другом многоцентровом обсервационном исследовании оценено влияние ЖКМ на частоту гемотрансфузий у пациентов с раком толстой кишки и ЖДА. Из 266 больных 41,7 % получали ЖКМ (проспективный анализ) – 1-я группа; в 58,3 % наблюдений этот лекарственный агент не вводили (ретроспективный анализ) – 2-я группа. Медиана кумулятивной дозы ЖКМ в 1-й группе составила 1000 мг. Во 2-й группе пациенты получали пероральную ферротерапию в различных дозах. Обе группы были сходны по локализации опухоли, подходам к противоопухолевому лече-

нию, включая хирургический этап. Результаты исследования продемонстрировали, что терапия ЖКМ приводила к снижению частоты гемотрансфузий по сравнению с больными 2-й группы (9,9 % против 38,7 %; $p < 0,001$). Эти различия наблюдались в пери- и послеоперационных периодах и не зависели от типа хирургического доступа. Также средняя продолжительность госпитализации пациентов 1-й группы оказалась значительно меньше по сравнению с больными 2-й группы ($p < 0,001$). Отмечена важная тенденция к снижению общего числа повторных хирургических вмешательств и послеоперационных осложнений в течение 30 дней наблюдения в группе больных, которые получали ЖКМ, по сравнению со 2-й группой ($p = 0,311$). При оценке профиля безопасности ни у одного больного введение ЖКМ не сопровождалось развитием серьезных побочных эффектов [31].

Влияние однократно введенной высокой дозы ЖКМ (1000 мг) на частоту гемотрансфузий у пациентов с КРП и анемией в предоперационном периоде продемонстрировано в исследовании B.D. Keeler и соавт. [32]. Авторы показали, что выполненная в амбулаторных условиях однократная инфузия ЖКМ в высокой дозе ассоциирована со значимым повышением уровня гемоглобина (медиана 16,6 г/л; $p < 0,001$) во всей когорте больных и с уменьшением частоты гемотрансфузий. Гемотрансфузии в послеоперационном периоде проведены значительно реже исходно прогнозируемого числа ($p < 0,05$).

Необходимость своевременной коррекции анемии в предоперационном периоде в первую очередь обуслов-

лена неблагоприятным влиянием на прогноз ЗНО, увеличением вероятности развития послеоперационных осложнений и частоты послеоперационной смертности.

J. Huang и соавт. оценили прогностическую роль предоперационной анемии (подтвержденной уровнем гемоглобина < 135 г/л у мужчин и < 120 г/л у женщин) при локализованной стадии папиллярного почечно-клеточного рака [33]. Согласно результатам анализа, предоперационная анемия явилась важным независимым прогностическим фактором, связанным с повышенным риском рецидива и смертности пациентов после оперативного вмешательства в объеме радикальной или частичной нефрэктомии ($p < 0,001$) (рис. 3).

В исследование R. Tokunaga и соавт. были включены 592 больных КРП с медианой наблюдения 45,1 мес [34]. У 43,2 % пациентов в предоперационном периоде диагностирована анемия (нормоцитарная, макроцитарная и микроцитарная). Предоперационная анемия была статистически значимо связана с более низкой общей ($p < 0,0001$) (рис. 4, а) и безрецидивной ($p < 0,0001$) (рис. 4, б) выживаемостью. Кроме того, значимое влияние на развитие рецидивов оказал микроцитарный характер анемии ($p = 0,0372$) (рис. 4, в).

В ряде публикаций проведен сравнительный анализ эффективности лекарственных форм железа для внутривенного введения с пероральными препаратами, а также различных комплексов внутривенного железа, однако при ЗНО таких исследований немного.

Одно из таких исследований — анализ M.J. Laso-Morales и соавт., включивший 104 пациента с КРП

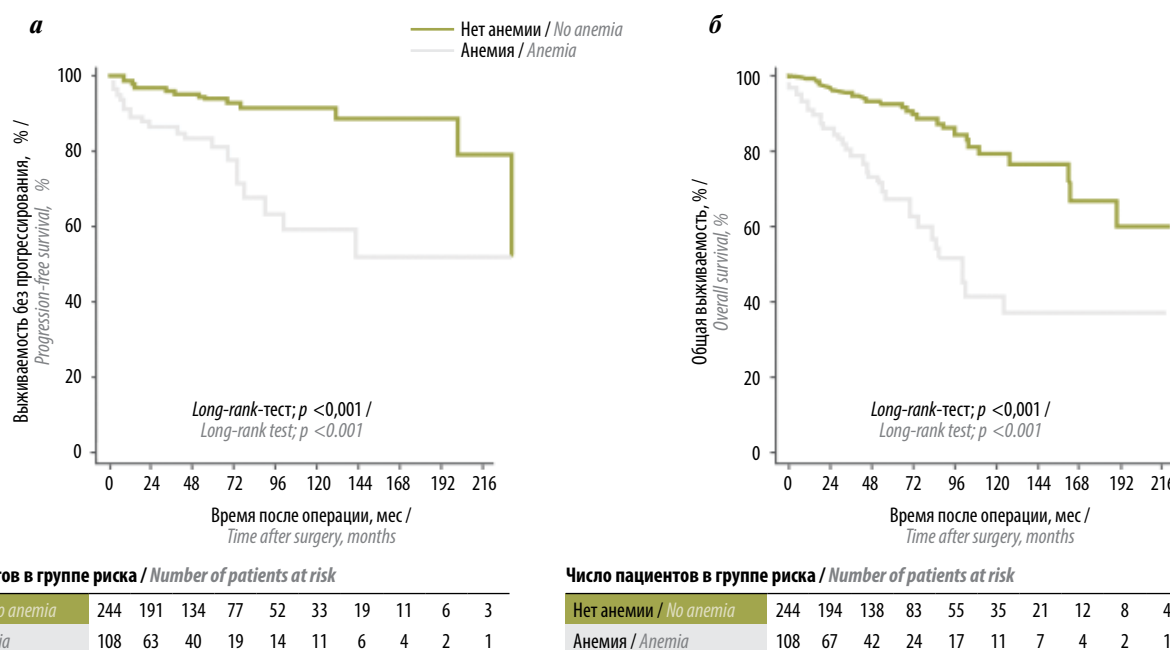


Рис. 3. Влияние предоперационной анемии на выживаемость без прогрессирования (а) и общую выживаемость (б) больных с локализованной стадией папиллярного почечно-клеточного рака [33]

Fig. 3. Effect of preoperative anemia on progression-free survival (a) and overall survival (б) of patients with local stage of papillary renal cell carcinoma [33]

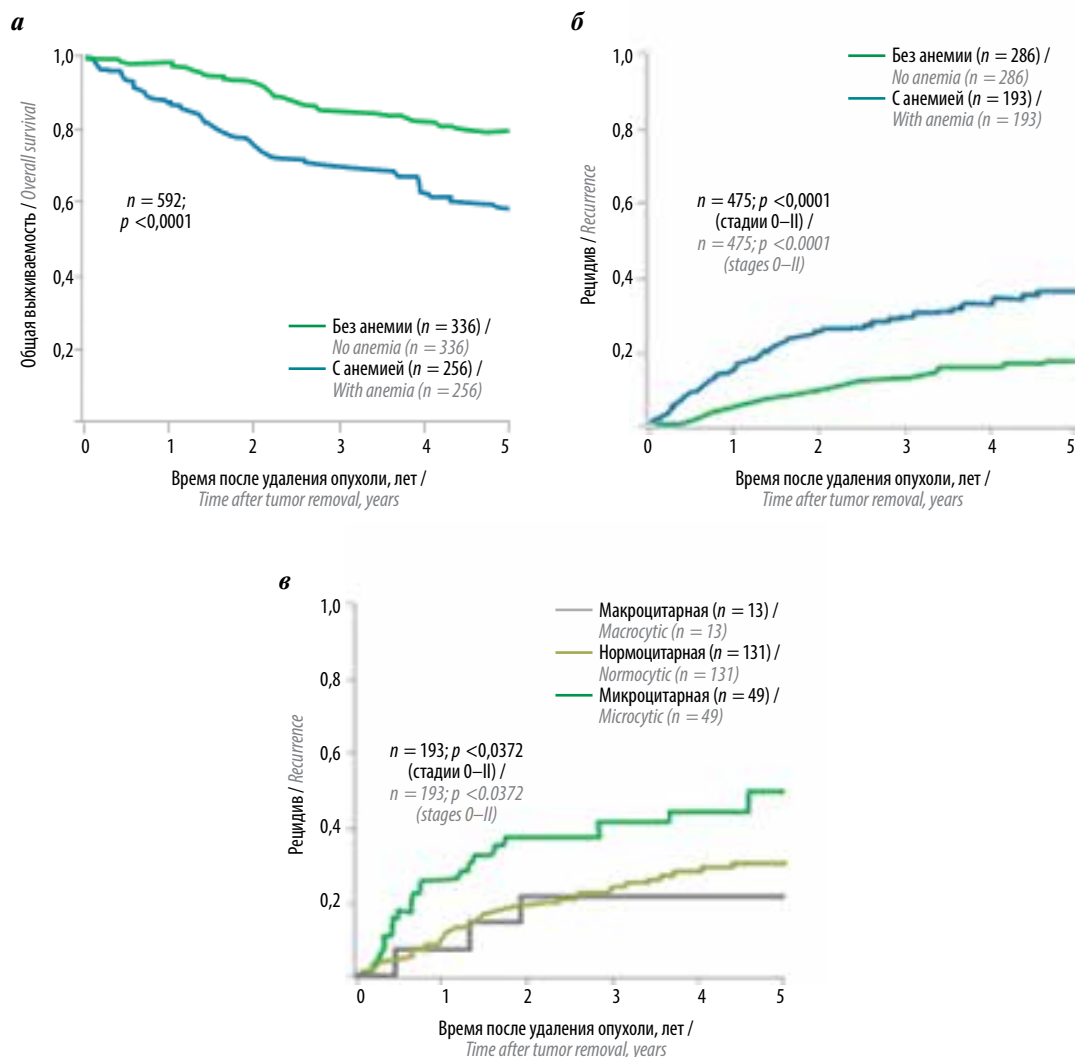


Рис. 4. Влияние предоперационной анемии на прогноз у больных колоректальным раком: а — влияние уровня гемоглобина на общую выживаемость; б — влияние уровня гемоглобина на безрецидивную выживаемость; в — влияние микроцитарного характера анемии на безрецидивную выживаемость [34]

Fig. 4. Effect of preoperative anemia on prognosis in patients with colorectal cancer: а — effect of hemoglobin level on overall survival; б — effect of hemoglobin level on recurrence-free survival; в — effect of microcytic form of anemia on recurrence-free survival [34]

и анемией в 1-е сутки послеоперационного периода после хирургического лечения [35]. В предоперационном периоде анемия зафиксирована у 81,2 % пациентов, из которых в 70,7 % случаев диагностирован дефицит железа. Больные рандомизированы на 2 группы: в 1-й уровень гемоглобина составлял <100 г/л, во 2-й — ≥ 100 г/л. В каждой группе пациенты получали либо ЖКМ в однократной дозе 1000 мг, либо ЖСК в дозе 200 мг каждые 48 ч до кумулятивной дозы, рассчитанной согласно формуле Ганзони. Большинство пациентов, получавших ЖСК, были выписаны из стационара до получения суммарной дозы. Основная конечная точка исследования — изменение концентрации гемоглобина на 30-й день после операции. Вторичные конечные точки включали показатели уровня сывороточного железа,

необходимость в гемотрансфузиях, осложнения и продолжительность пребывания в стационаре. Результаты показали отсутствие различий в обеих группах по среднему изменению концентрации гемоглобина на 30-й день послеоперационного периода ($p = 0,52$), необходимости в гемотрансфузиях и продолжительности пребывания в стационаре. Наряду с этим в группе больных, получавших ЖКМ, наблюдалось большее изменение уровня ферритина с 1-го по 30-й день наблюдения. Кроме того, в группе ЖКМ зафиксирована меньшая частота инфекционных эпизодов по сравнению с больными, получавшими ЖСК: 9,8 % против 37,2 % соответственно. Инфекционные эпизоды в группе ЖСК представлены преимущественно интраабдоминальными (абсцессы) и инфекциями мочевыводящих путей. Значимых ин-

фузионных реакций ни в одной из групп не отмечено. Авторы подчеркнули, что, несмотря на парентеральную ферротерапию, необходимость в гемотрансфузиях (в раннем послеоперационном периоде) сохранялась ввиду особенностей фармакокинетики и фармакодинамики внутривенных форм железа. Полученные в данном исследовании результаты позволяют сделать выбор в пользу высокостабильного комплекса ЖКМ, что крайне важно у больных в послеоперационном периоде для снижения частоты развития инфекционных осложнений. Кроме того, выбор в пользу ЖКМ у онкологических пациентов обоснован тем, что у многих из них имеются сопутствующие ССЗ, ХБП, воспалительные заболевания ЖКТ.

Сравнение эффективности ЖКМ и перорального железа для коррекции предоперационной ЖДА у больных КРР представлено в исследованиях B.D. Keeler и соавт., K. Talboom и соавт. [36, 37]. В 1-м отмечены преимущества использования ЖКМ в виде статистически значимо большей медианы роста уровня гемоглобина ($p < 0,001$), сывороточного ферритина ($p < 0,001$) и НТЖ ($p < 0,001$) перед оперативным вмешательством. В группе больных, получавших пероральное железо, анемия сохранялась в 90 % наблюдений, в то время как в группе ЖКМ – в 75 % ($p = 0,048$). Во 2-м рандомизированном исследовании пациентам проводили терапию ЖКМ (1000–2000 мг) в среднем за 14 дней до оперативного вмешательства, а прием перорального железа начинали за 19 дней. При оценке эффекта через 14 дней лечения статистически значимых различий в уровне нормализованного гемоглобина по группам не зафиксировано ($p = 0,83$), однако при повторной оценке через 30 дней в группе больных, получавших ЖКМ, нормальный уровень гемоглобина диагностировали статистически значимо чаще ($p < 0,0001$).

Помимо развития в пред- и послеоперационном периоде у больных с ЗНО, дефицит железа может проявляться в процессе лекарственного противоопухолевого лечения как солидных опухолей, так и гемобластозов. В случае если пациенты получают эритропоэстимулирующую терапию по поводу АХЗ, необходимо проводить динамическое лабораторное исследование показателей обмена железа для своевременной коррекции его дефицита. Согласно клиническим рекомендациям, в этой ситуации также целесообразно применять препараты железа для парентерального введения [3, 12, 13].

В проспективное исследование T. Steinmetz и соавт. были включены 420 пациентов с ЗНО [38]. Медиана наблюдения составила 11 нед, медиана уровня гемоглобина – 100 г/л. Более чем у половины больных оценены показатели обмена железа. У большинства (91,2 %) пациентов диагностированы солидные опухоли, при этом в 61 % наблюдений – метастатические. У 8,8 % пациентов определялись гемобластозы. Большинству (74,3 %) больных на момент включения в исследование проводили цитостатическую терапию,

а 17,1 % не получали лечения по поводу ЗНО. До включения в исследование в 13,1 % случаев проводили гемотрансфузии, в 8,3 % – введение эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП), в 4 % – ферротерапию (внутривенная либо пероральная). В процессе исследования 83 % больных получали терапию ЖКМ (медиана суммарной дозы 1000 мг) без введения ЭСП. К 5-й неделе наблюдения в группе больных, получавших ЖКМ, медиана уровня гемоглобина была стабильна и сопоставима с таковой в группе пациентов, которым ЖКМ вводили в сочетании с ЭСП, – 110–120 г/л. К концу исследования в обеих группах также наблюдалась сопоставимая медиана уровня гемоглобина. Авторы отметили преимущество ЖКМ, проявляемое в снижении необходимости в гемотрансфузиях. Опираясь на результаты исследования, они подчеркнули, что наибольшую пользу от парентеральной ферротерапии получают те больные, у которых исходный уровень сывороточного ферритина составляет < 100 мкг/л, поскольку в данной группе пациентов отмечено более быстрое повышение уровня гемоглобина. В связи с этим ферритин возможно рассматривать как прогностический маркер ответа на антианемическую терапию. НЯ зарегистрированы только у 2,3 % пациентов и включали нарушение функций ЖКТ.

Эффективность ЖКМ у больных с ЗНО, получающих цитостатическую терапию, подтверждена в ряде других исследований. Отмечены статистически значимые преимущества парентеральной ферротерапии этим лекарственным агентом (суммарная доза 1500 мг) в виде поддержания определенного уровня гемоглобина и 3-кратного увеличения времени до начала снижения уровня гемоглобина и частоты гемотрансфузий по сравнению с группой пациентов, которым ЖКМ в процессе противоопухолевой терапии не вводили [39, 40].

Эффективность и безопасность применяемых в клинической практике препаратов железа для внутривенного введения обусловлены молекулярной массой, составом и стабильностью комплекса. Так, недостатком декстрана железа является высокая частота развития аллергических реакций, что ограничивает его использование. Комплекс глюконата железа менее стабилен, при его введении быстрее происходит высвобождение железа с развитием токсических эффектов. Сахарозный комплекс обладает хорошим профилем безопасности, но его максимально допустимая однократная доза составляет 500 мг/нед с продолжительностью введения не менее 3,5 ч, что в ряде случаев может ограничивать его использование, в том числе за счет меньшей приверженности лечению. Олигоизомальтозный комплекс обеспечивает контролируемое медленное высвобождение биодоступного железа наряду с небольшим риском образования свободного железа, в связи с чем может применяться в высоких дозах (в течение 60 мин).

Результаты прямого сравнения парентеральных препаратов железа в литературе ограничены. Данные о сравнении эффективности и безопасности ЖКМ, ЖСК и пероральных препаратов железа в лечении ЖДА представлены в метаанализе, включившем 14 рандомизированных клинических исследований и 3933 пациента, которые получали ЖКМ, ЖСК, пероральное железо либо ничего из перечисленного (группа плацебо). ЖДА была обусловлена ХБП, кровопотерями при акушерских ситуациях, заболеваниями ЖКТ, ССЗ (в частности, СН). ЖКМ вводили однократно в дозе 1000 мг. Сравнивали в основном ЖКМ и пероральные железосодержащие препараты. В период наблюдения 1–24 нед у больных, получавших ЖКМ, по сравнению с пациентами, которым проводили лечение пероральными средствами, наблюдали большее увеличение средних уровней гемоглобина, ферритина и НТЖ. При оценке НЯ нарушения функций ЖКТ (запоры, тошнота, рвота, диарея) отмечались чаще при лечении пероральными средствами. В данный метаанализ было включено исследование по сравнению эффективности ЖКМ с ЖСК у пациентов с воспалительными заболеваниями ЖКТ, результаты которого показали преимущество ЖКМ в виде более частой нормализации уровня гемоглобина [41].

Цель исследования I. Hussain и соавт. — сравнение эффективности и безопасности ЖКМ с декстраном железа при лечении ЖДА. Результаты показали, что наряду с отсутствием значимых различий в эффективности выявлены преимущества ЖКМ в безопасности [42]. Реакции гиперчувствительности в группе пациентов, получавших ЖКМ, не зарегистрированы ни у одного больного против 10,3 % наблюдений в другой группе ($p = 0,003$). Частота кожных реакций также

была статистически значимо ниже при лечении ЖКМ по сравнению с декстраном железа: 7,3 и 24,4 % соответственно ($p = 0,004$).

При сравнении ЖКМ с декстраном железа, ЖСК и глюконатом железа анафилактические реакции на первые 10 тыс. введений, развившиеся в течение суток после инфузии, наблюдались в 0,8; 9,8; 1,2; 1,5 случая соответственно. При этом госпитализация для купирования анафилактических реакций потребовалась только пациентам, получавшим декстран [43].

Оценка НЯ, проявляемых в виде анафилактических реакций или шока, при использовании внутривенных препаратов железа в реальной клинической практике проведена Н. Trumbo и соавт. [44]. Авторы также продемонстрировали преимущество ЖКМ, показав, что эти НЯ развились в 8,77 случая при его введении и не завершились смертельными исходами. В то же время при использовании декстрана или ЖСК анафилактические реакции диагностированы в 37,8 и 17,6 случая соответственно, из которых летальными оказались 4,5 и 4,7 % наблюдений соответственно.

Механизм действия железа (III) карбоксимальтозата Фармакокинетика. Фармакодинамика

Лекарственный препарат железа карбоксимальтозат представляет собой раствор для внутривенного введения 50 мг/мл: флаконы по 2 и 10 мл [45, 46]. Раствор содержит трехвалентное железо (Fe^{3+}) в виде высокостабильного комплекса, состоящего из железогидроксидного ядра, окруженного углеводной оболочкой — лигандом (карбоксимальтоза), благодаря которой в физиологических условиях не происходит выделения ионного железа и не индуцируются реакции окисли-

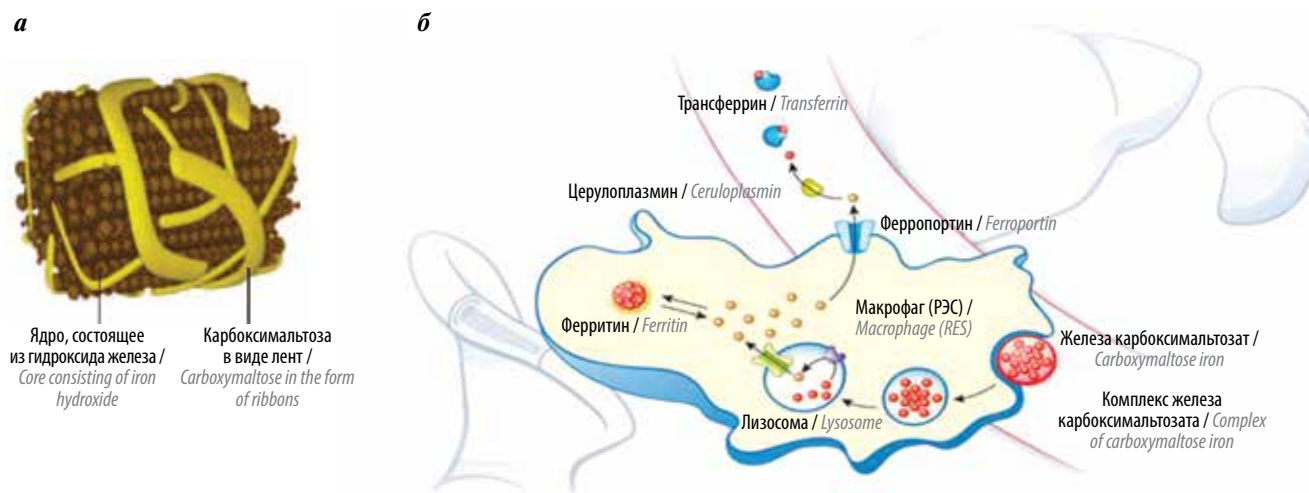


Рис. 5. Структура железа карбоксимальтозата (а) и механизм действия (б) (адаптировано из [45]). РЭС — ретикулоэндотелиальная система
Fig. 5. Structure of ferric carboxymaltose (a) and its mechanism of action (b) (adapted from [45]). RES — reticuloendothelial system

тельного стресса, а осуществляется контролируемый транспорт утилизируемого железа. Ядро поглощается макрофагами ретикулоэндотелиальной системы и поступает в лизосомы, где Fe^{3+} преобразуется в двухвалентное железо (Fe^{2+}), которое транспортируется с помощью белка-транспортера DMT1 через эндолизосомальную мембрану и может быть включено в состав ферритина или выведено из макрофага трансмембранным белком ферропортином. Fe^{2+} окисляется церулоплазмином до Fe^{3+} , которое в крови связывается с трансферрином и транспортируется к местам утилизации (рис. 5).

В менее стабильных комплексах железо быстро высвобождается, что приводит к высокому уровню насыщения трансферрина (60–100 %) и образованию железа, не связанного с трансферрином, обладающего высокой токсичностью, что отражается на профиле безопасности лекарственного агента.

Утилизация железа эритроцитами быстро увеличивалась в течение первых 6–9 дней после введения ЖКМ, затем медленнее. При этом в первые 8 ч после введения лекарственного препарата железо преимущественно поступало в костный мозг по сравнению с другими органами и происходила его быстрая и эффективная утилизация для гемопоэза.

В фармакокинетических исследованиях отмечено дозопропорциональное выведение ЖКМ из сыворотки крови без признаков насыщения при дозах до 1000 мг. Период полувыведения ($T_{1/2}$) варьировал от 7 до 12 ч. Среднее время нахождения препарата в организме составляло 11–18 ч. Выведение железа почками незначительно.

Показания к применению

1. Лечение дефицита железа (включая ЖДА) в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями.
2. Лечение дефицита железа при необходимости быстрого восполнения его уровня.

Дозы и режим применения

Режим дозирования ЖКМ определяется исходя из оценки индивидуальной потребности в железе с учетом уровня гемоглобина и массы тела пациента после подтверждения дефицита железа лабораторными методами (табл. 1).

У взрослых и подростков в возрасте от 14 лет при разовом введении препарата ЖКМ не должны превышать следующие уровни:

- 15 мг железа/кг массы тела (при внутривенной струйной инъекции) или 20 мг железа/кг массы тела (при внутривенной инфузии);
- 1000 мг железа (20 мл препарата ЖКМ).

Максимальная рекомендуемая суммарная доза препарата ЖКМ составляет 1000 мг железа (20 мл препарата) в неделю. Если общая потребность в железе выше, то вводить дополнительную дозу следует как минимум через 7 дней после введения первой.

Минимальное время введения путем внутривенной инфузии 10 и 20 мл ЖКМ на 250 мл 0,9 % раствора хлорида натрия составляет 15 мин, введение тест-дозы не требуется (табл. 2).

Таблица 1. Определение потребности в железе с учетом уровня гемоглобина и массы тела

Table 1. Determination of iron requirement considering hemoglobin level and body mass

Уровень гемоглобина, г/л Hemoglobin level, g/L	Потребность в железе, мг Iron requirement, mg	
	Масса тела 35–70 кг Body mass 35–70 kg	Масса тела >70 кг Body mass >70 kg
<100	1500	2000
100–140	1000	1500
>140	500	500

Таблица 2. Режим дозирования железа (III) карбоксималтозата (ЖКМ) при внутривенной инфузии

Table 2. Ferric carboxymaltose (FCM) dosing regimen for intravenous infusion

Доза ЖКМ, мл FCM dose, mL	Доза железа, мг Iron dose, mg	Количество стерильного 0,9 % раствора хлорида натрия для инъекций, мл Amount of sterile 0.9 % sodium chloride solution for injections, mL	Минимальное время введения, мин Minimal administration time, min
>2–4	100–200	50	Не предписывается Not prescribed
4–10	>200–500	100	6
>10–20	>500–1000	250	15

У детей и подростков в возрасте 1–13 лет при разовом введении препарата ЖКМ не должны превышать следующие уровни:

- 15 мг железа/кг массы тела;
- 750 мг железа (15 мл препарата ЖКМ).

Максимальная рекомендуемая суммарная доза препарата ЖКМ составляет 750 мг железа (15 мл препарата) в неделю. Если общая потребность в железе выше, то вводить дополнительную дозу следует как минимум через 7 дней после первой.

Оценку уровня гемоглобина необходимо проводить не ранее чем через 4 нед после последнего применения препарата ЖКМ. Если необходимо дальнейшее восполнение запасов железа, то потребность в железе рассчитывается повторно.

Профиль безопасности

Железа (III) карбоксимальтозат характеризуется управляемым профилем безопасности. Среди НЯ наиболее часто наблюдается тошнота; редко и нечасто — реакции в месте инъекции/инфузии, гипофосфатемия (кратковременная), головная боль, «приливы» к лицу, головокружение и артериальная гипертензия. Риск развития реакций гиперчувствительности (в том числе анафилактических) при введении ЖКМ увеличивается у пациентов с аллергическими реакциями, тяжелой астмой, экземой или другой атопической аллергической реакцией, а также с иммунными заболеваниями (например, системная красная волчанка, ревматоидный артрит) или инфекциями [45–47].

Результаты исследований эффективности и безопасности ЖКМ показали, что препарат быстро повышает уровень гемоглобина и пополняет запасы железа в различных популяциях больных с дефицитом железа и ЖДА.

В реальной клинической практике эффективность и переносимость ЖКМ оценены в обсервационном проспективном исследовании, включившем 367 пациентов с ЗНО и ЖДА либо дефицитом железа. Медиана уровня гемоглобина составила 10,3 г/дл, НТЖ — 13 %, сывороточного ферритина — 245 мкг/л. У большинства больных диагностированы опухоли ЖКТ (36 %) и молочной железы (23,2 %); гемобластозы выявлены в 1,9 % наблюдений. В 69,2 % случаев ЖКМ вводили однократно, причем в 64,3 % — без дополнительного назначения ЭСП. Медиана суммарной дозы ЖКМ составила 1000 мг. Через 1 мес терапии ЖКМ наблюдалось повышение уровня гемоглобина >11 г/дл, НТЖ >20 %; в течение 3 мес наблюдения у больных, получавших ЖКМ в монорежиме или в сочетании с ЭСП, уровень гемоглобина составил >11 г/дл. В обеих группах исходный уровень гемоглобина за 3 мес до 1-го введения ЖКМ был одинаковым, но у пациентов, получавших ЭСП, уровень гемоглобина к моменту начала парентеральной ферротерапии значительно снизился по сравнению с таковым в другой группе

(9,9 г/дл против 10,7 г/дл; $p = 0,007$). Реакций гиперчувствительности при введении ЖКМ в исследовании не зафиксировано. Авторы сделали выводы об эффективности, удовлетворительной переносимости, а также экономической целесообразности раннего назначения ЖКМ ввиду снижения частоты гемотрансфузий и необходимости в дополнительном введении ЭСП [48].

Далее представлены результаты клинических наблюдений об успешном применении ЖКМ у коморбидных пациентов. Выбор в пользу этой лекарственной формы железа для внутривенного введения сделан на основании персонализированного подхода, что позволило значительно улучшить качество жизни.

Клинический случай 1

Пациентка Ж., 87 лет, наблюдается кардиологом. Основной диагноз: мультифокальный атеросклероз. Атеросклероз брахиоцефальных артерий (стеноз левой внутренней сонной артерии 45 %). Атеросклероз артерий нижних конечностей. Состояние после баллонной ангиопластики и стентирования артерий левой голени от 2018 г. Гипертоническая болезнь III стадии. Артериальная гипертензия 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений — 4. Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень гликированного гемоглобина <8,0 %. Осложнения: диабетическая и гипертоническая нефропатия. ХБП С3а (скорость клубочковой фильтрации 45 мл/мин/1,73 м²). Диабетическая дистальная сенсомоторная полинейропатия. Сопутствующие заболевания: мочекаменная болезнь.

Согласно медицинской документации, в течение 2 лет в клинических анализах крови пациентки отмечалась нормохромная нормоцитарная анемия (уровень гемоглобина — 100–115 г/л; объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, цветовой показатель не изменены). Концентрация сывороточного ферритина — 190–200 мкг/л, сывороточного железа — 3,5 мкмоль/л, трансферрина — 1,63 г/л. В настоящее время пациентка отмечает слабость, ограничение двигательной активности. Результаты лабораторных анализов: уровень гемоглобина — 96 г/л; цветовой показатель — 0,96; средний объем эритроцита — 96 фл; среднее содержание гемоглобина в эритроците — 32,1 пг; уровень эритроцитов — $2,9 \times 10^{12}/л$; гематокрит — 30,2 %; уровень тромбоцитов $153 \times 10^9/л$, лейкоцитов — $7,5 \times 10^9/л$, витамина В₁₂ — 383 пг/мл, витамина В₉ — 8,8 нг/мл, эритропоэтина — 19,2 мМЕ/мл; латентная железосвязывающая способность сыворотки крови — 38,4 мкмоль/л; НТЖ — 9 %; уровень сывороточного железа — 3,8 мкмоль/л, ферритина — 79 мкг/л. При обследовании ЖКТ данных о кровотечении не получено.

С учетом наличия у пациентки сердечно-сосудистой патологии, а также ХБП с умеренно сниженной глобальной функцией почек можно судить о развитии АХЗ с сопутствующим АДЖ. Оптимальная терапия выбора в этой ситуации — парентеральное железо. Пациентке

введено 1000 мг ЖКМ путем внутривенной инфузии, суммарная доза распределена на 5 введений по 200 мг с интервалом между введениями 4 дня. Лечение проведено с удовлетворительной переносимостью, отсутствием НЯ и положительным эффектом в виде уменьшения слабости, нарастания двигательной активности, а также лабораторного увеличения концентрации гемоглобина до 116 г/л и сывороточного железа до 15 мкмоль/л. Отмечено увеличение концентрации сывороточного ферритина до 674 мкг/л, что может быть связано с развитием эпизода инфекции мочевыводящих путей на фоне мочекаменной болезни, по поводу чего проводилась анти-микробная, противовоспалительная терапия.

По данным ряда авторов, анемия нередко развивается у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа как с нормальной функцией почек, так и с ХБП, увеличивая риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений и ухудшая качество жизни. Бóльшая частота анемии (уровень гемоглобина <110 г/л) выявляется у больных с ХБП III стадии, диабетической нефропатией, а в основе патогенеза лежит нарушение выработки эритропоэтина вследствие микрососудистых осложнений в почках.

Возникновение анемии обусловлено многими факторами, в частности возрастом, уровнем гликемического контроля, длительностью сахарного диабета, скоростью клубочковой фильтрации [49–53].

В представленном наблюдении своевременная диагностика АДЖ и последующая парентеральная ферротерапия у пациентки группы высокого риска с мультиморбидной патологией могут снизить вероятность развития осложнений, а разработка алгоритма мониторинга показателей обмена железа, почечной функции и гликемического профиля — своевременно выявлять признаки прогрессирования и проводить коррекцию.

Клинический случай 2

Пациентка Л., 78 лет. Диагноз: ишемическая болезнь сердца. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST от 08.06.2023. Состояние после стентирования правой коронарной артерии от 09.06.2023. Гипертоническая болезнь III стадии. Артериальная гипертензия 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений — 4. Инфаркт головного мозга от 27.08.2023.

Пациентка обратилась за консультацией гематолога в связи с лабораторными изменениями в клиническом анализе крови, который был выполнен для обследования по поводу планируемой коронарографии с последующим стентированием передней межжелудочковой артерии. Результаты клинического анализа крови: уровень гемоглобина — 97 г/л; гематокрит — 32 %; цветовой показатель — 0,82; количество эритроцитов — $3,5 \times 10^{12}/л$; средний объем эритроцитов — 90,9 фл; среднее содержание гемоглобина в эритроците — 27,5 пг; количество тромбоцитов — $259 \times 10^9/л$; лейкоцитов — $13 \times 10^9/л$; нейтрофилов — $6,35 \times 10^9/л$, лимфоцитов — $6,6 \times 10^9/л$, палочкоядерных нейтрофилов — 1 %, сегментоядерных

нейтрофилов — 47 %, эозинофилов — 1 %, моноцитов — 1 %, лимфоцитов — 50 %.

Для уточнения генеза анемии и абсолютного лимфоцитоза исследован обмен железа, определена концентрация витаминов B_{12} и B_9 в сыворотке крови, а также выполнено иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии. Результаты дообследования: уровень сывороточного железа — 4,3 мкмоль/л, ферритина — 16,78 мкг/л, трансферрина — 3,25 г/л; НТЖ — 7 %; концентрация витамина B_{12} — 426 пг/мл, витамина B_9 — 3,3 нг/мл. Согласно результатам иммунофенотипирования, количество клеток с фенотипом В-клеточного лимфолейкоза увеличено до 1990 кл/мл, что недостаточно для установления данного диагноза. Заключение: моноклональный В-клеточный лимфоцитоз. Результаты ультразвукового исследования: размеры селезенки в пределах нормальных значений, обнаружены множественные увеличенные периферические лимфатические узлы по обе стороны диафрагмы с сохранной структурой и максимальным размером 20×10 мм. По данным эзофагогастродуоденоскопии диагностированы эрозивный гастрит и эрозивный бульбит.

На основании результатов комплексного обследования установлен диагноз: моноклональный В-клеточный лимфоцитоз. АХЗ с АДЖ/ЖДА. Фолиеводефицитная анемия.

С учетом необходимости быстрого восполнения дефицита железа, наличия эрозивного поражения ЖКТ, предполагающего нарушение всасывания, пациентке введен ЖКМ — 2 внутривенные инфузии по 500 мг с интервалом 5 дней — и начат прием фолиевой кислоты (по 1 мг внутрь ежедневно). Лечение проведено с удовлетворительной переносимостью, отсутствием НЯ. Через 4 нед после введения суммарной дозы уровень гемоглобина составил 120 г/л, что позволило выполнить запланированное вмешательство.

В представленном наблюдении диагностированный моноклональный В-клеточный лимфоцитоз ввиду патогенетических особенностей не может явиться причиной АХЗ. Заболевание предполагает мониторинг лимфоцитоза, лимфаденопатии, цитопении, свидетельствующих о прогрессировании в хронический лимфолейкоз или другое В-клеточное лимфопрлиферативное заболевание [54–56]. С другой стороны, у пациентки имелись сопутствующая кардиальная патология и эрозивные изменения в ЖКТ, в связи с чем можно судить либо о развитии АХЗ с АДЖ, либо о ЖДА. В пользу АХЗ свидетельствовал нормоцитарный характер анемии, в пользу ЖДА — гипохромия эритроцитов. Несмотря на трудности в установлении окончательного генеза анемии, развитие АДЖ у пациентки с заболеваниями сердечно-сосудистой системы определило целесообразность использования ЖКМ.

Клинический случай 3

Пациентка Б., 68 лет, госпитализирована в отделение интенсивной терапии с диагнозом:

- коронавирусная инфекция COVID-19;
- ЗНО толстой кишки с метастазами в печени, внутрибрюшные лимфатические узлы. Паренхиматозная? гемолитическая? желтуха. Анемия тяжелой степени;
- ишемическая болезнь сердца. Атеросклероз коронарных артерий со стенозами до 70 %. Перенесенный инфаркт миокарда 2-го типа (08.2023). Врожденный порок сердца, двустворчатый аортальный клапан. Критический аортальный стеноз. Гипертоническая болезнь III стадии. Артериальная гипертензия 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений — 4.

Состояние пациентки при поступлении было тяжелым, ее беспокоили одышка, тошнота, рвота, наличие крови при дефекации. При осмотре больной отмечалась иктеричность кожных покровов. Тяжесть состояния определялась СН вследствие тяжелого комбинированного аортального порока, гипербилирубинемией смешанного генеза (гемолитического, паренхиматозного), выраженным цитоллизом, гипокоагуляцией, анемическим синдромом тяжелой степени (постгеморрагического, гемолитического генеза).

Результаты клинического анализа крови: уровень гемоглобина — 67 г/л; цветовой показатель — 0,7; гематокрит — 22 %; средний объем эритроцитов — 77,8 фл; среднее содержание гемоглобина в эритроците — 23,6 пг; количество лейкоцитов — 6×10^9 /л, тромбоцитов — 120×10^9 /л. Результаты биохимического анализа крови: уровень общего билирубина — 118 мкмоль/л, прямого билирубина — 60 мкмоль/л, аланинаминотрансферазы — 438 Ед/л, аспартатаминотрансферазы — 723 Ед/л, лактатдегидрогеназы — 1007 Ед/л, трансферрина — 2,74 г/л, железа — 3,6 мкмоль/л, ферритина — 22 мкг/л; общая железосвязывающая способность сыворотки — 78,8 мкмоль/л; НТЖ — 4,6 %; прямая проба Кумбса — положительная; концентрация витамина B₉ — 9,3 нг/мл, витамина B₁₂ — 2974 пг/мл.

С учетом клинико-лабораторных и инструментальных данных установлен сочетанный генез анемии: ЖДА, развившаяся вследствие наличия ЗНО толстой кишки, и аутоиммунная гемолитическая анемия, подтвержденная присутствием антиэритроцитарных антител в сыворотке крови. В пользу аутоиммунного характера анемии свидетельствовали гипербилирубинемия и значительное увеличение уровня лактатдегидрогеназы. Пациентке проводили комплексную интенсивную терапию, включавшую введение противовирусных агентов, моноклональных антител, гастро- и гепатопротекторов. С учетом лабораторных признаков гемолиза с патогенетической целью вводили глюкокортикостероиды.

Поскольку выполнение гемотрансфузий не представлялось возможным вследствие наличия гемолиза, терапией выбора явилось парентеральное введение ЖКМ — однократная внутривенная инфузия 1000 мг. На фоне комплексной терапии отмечена значительная положительная динамика в виде улучшения общего состояния пациентки, уменьшения цитоллиза, значительного сни-

жения уровня билирубина, нормализации уровня лактатдегидрогеназы и сывороточного ферритина. Концентрация гемоглобина оставалась низкой (70 г/л) наряду с положительной прямой пробой Кумбса, в связи с чем продолжена терапия глюкокортикостероидами.

В представленном клиническом наблюдении вирус COVID-19, потребовавший госпитализации, диагностирован у пациентки, входящей в группу высокого риска из-за наличия ЗНО и сопутствующей кардиальной патологии. Наличие признаков гемолиза не позволило выполнить гемотрансфузии для купирования клинико-лабораторной картины анемического синдрома. Поскольку анемия с дефицитом железа является фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с ССЗ, а метаболизм железа играет одну из ведущих ролей в развитии ишемии миокарда и СН, введение парентерального железа в этой ситуации явилось обоснованным, что полностью согласуется с данными литературы [57–60].

Возможно, что лабораторные признаки выраженного цитоллиза, гипербилирубинемия, гипокоагуляция были обусловлены как гепатотоксическим воздействием вируса (COVID-19-ассоциированное повреждение печени), так и присоединением аутоиммунного гепатита, требующего дополнительного обследования. Диагностированная аутоиммунная гемолитическая анемия также может быть следствием воздействия вируса COVID-19, патогенетические механизмы которого продолжают изучаться. Вместе с тем базисной терапией и аутоиммунной гемолитической анемии, и аутоиммунного гепатита являются глюкокортикостероиды [61–63].

С учетом тяжести состояния пациентки и мультиморбидной патологии назначенная в кратчайшие сроки с учетом изложенного комплексная терапия, основанная на персонализированном подходе, привела к значительному улучшению и позволила запланировать консультацию онколога в одном из ведущих медицинских учреждений г. Москвы для определения оптимальной тактики лечения ЗНО толстой кишки.

Заключение

Проблема анемии и дефицита железа у больных с ЗНО на разных этапах противоопухолевого лечения остается актуальной в первую очередь ввиду особенностей патогенеза, необходимости учета сопутствующих заболеваний, совокупная оценка которых с применением персонализированного подхода может способствовать своевременной коррекции дефицита железа.

Благодаря высокой эффективности ЖКМ, характеризующейся быстрым увеличением концентрации гемоглобина и пополнением запасов железа, наряду с управляемым профилем безопасности и возможностью использования в однократной высокой дозе применение этого лекарственного агента не только у больных с ЗНО, но и в других популяциях пациентов является обоснованным, повышает качество жизни и приверженность лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Егорова Н.А., Канатникова Н.В. Железо, его метаболизм в организме человека и гигиеническое нормирование в питьевой воде. Обзор литературы. Часть 1. Гигиена и санитария 2020;99(4):412–7. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-4-412-417
Egorova N.A., Kanatnikova N.V. Iron metabolism in the human body and its hygienic limits for drinking water. Review. Part 1. *Gigiena i sanitariya* = Hygiene and Sanitation 2020;99(4):412–7. (In Russ.). DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-4-412-417
- Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации РФ. 2024.
Iron deficiency anemia. Russian clinical guidelines. 2024. (In Russ.).
- Анемия при злокачественных новообразованиях. Клинические рекомендации. 2024.
Anemia in malignant neoplasms. Clinical guidelines. 2024. (In Russ.).
- Ganz T., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012;1823(9):1434–43. DOI: 10.1016/j.bbamer.2012.01.014
- Ganz T., Nemeth E. The hepcidin-ferroportin system as a therapeutic target in anemias and iron overload disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:538–42. DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.538
- Koduru P., Abraham B.P. The role of ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia in patients with gastrointestinal disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9(1):76–85. DOI: 10.1177/1756283X15616577
- VanderWall K., Daniels-Wells T.R., Penichet M., Lichtenstein A. Iron in multiple myeloma. *Crit Rev Oncog* 2013;18(5):449–61. DOI: 10.1615/critrevoncog.2013007934
- Silvestris F., Cafforio P., Tucci M., Dammacco F. Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L (+)/TRAIL (+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood* 2002;99(4):1305–13. DOI: 10.1182/blood.v99.4.1305
- Ganz T., Olbina G., Girelli D. et al. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood* 2008;112(10):492–7. DOI: 10.1182/blood-2008-02-139915
- Maes K., Nemeth E., Roodman G.D. et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2. *Blood* 2010;116(18):3635–44. DOI: 10.1182/blood-2010-03-274571
- Banaszkiewicz M., Małyszko J., Batko K. et al. Evaluating the relationship of GDF-15 with clinical characteristics, cardinal features, and survival in multiple myeloma. *Mediators Inflamm* 2020;2020:5657864. DOI: 10.1155/2020/5657864
- Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И. и др. Анемия. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):22–31. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-01
Orlova R.V., Gladkov O.A., Kutukova S.I. et al. Anemia. Practical recommendations of RUSSCO, part 2. *Zlokachestvenniye opukholy* = Malignant tumors 2024;14(3s2):22–31. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-01
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Hematopoietic growth factors. Management of cancer- and chemotherapy-induced anemia. Version 1.2025.
- Metivier F., Marchais S.J., Guerin A.P. et al. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 3:14–8. DOI: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027970
- Cohen-Solal A., Philip J.L., Picard F. et al. Iron deficiency in heart failure patients: the French CARENFER prospective study. *ESC Heart Fail* 2022;9(2):874–84. DOI: 10.1002/ehf2.13850
- Fougère B., Puisieux F., Chevalet P. et al. Prevalence of iron deficiency in patients admitted to a geriatric unit: a multicenter cross-sectional study. *BMC Geriatr* 2024;24(1):112. DOI: 10.1186/s12877-024-04719-6
- Lam C.S.P., Doehner W., Comin-Colet J. et al. Iron deficiency in chronic heart failure: case-based practical guidance. *ESC Heart Fail* 2018;5:764–71. DOI: 10.1002/ehf2.12333
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Anker S.D., Kirwan B.A., van Veldhuisen D.J. et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018;20(1):125–33. DOI: 10.1002/ehf2.823
- Ahmed M., Shafiq A., Javaid H. et al. Intravenous iron therapy for heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *ESC Heart Fail* 2025;12(1):43–53. DOI: 10.1002/ehf2.14905
- Kulnigg S., Stoinov S., Simanekov V. et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103(5):1182–92. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01744.x
- Macdougall I.C., Bock A.H., Carrera F. et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(11):2075–84. DOI: 10.1093/ndt/gfu201
- Shin H.W., Go D.Y., Lee S.W. et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for iron deficiency anemia in obstetric and gynecologic patients: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2021;100(20):e24571. DOI: 10.1097/MD.00000000000024571
- Evstatiev R., Marteau P., Iqbal T. et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141(3):846–53. e1–2. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.005
- Roberts V., Dfereos I., Mahbub B. et al. Anaemia and its impact on colorectal cancer patients: how can we better optimize surgical outcomes? *ANZ J Surg* 2021;91(5):E280–5. DOI: 10.1111/ans.16774
- Skorupski C.R., Cheung M.C., Hallet J. et al. Preoperative anemia and iron deficiency in elective gastrointestinal cancer surgery patients. *J Surg Oncol* 2025;131(4):614–23. DOI: 10.1002/jso.27970
- Yovino S., Kwok Y., Krasna M. et al. An association between preoperative anemia and decreased survival in early-stage non-small-cell lung cancer patients treated with surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1438–43. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.12.038
- Liu Y., Bai Y.P., Zhou Z.F. et al. Preoperative anemia as a prognostic factor in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Cancer* 2019;10(9):2047–56. DOI: 10.7150/jca.29410
- Wilson M.J., Dekker J.W.T., Harlaar J.J. et al. The role of preoperative iron deficiency in colorectal cancer patients: prevalence and treatment. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(11):1617–24. DOI: 10.1007/s00384-017-2898-1
- Aktaş B.Y., Ata E.B., Çeşmeci E. et al. Seven-year single-center experience of the efficacy and safety of ferric carboxymaltose in cancer patients with iron-deficiency anemia. *Curr Oncol* 2023;30(11):9689–700. DOI: 10.3390/curroncol30110703
- Calleja J.L., Delgado S., del Val A. et al. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int J Colorectal Dis* 2016;31(3):543–51. DOI: 10.1007/s00384-015-2461-x
- Keeler B.D., Simpson J.A., Tselepis C. et al. The feasibility and clinical efficacy of intravenous iron administration

- for preoperative anaemia in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2014;16(10):794–800. DOI: 10.1111/codi.12683
33. Huang J., Feldman A.S., Dong L. et al. Preoperative anemia as an independent prognostic indicator of papillary renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(5):e353–60. DOI: 10.1016/j.clgc.2015.04.014
 34. Tokunaga R., Nakagawa S., Miyamoto Y. et al. The impact of preoperative anaemia and anaemic subtype on patient outcome in colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2019;21(1):100–9. DOI: 10.1111/codi.14425
 35. Laso-Morales M.J., Vives R., Bisbe E. et al. Single-dose intravenous ferric carboxymaltose infusion *versus* multiple fractionated doses of intravenous iron sucrose in the treatment of post-operative anaemia in colorectal cancer patients: a randomised controlled trial. *Blood Transfus* 2022;20(4):310–8. DOI: 10.2450/2021.0157-21
 36. Keeler B.D., Simpson J.A., Ng O. et al. Randomized clinical trial of preoperative oral *versus* intravenous iron in anaemic patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2017;104(3):214–21. DOI: 10.1002/bjs.10328
 37. Talboom K., Borstlap W.A.A., Roodbeen S.X. et al. Ferric carboxymaltose infusion *versus* oral iron supplementation for preoperative iron deficiency anaemia in patients with colorectal cancer (FIT): a multicentre, open label, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol* 2023;10(4):e250–60. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00402-1
 38. Steinmetz T., Tschecne B., Harlin O. et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Ann Oncol* 2013;24(2):475–82. DOI: 10.1093/annonc/mds338
 39. Makharadze T., Boccia R., Krupa A. et al. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose infusion in reducing anemia in patients receiving chemotherapy for nonmyeloid malignancies: a randomized, placebo-controlled study (IRON-CLAD). *Am J Hematol* 2021;96(12):1639–46. DOI: 10.1002/ajh.26376
 40. Marinho J., Leão I., Custódio S. et al. Ferric carboxymaltose in the treatment of chemotherapy-induced anaemia: an effective, safe and cost- sparing alternative to blood transfusion. *Sci Rep* 2019;9(1):20410. DOI: 10.1038/s41598-019-56999-3
 41. Moore R.A., Gaskell H., Rose P., Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Blood Disord* 2011;11:4. DOI: 10.1186/1471-2326-11-4
 42. Hussain I., Bhoyroo J., Butcher A. et al. Direct comparison of the safety and efficacy of ferric carboxymaltose *versus* iron dextran in patients with iron deficiency anemia. *Anemia* 2013;2013:169107. DOI: 10.1155/2013/169107
 43. Dave C.V., Brittenham G.M., Carson J.L., Setoguchi S. Risks for anaphylaxis with intravenous iron formulations: a retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 2022;175(5):656–64. DOI: 10.7326/M21-4009
 44. Trumbo H., Kaluza K., Numan S., Goodnough L.G. Frequency and associated costs of anaphylaxis- and hypersensitivity-related adverse events for intravenous iron products in the USA: an analysis using the US food and drug administration adverse event reporting system. *Drug Saf* 2021;44(1):107–19. DOI: 10.1007/s40264-020-01022-2
 45. Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations. *Port J Nephrol Hypert* 2009; 23(1):11–6.
 46. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Феринжект® (раствор для внутривенного введения 50 мг/мл). № ЛСР-008848.
Instructions for medical use of Ferinject® pharmaceutical (solution for intravenous administration 50 mg/mL). No. LSR-008848. (In Russ.).
 47. Geisser P., Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. *Pharmaceutics* 2011;3(1):12–33. DOI: 10.3390/pharmaceutics3010012
 48. Toledano A., Luporsi E., Moree J.F. et al. Clinical use of ferric carboxymaltose in patients with solid tumours or haematological malignancies in France. *Support Care Cancer* 2016;24(1):67–75. DOI: 10.1007/s00520-015-2728-3
 49. Thomas M.C., Tsalamandris C., Macisaac R., Jerums G. Functional erythropoietin deficiency in patients with type 2 diabetes and anaemia. *Diabet Med* 2006;23(5):502–9. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01829.x
 50. Meliř P., Berkovic M.C. Anemia risk and mitigation strategies in type 2 diabetic patients: the role of novel antidiabetic agents. *World J Diabetes* 2025;16(5):105549. DOI: 10.4239/wjd.v16.i5.105549
 51. New J.P., Aung T., Baker P.G. et al. The high prevalence of unrecognized anaemia in patients with diabetes and chronic kidney disease: a population-based study. *Diabet Med* 2008;25(5):564–9. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02424.x
 52. Vlagopoulos P.T., Tighiouart H., Weiner D.E. et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11):3403–10. DOI: 10.1681/ASN.2005030226
 53. Idris I., Tohid H., Muhammad N.A. et al. Anaemia among primary care patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and chronic kidney disease (CKD): a multicentred cross-sectional study. *BMJ Open* 2018;8(12):e025125. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025125
 54. Liu Y., Desai P., Nadeem O. et al. Precursor hematologic conditions: diagnosis, risk stratification, clinical implications, and management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2025;45(3):e473650. DOI: 10.1200/EDBK-25-473650
 55. Kosydar S., Archibald W.J., Hampel P.J. et al. The role of imaging studies in predicting time to first treatment and overall survival in high-count monoclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol* 2025;207(3):860–8. DOI: 10.1111/bjh.70009
 56. Serafin A., Sant'Antonio E., Mavilia F. et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis: the silent clone the haematologists should not neglect. *Hematol Oncol* 2025;43 Suppl 2(Suppl 2):e70084. DOI: 10.1002/hon.70084
 57. Ye Z., Long M., Li L. Serum iron levels predict mortality risk in hypertensive patients: a prospective cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2025;35(6):104017. DOI: 10.1016/j.numecd.2025.104017
 58. Anker S.D., Karakas M., Mentz R.J. et al. Systematic review and meta-analysis of intravenous iron therapy for patients with heart failure and iron deficiency. *Nat Med* 2025;31(8):2640–6. DOI: 10.1038/s41591-025-03671-1
 59. Corradi F., Masini G., Bucciarelli T., De Caterina R. Iron deficiency in myocardial ischaemia: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Cardiovasc Res* 2023;119(14):2405–20. DOI: 10.1093/cvr/cvad146
 60. Хастиева Д.Р., Хасанов Н.Р. Дефицит железа у больных с ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал 2022;27(54):4962. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4962
Khasieva D.R., Khasanov N.R. Iron deficiency in patients with coronary artery disease. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2022;27(4S):4962. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4962
 61. Taherifard E., Taherifard E., Movahed H., Mousavi M.R. Hematologic autoimmune disorders in the course of COVID-19: a systematic review of reported cases. *Hematology* 2021;26(1):225–39. DOI: 10.1080/16078454.2021.1881225
 62. Семененкова А.Н., Штонда М.В., Пристром М.С., Семененков И.И. Поражение печени при коронавирусной инфекции. Медицинские новости 2022;7:12–6.
Semenenkova A.N., Shtonda M.V., Pristrom M.S., Semenkenkov I.I. Liver damage in coronavirus infection. *Meditinskie novosti = Medical News* 2022;7:12–6. (In Russ.).
 63. Абдулганиева Д.И., Акберова Д.Р. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного гепатита. Доктор.Ру 2019;3(158):27–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-27-32
Abdulganieva D.I., Akhberova D.R. Clinical picture, diagnostics and treatment of autoimmune hepatitis. *DoctorRu* 2019;3(158):27–32. (In Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-27-32

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: разработка дизайна исследования, выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование, окончательное одобрение статьи;

М.М. Давыдов: научное консультирование, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: design development, performing diagnostic procedures, data analysis and interpretation, analysis of publications on the article topic, article writing;

P.A. Zeynalova: design development, scientific editing, scientific consulting, final article approval;

M.M. Davydov: scientific consulting, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

М.М. Давыдов / M.M. Davydov: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентки подписали информированные согласия на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-65-71>

Инfantильная гемангиома: от диагностики до лечения

Обзор литературы

А.С. Клют¹, Е.Ю. Сергеенко², В.Х. Харбедия¹, А.А. Глазырина¹, Е.Е. Петрайкина³

¹Федеральный детский реабилитационный центр «Кораблик» — структурное подразделение Российской детской клинической больницы — филиала ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 142114 Московская область, Подольск, ул. Высотная, 4а;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

³Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский пр-кт, 117

Контакты: Артем Сергеевич Клют arteom.klyut@yandex.ru

Инfantильная, или младенческая, гемангиома — доброкачественное сосудистое новообразование, которое возникает в результате аномальной пролиферации эндотелиальных клеток с нарушенной архитектоникой кровеносных сосудов. В статье представлены современный обзор литературы, информация о классификации инfantильной гемангиомы, этиологии, диагностике и лечении.

Ключевые слова: инfantильная гемангиома, младенческая гемангиома, сосудистое новообразование, новообразование, гемангиома

Для цитирования: Клют А.С., Сергеенко Е.Ю., Харбедия В.Х. и др. Инfantильная гемангиома: от диагностики до лечения. Обзор литературы. MD-Onco 2025;5(4):65–71.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-65-71>

Infantile hemangioma: from diagnosis to treatment. Literature review

A.S. Klyut¹, E. Yu. Sergeenko², V.Kh. Kharbediya¹, A.A. Glazyrina¹, E.E. Petraykina³

¹Federal Children's Rehabilitation Center "Korablik" — structural division of the Russian Children's Clinical Hospital — branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 4a Vysotnaya St., Podolsk, Moscow region 142114, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

³Russian Children's Clinical Hospital — branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Ave., Moscow 119571, Russia

Contacts: Artem Sergeevich Klyut arteom.klyut@yandex.ru

Infantile hemangioma or infantile vascular malformation is a benign vascular neoplasm that occurs as a result of abnormal proliferation of endothelial cells with disturbed blood vessel architecture.

This article provides a current review of the literature, information on the classification of infantile hemangioma, etiology, diagnosis, and treatment.

Keywords: infantile hemangioma, infantile vascular neoplasm, neoplasm, hemangioma

For citation: Klyut A.S., Sergeenko E.U., Kharbediya V.Kh. et al. Infantile hemangioma: from diagnosis to treatment. Literature review. MD-Onco 2025;5(4):65–71. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-65-71>

Введение

Инфантимальная, или младенческая, гемангиома (ИГ) — самая распространенная доброкачественная сосудистая опухоль у детей: она поражает примерно 5 % новорожденных [1, 2].

Основные факторы риска развития заболевания: женский пол (соотношение мужчин и женщин — 1:3), низкая масса тела при рождении, многоплодная беременность, преждевременные роды, терапия прогестероном, а также наличие в семейном анамнезе аномалий сосудистой системы [3].

Этиология

Патогенез ИГ изучен не полностью, однако существует несколько теорий возникновения заболевания [4]. Гипоксическая теория рассматривается как наиболее вероятная: вследствие гипоксического стресса происходит гиперэкспрессия ангиогенных факторов, в частности индуцируемого гипоксией 1 α , который увеличивает транскрипцию нижестоящих генов-мишеней, таких как переносчик глюкозы эритроцитарного типа 1 (glucose transporter type 1 (GLUT-1)) и фактора роста эндотелиальных сосудов. Также тканевая ишемия может стимулировать эндотелиальные клетки — предшественники костного мозга, что приводит к местному васкулогенезу или ангиогенезу.

Классификация

Основой для классификации ИГ служат глубина распространения процесса и анатомическое расположение образования (табл. 1) [5–8].

Развитие

В развитии ИГ выделяют 3 фазы: I — пролиферации, II — ранней инволюции, III — поздней инволюции [9].

Фаза I характеризуется большим количеством быстро делящихся эндотелиальных клеток, перицитов, тучных клеток и интерстициальных дендритных клеток. В фазе II происходят увеличение количества тучных клеток, апоптотических телец, уменьшение числа митозов, поврежденных капилляров и эндотелиальных клеток. По мере того как инволюция переходит в позднюю фазу (фаза III), количество эндотелиальных клеток, тучных клеток и сосудистых каналов постепенно уменьшается с замещением рыхлой волокнистой или фиброзно-жировыми тканями.

Пик роста ИГ происходит в течение первых 3 месяцев жизни ребенка, наиболее быстрое увеличение наблюдается между 5,5 и 7,5 нед после рождения. Как правило, ИГ вступают в фазу естественной регрессии примерно в возрасте 1 года, которая длится в течение нескольких лет. Полная регрессия происходит в среднем в возрасте 3,5 года. При этом более глубокие ИГ, как правило, обнаруживаются позже и демонстрируют гораздо более длительный цикл роста [10, 11].

Диагностика

Установление диагноза ИГ в большинстве случаев основывается только на клинической картине. Биопсия и патологоанатомическая диагностика требуются в том случае, если специалист сомневается в диагнозе и необходимо дифференцировать образование от пограничных или злокачественных сосудистых опухолей, таких

Таблица 1. Классификация инфантильной гемангиомы (ИГ)

Table 1. Classification of infantile hemangioma (IH)

Наименование Name	Топография Topography	Клинические особенности Clinical features	Частота встречаемости, % Incidence, %
По глубине распространения Per depth			
Поверхностная (кожная) Superficial (cutaneous)	Расположена на поверхности кожи Located on the skin surface	ИГ имеет ярко-красное окрашивание, бугристое строение с краями, выступающими над здоровой кожей IH has bright red color, bulging structure with margins raised above healthy skin	≈50–60
Глубокая (подкожная) Deep (subcutaneous)	Локализуется в глубоких слоях дермы и гиподерме Occupies both dermis and hypodermis	Образование имеет четкие границы. Для глубокой ИГ характерен цианотичный окрас с расширенной венозной сетью Combines features of superficial and deep IH with cyanotic color around the superficial component	≈15
Смешанная Mixed	Занимает всю дерму и гиподерму Occupies both dermis and hypodermis	Сочетает особенности поверхностной и глубокой ИГ с цианотичным окрасом вокруг поверхностного компонента Combines features of superficial and deep IH with cyanotic color around the superficial component	≈25–35

Окончание табл. 1
End of table 1

Наименование Name	Топография Topography	Клинические особенности Clinical features	Частота встречаемости, % Incidence, %
На основе анатомического расположения Per anatomic location			
Очаговая (фокальная) Focal	ИГ исходит из центральной фокальной точки IH extends from a central focal point	Отсутствуют Absent	≈65–76
Сегментарная Segmental	Затрагивает определенный анатомический сегмент Occupies a specific anatomical segment	Часто ассоциирована с синдромальными вариантами ИГ Is frequently associated with syndromic types of IH	≈17
Мультифокальная Multifocal	Очаговые поражения, которые вовлекают более 1 анатомического участка Focal lesions involving more than 1 anatomical area	Может быть маркером внекожного заболевания, печень — наиболее часто поражаемый орган Can be a marker of extracutaneous disease, liver is the most frequently affected organ	≈3–7

к эпителиоидная гемангиоэндотелиома, ангиосаркома [12]. В некоторых случаях следует провести дополнительное обследование в виде инструментальных (визуализирующих) методов, лабораторной диагностики, офтальмологического осмотра (табл. 2) [13].

Лечение

Лечение ИГ необходимо примерно в 12 % случаев из-за возможности спонтанной инволюции. Терапия показана при ИГ, которая представляет опасность для жизни, вызывает выраженные функциональные

Таблица 2. Дополнительные методы диагностики у детей с инфантильной гемангиомой (ИГ)

Table 2. Additional diagnostic methods in children with infantile hemangioma (IH)

Исследование Examination	Показания к проведению Indications	Цель Goal
Ультразвуковое исследование с доплерографией Doppler ultrasonography	Глубокая и/или мультифокальная ИГ Deep and/or multifocal IH	Первичное визуализирующее исследование, когда диагноз ИГ не определен Primary visualization examination when IH diagnosis is not confirmed
	ИГ печени Hepatic IH	Оценка размеров и риска летального исхода Evaluation of the size and mortality risk
	PHACES-синдром (рис. 1) [14] PHACES syndrome (Fig. 1) [14]	Исключение скрытого спинального дизрафизма Rule out of hidden spinal dysraphism
	Срединная ИГ пояснично-крестцовой области Midline lumbosacral IH	Выявление аномалий почек и мочеполовой системы Diagnosis of kidney and urogenital abnormalities
	Дифференциальная диагностика других сосудистых аномалий Differential diagnosis with other vascular abnormalities	
Эхокардиография Echocardiography	Большая или мультифокальная ИГ Large and multifocal IH	Исключение сердечной недостаточности Rule out of heart failure
	PHACES-синдром PHACES syndrome	Диагностика аномалии сердца или аорты Diagnosis of heart or aorta abnormalities
	ИГ пояснично-крестцовой области Lumbosacral IH	

Окончание табл. 2

End of table 2

Исследование Examination	Показания к проведению Indications	Цель Goal
МРТ MRI	Семейная форма ИГ Familial IH	МРТ головы и шеи при больших сегментарных ИГ лица или кожи головы для оценки распространённости процесса MRI of the head and neck for large segmental IH of the face or head skin for evaluation of process advancement
	ИГ пояснично-крестцовой области Lumbosacral IH	МРТ позвоночника при пояснично-крестцовой ИГ для определения размеров образования MRI of the spine for lumbosacral IH for evaluation of the lesion size
	PHACES-синдром PHACES syndrome	
Офтальмологический осмотр Eye examination	Периорбитальная ИГ Periorbital IH	Обнаружение аномалий развития глаз и офтальмологических нарушений Detection of eye development abnormalities and ophthalmologic problems
	PHACES-синдром PHACES syndrome	
Расширенная коагулограмма Extended coagulation testing	Мультифокальная внутрипеченочная ИГ Multifocal and intrahepatic IH	Исключение диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии Rule out disseminated intravascular coagulopathy
Контроль тиреотропного гормона Thyroid-stimulating hormone control	Большая и/или мультифокальная ИГ Large and/or multifocal IH	Диагностика гипотиреоза (вследствие продукции ИГ избыточного инактивирующего гормона щитовидной железы) Diagnosis of hypothyroidism (due to IH producing excessive thyroid-inactivating hormone)

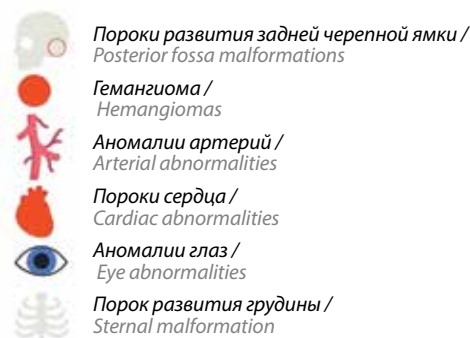
Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография.**Note.** MRI — magnetic resonance imaging.**Рис. 1.** PHACES-синдром [14]

Fig. 1. PHACES syndrome [14]

нарушения или приводит к необратимому эстетическому вреду [15]. За счет генерализованного поражения при ИГ могут развиваться жизнеугрожающие состояния, требующие перевода больного в отделение реанимации и интенсивной терапии [16].

На момент подготовки статьи терапией 1-й линии для фармакологического лечения ИГ является пероральный пропранолол. В исследовании M.N. Xu и соавт. 134 из 185 пациентов получали лечение пероральным пропранололом в дозе 1,5 мг/кг/сут с эффективностью 91,7 % [17].

Применение пропранолола возможно только при GLUT1-положительных гемангиомах и не оказывает должного терапевтического эффекта при GLUT1-отрицательных. Пропранололрезистентные ИГ встречаются редко и описаны в литературе с оценочной частотой 1–13 %. Однако из-за развития возможных нежелательных явлений, таких как гипогликемия, брадикардия, гипотензия, бронхоспазм и нарушение электролитного баланса, ведутся исследования для поиска альтернативы пропранололу в целях уменьшения риска развития побочных эффектов [15–18]. Так, пероральный надолол и атенолол показали себя одинаково эффективно для лечения детей со сложными ИГ, вызывая меньше побочных эффектов по сравнению с пропранололом, однако с учетом небольшого опыта использования этих препаратов исследования продолжаются [19, 20].

При лечении небольших поверхностных ИГ в ранней пролиферативной фазе допустима местная терапия тимололом. Согласно данным литературы, у 92,3 % детей с ИГ наблюдались уменьшение распространенности процесса и нормализация цвета кожных покровов в месте поражения в случае применения препарата в течение 6–9 мес [18, 21].

Более 30 лет стероиды использовались в качестве терапии 1-й линии для лечения детей с ИГ благодаря их возможному антиангиогенному эффекту [22]. Глюко-

кортикоиды могут вводиться перорально, внутривенно, внутримышечно, а также применяться местно. Однако в связи с возможными осложнениями на фоне системной терапии, включая Кушинг-подобные проявления, подавление функции надпочечников, развитие гастроэзофагеального рефлюкса и нарушения роста, терапия глюкокортикостероидами считается лечением 2-й линии и проводится, если нет реакции на пропранолол. Наиболее часто используемым препаратом является преднизолон в дозе 2–3 мг/кг/сут в течение 12 нед с последующим постепенным снижением до тех пор, пока ребенку не исполнится 9–12 мес [15, 16].

При лечении детей с поверхностными ИГ со стойкими резидуальными явлениями в фазе инволюции, а также при терапии остаточных явлений болезни возможно применение лазерной терапии как изолированно, так и в комбинации с пропранололом или тимололом. Используется импульсный лазер на красителях (PDL) с длиной волны 595 нм, при более глубоких поражениях — неодимовый лазер (Nd:YAG) с длиной волны 1064 нм [23, 24].

Также при возникновении осложнений, риска косметического дефекта, жизнеугрожающих состояний стоит рассмотреть применение хирургического метода лечения. По данным В.Р. Вецо и соавт., сформированы следующие показания к проведению оперативного вмешательства: изъязвленные ИГ, отказ родителей от медикаментозного лечения, выраженные косметические изменения, остаточные проявления в виде посттерапевтического дефекта в результате предшествующего лечения [25].

В исследовании W. Lu и соавт. выявлено 44 препарата, которые могут иметь терапевтический эффект в отношении ИГ, в том числе 9 цитотоксических препаратов (цитарабин, доксорубин, этопозид, иринотекан, метотрексат, паклитаксел, темозоломид, топотекан и винкристин), 12 таргетных агентов (белиностат, CNIR 99021, дазатиниб, энтиностат, панобиностат, сиролimus, сорафениб, сунитиниб, талидомид, U0126, вориностат и вортманнин), 6 натуральных экстрактов (капсаицин, катехин, куркумин, генистеин, ресвератрол и сульфорафан), 4 препарата, относящихся к группе глюкокортикоидов или нестероидных противовоспалительных препаратов (дексаметазон, диклофенак, гидрокортизон и пироксикам), 3 гормональных препарата (прогестерон, тамоксифен и тестостерон) и 10 других (амиодарон, кальцитриол, дисульфирам, ивермектин, пиоглиапон, пирозолантрон, симвастатин, тамибаротен, вальпроевая кислота и зидовудин).

Из 44 препаратов глюкокортикоиды и сиролimus использовались в качестве 2-й линии терапии детей со сложными, пропранололрезистентными ИГ, а также у пациентов с первичными противопоказаниями к те-

рапии 1-й линии или развитием побочных эффектов во время нее.

В данной работе идентифицировано в общей сложности 12 молекулярно направленных таргетных агентов, являющиеся наиболее перспективными для лечения пациентов с ИГ. Так, вортманнин и сиролimus влияют на путь PI3K/AKT/mTOR через отдельные мишени. Вортманнин является неконкурентным, необратимым ингибитором фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), в то время как сиролimus ингибирует мишень рапамицина млекопитающих (mTOR). Согласно анализу Кинотской энциклопедии генов и геномов, через путь PI3K/AKT/mTOR происходит взаимодействие широкого спектра восходящих и нисходящих путей передачи сигнала, в первую очередь сигнального пути RAS/MAPK, который лежит в основе прогрессирования ИГ. Препараты U0126 и сорафениб являются ингибиторами каскада MAPK через митогенактивируемую протеинкиназу (MEK/МКК) и серинкиназы RAF. Кроме того, дазатиниб, сорафениб и сунитиниб являются многоцелевыми ингибиторами тирозинкиназ [26].

На территории России действуют национальные клинические рекомендации от 2023 г. по лечению ИГ, согласно которым препаратами выбора в качестве 2-й линии терапии детей с жизнеугрожающими ИГ являются следующие комбинации [7]:

- пероральный пропранолол + винкристин 0,05 мг/кг (1 мг/м²) с кратностью 1 раз в неделю (длительность 6–10 нед до достижения безопасных размеров опухоли);
- пероральный пропранолол + метронормальная терапия винбластином (внутривенно струйно 1 мг/м² 3 раза в неделю, суммарно 6 введений) и циклофосфамидом (внутривенно струйно или внутрь 50 мг/м²/сут за 2 введения ежедневно в течение 14 дней) — 2–6 циклов в зависимости от объемов опухоли и скорости ее сокращения;
- пероральный пропранолол + преднизолон в пероральной форме в дозе 2–3 мг/кг/сут в течение 2 мес с последующим постепенным снижением с учетом длительности периода пролиферативной фазы заболевания.

Заключение

Несмотря на то что ИГ является самой распространенной детской сосудистой опухолью, патогенез данного новообразования остается не до конца изученным. Терапевтические возможности препаратов продолжают исследоваться даже при хорошем ответе на пропранолол в целях уменьшения побочных явлений лечения и открытия новых возможностей терапии пропранололрезистентных и/или жизнеугрожающих ИГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nazemian S., Sharif S., Childers E.L.B. Infantile hemangioma: a common lesion in a vulnerable population. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20(8):5585. DOI: 10.3390/ijerph20085585
- Holm A., Mulliken J.B., Bischoff J. Infantile hemangioma: the common and enigmatic vascular tumor. *J Clin Invest* 2024;134(8):e172836. DOI: 10.1172/JCI172836
- Ding Y., Zhang J.Z., Yu S.R. et al. Risk factors for infantile hemangioma: a meta-analysis. *World J Pediatr* 2020;16(4):377–84. DOI: 10.1007/s12519-019-00327-2
- Xu W., Zhao H. Management of infantile hemangiomas: recent advances. *Front Oncol* 2022;12:1064048. DOI: 10.3389/fonc.2022.1064048
- Tiemann L., Hein S. Infantile hemangioma: a review of current pharmacotherapy treatment and practice pearls. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2020;25(7):586–99. DOI: 10.5863/1551-6776-25.7.586
- Sandru F., Turenschi A., Constantin A.T. et al. Infantile hemangioma: a cross-sectional observational study. *Life (Basel)* 2023;13(9):1868. DOI: 10.3390/life13091868
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Гемангиома инфантильная. Клинические рекомендации. 2023. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/769_1 Ministry of Health of Russia. Infantile hemangioma. Clinical recommendations. 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/769_1 (In Russ.).
- Matić A., Matić M., Prčić S. et al. Multifocal infantile hemangioma – presentation of 4 cases and review of the selected literature. *Acta Dermatovenol Croat* 2023;31(4):208–12.
- Xia M., Liu W., Hou F. Mast cell in infantile hemangioma. *Front Oncol* 2024;14:1304478. DOI: 10.3389/fonc.2024.1304478
- Xiang S., Gong X., Qiu T. et al. Insights into the mechanisms of angiogenesis in infantile hemangioma. *Biomed Pharmacother* 2024;178:117181. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117181
- Хачатрян Л.А., Клецкая И.С. Просто о сложном: инфантильная гемангиома. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2021;20(1):192–206. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-192-206 Khachatryan L.A., Kletskeya I.S. Infantile hemangioma explained in simple terms. *Voprosy gemtologii/onkologii i immunologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2021;20(1):192–206. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-192-206
- Wildgruber M., Sadick M., Müller-Wille R., Wöhlgemuth W.A. Vascular tumors in infants and adolescents. *Insights Imaging* 2019;10(1):30. DOI: 10.1186/s13244-019-0718-6
- Park M. Infantile hemangioma: timely diagnosis and treatment. *Clin Exp Pediatr* 2021;64(11):573–4. DOI: 10.3345/cep.2021.00752
- Chamli A., Litaïem N. PHACE syndrome. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–.
- Bellinato F., Marocchi M., Pecoraro L. et al. Diagnosis and treatment of infantile hemangioma from the primary care paediatricians to the specialist: a narrative review. *Children (Basel)* 2024;11(11):1397. DOI: 10.3390/children11111397
- Туркия Л.Р., Муфтахова Г.М., Карманова Д.А. и др. Инфантильная гемангиома и диффузный гемангиоматоз печени у новорожденных с развитием жизнеугрожающих состояний. РМЖ. Мать и дитя 2025;8(2):173–82. DOI: 10.32364/2618-8430-2025-8-2-10
- Turkiya L.R., Muftakhova G.M., Karmanova D.A. et al. Infantile hemangioma and diffuse hepatic hemangiomatosis in neonates with the development of life-threatening events. *RMZH. Mat i ditya* = Russian Journal of Woman and Child Health 2025;8(2):173–82 (In Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2025-8-2-10
- Xu M.N., Zhang M., Xu Y. et al. Individualized treatment for infantile hemangioma. *J Craniofac Surg* 2018;29(7):1876–9. DOI: 10.1097/SCS.0000000000000475
- Tan X., Guo S., Wang C. Propranolol in the treatment of infantile hemangiomas. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2021;14:1155–63. DOI: 10.2147/CCID.S332625
- Pope E., Lara-Corrales I., Sibbald C. et al. Noninferiority and safety of nadolol vs propranolol in infants with infantile hemangioma. *JAMA Pediatr* 2022;176(1):34–41. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.4565
- Ji Y., Chen S., Yang K. et al. Efficacy and safety of propranolol vs atenolol in infants with problematic infantile hemangiomas. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;147(7):599–607. DOI: 10.1001/jamaoto.2021.0454
- Muñoz-Garza F.Z., Ríos M., Roé-Crespo E. et al. Efficacy and safety of topical timolol for the treatment of infantile hemangioma in the early proliferative stage: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2021;157(5):583–7. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.0596
- Шервашидзе М.А., Смирнова Д.С., Валиев Т.Т. и др. Антилейкемические эффекты глюкокортикоидов при лечении острого лимфобластного лейкоза. Педиатрическая фармакология 2023;20(4):303–8. DOI: 10.15690/pf.v20i4.2603 Shervashidze M.A., Smirnova D.S., Valiev T.T. et al. Antileukemic impact of glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya* = Pediatric Pharmacology 2023;20(4):303–8. (In Russ.). DOI: 10.15690/pf.v20i4.2603
- Бельшева Т.С., Котлукова Н.П., Валиев Т.Т. и др. Результаты лазеротерапии младенческих гемангиом у детей со стойкими остаточными явлениями после системной терапии пропранололом: клинические случаи. Вопросы современной педиатрии 2021;20(5):418–25. DOI: 10.15690/vsp.v20i5.2317 Belysheva T.S., Kotlukova N.P., Valiev T.T. et al. Results of infantile hemangioma laser therapy in children with persistent residual signs after systemic propranolol therapy: clinical cases. *Voprosy sovremennoy pediatrii* = Current Pediatrics 2021;20(5):418–25. (In Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v20i5.2317
- Chaple Gil A., Caviedes R., Díaz L. et al. Comparative evaluation of laser therapy for infantile hemangiomas: a systematic review of clinical outcomes and treatment considerations. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2025;53:104637. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2025.104637
- Beqo B.P., Gasparella P., Flucher C. et al. Indications for surgical resection of complicated infantile hemangiomas in the β -blocker's era: a single-institution experience from a retrospective cohort study. *Int J Surg* 2023;109(4):829–40. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000324
- Lu W., Yang Z., Wang M. et al. Identification of potential therapeutics for infantile hemangioma via *in silico* investigation and *in vitro* validation. *Drug Des Devel Ther* 2024;18:4065–88. DOI: 10.2147/DDDT.S460575

Вклад авторов

А.С. Клют: анализ публикаций по теме статьи, обработка материала, написание текста статьи;

Е.Ю. Сергеевко, В.Х. Харбедия, А.А. Глазырина, Е.Е. Петряйкина: анализ публикаций по теме статьи, редактирование текста статьи, научное консультирование.

Authors' contributions

A.S. Klyut: analysis of publications on the article topic, processing of the material, article writing;

E.Yu. Sergeenko, V.Kh. Kharbediya, A.A. Glazyrina, E.E. Petryaykina: analysis of publications on the article topic, article editing, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Клют / A.S. Klyut: <https://orcid.org/0000-0003-3452-1560>

Е.Ю. Сергеевко / E.Yu. Sergeenko: <https://orcid.org/0000-0001-7882-1317>

В.Х. Харбедия / V.Kh. Kharbediya: <https://orcid.org/0000-0001-7574-335X>

А.А. Глазырина / A.A. Glazyrina: <https://orcid.org/0000-0002-2397-3484>

Е.Е. Петряйкина / E.E. Petryaykina: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-72-80>

Результаты диагностики сторожевого лимфатического узла у больных раком молочной железы (сT1–2N0–1) с использованием интраоперационной трехвекторной тонкоигольной аспирационной биопсии

Г.Г. Хакимова^{1, 2}, И.В. Решетов^{3–5}, А.Д. Каприн^{1, 2, 5, 6}, А.Д. Зикиряходжаев^{5–7},
Ш.Г. Хакимова², В.О. Тимошкин⁶

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

²кафедра онкологии, детской онкологии, паллиативной помощи Ташкентского государственного медицинского института; Республика Узбекистан, 100140 Ташкент, ул. Боғишамол, 223;

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

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

⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁶Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

⁷ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Гулноз Голибовна Хакимова hgg_doc@mail.ru

Введение. В работе выдвинута гипотеза о возможности выявления поражения сторожевого лимфатического узла с помощью интраоперационной трехвекторной тонкоигольной аспирационной биопсии, которая не предполагает его дальнейшего удаления. После идентификации сторожевого лимфатического узла стандартными методами получали материал с помощью трехвекторной пункции со срочным цитологическим исследованием, последующим удалением лимфатического узла с проведением срочного цитологического исследования методом мазков-отпечатков, соскобов и направлением на плановое морфологическое исследование.

Цель исследования — оценка результативности предложенного подхода у пациенток с первично операбельными формами рака молочной железы (стадии T1–2N0–I).

Материалы и методы. В рамках проспективного наблюдения обследованы 70 женщин, у которых диагностирован протоковый или дольковый рак молочной железы I–IIb стадий. Средний возраст участниц составил 54,2 (34–78) года. В большинстве случаев заболевание выявлено на ранних этапах: стадия IA установлена у 74,3 % больных, IA — у 25,7 %. При морфологическом исследовании в 85,8 % случаев подтверждена инвазивная протоковая карцинома как преобладающий гистологический вариант. В зависимости от молекулярного подтипа преимущественно встречались люминальный B HER2неи-отрицательный рак молочной железы (58,6 % больных) и люминальный A подтип (41,4 %). У 74,3 % больных встречался умеренно-дифференцированный рак молочной железы.

Результаты. Применение интраоперационной трехвекторной тонкоигольной аспирационной биопсии с последующей оценкой данных цитологического заключения и планового гистологического анализа сторожевого лимфатического узла у пациенток с раком молочной железы позволило определить диагностические параметры разработанного метода. Полученные значения чувствительности составили 81,2 % при наличии 2 ложноотрицательных случаев, специфичность достигала 100 %, общая диагностическая точность — 94,6 %. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов составила 69,2 и 93,8 % соответственно. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата трехвекторной тонкоигольной аспирационной биопсии при сравнении со стандартным методом срочного цитологического исследования мазков-отпечатков была выше на 19,7; 0,7 и 12,1 % соответственно.

Заключение. Разработанный метод может быть рекомендован к широкому применению при раке молочной железы T1–2N0–I.

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

Для цитирования: Хакимова Г.Г., Решетов И.В., Каприн А.Д. и др. Результаты диагностики сторожевого лимфатического узла у больных раком молочной железы (сT1–2N0–1) с использованием интраоперационной трехвекторной тонкоигольной аспирационной биопсии. MD-Onco 2025;5(4):72–80.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-72-80>

Results of sentinel lymph node diagnostics in patients with cT1–2N0–1 breast cancer using intraoperative three-vector fine-needle aspiration biopsy

G.G. Khakimova^{1, 2}, I.V. Reshetov^{3–5}, A.D. Kaprin^{1, 2, 5, 6}, A.D. Zikiryakhodjaev^{5–7}, Sh.G. Khakimova², V.O. Timoshkin⁶

¹Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology; 1 Bogiston St., Tashkent 100070, Republic of Uzbekistan;

²Department of Pediatric Oncology, Palliative Care, Tashkent State Medical Institute; 223 Bogishamol St., Tashkent 100140, Republic of Uzbekistan;

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

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

⁵Peoples' Friendship University of Russia n. a. Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁶P.A. Hertsen Moscow Research Oncology Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁷I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Gulnoz Golibovna Khakimova hgg_doc@mail.ru

Background. The article advances a hypothesis that sentinel lymph node lesions can be detected using intraoperative three-vector fine-needle aspiration biopsy which does not require lymph node dissection. After identification of the sentinel lymph node using standard techniques, material was extracted through three-vector aspiration with immediate cytology, subsequent resection of the lymph node with immediate cytology of touch smears, scrapings and further planned morphological examination.

Aim. To evaluate the efficacy of the proposed approach in patients with primary operable forms of breast cancer (stages T1–2N0–1).

Materials and methods. The prospective study included 70 women diagnosed with stage I–IIB ductal or lobular breast cancer. Mean age of the patients was 54.2 (34–78) years. In most cases the disease was detected at early stage: stage IA was diagnosed in 74.3 % of patients, IIA — in 25.7 %. Morphological examination confirmed invasive ductal carcinoma in 85.8 % of cases with it being the most common histological type.

In terms of molecular subtype, the most common was luminal B HER2neu-negative breast cancer: 58.6 % of patients, and luminal A cancer: in 41.4 %. In 74.3 % of patients, breast cancer was moderately differentiated.

Results. The use of intraoperative three-vector fine-needle aspiration biopsy with subsequent evaluation of cytology and planned histological analysis of the sentinel lymph node in patients with breast cancer allowed to determine diagnostic parameters of the developed technique. Sensitivity of the method was 81.2 % with 2 false negative cases, while specificity reached 100 %, and overall diagnostic accuracy 94.6 %. Prognostic significances of positive and negative results were 69.2 and 93.8 %, respectively. Sensitivity, specificity, prognostic significance of positive result of three-vector fine-needle aspiration biopsy were respectively 19.7; 0.7 and 12.1 % higher than the standard method of immediate cytology of touch smears.

Conclusion. The developed method can be recommended for wide use in T1–2N0–1 breast cancer.

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

For citation: Khakimova G.G., Reshetov I.V., Kaprin A.D. et al. Results of sentinel lymph node diagnostics in patients with cT1–2N0–1 breast cancer using intraoperative three-vector fine-needle aspiration biopsy. MD-Onco 2025;5(4):72–80. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-4-72-80>

Введение

За последние десятилетия подходы к определению объема хирургического вмешательства в подмышечной области при первично операбельных формах рака молочной железы существенно трансформировались. Вместо аксиллярной лимфаденэктомии, ранее считавшейся основным методом и продемонстрировавшей высокую клиническую эффективность, более широкое распространение получила биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ). Данный метод признан стандартом выбора при оценке регионарного лимфатического статуса. В исследовании В-32 регионарный рецидив при раке молочной железы обнаружен в 0,4 % случаев

после проведения аксиллярной лимфаденэктомии по сравнению с 0,7 % в группе выполнения только БСЛУ [1]. В исследовании А.Е. Giuliano и соавт. продемонстрированы сходные результаты: 0 % при аксиллярной лимфаденэктомии по сравнению с 0,8 % при БСЛУ [2].

При раке молочной железы состояние подмышечных лимфатических узлов определяется прогнозом заболевания [3]. Достоверно определить уровень распространенности процесса в подмышечной области возможно только морфологическим методом [4]. Интраоперационно сторожевой лимфатический узел (СЛУ) обнаруживается путем поглощения индикатора, который

вводится периареолярно в кожу молочной железы и имитирует лимфатическое распространение опухолевых клеток. В метаанализе с участием более 8 тыс. пациентов выявлена частота ложноотрицательных результатов 8 % по данным патоморфологического исследования СЛУ после БСЛУ [5]. Для расширения применения метода у некоторых групп пациентов обсуждаются показания к БСЛУ (мультицентричность, размер опухоли >5 см) или его значение в рестадировании для планирования лечения (микро- и макростатическое поражение) [6].

Таким образом, внедрение новых методов диагностики позволит получить более полную картину для выбора объема хирургического вмешательства на регионарном лимфоколлекторе.

Цель исследования — изучение эффективности интраоперационной трехвекторной тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) СЛУ у пациенток с раком молочной железы стадии cT1–2N0–1.

Материалы и методы

В проспективное наблюдательное исследование включены 70 женщин с установленным диагнозом рака молочной железы, получавшие лечение на базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. П.А. Герцена в период с апреля по август 2025 г.

Ключевые критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, наличие морфологически подтвержденного протокового или долькового рака молочной железы, клиническая стадия заболевания cT1–2N0–1.

Статистическая обработка результатов

Анализ полученных данных и вычисление статистических показателей проводили с использованием программных пакетов Statistica для Windows v.10 и SPSS v.21.

Результаты

Характеристика пациенток

В исследование включены 70 пациенток с подтвержденным диагнозом рака молочной железы. Медиана возраста составила 54,2 (34–78) года. Распределение по клинической классификации TNM: стадия IA (T1N0M0) — у 52 пациенток, стадия IIA (T2N0M0 или T1N1M0) — у 18. По данным морфологического анализа у 54 (77,5 %) пациенток не выявлено метастатического поражения лимфатических узлов. Микрометастазы обнаружены у 3 (4,2 %) больных, у 10 (14,3 %) женщин диагностирована лимфогенная форма прогрессирования (N+). У большинства (57 %) наблюдаемых опухолей локализовалась в правой молочной железе. Гистологически в подавляющем числе случаев ($n = 60$ (85,8 %)) подтвержден инвазивный протоковый рак. Среди молекулярных подтипов преобладал люминальный В (HER2-

отрицательный) вариант — у 41 (58,6 %) пациентки. Люминальный А подтип диагностирован у 29 (41,4 %) женщин. Мультицентричный рост опухолевого очага наблюдался в 9 (13 %) случаях. По результатам ультразвукового исследования медианный размер новообразования составил 16,6 (5–35) мм. В 52 (74,3 %) случаях выявлен преимущественно умеренно дифференцированный тип рака молочной железы (табл. 1).

Метод интраоперационной трехвекторной тонкоигольной аспирационной биопсии у больных раком молочной железы

Биопсию СЛУ выполняют согласно стандартной технике. После выделения СЛУ выполняют ТАБ: вводят 5 мл шприц и производят взятие биопсийного материала (рис. 1).

Результаты лечения

При выполнении БСЛУ уточняли статус лимфатических узлов. При наличии поражения лимфатического узла до начала лечения или на любом из этапов обследования объем операции на лимфоколлекторе увеличивали до аксиллярной лимфаденэктомии (табл. 2).

При БСЛУ чаще всего были идентифицированы и удалены 2, 1 и 3 лимфатических узла — у 25 (35,7 %), 21 (30,0 %) и 18 (25,7 %) больных соответственно. В единичных случаях выявлялись 4 и 5 СЛУ — у 2 (2,9 %) и 4 (5,7 %) больных соответственно.

Проведен анализ чувствительности, специфичности, точности и прогностической ценности метода цитологического исследования при интраоперационной трехвекторной ТАБ на основе оценки положительных и отрицательных результатов цитологического и планового морфологического исследования СЛУ. При срочном цитологическом исследовании выявлено наличие клеток аденогенного рака в СЛУ в 9 (12,9 %) из 70 случаев, что расценивалось как истинно положительный результат, в то время как в 61 (81,7 %) случае данных об опухолевых клетках не получено (истинно отрицательный результат). В 4 (5,7 %) случаях результаты цитологического исследования были отрицательными, однако при проведении планового морфологического исследования выявлены метастазы, что расценивалось как ложноотрицательный результат. Случаев ложноположительного результата не выявлено (табл. 3).

Таким образом, чувствительность интраоперационной трехвекторной ТАБ СЛУ составила 69,2 %, что является приемлемым результатом. При проведении подгруппового анализа с исключением 2 случаев недиагностированных микрометастазов в СЛУ чувствительность метода увеличилась до 81,2 %. Кроме того, 1 случай ложноотрицательного результата выявлен при метастазе долькового рака молочной железы, который труден для выявления в рутинной диагностике и, как правило, требует проведения иммуноцитохимического исследования. Специфичность

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика пациенток с раком молочной железы

Table 1. Clinical and morphological characteristics of the patients with breast cancer

Показатель Parameter	Значение Value	Показатель Parameter	Значение Value
Клиническая стадия, <i>n</i> (%): Clinical stage, <i>n</i> (%):		Локализация, <i>n</i> (%): Location, <i>n</i> (%):	
0	0	верхневнутренний upper inner	9 (12,9)
IA	52 (74,3)	верхненаружный upper outer	23 (32,9)
IB	0	нижневнутренний lower inner	8 (11,4)
IIA	18 (25,7)	нижненаружный lower outer	3 (4,3)
Гистология, <i>n</i> (%): Histology, <i>n</i> (%):		центральный central	6 (8,6)
инвазивный протоковый invasive ductal	60 (85,8)	граница верхних between upper	7 (10,0)
инвазивный дольковый invasive lobular	2 (2,9)	граница нижних between lower	4 (5,7)
слизистый mucosal	4 (5,7)	граница наружных between outer	8 (11,4)
инвазивный протоковый + инвазивный дольковый invasive ductal + invasive lobular	1 (1,4)	граница внутренних between inner	1 (1,4)
внутрипротоковый intraductal	0	верхневнутренний + граница наружных upper inner + between outer	1 (1,4)
папиллярный papillary	1 (1,4)	Мультицентричность, <i>n</i> (%) Multicentric cancer, <i>n</i> (%)	9 (12,9)
микропапиллярный micropapillary	1 (1,4)	Размер по данным ультразвукового исследования, мм Size per ultrasound, mm	16,6 (5–35)
злокачественная аденомиолипома malignant adenomyolipoma	1 (1,4)	Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	54,2 (34–78)
Иммуногистохимический подтип, <i>n</i> (%): Immunohistochemical subtype, <i>n</i> (%):		Патоморфологическая стадия, <i>n</i> (%): Pathomorphological stage, <i>n</i> (%):	
люминальный А luminal A	29 (41,4)	IA (<i>n</i> = 42):	
люминальный В HER-отрицательный luminal B HER-negative	41 (58,6)	pT1aN0M0	2 (4,7)
люминальный В HER-положительный luminal B HER-positive	0	pT1bN0M0	7 (16,7)
HER-положительный HER-positive	0	pT1b(m)N0M0	1 (2,4)
трижды негативный triple negative	0	pT1cN0M0	30 (71,4)
положительные рецепторы эстрогена и прогестерона positive for estrogen and progesterone receptors	0	pT1c(m)N0M0	2 (4,8)
отрицательные рецепторы эстрогена и прогестерона negative for estrogen and progesterone receptors	0	IB (<i>n</i> = 3):	
Сторона, <i>n</i> (%): Side, <i>n</i> (%):		pT1aN1miM0	1 (33,3)
левая left	30 (42,9)	pT1cN1miM0	1 (33,3)
правая right	40 (57,1)	pT1c(m)N1miM0	1 (33,4)
		IIA (<i>n</i> = 18):	
		pT2N0M0	12 (66,7)
		pT1cN1M0	4 (22,2)
		pT2(m)N0M0	2 (11,1)
		IIIB (<i>n</i> = 5): pT2N1M0	5 (100)
		IIIA (<i>n</i> = 1): pT2N2M0	1 (100)
		IIIB (<i>n</i> = 1): pT4bN0M0	1 (100)
		Степень дифференцировки, <i>n</i> (%): Differentiation grade, <i>n</i> (%):	
		G1	13 (18,6)
		G2	52 (74,3)
		G3	4 (5,7)
		нет	1 (1,4)
		по	

Примечание. *p* – патоморфологическая; *mi* – микрометастаз; *m* – мультицентричность.

Note. *p* – pathomorphological; *mi* – micrometastasis; *m* – multicentric cancer.

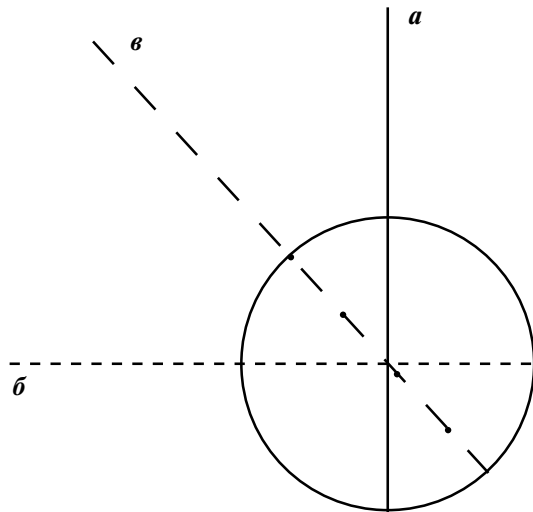


Рис. 1. Многоточечная 3D-тонкоигольная аспирационная биопсия сторожевого лимфатического узла: а – перпендикулярная линия; б – продольная; в – под углом 90° (патент РФ № 2840202 C1 от 18.10.2024)

Fig. 1. Multipoint 3D fine-needle aspiration biopsy of the sentinel lymph node: а – perpendicular line; б – longitudinal; в – at 90° angle (Russian Federation patent No. 2840202 C1 from 18.10.2024)

метода составила 100 %, точность – 94,6 %. Прогностическая ценность положительного результата составила 69,2 %, отрицательного – 93,8 %.

При стандартном методе срочного цитологического исследования мазков-отпечатков, соскобов после удаления СЛУ частота выявления злокачественных

клеток (истинно положительный результат) составила 8 (5,2 %) случаев из 153, так как исследованию подвергались все удаленные СЛУ. В 145 (94,8 %) случаях при срочном цитологическом исследовании опухолевые клетки не выявлены, что расценено как истинно отрицательный результат. Однако в 7 (4,6 %) случаях наблюдалось расхождение между результатами экспресс-цитологии и окончательного морфологического заключения. В 6 (3,9 %) наблюдениях гистологически подтверждены метастатические очаги, что квалифицировалось как ложноотрицательный результат. В 1 (0,65 %) случае цитологически подозревалась опухолевая инфильтрация, которая впоследствии морфологически не подтвердилась, что расценено как ложноположительный результат (табл. 4).

При сравнении предлагаемого метода получения материала для срочного цитологического исследования со стандартным цитологическим методом мазков-отпечатков, соскобов после удаления СЛУ чувствительность была выше: 69,2 % против 57,1 % соответственно. При подгрупповом анализе с исключением случаев выявления микрометастазов чувствительность возрастала до 81,2 % против 61,5 % соответственно, продолжая превалировать при использовании интраоперационной трехвекторной ТАБ. Специфичность стандартного цитологического исследования при БСЛУ составила 99,3 %, а интегральная диагностическая точность метода достигла 95,6 %. Прогностическая ценность положительного результата определена на уровне 57,1 %, отрицательного – 96,0 %.

Таблица 2. Основные морфологические характеристики удаленных сторожевых лимфатических узлов (СЛУ)

Table 2. Main morphological characteristics of resected sentinel lymph nodes (SLN)

Характеристика Characteristic	n (%)
Общее число больных Total number of patients	70 (100)
Общее число проведенных интраоперационных ТАБ Total number of intraoperative FAB	70 (100)
Число удаленных СЛУ у 1 больной: Number of resected SLNs in 1 patient:	
1	21 (30,0)
2	25 (35,7)
3	18 (25,7)
4	2 (2,9)
5	4 (5,7)
Частота совпадения результатов цитологического исследования после ТАБ и планового морфологического исследования Frequency of agreement between cytology after FAB and planned morphological examination	66 (94,3)
Число выявленных метастатически измененных СЛУ при стандартном цитологическом исследовании Number of metastatic SLNs detected during standard cytology	8 (11,4)
Число выявленных метастатически измененных СЛУ при цитологическом исследовании после ТАБ Number of metastatic SLNs detected during cytology after FAB	9 (12,9)

Окончание табл. 2
End of table 2

Характеристика Characteristic	n (%)
Число выявленных метастатически измененных СЛУ при плановом морфологическом исследовании: Number of metastatic SLNs detected during planned morphological examination:	
1	12 (17,1)
2	1 (1,4)
Общее число удаленных метастатически измененных СЛУ, из них: Total number of resected metastatic SLNs, including:	
макрометастазы macrometastases	12 (85,7)
микрометастазы micrometastases	2 (14,3)

Примечание. ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия.
Note. FAB — fine-needle aspiration biopsy.

Таблица 3. Результаты анализа чувствительности и специфичности интраоперационной трехвекторной тонкоигольной аспирационной биопсии сторожевых лимфатических узлов

Table 3. Results of sensitivity and specificity analysis for intraoperative three-vector fine-needle aspiration biopsy of sentinel lymph nodes

Результаты цитологического исследования Cytology results	Результаты планового морфологического исследования Results of planned morphological examination		Всего Total
	Метастазирование With metastases	Без метастазирования Without metastases	
Положительный ответ Positive result	ИП — 9 TP — 9	ЛП — 0 FP — 0	9
Отрицательный ответ Negative result	ЛО — 4 FN — 4	ИО — 57 TN — 57	61
<i>Всего</i> <i>Total</i>	13	57	70

Примечание. Здесь и в табл. 4: ИП — истинно положительный результат; ЛП — ложноположительный результат; ЛО — ложноотрицательный результат; ИО — истинно отрицательный результат.
Note. Here and in table 4: TP — true positive result; FP — false positive result; FN — false negative result; TN — true negative result.

Таблица 4. Показатели чувствительности и специфичности стандартного цитологического метода при выполнении биопсии сторожевого лимфатического узла

Table 4. Sensitivity and specificity of standard cytology in sentinel lymph node biopsy

Результаты цитологического исследования Cytology results	Результаты планового морфологического исследования Results of planned morphological examination		Всего Total
	Метастазирование With metastases	Без метастазирования Without metastases	
Положительный ответ Positive result	ИП — 8 TP — 8	ЛП — 1 FP — 1	9
Отрицательный ответ Negative result	ЛО — 6 FN — 6	ИО — 145 TN — 145	151
<i>Всего</i> <i>Total</i>	14	146	160

Обсуждение

Биопсия СЛУ при раке молочной железы широко внедрена в клиническую практику онкомаммологических центров и рассматривается как стандартный компонент хирургического лечения. Применение данного метода позволяет существенно снизить объем оперативного вмешательства в аксиллярной области, минимизировать риск послеоперационных осложнений, повысить качество жизни пациенток и улучшить косметический эффект после операции [7]. Оценка состояния СЛУ признана международным стандартом стадирования раннего рака молочной железы у женщин без клинических признаков поражения подмышечных лимфатических узлов [5, 6]. Интраоперационная оценка СЛУ позволяет немедленно принять хирургическое решение, потенциально избавляя многих пациенток от повторного вмешательства на подмышечной впадине [8, 9].

Широко используемым интраоперационным методом оценки вовлеченности СЛУ является цитология отпечатков (ЦО) [9]. ЦО — быстрый и экономически эффективный метод, однако она может обладать более низкой чувствительностью в отношении малых метастатических очагов [5, 10–12]. В одноцентровом исследовании результатов 416 биопсий (2018–2020) метод ЦО продемонстрировал высокую чувствительность (90,6 %) и идеальную специфичность (100 %) при выявлении метастатических очагов в СЛУ [13]. Согласно данным метаанализа, включившего 13 исследований с участием более 4 тыс. пациенток с ранними формами рака молочной железы, ЦО продемонстрировала следующие обобщенные диагностические показатели: чувствительность — 0,77 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,66–0,85), специфичность — 0,99 (95 % ДИ 0,97–1,00), отношение правдоподобия положительного результата (PLR¹) — 76,15 (95 % ДИ 29,16–198,84), отрицательного (NLR²) — 0,23 (95 % ДИ 0,15–0,36), диагностическое отношение шансов³ — 326,82 (95 % ДИ 132,76–804,56); площадь под ROC-кривой⁴ составила 0,97 (95 % ДИ 0,95–0,98) [14, 15].

Как отмечают К. W. Kim и соавт., более высокие значения PLR предсказывают более сильную связь результата теста с заболеванием, а более низкие значения NLR — более сильную связь отрицательного ре-

зультата с отсутствием заболевания. Таким образом, с учетом значений PLR и NLR, полученных для ЦО, данный метод является надежным для интраоперационной оценки метастазов в СЛУ при раке молочной железы. Большая площадь под sROC-кривой (0,97) подтверждает его высокую диагностическую точность [16].

Разработанный нами интраоперационный метод трехвекторной ТАБ, основанный на сопоставлении результатов срочного цитологического и окончательного гистологического анализа СЛУ у пациенток с раком молочной железы, продемонстрировал следующие диагностические показатели: чувствительность — 81,2 % при наличии 2 ложноотрицательных результатов; специфичность — 100 %; общая точность — 94,6 %. Прогностическая ценность положительного результата составила 69,2 %, отрицательного — 93,8 %. Преимущество предлагаемого метода также подтверждается результатами сравнения с ЦО: чувствительность, специфичность и прогностическая ценность положительного результата оказались выше на 19,7; 0,7 и 12,1 % соответственно.

Несмотря на полученные высокие показатели, данные анализа основаны на ограниченной выборке, достаточной для пилотного исследования. В дальнейшем требуется валидация предложенного метода на более крупных выборках, включая многоцентровые исследования, что позволит объективно подтвердить воспроизводимость и универсальность. Следует также учитывать потенциальные ограничения метода: результаты могут зависеть от опыта цитолога, качества подготовки мазков и технических особенностей выполнения пункции. Эти факторы могут влиять на чувствительность и точность диагностики, особенно при микрометастазах. Указанные аспекты должны быть учтены при дальнейшем совершенствовании и стандартизации метода.

Заключение

Метод трехвекторной ТАБ имеет высокий показатель информативности и может быть рекомендован к широкому применению при раке молочной железы стадий T1–2N0–1.

¹Отношение правдоподобия положительного результата теста (positive likelihood ratio, PLR или LR⁺) — показатель, отражающий отношение вероятности получения положительного результата диагностического теста у пациента с заболеванием к вероятности такого же результата у пациента без заболевания.

²Отношение правдоподобия отрицательного результата теста (negative likelihood ratio, NLR или LR[–]) характеризует отношение вероятности отрицательного результата теста у пациента с заболеванием к вероятности отрицательного результата у здорового субъекта.

³Диагностическое отношение шансов (diagnostic odds ratio, DOR) — коэффициент, отражающий отношение шансов на положительный результат теста у больного по сравнению с таковыми у здорового и является сводным интегральным показателем диагностической эффективности.

⁴ROC-анализ (receiver operating characteristic) — метод графической оценки точности диагностического теста, основанный на построении ROC-кривой, которая демонстрирует соотношение чувствительности и специфичности при различных пороговых значениях. Площадь под ROC-кривой (area under the curve) служит сводным показателем общей эффективности теста, отражая его способность различать наличие и отсутствие заболевания в полной шкале возможных значений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ban E.J., Lee J.S., Koo J.S. et al. How many sentinel lymph nodes are enough for accurate axillary staging in t1-2 breast cancer? *J Breast Cancer* 2011;14(4):296–300. DOI: 10.4048/jbc.2011.14.4.296
- Giuliano A.E., Morrow M., Duggal S., Julian T.B. Should ACOSOG Z0011 change practice with respect to axillary lymph node dissection for a positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer? *Clin Exp Metastasis* 2012;29(7):687–92. DOI: 10.1007/s10585-012-9515-z
- Kadam S.S., Kadam T. Sentinel lymph node biopsy in early breast cancer: a brief review. *J Breast Cancer Res* 2022;2(1):23–7. DOI: 10.46439/breastcancer.2.014
- Moo T.A., Jochelson M.S., Zabor E.C. et al. Is clinical exam of the axilla sufficient to select node-positive patients who downstage after NAC for SLNB? A comparison of the accuracy of clinical exam *versus* MRI. *Ann Surg Oncol* 2019;26(13):4238–43. DOI: 10.1245/s10434-019-07867-x
- Kim T., Giuliano A.E., Lyman G.H. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006;106(1):4–16. DOI: 10.1002/cncr.21568
- Thorsten K. Sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2011;6(3):185–91. DOI: 10.1159/000329193
- Воронцов А.Ю., Володин А.Н., Курочкина М.А. и др. Биопсия сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы. Опыт внедрения методики на региональном уровне. Вопросы приоритета. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(3):37–42. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-37-42
- Vorontsov A.Yu., Volodin A.N., Kurochkina M.A. et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. Experience in implementing at the regional level. Priority issues. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2023;19(3):37–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-37-42
- Veronesi U., Viale G., Paganelli G. et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010;251(4):595–600. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181c0e92a
- Veronesi U., Adamus J., Bandiera D.C. et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 1977;297(12):627–30. DOI: 10.1056/NEJM197709222971202
- Gill G.; SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy *versus* axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol* 2009;16(2):266–75. DOI: 10.1245/s10434-008-0229-z
- Ahmed M., Purushotham A.D., Douek M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014;15(8):e351–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70590-4
- Treseler P. Pathologic examination of the sentinel lymph node: what is the best method? *Breast J* 2006;12(5 Suppl 2):S143–51. DOI: 10.1111/j.1075-122X.2006.00328.x
- Kathirvetpillai K., Constantine S.R. Validity of intraoperative imprint cytology and frozen section for sentinel lymph node assessment in breast cancer: a single-centre experience. *Cureus* 2025;17(7):e88784. DOI: 10.7759/cureus.88784
- Корнеев А.А., Рязанцев С.В., Вяземская Е.Э., Будковская М.А. Меры информативности диагностических медицинских технологий в оториноларингологии: вычисление и интерпретация. *Российская оториноларингология* 2020;19(1):46–55. DOI: 10.18692/1810-4800-2020-1-46-55
- Korneenkov A.A., Ryazantsev S.V., Vyazemskaya E.E., Budkovaya M.A. The measures of informativeness of diagnostic medical technologies in otorhinolaryngology: calculation and interpretation. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology* 2020;19(1):46–55. DOI: 10.18692/1810-4800-2020-1-46-55
- Yang Q.Q., Hu Y.G., Hu C.H. et al. The diagnostic accuracy of touch imprint cytology for sentinel lymph node metastases of breast cancer: an up-to-date meta-analysis of 4,073 patients. *Open Med (Wars)* 2023;18(1):20230827. DOI: 10.1515/med-2023-0827
- Kim K.W., Lee J., Choi S.H. et al. Systematic review and meta-analysis of studies evaluating diagnostic test accuracy: a practical review for clinical researchers – Part I. General guidance and tips. *Korean J Radiol* 2015;16(6):1175–87. DOI: 10.3348/kjr.2015.16.6.1175

Вклад авторов

Г.Г. Хакимова: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, подготовка текста статьи;

И.В. Решетов: критический пересмотр текста статьи, интерпретация данных;

А.Д. Каприн: анализ данных, методологическое консультирование;

А.Д. Зикиряходжаев: организация исследования, консультирование;

Ш.Г. Хакимова: сбор данных, подготовка текста статьи;

В.О. Тимошкин: техническая поддержка, консультирование.

Authors' contributions

G.G. Khakimova: design development, data collection, analysis of the obtained data, article writing;

I.V. Reshetov: critical revision of the article, data interpretation;

A.D. Kaprin: data analysis, methodological consulting;

A.D. Zikiryakhodjaev: organization of the study, advisory support;

Sh.G. Khakimova: data collection, article writing;

V.O. Timoshkin: technical support, advisory support.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры, проведенные в рамках данного исследования, соответствовали этическим стандартам институционального и/или национального комитета по биоэтике, а также Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.) с последующими дополнениями. Исследование одобрено локальным комитетом по биоэтике Ташкентского государственного медицинского института (протокол № 4 от 25 марта 2025 г.).

Информированное согласие на участие в исследовании получено от всех пациентов (или их законных представителей).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed as part of this study were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national bioethics committee, as well as the World Medical Association's Declaration of Helsinki (1964), with subsequent amendments. The study was approved by the local bioethics committee of Tashkent State Medical Institute (Protocol No. 4 dated March 25, 2025).

All patients (or their legal representatives) gave informed consent to participate in the study.