

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

51 (7) • 2023

Эффективность и безопасность применения отрицательного раневого давления в лечении хирургических осложнений после радикальной цистэктомии: ретроспективное когортное исследование

Оценка безопасности с установлением максимально переносимой дозы ингибитора RAS-ГТФазы (Инг-Рас) для лечения опухолей желудочно-кишечного тракта: предварительные результаты исследования I фазы

Сочетание анкилозирующего спондилита, язвенного колита и ревматоидного артрита у одного пациента: где точка пересечения?

Лихеноидная и псориазоподобная лекарственно-индуцированная сыпь на фоне терапии иматинибом

Резистентность к агонистам дофамина в лечении пролактином: диагностические критерии, механизмы формирования и пути преодоления

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 51 • № 7 • 2023

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Глезер Мария Генриховна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)

Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Великанова Людмила Иосифовна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ганюков Владимир Иванович, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)

Годков Михаил Андреевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Зыбина Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Архангельск, Россия)

Коков Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Лобзин Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Львов Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пронин Игорь Николаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Трофимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

Вольффенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор (Гронинген, Нидерланды)

Густина Андреа, д-р мед. наук, профессор, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, профессор, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

Палеев Николай Романович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

*Беркут М.В., Беляев А.М., Кротов Н.Ф.,
Карасева М.Е., Носов А.К.*

Эффективность и безопасность применения отрицательного раневого давления в лечении хирургических осложнений после радикальной цистэктомии: ретроспективное когортное исследование 365

*Боженко В.К., Гончаров С.В., Кудинова Е.А.,
Кулинич Т.М., Куколева Е.А., Филиппов М.С.,
Быкова А.Ф., Князева О.Б., Пучков И.А.,
Солодкий В.А.*

Оценка безопасности с установлением максимально переносимой дозы ингибитора RAS-ГТФазы (Инг-Рас) для лечения опухолей желудочно-кишечного тракта: предварительные результаты исследования I фазы 376

Обзор

Иловайская И.А., Ваганова Г.Р.

Резистентность к агонистам дофамина в лечении пролактином: диагностические критерии, механизмы формирования и пути преодоления 397

Клинические наблюдения

*Георгинова О.А., Макаров Е.А., Будко А.А., Авдеев В.Г.,
Горбунов Р.М., Плотникова М.Л., Краснова Т.Н.*

Сочетание анкилозирующего спондилита, язвенного колита и ревматоидного артрита у одного пациента: где точка пересечения? 407

Хлебникова А.Н., Шикина В.Е., Баграмова Г.Э.

Лихеноидная и псориазоподобная лекарственно-индуцированная сыпь на фоне терапии иматинибом (клиническое наблюдение) 417

Журнал индексируется в Scopus
(<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>),
входит в Russian Science Citation Index (RSCI)

© 2023 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук, Категория 1
(Перечень ВАК, К1).

Шифры научных специальностей:

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия
(медицинские науки)

3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология
(медицинские науки)

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика
(биологические науки, медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах
клинической медицины», распространяются
по Лицензии «С указанием авторства –
некоммерческая» – Creative Commons
Attribution-NonCommercial 4.0 International
(CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе
читать, скачивать, копировать, делиться
(распространять на любом носителе и в любом
формате) и адаптировать материалы статьи
(перерабатывать, видоизменять, создавать новые
произведения) при соблюдении следующих
условий: оформление ссылки на оригинальную
публикацию в журнале «Альманах клинической
медицины», указание на внесение изменений
(в случае адаптации), использование
исключительно в некоммерческих целях.
По вопросам репринтов и коммерческого
использования просьба обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.pargara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 51 • Number 7 • 2023

EDITOR-IN-CHIEF

Maria G. Glezer, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Ekaterina P. Kakorina, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Vladimir I. Ganyukov, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

Mikhail A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Evgeny V. Grigoryev, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

Lyudmila F. Gulyaeva, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

Leonid S. Kokov, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yurii V. Lobzin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Lvov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Igor N. Pronin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei I. Provatorov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

Valentin E. Sinitsyn, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Tatyana N. Trofimova, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ludmila I. Velikanova, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Natalia N. Zybina, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

Anatol J. Bragin, PhD (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

Stefan De Hert, MD, PHD, Professor, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

Andrea Giustina, MD, Professor, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

Nikolay R. Paleev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

Bruce H.R. Wolffenbittel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism (Groningen, Netherlands)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

Content

Articles

*M.V. Berkut, A.M. Belyaev, N.F. Krotov,
M.E. Karaseva, A.K. Nosov*

**Efficacy and safety of negative wound pressure
in the treatment of surgical complications after
radical cystectomy: a retrospective cohort study..... 365**

*V.K. Bozhenko, S.V. Goncharov, E.A. Kudinova,
T.M. Kulinich, E.A. Kukoleva, M.S. Filippov,
A.F. Bykova, O.B. Knyazeva, I.A. Puchkov,
V.A. Solodkiy*

**Safety assessment and determination
of a maximally tolerated dose of an RAS-GTPase
inhibitor (iRAS) in the treatment of gastrointestinal
tumors: preliminary results of the phase I trial 376**

Review Article

I.A. Ilovayskaya, G.R. Vagapova

**Resistance to dopamine agonists in the treatment
of prolactinomas: diagnostic criteria, mechanisms
and ways to overcome it 397**

Clinical Cases

*O.A. Georginova, E.A. Makarov, A.A. Budko, V.G. Avdeev,
R.M. Gorbunov, M.L. Plotnikova, T.N. Krasnova*

**The clinical case of a combination of ankylosing
spondylitis, ulcerative colitis and rheumatoid
arthritis in one patient: where is the
intersection point?..... 407**

A.N. Khlebnikova, V.E. Shikina, G.E. Bagramova

**Lichenoid and psoriasiform drug induced rash
during imatinib therapy: a clinical case 417**

The Almanac of Clinical Medicine journal
is indexed by **Scopus** ([https://www.scopus.com/
sourceid/21101158852](https://www.scopus.com/sourceid/21101158852)), **Russian Science
Citation Index (RSCI)**

© 2023 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for
Supervision in the Sphere of Telecom, Information
Technologies and Mass Communications.
Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was
issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is
included in the List of leading referred journals, re-
commended by VAK (Higher Attestation Committee)
for publication of scientific results of dissertations for
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible
for claims made in the advertisements published in
the journal.

“Almanac of Clinical Medicine” is an open access
journal which means that everybody can read,
download, copy, distribute, print, search, or link
to the full texts of these articles in accordance with
Creative Commons Attribution – NonCommercial
4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.parpapa@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

Эффективность и безопасность применения отрицательного раневого давления в лечении хирургических осложнений после радикальной цистэктомии: ретроспективное когортное исследование

Беркут М.В.¹ • Беляев А.М.¹ • Кротов Н.Ф.¹ • Карасева М.Е.¹ • Носов А.К.¹

Беркут Мария Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. научного отдела общей онкологии и урологии, врач-онколог отделения онкоурологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>

✉ 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, Российская Федерация. E-mail: berkutv91@gmail.com

Беляев Алексей Михайлович – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>. E-mail: oncl@rion.spb.ru

Кротов Николай Федорович – д-р мед. наук, профессор, заведующий научным отделом хирургической онкологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5590-8804>. E-mail: krotov_nikolay@mail.ru

Карасева Марина Евгеньевна – врач-ординатор отделения онкоурологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7294-0263>. E-mail: marinaesukhanova@yandex.ru

Носов Александр Константинович – д-р мед. наук, заведующий отделением онкоурологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>. E-mail: nakuro@yandex.ru

Актуальность. Вакуумное лечение ран под отрицательным давлением (англ. negative pressure wound treatment, NPWT) – относительно новый, но уже хорошо зарекомендовавший себя вариант лечения инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ). В литературе представлены весьма скудные данные по применению метода NPWT при осложнениях в онкохирургии, в частности после радикальной цистэктомии (РЦЭ).

Цель – оценить краткосрочные результаты применения NPWT-повязок в лечении ИОХВ после РЦЭ. **Материал и методы.** Ретроспективно проанализированы данные 446 пациентов, которым на базе отделения онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с января 2012 по декабрь 2021 года была выполнена РЦЭ с различными вариантами уродеривации. Всего выявлено 62 случая ИОХВ с полными данными, возникших на протяжении 30 дней после РЦЭ. Группу стандартного варианта ведения ИОХВ составили 36 случаев, группу применения вакуумного лечения под отрицательным давлением на аппарате VivanoTec® S 042 в режиме постоянного отрицательного давления – 26. Физический статус пациентов перед РЦЭ оценивали согласно классификации Американского общества анестезиологов (ASA), тяжесть состояния пациента при установлении диагноза ИОХВ – по шкале APACHE II. Анализировали такие показатели, как индекс массы тела, медиана койко-дней в стационаре, число программных санаций (хирургическая обработка раны) или частота смены NPWT-повязок, динамика С-реактивного белка, динамика лейкоцитарного индекса интоксикации, а также частоту событий, представляющих клинический интерес (кишечные свищи, латерализация краев срединной раны, грыжеобразование).

Результаты. В преобладающем большинстве случаев ИОХВ после РЦЭ развились у мужчин (57/62, 91,93%). Группы стандартного ведения ИОХВ и применения NPWT-повязок были сбалансированы по возрасту, индексу массы тела, физическому статусу ASA. Медиана времени от первой

хирургической обработки раны до ее закрытия была статистически значимо меньше в группе стандартной хирургической обработки раны – 4 дня [0; 8,75] против 8,5 дня [3,25; 12,0] в группе применения NPWT-повязок ($p = 0,026$); однако на общей продолжительности госпитализации это не отразилось: $28,08 \pm 12,80$ против $30,03 \pm 16,27$ дня соответственно ($p = 0,599$). Частота летальности между группами в 30-дневный период значимо не различалась ($p = 0,137$). В нашей серии применения NPWT-повязок не выявлено ни одного случая формирования кишечной фистулы в ранний и поздний послеоперационный периоды. **Заключение.** Вакуумное лечение ран под отрицательным давлением – безопасный и эффективный способ ведения ИОХВ. Этот метод не уступает общепринятому стандарту лечения в виде хирургической обработки раны, этапных санаций или перевязок. Применение NPWT-повязок позволяет выполнять раннее первичное мышечно-фасциальное закрытие брюшной полости, не приводит к увеличению продолжительности госпитализации пациентов, частоты послеоперационной летальности и риска развития кишечных свищей.

Ключевые слова: радикальная цистэктомия, послеоперационные осложнения, перитонит, вакуумная терапия ран, открытый живот, лапаростомия

Для цитирования: Беркут МВ, Беляев АМ, Кротов НФ, Карасева МЕ, Носов АК. Эффективность и безопасность применения отрицательного раневого давления в лечении хирургических осложнений после радикальной цистэктомии: ретроспективное когортное исследование. Альманах клинической медицины. 2023;51(7):365–375. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-039.

Поступила 05.11.2023; доработана 22.11.2023; принята к публикации 26.11.2023; опубликована онлайн 27.12.2023

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, Российская Федерация

Золотым стандартом лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря высокого риска прогрессирования и мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря остается радикальная цистэктомия (РЦЭ) с тазовой лимфаденэктомией [1]. Однако, несмотря на совершенствование анестезиологического пособия, инструментальной базы и оперативной техники, данное вмешательство по-прежнему сопряжено с высоким уровнем послеоперационных осложнений вне зависимости от типа доступа [2–4]. Среди наиболее частых вариантов осложнений выделяют инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) с частотой встречаемости от 0,6 до 46% [5], с последующим развитием перитонита и сепсиса в 0,3–8,7% случаев [1].

Общепринятым стандартом лечения поверхностной ИОХВ, которая затрагивает только кожу и подкожно-жировую клетчатку, считается устранение очага инфекции, хирургическая обработка раны и адекватная антимикробная терапия по показаниям. При глубокой ИОХВ после РЦЭ (например, при перитоните) в процесс вовлечены глубокие мягкие ткани и внутренние органы брюшной полости и или малого таза, поэтому после устранения очага инфекции, хирургической обработки необходимо решать вопрос об оптимальном варианте завершения операции: временный способ в виде открытого живота или окончательное ушивание срединной раны. Различные варианты открытого ведения инфекции брюшной полости положительно показали себя с точки зрения как профилактики синдрома внутрибрюшной гипертензии и его влияния на прогрессирование полиорганной недостаточности, так и возможности проведения ревизии брюшной полости хирургом «по требованию» и ускоренной санации брюшной полости. Однако при таком подходе быстро наступает раневое истощение, суперинфицирование, прогрессирование явлений острого висцерита, образование наружных кишечных свищей, обширных вентральных грыж [6]. Другим вариантом лечения может стать относительно новый метод – наложение герметичных повязок на кожу и ведение раневого процесса под отрицательным давлением (англ. negative pressure wound treatment, NPWT) [7].

В рамках систематического анализа J. Gao и соавт. отмечена более высокая скорость заживления раны в подгруппе больных с NPWT-повязкой в сравнении со стандартными методами ведения осложненных ран (отношение шансов 5,80, 95% доверительный интервал 2,81–11,96; $p = 0,0001$) [8]. NPWT-повязки позволяют эвакуировать раневой экссудат, снижают бактериальную контаминацию ран, препятствуют повторному экзогенному инфицированию брюшной полости и передней брюшной

стенки и при необходимости обеспечивают профилактику и лечение компартмент-синдрома [7]. По данным Ю.М. Гаина и соавт., ведение пациентов с NPWT-повязками упрощает внутрибольничный уход, снижает болевой и травмирующий факторы ежедневных перевязок, повышает показатели качества жизни пациентов в соответствии с опросником SF-36 (на 27% увеличивает физические функциональные результаты, на 17% – показатели общего здоровья, на 11% чаще происходит купирование физической боли) [9]. В абдоминальной хирургии на фоне дозированного воздействия на переднюю брюшную стенку отрицательного давления в условиях открытого живота снижается степень демидиализации прямых мышц живота; метод NPWT способствует первичному мышечно-фасциальному закрытию раны, снижает риск развития послеоперационных вентральных грыж [10].

Вместе с тем, несмотря на демонстрируемую эффективность, повсеместное применение NPWT-повязок сопряжено с рядом нерешенных практических вопросов: во-первых, нет данных об оптимальном уровне отрицательного давления, который необходимо устанавливать на постоянном контуре вакуума [11]; во-вторых, ряд авторов указывает на повышенный риск развития кишечных свищей в условиях открытого живота, контакта с воздухом и постоянного механического раздражения раны [10, 12]; в-третьих, недостаточно изучен профиль безопасности применения NPWT-повязок в онкохирургии [9]. Проведение исследования на базе крупного онкологического центра позволит получить ценный теоретический и практический материал по применению NPWT-повязок при ИОХВ после РЦЭ.

Цель исследования – оценить краткосрочные результаты применения NPWT-повязок в лечении инфекций области хирургического вмешательства после РЦЭ.

Материал и методы

Настоящее когортное исследование выполнено на базе отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в соответствии с критериями протокола STROBE. В ретроспективный анализ включены результаты хирургического лечения 446 пациентов, которым в период с января 2012 по декабрь 2021 г. выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме РЦЭ с различными вариантами уродеривации. Все операции выполнены одним хирургом Н. Выборка носила сплошной характер. Общая характеристика пациентов дана в табл. 1.

В качестве метода оценки степени осложнений использовали классификацию Clavien – Dindo (Cl-D)



в модификации ACCORDION [13]. Всего выявлено осложнений: Cl-D I степени – 35 случаев (7,8%), Cl-D II степени – 28 случаев (6,27%), Cl-D IIIA степени – 54 случая (12,1%), Cl-D IIIB степени – 60 случаев (13,45%), Cl-D IV степени – 0 случаев, Cl-D V степени – 12 случаев (2,69%). Следует отметить, что высокая частота осложнений Cl-D III–IV степени (9,4% всех осложнений) приходится на 2017–2018 гг., когда локально проходил протокол «ранней релапароскопии» в случае подозрения на «острый живот». Среди всех осложнений ИОХВ составили 96 случаев: инфекции послеоперационной раны выявлены в 17 случаях (3,84%), развитие вторичного послеоперационного перитонита – в 79 (17,87%), в том числе 60 случаев (13,5%) несостоятельности уретеро-илеоанастомозов, 7 случаев (1,58%) полной эквентрации.

Подробному анализу подлежали все случаи ИОХВ, которые возникали в период 30 дней после РЦЭ. Из анализа исключены случаи с неполными данными, а также повторные хирургические вмешательства, выполненные в объеме диагностической релапароскопии или только дренирования брюшной полости. Всего отобрано 12 случаев поверхностной ИОХВ и 50 случаев глубокой ИОХВ.

Все случаи распределены на две группы для последующего анализа: 36 пациентов составили группу традиционного ведения ИОХВ в объеме хирургической обработки раны, некрэктомии, закрытого ведения лапаротомной раны или метода открытого живота в виде программированных санаций [14]; группу сравнения – 26 пациентов, у которых с конца 2017 г. после хирургической обработки раны и/или некрэктомии применялось вакуумное лечение ран под отрицательным давлением на аппарате. Диапазон отрицательного давления в постоянном режиме составлял от 85 до 120 мм рт. ст.

Все повязки отрицательного давления состояли из трех основных элементов: мелкопористой и гипоаллергенной полиуретановой губки (размер губки варьировал в зависимости от объема раневого дефекта), адгезивной прозрачной пленки и неспадающейся дренажной трубки, соединенной с источником вакуума и емкостью для сбора экссудата. Дополнительно при интраабдоминальной установке вакуума использовали специальный набор Abdominal Kit, включающий в себя еще неадгезивную пористую пленку в качестве защитной прослойки между губкой и внутренними органами. При поверхностной ИОХВ после заполнения раневого

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Характеристика	Группа NPWT- (n = 36)	Группа NPWT+ (n = 26)	Значение p
Поверхностные ИОХВ, абс. (%)	7 (19,40)	5 (19,23)	1,000
Глубокие ИОХВ, абс. (%)	29 (80,60)	21 (80,77)	
Мужской пол, абс. (%)	33 (91,70)	24 (92,30)	1,000
Возраст, M ± SD (95% ДИ), годы	63,47 ± 10,58 (59,89–67,05)	67,61 ± 10,38 (63,42–71,08)	0,130
ИМТ, M ± SD (95% ДИ)	26,12 ± 3,73 (24,85–27,38)	25,71 ± 3,48 (24,30–27,12)	0,665
Курение, абс. (%)	17 (47,2)	12 (46,15)	0,765
Лучевая терапия*, абс. (%)	4 (11,11)	0	0,132
Лекарственная терапия**, абс. (%)	8 (22,22)	9 (34,61)	0,388
Физический статус пациентов по классификации ASA, абс. (%)			
ASA 1	6 (16,81)	4 (15,31)	0,227
ASA 2	19 (52,63)	15 (57,69)	
ASA 3	11 (30,56)	7 (27,0)	

ASA – Американское общество анестезиологов; NPWT+ – группа, в которой дополнительно применяли наложение повязок под отрицательным давлением (англ. negative pressure wound treatment, NPWT); NPWT- – группа стандартного ведения инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ): хирургическая обработка раны, некрэктомия, дренирование или ведение лапаротомной раны (открытый живот); ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела

* Лучевая терапия до операции по основному заболеванию

** Лекарственная терапия в объеме неoadъювантной химиотерапии или иммунотерапии

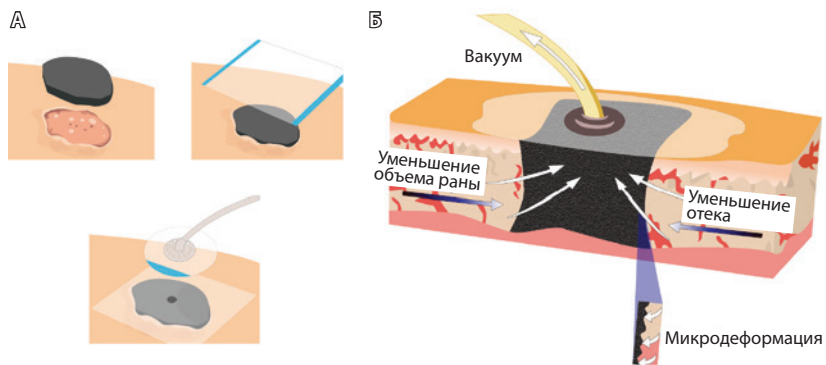


Рис. 1. Схематическое изображение последовательного наложения вакуумной повязки (А): рана заполняется гидрофильной полипропиленовой губкой; герметизация раны адгезивной пленкой и присоединение специальной портативной системы для обеспечения оптимального отрицательного давления и отведения раневого отделяемого; Б – сагиттальный срез, механизм действия отрицательного давления в ране

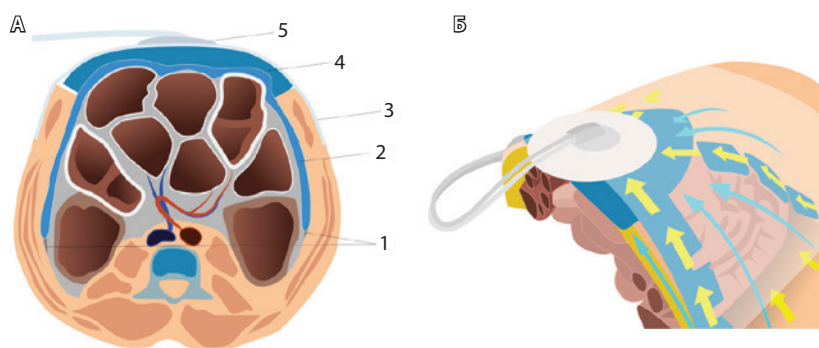


Рис. 2. Способ интраабдоминального применения повязки отрицательного давления (А): 1 – боковые каналы живота, линия Тольда; 2 – неадгезивная пористая пленка изолирует петли кишечника и максимально заведена вдоль боковых каналов по бокам, каудально в полость малого таза и область тазовых сосудов (брюшина вскрыта во время лимфаденэктомии), краниально до верхнего этажа брюшной полости, в том числе изолирована париетальная поверхность печени; 3 – адгезивная герметизирующая пленка для поддержания уровня отрицательного давления в повязке; 4 – полипропиленовая гидрофильная пористая губка для эвакуации экссудата; 5 – портативная система, соединяющая повязку с двухпросветной трубкой: одна половина соединена с контейнером для эвакуации экссудата, вторая – с аппаратом, нагнетающим давление; Б – направление движения экссудата через полипропиленовую пористую губку способствует срединной тракции краев раны, вызывая ее последовательное закрытие

дефекта губкой рану герметично закрывали прозрачной адгезивной пленкой и подключали дренажную трубку к вакуумной системе для сбора экссудата (рис. 1). При работе с глубокой ИОХВ, например, при перитоните, сначала изолировали окружающие органы (кишечник, сосуды, нервы) неадгезивной пористой пленкой и только затем рану заполняли полиуретановой губкой (рис. 2). Смену NPWT-повязок проводили в срок от 1–2 до 4 суток в зависимости от тяжести клинических проявлений раневой инфекции. Плановая ревизия раны выполнялась под общей анестезией и при необходимости могла быть

дополнена этапной некрэктомией. Динамику раневого процесса за счет оценки изменения раневой площади в данной работе не прослеживали.

Физический статус пациентов перед РЦЭ оценивали согласно классификации Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists, ASA) [15]. Тяжесть состояния пациента при установлении диагноза ИОХВ определяли по шкале АРАСНЕ II [16]. Дополнительно выполняли анализ следующих показателей: медиана койко-дней в стационаре, число программных санаций / хирургической обработки раны или частота смены NPWT-повязок, динамика С-реактивного белка (СРБ), динамика лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ, рассчитывали как отношение количества лимфоцитов к нейтрофилам). При работе с первичной медицинской документацией анализировали осложнения, связанные с вариантом ведения глубокой ИОХВ, представляющие клинический интерес: образование фистул, латерализацию тканей абдоминальной раны, развитие грыж передней брюшной стенки.

Все расчеты проведены в программах MS Excel и пакете StatTech v.3.1.10 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). В зависимости от типа распределения вычисление средних значений представлено в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \text{стандартное отклонение}$) в случае нормального распределения и медианы и квартильного диапазона ($Me [LQ; UQ]$) в случае распределения, отличного от нормального. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала. Категориальные данные представляли с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях – t-критерия Уэлча. При анализе четырехпольных таблиц сопряженности процентные доли сравнивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Расчет отношений шансов с 95% двусторонним доверительным интервалом проводили при помощи построения моделей логистической регрессии. Нулевые гипотезы отвергали при $p < 0,05$.



Результаты

В анализ включены 62 случая ИОХВ, которые были выявлены на протяжении 30 дней после хирургического лечения. Как видно из данных табл. 1, ИОХВ чаще возникали у мужчин (92% всех случаев). Пациенты группы стандартной хирургической обработки раны и группы применения NPWT-повязок на различались по среднему возрасту и индексу массы тела. Почти половина пациентов в обеих группах были курильщиками. При проведении корреляционного анализа установлена зависимость между развитием глубокой ИОХВ и статусом курения у пациента ($r = 0,319$, $p = 0,006$), которая также подтверждена данными однофакторного анализа ($F = 2,65$, $p = 0,040$). При оценке физического статуса пациентов согласно шкале ASA отмечено, что пациенты с тяжелыми системными заболеваниями составляли $\frac{1}{3}$ всех включенных больных.

Всем пациентам по поводу основного онкологического заболевания на первом этапе была выполнена РЦЭ с лимфаденэктомией с различными вариантами уродеривации: гетеротопическая деривация в объеме Bricker или Mainz I типа выполнена в 47 (75,8%) случаях, ортотопическая деривация с формированием J-rouch – в 11 (17,74%) случаях, формированием уретерокутанеостомы – 1 случай; выведением нефростомических дренажей завершены 3 (4,83%) случая. РЦЭ выполнена в большинстве случаев с применением минимально-инвазивного доступа (52/62, 85,48%), с интракорпоральной уродеривацией (у 58 пациентов). Лапаротомный доступ использовался только в 2012 г. в 10 (14,52%) случаях – на этапе становления эндоскопической хирургии в учреждении. Значимых различий по продолжительности операции и объему интраоперационной кровопотери между группами применения NPWT-повязок и стандартной хирургической обработки раны не получено. При корреляционном анализе была установлена умеренная обратная зависимость между типом уродеривации и развитием ИОХВ: проведение интракорпоральной ортотопической деривации было сопряжено с риском развития глубокой хирургической инфекции ($r = -0,328$, $p = 0,009$).

Пациенты в группах стандартной хирургической обработки раны и применения NPWT-повязок значимо различались по тяжести состояния (шкала APACHE II). В группе с применением NPWT-повязок чаще встречались пациенты с высокими баллами по шкале APACHE II, то есть это была группа с выраженными и крайне выраженными физиологическими расстройствами и хроническими нарушениями состояния на момент проведения первичной операции при ИОХВ. Среднее число кой-дней после РЦЭ до развития ИОХВ в группах

исследования не различалось и составило $7,74 \pm 6,47$ дня (0–13 дней, $p = 0,884$).

Применение вакуумного лечения ран под отрицательным давлением увеличило среднее время от первой хирургической обработки раны до ее полного закрытия за счет необходимости периодической смены повязок NPWT (максимальное число санационных перевязок составило 8 смен, среднее число смен повязок – 3,7), однако значимой разницы между продолжительностью пребывания пациента с осложнениями в стационаре между группой стандартного ведения пациента с ИОХВ и группой применения NPWT не получено ($p = 0,599$).

Для оценки тяжести проявлений ИОХВ были проанализированы уровень СРБ и ЛИИ. Отмечено статистически значимое повышение СРБ на момент выявления инфекционного раневого процесса в группе вакуумного лечения ран под отрицательным давлением до $233,72 \pm 139,67$ мг/мл ($p = 0,018$), что подтверждается тяжестью процесса по шкале APACHE II и корреляционным анализом ($r = 0,318$, $p = 0,011$) (табл. 2).

Проведение хирургической обработки раны, некрэктомии, ведение лапаростомной раны открытым способом или с применением повязок отрицательного давления способствовало равнозначному купированию воспалительного процесса в обеих группах и сопровождалось снижением в 2,25 раза уровня СРБ – $91,4 \pm 35,64$ мг/мл в группе стандартного ведения ИОХВ и $82,90 \pm 53,63$ в группе с NPWT-повязками ($p = 0,485$). Значения ЛИИ на момент проведения первой санационной операции, а также на момент выписки пациента из стационара не различались между группами.

Частота летальности в период госпитализации между группами также не различалась ($p = 0,137$). В группе стандартного хирургического ведения глубокой ИОХВ отмечен 1 случай формирования кишечного свища в раннем послеоперационном периоде и 3 случая в позднем послеоперационном периоде (1 тонко-кишечный свищ передней брюшной стенки, 2 энтеровагинальных свища), а также 2 случая вентральной грыжи, что потребовало дополнительной госпитализации пациентов в хирургический стационар общего профиля. В группе с применением NPWT-повязок не установлено ни одного случая развития кишечного свища или невозможности закрытия лапаротомной раны. Таким образом, выявление события, представляющего клинический интерес (образование фистул, латерализация краев абдоминальной раны, развитие грыж передней брюшной стенки) отмечалось в 11,9 раза чаще в группе стандартного ведения в сравнении с группой применения вакуумных повязок при ведении

Таблица 2. Характеристика пациентов при выполнении радикальной цистэктомии, 1-й санационной операции, при выписке

Характеристика	Группа NPWT- (n = 36)	Группа NPWT+ (n = 26)	Значение p
Характеристика пациентов при выполнении РЦЭ			
гетеротопическая деривация Bricker, абс. (%)	27 (75,0)	19 (73,08)	0,556
гетеротопическая деривация Mainz-I, абс. (%)	1 (2,77)	0	
ортотопическая деривация J-rouch, абс. (%)	7 (19,39)	4 (15,40)	
нефростомия, уретерокутанеостомия, абс. (%)	1 (2,77)	3 (11,54)	
лапароскопический доступ, абс. (%)	30 (83,33)	23 (88,46)	0,722
лапаротомный доступ, абс. (%)	6 (16,67)	3 (11,54)	
продолжительность операции, M ± SD, мин	318,19 ± 112,38	289,38 ± 82,61	0,272
объем интраоперационной кровопотери, Me [LQ; UQ], мл	100 [100; 225]	150 [100; 250]	0,352
Тяжесть состояния пациентов по шкале APACHE II при выявлении ИОХВ, абс. (%)			
0–9 баллов	2/29 (6,90)	1/21 (4,76)	0,576
10–19 баллов	12/29 (41,40)	1/21 (4,76)	0,013
20–29 баллов	11/29 (37,90)	13/21 (61,91)	0,009
> 30 баллов	4/29 (13,80)	6/21 (28,57)	0,037
Время от РЦЭ до развития ИОХВ, Me [LQ; UQ], дни	5,5 [3; 10,25]	7,5 [3,5; 12]	0,566
Время от первой хирургической обработки раны до выписки из стационара, Me [LQ; UQ], дни	4 [0; 8,75]	8,5 [3,25; 12]	0,026
Общее число койко-дней, M ± SD (95% ДИ), дни	28,08 ± 12,80 (24–32)	30,03 ± 16,27 (23–37)	0,599
СРБ при диагностике ИОХВ, M ± SD (95% ДИ), мг/мл	155,70 ± 96,59 (123,01–188,37)	233,72 ± 139,67 (177,31–290,15)	0,018
ЛИИ при диагностике ИОХВ, Me [LQ; UQ]	0,09 [0,06; 0,15]	0,095 [0,05; 0,13]	0,943
СРБ на момент выписки, M ± SD (95% ДИ), мг/мл	91,4 ± 35,64 (79,35–103,47)	82,90 ± 53,63 (61,24–104,57)	0,485
ЛИИ на момент выписки, Me [LQ; UQ]	0,19 [0,12; 0,32]	0,20 [0,13; 0,29]	0,869
Частота летальности, абс. (%)	6 (16,67)	9 (34,61)	0,137
События, представляющие клинический интерес, абс. (%)	6 (20,69)	0	0,033

NPWT+ – группа, в которой дополнительно применяли наложение повязок под отрицательным давлением (англ. negative pressure wound treatment, NPWT); NPWT- – группа стандартного ведения инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ): хирургическая обработка раны, некрэктомия, дренирование или ведение лапаростомной раны (открытый живот); ДИ – доверительный интервал, ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации, РЦЭ – радикальная цистэктомия, События, представляющие клинический интерес, – образование фистул, латерализация краев абдоминальной раны, развитие грыж передней брюшной стенки, СРБ – С-реактивный белок

глубокой инфекции ИОХВ (отношение шансов 0,084; 95% доверительный интервал 0,004–1,583, p = 0,033).

Обсуждение

Инфекция области хирургического вмешательства – довольно частое послеоперационное осложнение, на которое приходится до 5,4% от всех осложнений и до 20% от всех инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [17]. Частота ИОХВ после РЦЭ

колеблется от 2,9 до 45% в разных сериях клинических наблюдений [5, 12, 14, 17]. Данный тип осложнений ассоциирован с повышенным риском смерти, повторной госпитализацией, более продолжительным нахождением в отделении интенсивной терапии и ухудшением качества жизни пациентов [18].

В результате ряда работ были установлены периоперационные факторы риска развития ИОХВ, такие как контаминация раны, высокий индекс



массы тела, статус курения, гипоальбуминемия [19, 20]. Потенциальные связи между этими факторами и риском возникновения ИОХВ объясняются прямым бактериальным загрязнением раны, образованием некротических тканей, покрытых фибрином, и недостаточной оксигенацией тканей. Для снижения риска развития послеоперационных ИОХВ используются разные профилактические стратегии – от применения специальных гидрогелевых повязок с микроэлементами, использования шовного материала с антимикробным покрытием, периоперационной обработки кожи дезсредствами до достаточной оксигенации пациента в течение операции и поддержания нормальной температуры тела [21]. При этом ИОХВ по-прежнему создают большое клиническое и социальное бремя в условиях жесткой экономии, довлеющего кадрового дефицита и возрастающей нагрузки на уже имеющийся медицинский штат. С учетом этого крайне важно продолжать поиск новых стратегий профилактики ИОХВ у хирургических пациентов.

В соответствии с рекомендациями Международного института по раневым инфекциям (2016) основным компонентом в лечении ИОХВ признается хирургический контроль очага инфекции, который должен быть проведен в максимально ранние сроки с момента установления диагноза. Хирургический контроль очага инфекции направлен на профилактику развития осложнений и генерализации инфекций, включает в себя ревизию раны, удаление инфицированных тканей и инородных тел, последующую регулярную смену повязок при необходимости и проводится вплоть до наложения вторичных швов или до заживления раны вторичным натяжением [21]. Относительно новый метод в этом направлении – лечение ран под отрицательным давлением.

Пионерами современной вакуумной терапии принято считать американских ученых L.C. Argenta и M.J. Morykwas [22], которые в 1997 г. опубликовали данные о лечении осложненных хирургических ран методом калиброванного отрицательного давления, эффективность которого была обусловлена пятью факторами: 1) непрерывное очищение раны после адекватной первичной хирургической обработки и снижение контаминации; 2) непрерывное удаление экссудата в специальный контейнер; 3) сокращение интерстициального отека; 4) стимулирование образования грануляционной ткани; 5) как конечный итог – уменьшение раны в размерах. Дополнительной практической значимостью для хирургов, работающих с открытым животом, обладают данные о роли отрицательного давления в профилактике латерализации тканей срединной

раны, образовании вентральных грыж, феномена «замороженного» живота, развития кишечных свищей – осложнений, оценка которых была дана и в данной работе.

Открытый живот (англ. open abdomen) – метод ведения интраабдоминальной инфекции (перитонита), при котором края передней брюшной стенки преднамеренно не сшиваются после выполнения всех хирургических манипуляций с возможностью последующей ревизии «по плану» или «по требованию» [23]. Основным недостатком такой методики обусловлен быстрым наступлением раневого истощения, суперконтаминацией, появлением острого висцерита, образованием наружных кишечных свищей и обширных вентральных грыж [24]. В то же время в ряде публикаций о применении NPWT-повязок говорится о сохранении централизации раны, отсутствии латерализации краев лапаротомной раны и снижении контаминации брюшной полости [10, 14, 23].

В одной из самых крупных международных работ F. Coccolini и соавт., включающей 369 случаев интраабдоминальной инфекции у взрослых и 33 случая у детей, была выявлена линейная корреляция между продолжительностью ведения открытого живота и частотой осложнений ($r = 0,326$, $p < 0,0001$) и развитием свищей ($r = 0,146$, $p = 0,016$). Однако, несмотря на более частое применение NPWT-повязок (44,2%) в качестве временного способа закрытия брюшной полости, данный метод показал самую низкую частоту развития всех нежелательных явлений при ведении открытого живота (33%), низкую частоту развития кишечных свищей (13%) и низкий уровень 30-дневной летальности (14%) [24].

В Кохрановском обзоре 2022 г., включившем 14 крупных работ, применение повязок с отрицательным давлением вдвое снизило риск развития кишечных свищей, ассоциированных с вариантом ведения лапаротомы: в группе применения NPWT-повязок было 10 случаев на 1000 пациентов, в группе остальных методов – 50 случаев на 1000 пациентов с интраабдоминальной инфекцией. При оценке показателей летальности вакуумное ведение открытого живота снижало риск смерти от любых причин на 29%: в группе NPWT-повязок было 248 случаев на 1000 пациентов, в группе других методов ведения открытого живота – 350 случаев на 1000 пациентов [25].

В нашей серии наблюдений из 26 случаев ИОХВ с применением вакуумной повязки NPWT не выявлено ни одного случая формирования кишечной фистулы в ранний и поздний послеоперационный периоды. Описанные в литературе случаи «замороженного живота» также не наблюдали в нашей серии. У двух пациентов отмечено развитие вентральной

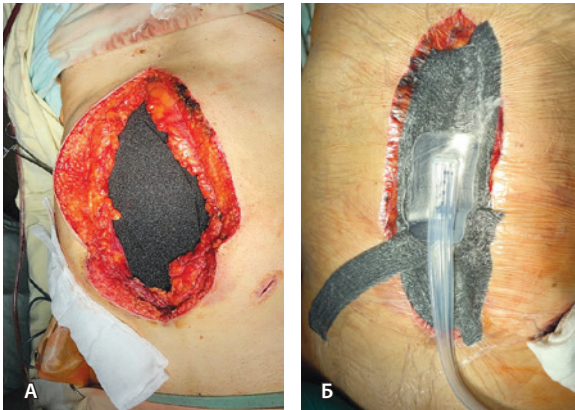


Рис. 3. Пациент К., 11-е сутки после лапароскопической цистэктомии с уродеривацией по Bricker, течение осложнено инфицированной гематомой малого таза с ограниченным гнойно-фибринозным перитонитом. Выполнена лапаротомия, санация очага, установка системы контролируемого отрицательного давления. **А** – в срединную рану установлена полипропиленовая губка (черного цвета); **Б** – сверху рана покрыта адгезивной пленкой, в центральную часть раны подключена порт-система, создано отрицательное давление ($P = 100$ мм рт. ст.)

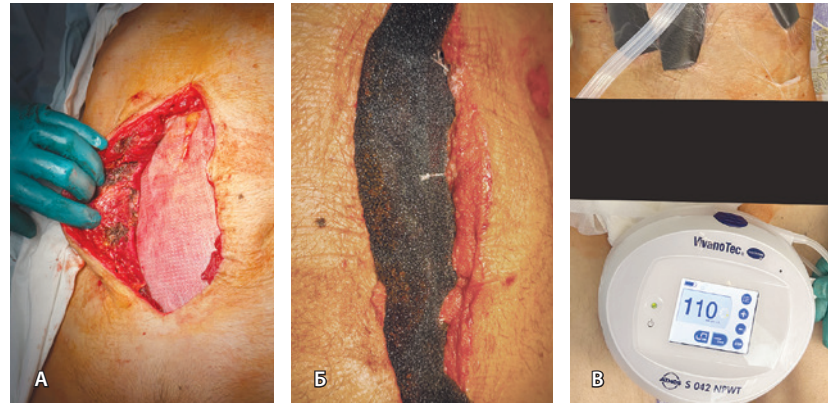


Рис. 4. Пациент С., 70 лет, выполнена радикальная цистэктомия с формированием илеокондуита по Bricker, послеоперационное течение осложнено на 1-е сутки перфорацией подвздошной кишки, разлитым серозно-фибринозным перитонитом. **А** – 3-я этапная лапаротомия, некрэктомия мышц срединной лапаротомной раны, смена неадгезивной пленки, покрывающей петли тонкой кишки; **Б** – края апоневроза сопоставлены наводящими лигатурами, дно раны заполнено полипропиленовой губкой; **В** – внешний вид раны; подключен аппарат, нагнетающий отрицательное давление (постоянный контур $P = 110$ мм рт. ст.)

грыжи в позднем послеоперационном периоде, что потребовало дополнительного пластического этапа. Вероятно, данный факт связан с выполнением трех обязательных условий, которые реализуются при интраабдоминальной установке системы контролируемого отрицательного давления (см. рис. 2). Во-первых, в момент временного закрытия открытого живота требуется в максимальной степени сопоставлять края раны и апоневроза по срединной линии наводящими швами. Во-вторых, абсорбция экссудата через полипропиленовую пористую губку способствует срединной тракции краев раны, вызывая ее последовательное закрытие. В-третьих, для изоляции петель кишечника, сальника, крупных сосудов от абсорбирующей губки используется неадгезивная пористая пленка, которую важно завести в отлогие места брюшной полости, малого таза, а также боковые каналы. Данное защитное покрытие предотвращает адгезию внутренних органов к париетальной брюшине, к губке или мышцам передней брюшной стенки и профилактирует синдром «замороженного живота». На рис. 3 и 4 представлены два клинических примера – пациент К. и пациент С., у которых по поводу развившейся глубокой ИОХВ мы использовали метод вакуумного лечения раны под отрицательным давлением.

В отношении показателей смертности при применении разных методов ведения вторичного перитонита интересна ретроспективная работа T.Wild и соавт., в которой несмотря на увеличение среднего койко-дня при применении NPWT-повязок в сравнении со стандартными методами ($38,9 \pm 27,2$

против $26,6 \pm 23,0$ дня, $p < 0,05$) авторам удалось снизить уровень госпитальной летальности на 40% [26]. В работе M.S. Bleszynski и соавт. на большой ретроспективной серии 211 случаев вторичного перитонита, в том числе одномоментно 44% случаев септического шока, уровень 28-дневной смертности удалось снизить с 38,7% в общей группе до 22,8% при применении вакуумных повязок ($p = 0,012$) [27].

В настоящем ретроспективном когортном исследовании при оценке частоты летальности не получено статистически значимой разницы между группой стандартного ведения ИОХВ (6 случаев, 16,67%) и группой вакуумного лечения ран под отрицательным давлением (9 случаев, 34,61%), хотя в группе NPWT-повязок и регистрировали несколько большее число летальных исходов ($p = 0,137$). Вероятность летального исхода коррелировала с высоким уровнем СРБ, выявленным в группе применения NPWT-повязок ($r = 0,318$, $p = 0,011$). Согласно рекомендациям по ведению пациентов с интраабдоминальной инфекцией, опубликованным в журнале World Journal of Emergency Surgery в 2021 г., в рутинной практике в качестве косвенного маркера инфекции и воспаления оправданно использовать белок острой фазы СРБ, так как он быстро высвобождается во время воспаления [28].

Ограничения исследования. Вакуумное лечение ран под отрицательным давлением применяется в условиях нашего учреждения в качестве основного способа ведения открытого живота с конца 2017 г. Из других методик открытого живота до внедрения



NPWT-повязок использовались только программные санации. Именно поэтому мы ретроспективно сравнивали результаты лечения с NPWT-повязками против любых других методов ведения раневой инфекции. Основным ограничением исследования было отсутствие реальной оценки сроков заживления ран, поскольку большая часть пациентов из группы стандартного ведения после выписки проходили амбулаторное лечение у хирурга, а в случае развития энтеральных свищей требовалась дополнительная госпитализация в хирургический стационар общего профиля, что суммарно увеличивало число койко-дней лечения ИОХВ. Дополнительным ограничением данной работы служит небольшая выборка пациентов с глубокой ИОХВ, что будет оценено после набора достаточного числа случаев применения вакуумных повязок.

Заключение

Выбор варианта лечения пациента с развившейся ИОХВ – трудная, всеобъемлющая и ресурсоемкая

задача для хирургической службы. Настоящий ретроспективный анализ впервые выполнен в онкоурологическом стационаре и содержит данные по ведению пациентов с развившейся ИОХВ после РЦЭ. Вакуумное лечение ран под отрицательным давлением оказалось безопасным и эффективным методом ведения ИОХВ, не уступающим другим вариантам лечения раневой инфекции по продолжительности госпитализации пациентов, частоте послеоперационной летальности. Применение вакуумных повязок под отрицательным давлением в представленной серии наблюдений снижало риск образования фистул, латерализации краев абдоминальной раны и развития грыж передней брюшной стенки в 11,9 раза. Кроме того, еще раз была подтверждена возможность принятия решения о необходимости лечения ИОХВ на основе оценки динамики СРБ как современного предиктора острого инфекционного процесса у хирургического пациента. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

М.В. Беркут – сбор и статистическая обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; А.М. Беляев – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Н.Ф. Кротов – концепция и дизайн статьи, анализ результатов, написание текста; М.Е. Карасева – сбор и обработка материала, анализ полученных данных; А.К. Носов – концепция

и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. 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.

Список литературы / References

1. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2022 [Internet]. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. European Association of Urology Guidelines Office: Arnhem; 2023. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer>. Date of access: 09.09.2023.
2. Носов АК, Рева СА, Джалилов ИБ, Петров СБ. Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря: сравнение ранних хирургических осложнений при лапароскопической, открытой и видеоассистированной операции. *Онкоурология*. 2015;11(3):71–78. doi: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-71-78. [Nosov AK, Reva SA, Dzhalilov IB, Petrov SB. [Radical cystectomy for bladder cancer: comparison of early surgical complications during laparoscopic, open-access, and video-assisted surgery]. *Cancer Urology*. 2015;11(3):71–78. Russian. doi: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-71-78.]
3. Перлин ДВ, Александров ИВ, Зипунников ВП, Шманев АО. Лапароскопическая радикальная цистэктомия: ключевые моменты. *Онкоурология*. 2018;14(1):136–143. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-136-143. [Perlin DV, Alexandrov IV, Zipunnikov VP, Shmanev AO. [Laparoscopic radical cystectomy: key points]. *Cancer Urology*. 2018;14(1):136–143. Russian. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-136-143.]
4. Котов СВ, Хачатрян АЛ, Журавлева АК, Сагсян ШМ. Сравнительный анализ периоперационных результатов открытой и лапароскопической радикальной цистэктомии с формированием илеокондуита. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2022;15(1):38–44. doi: 10.29188/2222-8543-2022-15-1-38-44. [Kotov SV, Khachatryan AL, Zhuravleva AK, Sargsyan ShM. [Comparative analysis of perioperative results of open and laparoscopic radical cystectomy with the formation of ileoconduit]. *Experimental and Clinical Urology*. 2022;15(1):38–44. Russian. doi: 10.29188/2222-8543-2022-15-1-38-44.]
5. Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, Lerner SP, Månsson W, Sagalowsky A, Wirth MP. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol*. 2010;57(6):983–1001. doi: 10.1016/j.eururo.2010.02.024.
6. Красный СА, Шишло ИФ. Клинические аспекты послеоперационного перитонита, развившегося после цистэктомии. *Онкоурология*. 2021;17(3):95–101. doi: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-95-101. [Krasny SA, Shishlo IF. [The clinical aspects of peritonitis developing after cystectomy]. *Cancer Urology*. 2021;17(3):95–101. Russian. doi: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-95-101.]
7. Gupta S, Gabriel A, Lantis J, Téot L. Clinical recommendations and practical guide for negative pressure wound therapy with instillation. *Int Wound J*. 2016;13(2):159–174. doi: 10.1111/iwj.12452.
8. Gao J, Wang Y, Song J, Li Z, Ren J, Wang P. Negative pressure wound therapy for surgical site infections: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs*. 2021;77(10):3980–3990. doi: 10.1111/jan.14876.
9. Гаин ЮМ, Бордаков ПВ, Бордаков ВН, Шахрай СВ, Гаин МЮ, Елин ИА. Вакуум-терапия ран при хирургической инфекции мягких



- тканей. Военная медицина. 2016;(4):64–72. [Gain JuM, Bordakov PV, Bordakov VN, Shakhrai SV, Gain MJu, Elin IA. [Vacuum-therapy at the surgical infection of soft tissues]. *Voennaya Meditsina [Military Medicine]*. 2016;(4):64–72. Russian.]
10. Попандопуло КИ, Исаханян КА, Базлов СБ, Ушварок ПС, Бабенко АА. Влияние разных способов декомпрессии брюшной полости на динамику внутрибрюшного давления в раннем послеоперационном периоде у больных с вторичным распространенным перитонитом: наблюдательное исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2023;30(3):44–55. doi: 10.25207/1608-6228-2023-30-3-44-55. [Popandopulo KI, Isakhanian KA, Bazlov SB, Ushkvarok PS, Babenko AA. [Effect of different methods of abdominal decompression on the dynamics of intra-abdominal pressure in the early postoperative period in patients with secondary diffuse peritonitis: observational study]. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(3):44–55. Russian. doi: 10.25207/1608-6228-2023-30-3-44-55.]
11. Bruhin A, Ferreira F, Chariker M, Smith J, Runkel N. Systematic review and evidence based recommendations for the use of negative pressure wound therapy in the open abdomen. *Int J Surg*. 2014;12(10):1105–1114. doi: 10.1016/j.ijss.2014.08.396.
12. Richter S, Dold S, Doberauer JP, Mai P, Schuld J. Negative pressure wound therapy for the treatment of the open abdomen and incidence of enteral fistulas: a retrospective bicentre analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:730829. doi: 10.1155/2013/730829.
13. Казарян АМ, Акопов АЛ, Росок Б, Постриганова НД, Эдвин Б. Российская редакция классификации осложнений в хирургии. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2014;173(2):86–91. doi: 10.24884/0042-4625-2014-173-2-86-91. [Kazarian AM, Akopov AL, Rosok B, Postriганova ND, Édvin B. [Russian classification edition of complications in surgery]. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2014;173(2):86–91. Russian. doi: 10.24884/0042-4625-2014-173-2-86-91.]
14. Гельфанд БР, Кириенко АИ, Хачатрян НН, ред. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2018. 168 с. [Gelfand BR, Kirienko AI, Khachatryan NN, eds. [Abdominal surgical infection: Russian national guidelines]. 2nd ed., reviewed and supplemented. Moscow: MIA; 2018. 168 p. Russian.]
15. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status – historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia*. 2019;74(3):373–379. doi: 10.1111/anae.14569.
16. Basile-Filho A, Lago AF, Meneguetti MG, Nicolini EA, Rodrigues LAB, Nunes RS, Auxiliadora-Martins M, Ferez MA. The use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-reactive protein/albumin ratio, and lactate to predict mortality of surgical critically ill patients: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(26):e16204. doi: 10.1097/MD.00000000000016204.
17. Merkow RP, Ju MH, Chung JW, Hall BL, Cohen ME, Williams MV, Tsai TC, Ko CY, Bilimoria KY. Underlying reasons associated with hospital readmission following surgery in the United States. *JAMA*. 2015;313(5):483–495. doi: 10.1001/jama.2014.18614.
18. Sax H, Uçkay I, Balmelli C, Bernasconi E, Bou-baker K, Mühlemann K, Ruef C, Troillet N, Widmer A, Zanetti G, Pittet D. Overall burden of healthcare-associated infections among surgical patients. Results of a national study. *Ann Surg*. 2011;253(2):365–370. doi: 10.1097/SLA.0b013e318202fda9.
19. Nolan MB, Martin DP, Thompson R, Schroeder DR, Hanson AC, Warner DO. Association Between Smoking Status, Preoperative Exhaled Carbon Monoxide Levels, and Postoperative Surgical Site Infection in Patients Undergoing Elective Surgery. *JAMA Surg*. 2017;152(5):476–483. doi: 10.1001/jamasurg.2016.5704.
20. Lynch RJ, Ranney DN, Shijie C, Lee DS, Samala N, Englesbe MJ. Obesity, surgical site infection, and outcome following renal transplantation. *Ann Surg*. 2009;250(6):1014–1020. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b4ee9a.
21. Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, Kubilay NZ, de Jonge S, de Vries F, Gomes SM, Gans S, Wallert ED, Wu X, Abbas M, Boermeester MA, Dellinger EP, Egger M, Gastmeier P, Guirao X, Ren J, Pittet D, Solomkin JS; WHO Guidelines Development Group. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(12):e288–e303. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30402-9.
22. Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg*. 1997;38(6):563–576.
23. Баранов АИ, Лещинин ЯМ, Атаманов КВ, Мартынов АА, Потехин КВ. Лапаростомия: история развития и технические аспекты выполнения. Сибирское медицинское обозрение. 2018;(3):34–42. doi: 10.20333/2500136-2018-3-34-42. [Baranov AI, Leshchishin YM, Atamanov KV, Martynov AA, Potehin KV. [Laparostomia: history of development and technical aspects of implementation]. *Siberian Medical Review*. 2018;(3):34–42. Russian. doi: 10.20333/2500136-2018-3-34-42.]
24. Coccolini F, Montori G, Ceresoli M, Catena F, Ivatury R, Sugrue M, Sartelli M, Fugazzola P, Corbella D, Salvetti F, Negroi I, Zese M, Occhionorelli S, Maccatrozzo S, Shlyapnikov S, Galatioto C, Chiarugi M, Demetrasvili Z, Dondossola D, Yovtchev Y, Ioannidis O, Novelli G, Nacoti M, Khor D, Inaba K, Demetriades D, Kaussen T, Jusoh AC, Ghannam W, Sakakushev B, Guetta O, Dogjani A, Costa S, Singh S, Damaskos D, Isik A, Yuan KC, Trotta F, Rauser S, Martinez-Perez A, Bellanova G, Fonseca VC, Hernández F, Marinis A, Fernandes W, Quiodetti M, Bala M, Vereczkei A, Curado RL, Fraga GP, Pereira BM, Gachabayov M, Chagerben GP, Arellano ML, Ozyazici S, Costa G, Tezcaner T, Ansaloni L. IROA: International Register of Open Abdomen, preliminary results. *World J Emerg Surg*. 2017;12:10. doi: 10.1186/s13017-017-0123-8.
25. Cheng Y, Wang K, Gong J, Liu Z, Gong J, Zeng Z, Wang X. Negative pressure wound therapy for managing the open abdomen in non-trauma patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;5(5):CD013710. doi: 10.1002/14651858.CD013710.pub2.
26. Wild T, Stortecy S, Stremitzer S, Lechner P, Humpel G, Glaser K, Fortelny R, Karner J, Sautner T. [Abdominal dressing – a new standard in therapy of the open abdomen following secondary peritonitis?]. *Zentralbl Chir*. 2006; 131 Suppl 1:S111–S114. German. doi: 10.1055/s-2006-921490.
27. Bleszynski MS, Chan T, Buczkowski AK. Open abdomen with negative pressure device vs primary abdominal closure for the management of surgical abdominal sepsis: a retrospective review. *Am J Surg*. 2016;211(5):926–932. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.01.012.
28. Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, Agastra E, Abu-Zidan FM, Abbas AES, Ansaloni L, Adesunkanmi AK, Atanasov B, Augustin G, Bala M, Baraket O, Baral S, Biffi WL, Boermeester MA, Ceresoli M, Cerutti E, Chiara O, Cicuttin E, Chiarugi M, Coimbra R, Colak E, Corsi D, Cortese F, Cui Y, Damaskos D, De' Angelis N, Delibegovic S, Demetrasvili Z, De Simone B, de Jonge SW, Dhingra S, Di Bella S, Di Marzo F, Di Saverio S, Dogjani A, Duane TM, Enani MA, Fugazzola P, Galante JM, Gachabayov M, Ghannam W, Gkiokas G, Gomes CA, Griffiths EA, Hardcastle TC, Hecker A, Herzog T, Kabir SMU, Karamarkovic A, Khokha V, Kim PK, Kim Ji, Kirkpatrick AW, Kong V, Koshy RM, Kryvoruchko IA, Inaba K, Isik A, Iskandar K, Ivatury R, Labricciosa FM, Lee YY, Leppäniemi A, Litvin A, Luppi D, Machain GM, Maier RV, Marinis A, Marmorale C, Marwah S, Mesina C, Moore EE, Moore FA, Negroi I, Olaoye I, Ordoñez CA, Oua-dii M, Peitzman AB, Perrone G, Pikoulis M, Pintar T, Pipitone G, Podda M, Raşa K, Ribeiro J, Rodrigues G, Rubio-Perez I, Sall I, Sato N, Sawyer RG, Segovia Lohse H, Sganga G, Shelat VG, Stephens I, Sugrue M, Tarasconi A, Tochie JN, Tolonen M, Tomadze G, Ulrych J, Vereczkei A, Viaggi B, Gurioli C, Casella C, Pagani L, Baiocchi GL, Catena F. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2021;16(1):49. doi: 10.1186/s13017-021-00387-8.



Efficacy and safety of negative wound pressure in the treatment of surgical complications after radical cystectomy: a retrospective cohort study

M.V. Berkut¹ • A.M. Belyaev¹ • N.F. Krotov¹ • M.E. Karaseva¹ • A.K. Nosov¹

Background: Negative pressure wound treatment (NPWT) is a relatively new, but promising method for management of surgical site infection (SSI). The literature data on the use of NPWT for complications in oncology surgery, and after radical cystectomy (RC) in particular, is scarce.

Aim: To evaluate the short-term results of NPWT dressings in the management of SSI after RC.

Materials and methods: We retrospectively analyzed data from 446 patients who had RC with various uroderivation types in the Department of Oncourology of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology from January 2012 to December 2021. A total of 62 cases of SSI emerging up to day 30 after RC were identified with complete data. Thirty six (36) cases of SSI were managed according to standard procedures, and 26 patients with SSI were treated with NPWT (VivanoTec® S 042) at constant negative pressure mode. The physical condition of the patients before RC was assessed according to the American Society of Anesthesiology (ASA) classification, and the severity of the patient's condition at SSI diagnosis within APACHE II scale. The following parameters were also analyzed: body mass index, median number of days in the hospital, number of program wound sanitations (surgical debridement) or frequency of changing NPWT dressings, changes over time in C-reactive protein and leukocyte index of intoxication, and events of clinical interest (intestinal fistulas and lateralization of the median wound margins, hernias).

Results: Most cases of post-RC SSIs were identified in men (57/62, 91.93%). The standard management and NPWT study groups were well balanced for age, body mass index, and ASA physical status. The median time from the first surgical debridement of the

wound to its closure was significantly shorter in the standard surgical management group: 4 days (0; 8.75) versus 8.5 days (3.25; 12.0) in the NPWT group ($p = 0.026$). However, this did not negatively affect the length of hospitalization (28.08 ± 12.80 and 30.03 ± 16.27 days, respectively, $p = 0.599$). The 30-day mortality rates were not significantly different between the groups ($p = 0.137$). In our series with NPWT dressings, there were no cases of intestinal fistulas in the early and late postoperative periods.

Conclusion: Negative pressure wound treatment is a safe and effective method of SSI management. It is not inferior to the generally accepted treatment standard with surgical wound debridement, staged sanitations or dressings. NPWT dressings allow for early primary muscular-fascial closure of the abdominal cavity and does not increase the duration of hospital stay, postoperative death rates and the risk of intestinal fistulas.

Key words: radical cystectomy, postoperative complications, peritonitis, negative pressure wound therapy, open abdomen, laparostomy

For citation: Berkut MV, Belyaev AM, Krotov NF, Karaseva ME, Nosov AK. Efficacy and safety of negative wound pressure in the treatment of surgical complications after radical cystectomy: a retrospective cohort study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(7):365–375. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-039.

Received 5 November 2023; revised 22 November 2023; accepted 26 November 2023; published online 27 December 2023

Mariya V. Berkut – MD, PhD, Research Fellow, Scientific Department of General Oncology and Urology; Oncologist, Department of Oncourology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>
✉ Ul. Leningradskaya 68, pos. Pesochnyy, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation.
E-mail: berkutv91@gmail.com

Alexey M. Belyaev – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Director¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>.
E-mail: oncl@rion.spb.ru

Nikolay F. Krotov – MD, PhD, Professor, Head of the Scientific Department of Surgical Oncology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5590-8804>.
E-mail: krotov_nikolay@mail.ru

Marina E. Karaseva – Attending Physician, Department of Oncourology¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7294-0263>.
E-mail: marinaesukhanova@yandex.ru

Alexander K. Nosov – MD, PhD, Head of Department of Oncourology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>.
E-mail: nakuro@yandex.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

M.V. Berkut, data collection and management, statistical analysis, text writing; A.M. Belyaev, text editing, approval of the final version of the manuscript; N.F. Krotov, the paper concept and design, analysis of the results, text writing; M.E. Karaseva, data collection, management and analysis; A.K. Nosov, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology¹; ul. Leningradskaya 68, pos. Pesochnyy, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation



Оригинальная статья

Оценка безопасности с установлением максимально переносимой дозы ингибитора RAS-ГТФазы (Инг-Рас) для лечения опухолей желудочно-кишечного тракта: предварительные результаты исследования I фазы

Боженко В.К.¹ • Гончаров С.В.¹ • Кудинова Е.А.¹ • Кулинич Т.М.¹ • Куколева Е.А.¹ • Филиппов М.С.² • Быкова А.Ф.² • Князева О.Б.¹ • Пучков И.А.¹ • Солодкий В.А.¹

Боженко Владимир Константинович – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8351-8152>
✉ 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, Российская Федерация. E-mail: vbojenko@mail.ru

Гончаров Сергей Владимирович – канд. мед. наук, заведующий отделением хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии абдоминальной онкологии с койками абдоминальной хирургии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7914-1882>. E-mail: svgonch@yandex.ru

Кудинова Елена Александровна – д-р мед. наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5530-0591>. E-mail: dockudinova@mail.ru

Кулинич Татьяна Михайловна – канд. мед. наук, заведующая лабораторией иммунологии и онкоцитологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2331-5753>. E-mail: sobral@mail.ru

Куколева Елена Анатольевна – канд. мед. наук, врач-хирург отделения хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии абдоминальной онкологии с койками абдоминальной хирургии¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9889-3622>. E-mail: e.kukoleva@gmail.com

Филиппов Михаил Сергеевич – биостатистик²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0741-3006>. E-mail: mfilippov@x7research.ru

Быкова Анна Федоровна – канд. биол. наук, руководитель научного отдела²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8198-6699>. E-mail: abykova@x7research.ru

Князева Оксана Борисовна – мл. науч. сотр. лаборатории клеточной и генной терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8382-3579>. E-mail: oksana.bolshakova.mcr@mail.ru

Пучков Илья Александрович – канд. хим. наук, науч. сотр. лаборатории клеточной и генной терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6651-8975>. E-mail: poutchkov@mail.ru

Солодкий Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>. E-mail: 9015@mail.ru

Обоснование. Мутации онкогена *Ras*, приводящие к гиперактивации сигнального пути MAPK/ERK, встречаются в 25% всех опухолей человека, а для опухолей желудочно-кишечного тракта частота мутаций *Ras* достигает 60%. Внедрение в клиническую практику препарата Инг-Рас, лекарственного средства на основе пептидного ингибитора Ras-ГТФазы, позволит повысить эффективность лечения таких социально значимых заболеваний, как рак желудка и кишечника.

Цель – выбор оптимальной дозы с последующей оценкой безопасности препарата Инг-Рас при его введении пациентам с диагнозом опухоли желудочно-кишечного тракта, включая пациентов с перитонеальным канцероматозом.

Материал и методы. Проведено проспективное открытое нерандомизированное исследование I фазы с адаптивным дизайном безопасности и переносимости, с установлением максимально переносимой дозы препарата Инг-Рас. Использованы 3 дозовых уровня (0,45 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1,8 мг/кг) по схеме «3 + 3». В исследование включено 11 пациентов после проведения хирургического вмешательства по поводу рака желудка или колоректального рака. Пациентам выполнена двукратная PIPAC-терапия препаратом Инг-Рас, препарат вводился с интервалом 7 дней. Продолжительность исследования составила 28 ± 1 день. В ходе исследования проводилось динамическое наблюдение, включающее физикальный осмотр пациентов, оценку жизненно важных показателей, электрокардиографию и эхокардиографию, исследование лабораторных показателей общеклинического и биохимического анализов крови, свертывающей системы крови, общеклинического анализа мочи.

Результаты. Зарегистрирована удовлетворительная переносимость противоопухолевого препарата Инг-Рас для всех исследованных доз, включая максимальную – 1,8 мг/кг. Отмеченные отклонения значений жизненно важных и лабораторных показателей были клинически

незначимы и не потребовали дополнительных терапевтических мероприятий. Статистически значимые изменения касались таких показателей, как концентрация общего белка ($p = 0,00028$), количества лейкоцитов ($p = 0,007$), лимфоцитов ($p = 0,0008$) и ряда других показателей крови, однако большинство изменений были в пределах физиологических нормальных значений. Такие жизненно важные показатели, как данные электрокардиографии и эхокардиографии, были стабильны на протяжении всего времени наблюдения (28 дней с момента введения препарата). Отмечены кратковременные подъемы температуры тела, незначительные боли в области послеоперационного рубца.

Заключение. Проведенное исследование безопасности и переносимости препарата Инг-Рас показало, что в диапазоне исследуемых доз случаев дозозимитирующей токсичности не наблюдалось, доза 1,8 мг/кг может быть рекомендована для дальнейших клинических исследований.

Ключевые слова: противоопухолевый препарат, канцероматоз брюшины, ингибитор Ras-ГТФазы, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия (PIPAC), молекулярные мишени, клинические исследования

Для цитирования: Боженко ВК, Гончаров СВ, Кудинова ЕА, Кулинич ТМ, Куколева ЕА, Филиппов МС, Быкова АФ, Князева ОБ, Пучков ИА, Солодкий ВА. Оценка безопасности с установлением максимально переносимой дозы ингибитора RAS-ГТФазы (Инг-Рас) для лечения опухолей желудочно-кишечного тракта: предварительные результаты исследования I фазы. Альманах клинической медицины. 2023;51(7):376–396. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-045.

Поступила 24.11.2023; доработана 13.12.2023; принята к публикации 22.12.2023

¹ ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, Российская Федерация

² ООО «Экс севен ресеч»; 199178, г. Санкт-Петербург, 17-я линия Васильевского острова, 56А, Российская Федерация



Канцероматоз брюшины – одно из наиболее опасных и неблагоприятных осложнений опухолей желудочно-кишечного тракта, встречающееся у 40% пациентов с данным диагнозом [1]. Клинически канцероматоз может рассматриваться как терминальная стадия заболевания. Это осложнение резко снижает продолжительность жизни пациентов (общая пятилетняя выживаемость составляет не более 10%). Не существует специфической профилактики данной формы прогрессирования, поэтому разработка новых подходов терапии представляется актуальной задачей [2]. Благодаря усовершенствованию методов циторедукции и применению внутрибрюшной химиотерапии (НИРЕС, РИРАС) удалось добиться лучших результатов и увеличить продолжительность жизни пациентов по сравнению с паллиативным хирургическим вмешательством и стандартной химиотерапией. Внутрибрюшное введение химиопрепаратов позволяет создать высокую концентрацию лекарственного вещества, контактирующего с брюшиной при низкой концентрации в системном кровотоке.

Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (РИРАС) – малоинвазивный и безопасный метод лечения у больных с распространенным канцероматозом. При введении мелкодисперсного аэрозоля отмечается более равномерное распределение химиопрепарата, а также более глубокое его проникновение непосредственно в опухолевые ткани по сравнению с обычным внутривенным введением [3, 4]. Однако применяемые в настоящее время для внутрибрюшной химиотерапии препараты обладают высокой токсичностью, что накладывает ряд ограничений на использование данной технологии [5].

В мировой литературе подчеркивается важность поиска и разработки новых методов профилактики и лечения канцероматоза брюшины, особое внимание уделяется исследованиям молекулярных механизмов канцерогенеза и метастазирования опухолевых клеток [6]. Среди основных причин возникновения рака кишечника выделяют генетическую предрасположенность, повышающую вероятность соматических изменений. R. Roskoski Jr показал: более четверти всех опухолей у пациентов содержат изменения в транскрипционном аппарате генов *Ras*, отвечающих за экспрессию малых G-белков, что приводит, как правило, к усилению путей передачи сигнала MAPK/ERK. Мутации гена *Ras*-ГТФазы выступают причиной того, что *Ras*-киназа находится в комплексе с ГТФ автономно от стимулирующего внешнего импульса. Комплекс *Ras*-Raf-ГТФ, фосфорилирующий MEK-киназу, является следствием связывания комплекса *Ras*-ГТФ с Raf-киназой, в результате чего импульс передается

дальше по каскаду киназ и приводит к экспансии роста опухолевых клеток [7].

На базе ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России разработан новый противоопухолевый препарат – Инг-Рас, являющийся эффективным ингибитором *Ras*-ГТФазы. Нами использован подход создания новых противоопухолевых препаратов, базирующийся на инновационной технологии внутриклеточной доставки высокомолекулярных соединений на основе CPP (англ. cell penetrating peptides), или интернализуемых пептидов [8, 9]. Лекарственное средство Инг-Рас представляет собой химерный пептид, содержащий транспортный фрагмент (последовательность CPP) и функциональный фрагмент (аминокислотная последовательность, связывающаяся с белком *RAS*). Химерный пептид эффективно проникает в клетку и препятствует образованию и активации комплекса *RAS*-RAF, тем самым ингибируя сигнальный путь MAPK/ERK [10].

Основанием для применения Инг-Рас при канцероматозе брюшины, обусловленном наличием диагноза рака желудка или рака кишечника, служат проведенные доклинические исследования, в которых показана высокая противоопухолевая активность Инг-Рас в отношении раковых клеток желудка и кишечника, а также низкая токсичность в отношении неизмененных клеток. Комплекс проведенных исследований безопасности Инг-Рас позволяет прогнозировать низкую токсичность как при внутривенном, так и при локальном внутрибрюшном способе введения и возможность достижения терапевтически значимых концентраций.

С целью изучения безопасности и переносимости препарата Инг-Рас был проведен I-й этап клинического исследования «Перспективное открытое нерандомизированное многоцентровое I–IIa фазы исследование с адаптивным дизайном безопасности, переносимости и первичной эффективности, с установлением максимально переносимой дозы препарата на основе ингибитора *RAS*-ГТФазы (Инг-Рас) для лечения пациентов с диагнозом опухоли желудочно-кишечного тракта, включая пациентов с перитонеальным канцероматозом» (протокол исследования № 2022-1-Инг-Рас).

Цель исследования – выбор оптимальной дозы с последующей оценкой безопасности препарата Инг-Рас при его введении пациентам с диагнозом опухоли желудочно-кишечного тракта, включая пациентов с перитонеальным канцероматозом.

Материал и методы

Пациенты и дизайн исследования

Дизайн исследования: проспективное открытое нерандомизированное двухэтапное клиническое



исследование. I этап – открытое несравнительное когортное. Исследование проведено в период с 19.06.2023 по 05.12.2023 (разрешение Министерства здравоохранения на проведение клинических исследований получено 30.03.2023). Условия проведения клинического исследования рассмотрены и одобрены на заседании Независимого этического комитета при ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России (протокол № 4 от 28.04.2023).

Исследование проведено на базе ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. Производитель лекарственного средства – филиал «Медгамал» ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

Изучение безопасности и переносимости препарата Инг-Рас проведено для 3 дозовых уровней препарата с постепенным повышением дозы при последовательном включении пациентов на каждом дозовом уровне по стандартной схеме «3 + 3», то есть каждая дозовая когорта может включать от 3 до 6 пациентов:

- 1-я когорта – 0,45 мг/кг;
- 2-я когорта – 0,9 мг/кг;
- 3-я когорта – 1,8 мг/кг.

Данное исследование представляет собой моделируемый процесс принятия решения. Для схемы «3 + 3» максимальная переносимая доза – это самая высокая доза, при которой менее чем у 2 из 6 участников будет наблюдаться дозозимитирующая токсичность (ДЛТ). Правило безопасности модели принятия решения «3 + 3» требует остановки исследования в случае, если при минимальном уровне дозы возникает ДЛТ. Поэтапное включение в следующую дозовую когорту пациентов проводилось после получения заключения Независимого комитета по мониторингу данных.

Препарат вводился двукратно с интервалом 7 дней. Объем вводимого препарата составил 150 мл. Дозирование препарата основано на весе пациента, измеренном утром в день введения препарата.

В исследование были включены 5 пациентов мужского и 6 женского пола после проведения хирургического вмешательства по поводу рака желудка или колоректального рака, которым показана последующая химиотерапия. В рамках клинического исследования пациентам проведена двукратная РПАС-терапия препаратом Инг-Рас.

В данное исследование включались пациенты, соответствующие следующим критериям:

- подписанное письменное информированное согласие пациента;
- пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет включительно на момент подписания информированного согласия;
- пациенты после хирургического вмешательства по поводу резектабельного рака желудка,

резектабельного рака ободочной кишки или резектабельного рака прямой кишки, имеющие признаки канцероматоза или высокий риск его развития;

- адекватная функция кроветворения и внутренних органов по результатам лабораторных исследований: количество нейтрофилов $> 1500/\text{мм}^3$, гемоглобин $> 9,0$ г/дл (90 г/л), количество тромбоцитов $> 100\,000/\text{мм}^3$; общий билирубин $\leq 1,5$ верхней границы нормы; аспаратаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза $\leq 2,5$ верхней границы нормы, сывороточный креатинин \leq верхней границе нормы или расчетная скорость клубочковой фильтрации ≥ 50 мл/мин;
- общее состояние пациента по шкале Восточной объединенной онкологической группы (англ. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) оценивается от 0 до 2 баллов;
- согласие пациента на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования.

Критериями невключения пациентов были следующие:

- наличие системных экстраперитонеальных метастазов, в том числе метастазов в центральной нервной системе, и/или карциноматозного менингита;
- непереносимость химиотерапии;
- наличие любой другой злокачественной опухоли, за исключением радикально пролеченного базальноклеточного рака, рака шейки матки *in situ*, в настоящее время либо в течение 5 лет до включения в исследование;
- неконтролируемая артериальная гипертензия несмотря на стандартное лечение или наличие в анамнезе гипертонического криза / гипертонической энцефалопатии;
- наличие у пациента любого сопутствующего заболевания в стадии декомпенсации, в том числе активной грибковой и/или бактериальной и/или вирусной инфекции, эндокринных заболеваний, хронической сердечной недостаточности функционального класса ≥ 3 (NYHA), печеночной или почечной недостаточности, неконтролируемой артериальной гипертензии;
- применение антикоагулянтов в терапевтической дозе, а также ацетилсалициловой кислоты в высоких дозах;
- химиотерапия, таргетная терапия или лучевая терапия в течение 4 недель до 1-го дня исследования (за исключением неоадьювантной химиотерапии) или необходимость назначения химиотерапии менее чем через 28 дней после первого введения исследуемого препарата;



- беременность или грудное вскармливание;
 - наличие изменений в психическом состоянии, или наличие психических заболеваний, или наличие социальных препятствий, которые не позволят пациенту соблюдать все требования протокола или приведут к искажению результатов исследования;
 - злоупотребление алкоголем или наркотическими препаратами в анамнезе;
 - предполагаемая продолжительность жизни пациента менее 3 месяцев.
- Критериями исключения были следующие:
- отзыв информированного согласия пациентом;
 - возникновение ДЛТ;
 - возникновение нежелательного явления / серьезного нежелательного явления, препятствующего участию в исследовании;

- необходимость назначения терапии, запрещенной протоколом исследования, по решению спонсора;
- беременность участницы исследования;
- нарушение протокола исследования, которое, по мнению исследователя или спонсора, является значимым;
- потеря связи с пациентом.

Исследование состояло из следующих периодов (таблица):

✓ *Скрининг (Дни от -3 до -1)*

Предварительное обследование пациентов (длительность до 3 дней).

✓ *Визит 1 (Дни 1–14)*

В День 1 исследования пациентам в условиях стационара однократно внутривентрикулярно (методом РІРАС) вводили исследуемый препарат в дозе,

График визитов и процедур исследования

Процедура	Скрининг	Визит 1 (в условиях стационара)						Амбулаторно	
		введение препарата 1	наблюдение	наблюдение	введение препарата 2	наблюдение	наблюдение	визит 2	визит 3 / завершение исследования
День исследования	От -3 до -1	1	2, 4, 7	3, 5, 6	8	9, 11, 14	10, 12, 13	21 (± 1)	28 (± 1)
Информированное согласие	X								
Демографические данные и медицинский анамнез	X								
Измерение роста и веса, расчет индекса массы тела	X	X			X			X	X
Документирование проведенного хирургического лечения	X								
Регистрация предшествующей / сопутствующей терапии	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Регистрация жалоб	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Критерии включения / невключения	X	X							
Физикальное обследование	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Жизненно важные показатели	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Оценка по шкале ECOG	X								
ЭКГ в 12 отведениях	X		X				X		X
ЭхоКГ	X		X				X		
Клинический анализ крови	X	X	X				X	X	X
Биохимический анализ крови	X	X	X				X	X	X
Коагулограмма	X	X	X				X	X	X
Общий анализ мочи	X	X	X				X	X	X
Тест мочи на беременность (для женщин репродуктивного возраста)	X								
Введение препарата		X			X				
Регистрация НЯ/СНЯ	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Оценка критериев исключения		X	X	X	X	X	X	X	X

НЯ – нежелательное явление, СНЯ – серьезное нежелательное явление, ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография



соответствующей когорте. После первого введения препарата пациент в течение 7 дней находился в стационаре с целью оценки параметров переносимости и безопасности. На 8-й день исследования проводилось второе введение препарата в той же дозе. После второго введения препарата пациент так же в течение 7 дней находился в стационаре с целью оценки параметров переносимости и безопасности, после чего выписывался из стационара.

✓ *Визиты 2 и 3 (Дни 21 и 28)*

В дни 21 и 28 осуществлялись контрольные амбулаторные обследования пациентов. На день 28 ± 1 пациент совершал амбулаторный визит с целью заключительной оценки параметров переносимости и безопасности.

Максимальное время участия пациента в исследовании составляло 32 дня (включая 3 дня скрининга). По завершении исследования был проведен статистический анализ данных для оценки параметров безопасности и переносимости с определением оптимальной дозы исследуемого препарата.

В ходе исследования выполнена оценка переносимости и безопасности применения препарата Инг-Рас при интраперитонеальном введении. Критерием оценки переносимости было число пациентов с развившейся ДЛТ, которое определялось исходя из характера реакций ДЛТ, связанной с применением препарата. Проведен подбор максимально переносимой дозы.

Оценка безопасности включала первичные и вторичные критерии:

✓ *Первичные критерии оценки*

Включают частоту, тип, связь с введением исследуемого препарата и тяжесть нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений (в том числе клинически значимых отклонений лабораторных параметров и результатов инструментальных обследований).

Оценивались по данным:

- жалоб;
- результатов физикального осмотра;
- результатов оценки частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений;
- результатов оценки температуры тела;
- лабораторного мониторинга (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи);
- электрокардиографии;
- эхокардиографии.

✓ *Вторичные критерии оценки*

К ним отнесена частота нежелательных явлений, связанных с процедурой РІРАС (нежелательные

явления, для которых связь с процедурой классифицирована как «определенная» или «вероятная»).

Определение нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений было проведено согласно Решению Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

Статистический анализ

Анализ данных выполнен в программе R-Studio версии 2023.06.1 с использованием языка R версии 4.2.2.

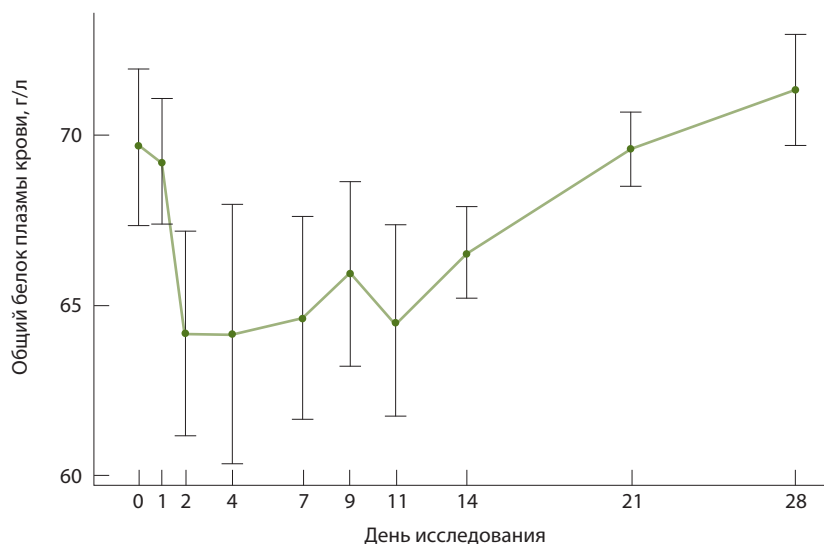
Количественные показатели проверялись на соответствие нормальному распределению с помощью теста Шапиро – Уилка. Поскольку все количественные данные не были распределены нормально, для сравнения между когортами исследования был выбран тест Краскела – Уоллиса, с помощью которого проверялась нулевая гипотеза об отсутствии различий между медианами в трех подгруппах.

Сравнение количественных показателей между визитом 0 и визитом 3 осуществляли с использованием теста Вилкоксона для парных измерений. Проверялась нулевая гипотеза об отсутствии различий в распределении (отсутствии сдвига в распределении) сравниваемых показателей на визите 0 и визите 3. Данные сравнивались между визитами отдельно в каждой из когорт.

Для качественных показателей были приведены таблицы абсолютных (число наблюдений) и относительных (%), округленный до двух знаков после запятой) частот, а также 95% доверительные интервалы для процентной доли по методу Клоппера – Пирсона. Сравнение качественных показателей между подгруппами, а также между визитом скрининга и визитом 3 осуществляли посредством точного теста Фишера. При оценке динамики данные сравнивались отдельно для каждой из когорт исследования.

Для количественных исходных данных на визите скрининга и визите 3 (28-й день) были рассчитаны следующие параметры описательной статистики: среднее арифметическое значение (Ср.), стандартное отклонение (СО), медиана (Мед.), минимальное значение (Min), максимальное значение (Max), первый квартиль (Q1), третий квартиль (Q3), межквартильный размах (IQR).

В данном исследовании был принят наиболее распространенный в медицинских исследованиях, рекомендованный «Руководством по экспертизе лекарственных средств» (2013) и Решением Евразийского экономического союза № 85 уровень значимости $\alpha = 0,05$ (5%).



Зависимость изменения среднего содержания белка в сыворотке крови пациентов исходно (день 0), в процессе двукратного интраперитонеального введения препарата Инг-Рас (дни 1 и 7) и в послеоперационный период (дни 9–28); интервал отражает границы 95% доверительного интервала для среднего

Неблагоприятные события были закодированы терминологией MedDRA и представлены предпочтительным термином (англ. preferred terms, PT) и классом системного органа (англ. system organ class, SOC).

Результаты

На I этапе клинических исследований изучали переносимость 3 дозовых уровней исследуемого препарата с постепенным повышением дозы. Исследование проводилось при последовательном включении пациентов на каждом дозовом уровне по схеме «3 + 3».

Ни на одном из уровней дозирования ни у одного из пациентов не развилась ДЛТ. В исследование включено 11 пациентов, средний возраст которых составил $63,27 \pm 11,06$ года. Пациенты были разделены на три когорты в зависимости от вводимой дозы препарата Инг-Рас. В 1-ю когорту включены 4 пациента со средним возрастом $59,50 \pm 16,6$ года (1 мужчина и 3 женщины) с подтвержденными диагнозами колоректального рака со стадиями T3N0M0–T3N1M0, всем пациентам проведено двукратное введение препарата Инг-Рас в дозе 0,45 мг/кг (кроме одного пациента; однократное введение по причине выбывания из исследования). Во 2-ю когорту вошли 3 пациента, средний возраст – $67,33 \pm 6,65$ года (2 мужчин, 1 женщина), с диагнозами рака желудка и колоректального рака T3N0M0–T4aN2M0 стадий, препарат был введен двукратно в дозе 0,9 мг/кг.

Пациентам 3-й когорты ($n = 4$), средний возраст – $64,00 \pm 8,16$ года (2 мужчины, 2 женщины), с подтвержденными диагнозами колоректального рака со стадиями T3N0M0–T3N1M0 было выполнено двукратное введение препарата в дозе 1,8 мг/кг. Исследование полностью прошли 9 пациентов трех когорт (по 3 в каждой когорте), два пациента выбыли из исследования по критериям исключения согласно Протоколу.

В Приложении 1 представлены результаты количественных данных параметров описательной статистики на визите скрининга и визите 3 (28-й день) исследования I фазы клинических испытаний препарата Инг-Рас для всех пациентов трех когорт. Категориальные данные частоты качественных переменных сравнивались между обозначенными визитами с помощью точного теста Фишера.

Для качественных показателей даны таблицы абсолютных (количество наблюдений) и относительных (%; округленный до двух знаков после запятой) частот, приведены 95% доверительный интервал для процентной доли по методу Клоппера – Пирсона. Количественные данные сравнивались с помощью теста Краскела – Уоллиса, определен уровень допустимой ошибки 1-го рода ($p < 0,05$). Проверяли гипотезу о равенстве медиан исследованных параметров в процессе наблюдения.

При анализе жизненно важных и лабораторных показателей пациентов в зависимости от дозировки препарата (когорты) не было выявлено статистически значимых изменений за счет возврата к исходным значениям или в связи с отсутствием изменений лабораторных и жизненно важных показателей к моменту завершения исследования.

При наблюдении изменения лабораторных показателей у большинства пациентов на протяжении всего исследования анализируемые параметры находились в пределах нормы; отклонения от нормы не характеризовались клинической значимостью и не требовали назначения дополнительной терапии. В качестве примера приведен рисунок с изменением содержания общего белка в сыворотке крови в процессе наблюдения. Динамика витальных показателей и показателей физикального осмотра пациентов характеризовалась разнонаправленностью и случайностью колебаний и не требовала дополнительных терапевтических мероприятий. Согласно полученным данным, динамика оцениваемых лабораторных показателей также была связана преимущественно с течением основного и сопутствующих заболеваний. Каких-либо тенденций, а также



изменений, сопровождающихся статистической значимостью показателей, обнаружено не было.

На протяжении всего исследования во всех исследуемых когортах (когорты 1–3) при применении препарата Инг-Рас в дозировках 0,45, 0,9 и 1,8 мг/кг соответственно исследуемый лекарственный препарат переносился пациентами без проявления значимых побочных явлений, связанных с введением препарата и ДЛТ. Случаев досрочного вывода пациентов из исследования в связи с развитием ДЛТ в настоящем исследовании зафиксировано не было. Применяемая у пациентов когорты 3 дозировка препарата Инг-Рас (1,8 мг/кг) была признана максимально переносимой.

В настоящем клиническом исследовании зарегистрировано 2 случая отклонения жизненно важных показателей. В обоих наблюдениях это было связано с повышением температуры тела: в первом случае – до 37,7 °С, во втором – до 38,4 °С, оба зафиксированы в когорте 1 при введении препарата Инг-Рас в дозе 0,45 мг/кг. По мнению врача-исследователя, связь с применением препарата Инг-Рас была сомнительной, повышение температуры объяснялось в одном случае присоединившейся острой респираторной вирусной инфекцией, в другом – воспалением в зоне послеоперационной раны.

У 5 пациентов отмечены жалобы на незначительные боли в области послеоперационной раны: у 3 пациентов 2-й когорты (доза Инг-Рас 0,9 мг/кг) и у 2 пациентов 3-й когорты (доза Инг-Рас 1,8 мг/кг). Связь с процедурой введения препарата расценена как сомнительная.

По результатам проведенного исследования был сделан вывод о хорошей переносимости изучаемых дозировок исследуемого препарата Инг-Рас (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг). Для дальнейших исследований эффективности препарата Инг-Рас была определена доза 1,8 мг/кг.

Обсуждение

Противоопухолевые пептиды активно изучаются с конца прошлого века [11]. Показано, что большинство из них обладают относительно высокой неспецифической токсичностью. Именно поэтому клинические исследования первой фазы, напрямую связанные с определением нижней границы ДЛТ препарата, имеют определяющее значение для дальнейших перспектив использования пептидных препаратов в клинической практике. Исследованный нами противоопухолевый пептид отличается от большинства описанных тем, что относится к новому классу так

называемых химерных пептидов и содержит два пептидных фрагмента: один, имеющий происхождение из белка дрозофилы Antp и выполняющий транспортную функцию, второй – «функциональный» фрагмент, связывающийся с белком Ras и нарушающий образование комплекса Ras–Raf, тем самым препятствующий активации сигнального пути ERK–MEK. Пептид из белка Antp имеет свойство «проникающих пептидов» (СРР) – большого класса пептидов, используемых для внутриклеточной доставки различных соединений. Несмотря на относительно хорошую изученность свойств транспортных пептидов, следует отметить, что в литературе встречаются единичные публикации, описывающие применение таких пептидов для лечения человека [12]. Другой особенностью нашего препарата является мишень – белок Ras, в отношении воздействия на которую до настоящего времени изучались только низкомолекулярные ингибиторы [13].

Таким образом, наша работа представляет интерес не только как исследование, решающее задачу подбора дозы и оценки токсичности нового лекарственного препарата, но и с точки зрения изучения токсичности группы препаратов, использующих СРР-последовательности для повышения эффективности внутриклеточной доставки препарата. Полученные нами в рамках доклинических испытаний низкие показатели токсичности препарата позволили подтвердить предположение, что и в клинических испытаниях нам удастся достигнуть необходимой эффективной концентрации (1,8 мг/кг, 3-я когорты). Достигнутые в данном исследовании при введении пациентом значения этой величины, а также практическое отсутствие клинически значимых изменений лабораторных и других исследуемых показателей после двукратного введения препарата Инг-Рас позволяют сделать заключение, что пептидные препараты, использующие СРР (по крайней мере, исследованный нами на основе Antp), обладают низкой токсичностью и имеют хорошие перспективы для клинического применения.

Заключение

Противоопухолевый препарат для внутривенного введения RAS-ГТФазы (Инг-Рас) для лечения пациентов с диагнозом опухоли желудочно-кишечного тракта, включая пациентов с перитонеальным канцероматозом, показал низкую токсичность в рамках проведенного исследования I фазы. Полученные результаты позволяют рекомендовать дозу 1,8 мг/кг как максимально переносимую дозу для многократного введения. ©



Приложение 1

Количественные данные параметров описательной статистики на визите скрининга и визите 3 фазы I клинических испытаний препарата Инг-Рас

Сокращения:

IQR – межквартильный размах

Max – максимальное значение

Min – минимальное значение

Q1 – первый квартиль

Q3 – третий квартиль

ДИ – доверительный интервал

Мед. – медиана

CO – стандартное отклонение

Ср. – среднее арифметическое значение

Таблица 1. Демографические данные: пол, раса

Визит	Показатель	Значение	Группа приема препарата						Значение <i>p</i>
			0,45 мг/кг		0,9 мг/кг		1,8 мг/кг		
			n/N	% (95% ДИ)	n/N	% (95% ДИ)	n/N	% (95% ДИ)	
Скрининг	Раса	Европ.	4/4	100 (39,76–100)	3/3	100 (29,24–100)	4/4	100 (39,76–100)	–
	Пол	Ж	3/4	75 (19,41–99,37)	1/3	33,33 (0,84–90,57)	2/4	50 (6,76–93,24)	0,766
		М	1/4	25 (0,63–80,59]	2/3	66,67 (9,43–99,16)	2/4	50 (6,76–93,24)	

Таблица 2. Демографические данные: возраст

Визит	Показатель	Группа	N	Мед.	Ср.	95% ДИ	CO	Min	Max	Q1	Q3	IQR	Значение <i>p</i>
Скрининг	Возраст, годы	0,45 мг/кг	4	62,5	59,00	31,72–86,28	17,15	38	73	48,5	73,00	24,50	0,511
		0,9 мг/кг	3	64,0	67,33	50,79–83,87	6,66	63	75	63,5	69,50	6,00	
		1,8 мг/кг	4	61,0	63,75	51,54–75,96	7,68	58	75	59,5	65,25	5,75	

Таблица 3. Антропометрические данные

Визит	Показатель	Группа	N	Мед.	Ср.	95% ДИ	CO	Min	Max	Q1	Q3	IQR	Значение <i>p</i>
Скрининг	ИМТ, кг/м ²	0,45 мг/кг	4	31,85	30,42	23,97–36,88	4,05	24,7	33,3	28,97	33,30	4,32	0,311
		0,9 мг/кг	3	27,80	27,17	16,28–38,06	4,38	22,5	31,2	25,15	29,50	4,35	
		1,8 мг/кг	4	33,30	31,25	22,77–39,73	5,33	23,5	34,9	29,88	34,68	4,80	
	Рост, см	0,45 мг/кг	4	167,50	165,50	153,7–177,3	7,42	155,0	172,0	163,25	169,75	6,50	0,404
		0,9 мг/кг	3	170,00	168,67	143,66–193,67	10,07	158,0	178,0	164,00	174,00	10,00	
		1,8 мг/кг	4	175,00	170,75	156,14–185,36	9,18	157,0	176,0	170,50	175,25	4,75	
	Вес, кг	0,45 мг/кг	4	85,00	83,25	64,27–102,23	11,93	68,0	95,0	77,00	91,25	14,25	0,431
		0,9 мг/кг	3	78,00	77,00	48,35–105,65	11,53	65,0	88,0	71,50	83,00	11,50	
		1,8 мг/кг	4	92,50	91,25	61,93–120,57	18,43	72,0	108,0	77,25	106,50	29,25	

ИМТ – индекс массы тела



Таблица 4. Анамнез жизни

Визит	Показатель	Значение	Группа приема препарата, мг/кг						Значение <i>p</i>
			0,45		0,9		1,8		
			n/N	% (95% ДИ)	n/N	% (95% ДИ)	n/N	% (95% ДИ)	
Скрининг	Анамнез отягощен	Нет	1/4	25 (0,63–80,59)	1/3	33,33 (0,84–90,57)	1/4	25 (0,63–80,59)	1
		Да	3/4	75 (19,41–99,37)	2/3	66,67 (9,43–99,16)	3/4	75 (19,41–99,37)	
	Доброволец готов соблюдать адекватную контрацепцию	Да	1/1	100 (2,5–100)					–
	Хирургические вмешательства	Да	4/4	100 (39,76–100)	3/3	100 (29,24–100)	4/4	100 (39,76–100)	–
	Статус курильщика	Некурящие	4/4	100 (39,76–100)	3/3	100 (29,24–100)	4/4	100 (39,76–100)	–
	Оценка по шкале ECOG	0	2/4	50 (6,76–93,24)	3/3	100 (29,24–100)	4/4	100 (39,76–100)	0,273
1		2/4	50 (6,76–93,24)						

Сравнение данных в группах на этапе скрининга и на 28-й день наблюдения (визит 3), что соответствует 19-му дню после повторного введения препарата

Таблица 5. Жизненно важные показатели

Показатель	Группа	Визит	N	Мед.	Ср.	95% ДИ	CO	Min	Max	Q1	Q3	IQR	Значение <i>p</i>
ДАД, мм рт. ст.	0,45 мг/кг	Скрининг	3	84,0	83,00	56,83–109,17	10,54	72,0	93,0	78,00	88,50	10,50	0,371
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	74,0	78,00	56,34–99,66	8,72	72,0	88,0	73,00	81,00	8,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	78,0	78,00	63,1–92,9	6,00	72,0	84,0	75,00	81,00	6,00	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	79,0	77,67	67,32–88,01	4,16	73,0	81,0	76,00	80,00	4,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	78,0	77,33	74,46–80,2	1,15	76,0	78,0	77,00	78,00	1,00	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	73,0	76,67	60,89–92,44	6,35	73,0	84,0	73,00	78,50	5,50	
ЧСС, уд/мин	0,45 мг/кг	Скрининг	3	77,0	80,33	44,82–115,84	14,29	68,0	96,0	72,50	86,50	14,00	0,500
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	69,0	69,67	49,74–89,59	8,02	62,0	78,0	65,50	73,50	8,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	68,0	71,33	56,99–85,68	5,77	68,0	78,0	68,00	73,00	5,00	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	75,0	80,00	51,79–108,21	11,36	72,0	93,0	73,50	84,00	10,50	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	72,0	74,00	65,39–82,61	3,46	72,0	78,0	72,00	75,00	3,00	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	69,0	68,67	67,23–70,1	0,58	68,0	69,0	68,50	69,00	0,50	
ЧДД, дд/мин	0,45 мг/кг	Скрининг	3	16,0	16,00	–	0,00	16,0	16,0	16,00	16,00	0,00	
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	16,0	16,00	–	0,00	16,0	16,0	16,00	16,00	0,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	16,0	16,00	–	0,00	16,0	16,0	16,00	16,00	0,00	
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	16,0	16,00	–	0,00	16,0	16,0	16,00	16,00	0,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	16,0	16,00	–	0,00	16,0	16,0	16,00	16,00	0,00	
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	16,0	16,00	–	0,00	16,0	16,0	16,00	16,00	0,00	



САД, мм рт. ст.	0,45 мг/кг	Скрининг	3	124,0	121,00	105,89–136,11	6,08	114,0	125,0	119,00	124,50	5,50	0,500
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	127,0	124,33	96,41–152,25	11,24	112,0	134,0	119,50	130,50	11,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	124,0	126,67	110,7–142,64	6,43	122,0	134,0	123,00	129,00	6,00	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	133,0	126,67	97,24–156,09	11,85	113,0	134,0	123,00	133,50	10,50	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	136,0	136,00	133,52–138,48	1,00	135,0	137,0	135,50	136,50	1,00	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	128,0	127,67	123,87–131,46	1,53	126,0	129,0	127,00	128,50	1,50	
Температура, °C	0,45 мг/кг	Скрининг	3	36,7	36,67	36,04–37,29	0,25	36,4	36,9	36,55	36,80	0,25	0,750
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	36,6	36,60	–	0,00	36,6	36,6	36,60	36,60	0,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	36,4	36,47	36,18–36,75	0,12	36,4	36,6	36,40	36,50	0,10	0,414
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	36,6	36,57	36,42–36,71	0,06	36,5	36,6	36,55	36,60	0,05	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	36,6	36,60	–	0,00	36,6	36,6	36,60	36,60	0,00	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	36,5	36,60	36,17–37,03	0,17	36,5	36,8	36,50	36,65	0,15	

ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений

Таблица 6. Электрокардиография

Показатель	Группа	Визит	N	Мед.	Ср.	95% ДИ	CO	Min	Max	Q1	Q3	IQR	Значение p
ЭКГ_PQ	0,45 мг/кг	Скрининг	3	145	153,67	57,45–249,89	38,73	120	196	132,5	170,5	38,0	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	138	151,33	80,66–222	28,45	132	184	135,0	161,0	26,0	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	146	160,67	97,56–223,77	25,40	146	190	146,0	168,0	22,0	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	137	158,33	53,37–263,3	42,25	131	207	134,0	172,0	38,0	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	157	162,67	103,03–222,3	24,01	142	189	149,5	173,0	23,5	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	149	162,00	97,27–226,73	26,06	145	192	147,0	170,5	23,5	
ЭКГ_PULSE	0,45 мг/кг	Скрининг	3	64	71,33	37,61–105,06	13,58	63	87	63,5	75,5	12,0	0,25
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	62	68,33	38,91–97,76	11,85	61	82	61,5	72,0	10,5	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	64	68,33	47,5–89,17	8,39	63	78	63,5	71,0	7,5	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	57	67,33	18,51–116,16	19,66	55	90	56,0	73,5	17,5	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	81	76,33	54,07–98,6	8,96	66	82	73,5	81,5	8,0	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	74	72,33	43,54–101,13	11,59	60	83	67,0	78,5	11,5	
ЭКГ_QRS	0,45 мг/кг	Скрининг	3	98	104,67	64,74–144,59	16,07	93	123	95,5	110,5	15,0	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	102	104,00	88,49–119,51	6,24	99	111	100,5	106,5	6,0	



	0,9 мг/кг	Скрининг	3	108	102,67	68,4–136,94	13,80	87	113	97,5	110,5	13,0	0,50
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	96	98,33	57,04–139,63	16,62	83	116	89,5	106,0	16,5	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	109	105,67	70,16–141,18	14,29	90	118	99,5	113,5	14,0	0,25
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	107	103,33	71,3–135,37	12,90	89	114	98,0	110,5	12,5	
ЭКГ_QT	0,45 мг/кг	Скрининг	3	406	394,67	325,63–463,7	27,79	363	415	384,5	410,5	26,0	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	412	396,33	322,38–470,29	29,77	362	415	387,0	413,5	26,5	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	400	395,67	348,77–442,56	18,88	375	412	387,5	406,0	18,5	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	406	395,67	299,9–491,44	38,55	353	428	379,5	417,0	37,5	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	376	381,00	321,64–440,36	23,90	360	407	368,0	391,5	23,5	0,75
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	381	386,67	314,83–458,51	28,92	361	418	371,0	399,5	28,5	
ЭКГ_RR	0,45 мг/кг	Скрининг	3	933	857,00	490,59–1223,41	147,50	687	951	810,0	942,0	132,0	0,25
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	957	889,67	547,02–1232,31	137,93	731	981	844,0	969,0	125,0	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	925	879,00	623,1–1134,9	103,01	761	951	843,0	938,0	95,0	0,50
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	1,048	929,33	350,78–1507,89	232,90	661	1,079	854,5	1,063,5	209,0	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	736	785,67	545,69–1025,64	96,60	724	897	730,0	816,5	86,5	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	801	836,33	482,77–1189,9	142,33	715	993	758,0	897,0	139,0	

ЭКГ – электрокардиография

Таблица 7. Эхокардиография

Визит	Показатель	Значение	Группа приема препарата, мг/кг						Значение <i>p</i>
			0,45		0,9		1,8		
			n/N	% (95% ДИ)	n/N	% (95% ДИ)	n/N	% (95% ДИ)	
Скрининг	ЭхоКГ	Отклонение (КНЗ)	2/4	50 (6,76–93,24)	1/3	33,33 (0,84–90,57)	1/4	25 (0,63–80,59)	1
		Норма	2/4	50 (6,76–93,24)	2/3	66,67 (9,43–99,16)	2/4	50 (6,76–93,24)	
		Отклонение (КЗ)					1/4	25 (0,63–80,59)	
Визит 1 – Наблюдение Дни 2–7	ЭхоКГ	Отклонение (КНЗ)	2/4	50 (6,76–93,24)	1/3	33,33 (0,84–90,57)			1
		Норма	2/4	50 (6,76–93,24)	2/3	66,67 (9,43–99,16)	3/4	75 (19,41–99,37)	
		Отклонение (КЗ)					1/4	25 (0,63–80,59)	
Визит 1 – Наблюдение Дни 9–14	ЭхоКГ, день 9	Отклонение (КНЗ)	1/3	33,33 (0,84–90,57)					1
		Норма	2/3	66,67 (9,43–99,16)	3/3	100 (29,24–100)	3/3	100 (29,24–100)	
	ЭхоКГ, день 14	Отклонение (КНЗ)	1/3	33,33 (0,84–90,57)	1/3	33,33 (0,84–90,57)			1
		Норма	2/3	66,67 (9,43–99,16)	2/3	66,67 (9,43–99,16)	3/3	100 (29,24–100)	

КЗ – клинически значимый, КНЗ – клинически незначимый, ЭхоКГ – эхокардиография



Таблица 8. Биохимический анализ крови

Показатель	Группа	Визит	N	Мед.	Ср.	95% ДИ	CO	Min	Max	Q1	Q3	IQR	Значение p
Альбумин	0,45 мг/кг	Скрининг	3	45,40	42,86	31,32–54,4	4,64	37,50	45,68	41,45	45,54	4,09	0,50
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	43,50	42,20	35,05–49,35	2,88	38,90	44,20	41,20	43,85	2,65	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	39,20	39,46	34,23–44,7	2,11	37,50	41,69	38,35	40,44	2,09	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	38,90	39,34	33,41–45,26	2,39	37,20	41,91	38,05	40,41	2,36	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	41,00	41,00	38,76–43,24	0,90	40,10	41,90	40,55	41,45	0,90	0,25
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	43,90	44,07	41,68–46,45	0,96	43,20	45,10	43,55	44,50	0,95	
Щелочная фосфатаза	0,45 мг/кг	Скрининг	3	192,70	225,56	38,98–412,14	75,11	172,48	311,50	182,59	252,10	69,51	0,25
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	253,32	262,25	125,47–399,03	55,06	212,20	321,23	232,76	287,28	54,51	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	255,99	242,16	156,39–327,93	34,53	202,86	267,63	229,43	261,81	32,38	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	201,96	255,46	22,91–488	93,61	200,86	363,55	201,41	282,76	81,34	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	181,50	277,79	-247,86 – 803,44	211,60	131,45	520,41	156,48	350,96	194,48	0,25
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	187,22	383,56	-496,78 – 1263,9	354,39	170,80	792,66	179,01	489,94	310,93	
АЛТ	0,45 мг/кг	Скрининг	3	15,20	14,70	-6,07 – 35,47	8,36	6,10	22,80	10,65	19,00	8,35	0,75
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	17,85	18,12	-4,62 – 40,85	9,15	9,10	27,40	13,48	22,62	9,15	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	20,90	22,33	7–37,66	6,17	17,00	29,09	18,95	24,99	6,04	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	24,09	21,30	-5,61 – 48,21	10,83	9,35	30,47	16,72	27,28	10,56	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	17,01	18,14	10,98–25,3	2,88	16,00	21,42	16,51	19,22	2,71	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	23,40	20,47	-5,4 – 46,34	10,41	8,90	29,10	16,15	26,25	10,10	
АСТ	0,45 мг/кг	Скрининг	3	19,09	21,69	5,96–37,42	6,33	17,07	28,91	18,08	24,00	5,92	0,50
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	21,17	22,75	10,89–34,62	4,78	18,97	28,12	20,07	24,65	4,58	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	30,11	28,37	18,93–37,8	3,80	24,01	30,98	27,06	30,55	3,48	0,75
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	27,24	25,34	5,66–45,02	7,92	16,64	32,14	21,94	29,69	7,75	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	24,00	22,85	14,15–31,56	3,50	18,92	25,64	21,46	24,82	3,36	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	22,62	23,59	0,93–46,25	9,12	14,99	33,16	18,80	27,89	9,09	
Общий билирубин	0,45 мг/кг	Скрининг	3	11,70	11,97	-1,21 – 25,15	5,31	6,80	17,40	9,25	14,55	5,30	0,50
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	7,00	6,29	1,24–11,35	2,03	4,00	7,88	5,50	7,44	1,94	



	0,9 мг/кг	Скрининг	3	6,83	6,87	-0,87 – 14,61	3,12	3,78	10,01	5,30	8,42	3,12	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	7,10	6,83	2,82–10,85	1,62	5,10	8,30	6,10	7,70	1,60	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	6,20	7,28	-0,75 – 15,32	3,23	4,73	10,92	5,46	8,56	3,10	0,25
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	6,62	10,61	-9,57 – 30,78	8,12	5,25	19,95	5,94	13,29	7,35	
Креатинин	0,45 мг/кг	Скрининг	3	80,54	78,37	49,04–107,7	11,81	65,63	88,94	73,09	84,74	11,66	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	77,07	81,38	34,93–127,82	18,70	65,21	101,85	71,14	89,46	18,32	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	66,15	69,90	38,46–101,33	12,65	59,54	84,00	62,84	75,08	12,23	0,75
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	64,16	68,25	42,81–93,7	10,24	60,69	79,91	62,42	72,03	9,61	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	68,46	63,81	36,95–90,66	10,81	51,45	71,51	59,95	69,98	10,03	0,25
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	73,20	73,05	63,39–82,71	3,89	69,09	76,86	71,15	75,03	3,88	
Глюкоза	0,45 мг/кг	Скрининг	3	8,26	7,79	2,85–12,73	1,99	5,61	9,50	6,94	8,88	1,94	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	6,08	7,66	-1,27 – 16,6	3,60	5,13	11,78	5,61	8,93	3,32	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	5,23	5,77	2,81–8,72	1,19	4,94	7,13	5,09	6,18	1,09	0,75
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	5,70	5,45	3,92–6,98	0,61	4,75	5,90	5,22	5,80	0,58	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	4,94	5,29	3,59–6,99	0,69	4,85	6,08	4,89	5,51	0,62	0,75
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	5,70	5,50	4,49–6,5	0,41	5,03	5,76	5,36	5,73	0,37	
Общий белок	0,45 мг/кг	Скрининг	3	70,77	71,49	60,33–82,65	4,49	67,40	76,30	69,09	73,53	4,45	0,75
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	72,77	72,54	68,95–76,12	1,44	70,99	73,85	71,88	73,31	1,43	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	68,25	69,93	61,31–78,55	3,47	67,62	73,92	67,94	71,09	3,15	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	70,14	69,58	61,66–77,5	3,19	66,15	72,45	68,15	71,30	3,15	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	66,26	67,52	61,64–73,4	2,37	66,05	70,25	66,16	68,25	2,10	0,25
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	71,72	71,86	65,85–77,86	2,42	69,51	74,34	70,62	73,03	2,41	
Мочевина	0,45 мг/кг	Скрининг	3	5,70	5,90	2,4–9,4	1,41	4,60	7,40	5,15	6,55	1,40	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	4,90	6,60	-0,93 – 14,13	3,03	4,80	10,10	4,85	7,50	2,65	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	4,40	4,30	3,64–4,96	0,26	4,00	4,50	4,20	4,45	0,25	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	4,46	4,09	2,17–6	0,77	3,20	4,60	3,83	4,53	0,70	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	3,30	3,23	1,49–4,98	0,70	2,50	3,90	2,90	3,60	0,70	0,25
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	4,00	4,13	2,13–6,14	0,81	3,40	5,00	3,70	4,50	0,80	

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза



Таблица 9. Клинический анализ крови

Показатель	Группа	Визит	N	Мед.	Ср.	95% ДИ	СО	Min	Max	Q1	Q3	IQR	Значение p
Базофилы, абс.	0,45 мг/кг	Скрининг	3	0,00	0,17	-0,55 – 0,88	0,29	0,000	0,500	0,00	0,25	0,25	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	0,00	0,13	-0,44 – 0,71	0,23	0,000	0,400	0,00	0,20	0,20	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	0,00	0,00	–	0,00	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	0,00	0,00	–	0,00	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	0,00	0,00	–	0,00	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	0,00	0,00	–	0,00	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	
Эозинофилы, абс.	0,45 мг/кг	Скрининг	3	3,00	3,27	2,12–4,41	0,46	3,000	3,800	3,00	3,40	0,40	0,500
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	5,20	4,40	-0,86 – 9,66	2,12	2,000	6,000	3,60	5,60	2,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	2,00	2,67	-2,5 – 7,84	2,08	1,000	5,000	1,50	3,50	2,00	
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	2,00	2,67	-2,5 – 7,84	2,08	1,000	5,000	1,50	3,50	2,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	4,00	3,67	-0,13 – 7,46	1,53	2,000	5,000	3,00	4,50	1,50	0,750
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	3,00	4,33	-3,65 – 12,32	3,21	2,000	8,000	2,50	5,50	3,00	
СОЭ	0,45 мг/кг	Скрининг	3	15,00	23,00	-18,04 – 64,04	16,52	12,000	42,000	13,50	28,50	15,00	0,174
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	34,00	36,67	-20,76 – 94,09	23,12	15,000	61,000	24,50	47,50	23,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	26,00	30,67	6,16–55,17	9,87	24,000	42,000	25,00	34,00	9,00	0,500
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	18,00	20,67	2,36–38,98	7,37	15,000	29,000	16,50	23,50	7,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	16,00	12,67	-6,14 – 31,48	7,57	4,000	18,000	10,00	17,00	7,00	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	23,00	20,00	-9,29 – 49,29	11,79	7,000	30,000	15,00	26,50	11,50	
Гематокрит	0,45 мг/кг	Скрининг	3	0,34	0,33	0,18–0,48	0,06	0,271	0,391	0,31	0,37	0,06	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	0,32	0,31	0,15–0,46	0,06	0,243	0,367	0,28	0,34	0,06	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	0,29	0,31	0,21–0,41	0,04	0,284	0,355	0,29	0,32	0,04	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	0,33	0,33	0,25–0,42	0,03	0,301	0,368	0,32	0,35	0,03	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	0,36	0,38	0,23–0,54	0,06	0,330	0,452	0,35	0,41	0,06	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	0,37	0,38	0,26–0,51	0,05	0,339	0,439	0,35	0,40	0,05	



Гемоглобин	0,45 мг/кг	Скрининг	3	122,00	124,00	74,13–173,87	20,07	105,000	145,000	113,50	133,50	20,00	0,174
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	118,00	116,00	51,27–180,73	26,06	89,000	141,000	103,50	129,50	26,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	105,00	112,00	79,71–144,29	13,00	104,000	127,000	104,50	116,00	11,50	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	113,00	111,33	85–137,66	10,60	100,000	121,000	106,50	117,00	10,50	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	124,00	131,33	93,14–169,52	15,37	121,000	149,000	122,50	136,50	14,00	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	121,00	131,00	81,38–180,62	19,97	118,000	154,000	119,50	137,50	18,00	
Лимфоциты, абс.	0,45 мг/кг	Скрининг	3	21,00	19,10	8,01–30,19	4,46	14,000	22,300	17,50	21,65	4,15	0,174
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	30,00	26,77	9,98–43,55	6,76	19,000	31,300	24,50	30,65	6,15	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	23,00	21,00	5,49–36,51	6,24	14,000	26,000	18,50	24,50	6,00	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	49,00	48,33	30,89–65,78	7,02	41,000	55,000	45,00	52,00	7,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	32,00	30,00	12,09–47,91	7,21	22,000	36,000	27,00	34,00	7,00	0,750
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	33,00	33,00	30,52–35,48	1,00	32,000	34,000	32,50	33,50	1,00	
Моноциты, абс.	0,45 мг/кг	Скрининг	3	6,00	5,80	4,01–7,59	0,72	5,000	6,400	5,50	6,20	0,70	0,750
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	5,00	4,87	-3,09 – 12,82	3,20	1,600	8,000	3,30	6,50	3,20	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	9,00	8,00	3,7–12,3	1,73	6,000	9,000	7,50	9,00	1,50	0,750
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	7,00	7,00	2,03–11,97	2,00	5,000	9,000	6,00	8,00	2,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	8,00	7,33	2,16–12,5	2,08	5,000	9,000	6,50	8,50	2,00	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	6,00	7,00	2,7–11,3	1,73	6,000	9,000	6,00	7,50	1,50	
Нейтрофилы п/я, абс.	0,45 мг/кг	Скрининг	3	3,00	3,00	0,52–5,48	1,00	2,000	4,000	2,50	3,50	1,00	0,174
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	1,00	0,67	-0,77 – 2,1	0,58	0,000	1,000	0,50	1,00	0,50	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	2,00	2,33	0,9–3,77	0,58	2,000	3,000	2,00	2,50	0,50	0,371
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	1,00	1,33	-2,46 – 5,13	1,53	0,000	3,000	0,50	2,00	1,50	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	2,00	2,33	-1,46 – 6,13	1,53	1,000	4,000	1,50	3,00	1,50	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	2,00	1,67	0,23–3,1	0,58	1,000	2,000	1,50	2,00	0,50	



Нейтрофилы с/я, абс.	0,45 мг/кг	Скрининг	3	68,00	68,67	[56,16–81,17]	5,03	64,000	74,000	66,00	71,00	5,00	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	61,50	63,17	[47,84–78,5]	6,17	58,000	70,000	59,75	65,75	6,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	64,00	66,00	48,09–83,91	7,21	60,000	74,000	62,00	69,00	7,00	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	42,00	40,67	18,13–63,21	9,07	31,000	49,000	36,50	45,50	9,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	56,00	56,67	39,22–74,11	7,02	50,000	64,000	53,00	60,00	7,00	0,500
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	53,00	54,00	47,43–60,57	2,65	52,000	57,000	52,50	55,00	2,50	
Тромбоциты	0,45 мг/кг	Скрининг	3	294,00	273,67	61,68–485,65	85,34	180,000	347,000	237,00	320,50	83,50	0,500
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	200,00	207,33	150,45–264,22	22,90	189,000	233,000	194,50	216,50	22,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	328,00	329,33	-58,2 – 716,87	156,00	174,000	486,000	251,00	407,00	156,00	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	159,00	203,67	-100,09 – 507,43	122,28	110,000	342,000	134,50	250,50	116,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	172,00	159,67	38,72–280,61	48,69	106,000	201,000	139,00	186,50	47,50	0,750
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	190,00	193,33	-80,02 – 466,68	110,04	85,000	305,000	137,50	247,50	110,00	
Эритроциты	0,45 мг/кг	Скрининг	3	4,14	4,03	2,02–6,04	0,81	3,170	4,780	3,65	4,46	0,81	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	4,01	3,83	1,65–6,02	0,88	2,880	4,610	3,44	4,31	0,87	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	4,04	4,01	3,23–4,78	0,31	3,680	4,300	3,86	4,17	0,31	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	4,18	4,17	3,48–4,87	0,28	3,890	4,450	4,04	4,31	0,28	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	4,26	4,68	2,76–6,6	0,77	4,210	5,570	4,23	4,92	0,68	0,500
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	4,37	4,76	2,6–6,91	0,87	4,150	5,750	4,26	5,06	0,80	
Лейкоциты	0,45 мг/кг	Скрининг	3	6,29	6,49	2,7–10,28	1,53	5,080	8,110	5,69	7,20	1,51	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	4,57	5,21	0,91–9,51	1,73	3,890	7,170	4,23	5,87	1,64	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	3,45	4,38	0,19–8,57	1,69	3,370	6,330	3,41	4,89	1,48	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	4,60	4,52	-1,49 – 10,52	2,42	2,060	6,890	3,33	5,74	2,41	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	4,89	4,38	2,2–6,56	0,88	3,370	4,890	4,13	4,89	0,76	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	4,42	4,36	2,86–5,86	0,60	3,730	4,930	4,08	4,68	0,60	

п/я – палочкоядерные, с/я – сегментоядерные, СОЭ – скорость оседания эритроцитов



Таблица 10. Анализ мочи: количественные показатели

Показатель	Группа	Визит	N	Мед.	Ср.	95% ДИ	CO	Min	Max	Q1	Q3	IQR	Значение p
рН	0,45 мг/кг	Скрининг	3	6,00	6,00	–	0,00	6,000	6,000	6,00	6,00	0,00	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	6,00	6,33	4,9–7,77	0,58	6,000	7,000	6,00	6,50	0,50	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	6,00	6,17	5,45–6,88	0,29	6,000	6,500	6,00	6,25	0,25	
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	6,00	6,17	5,45–6,88	0,29	6,000	6,500	6,00	6,25	0,25	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	6,00	6,00	–	0,00	6,000	6,000	6,00	6,00	0,00	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	6,00	5,83	5,12–6,55	0,29	5,500	6,000	5,75	6,00	0,25	
Относительная плотность	0,45 мг/кг	Скрининг	3	1,02	1,02	1,01–1,03	0,00	1,015	1,022	1,02	1,02	0,00	0,750
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	1,02	1,02	1–1,03	0,01	1,009	1,021	1,01	1,02	0,01	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	1,02	1,02	1–1,03	0,01	1,011	1,022	1,01	1,02	0,01	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	1,01	1,02	1–1,03	0,00	1,012	1,021	1,01	1,02	0,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	1,02	1,01	1–1,02	0,00	1,009	1,016	1,01	1,02	0,00	0,586
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	1,01	1,02	1–1,03	0,00	1,012	1,021	1,01	1,02	0,00	
Уробилиноген	0,45 мг/кг	Скрининг	3	3,20	7,47	-10,89 – 25,82	7,39	3,200	16,000	3,20	9,60	6,40	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	3,20	3,20	–	0,00	3,200	3,200	3,20	3,20	0,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	3,20	3,20	–	0,00	3,200	3,200	3,20	3,20	0,00	
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	3,20	3,20	–	0,00	3,200	3,200	3,20	3,20	0,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	3,20	3,20	–	0,00	3,200	3,200	3,20	3,20	0,00	
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	3,20	3,20	–	0,00	3,200	3,200	3,20	3,20	0,00	



Таблица 11. Анализ мочи: категориальные данные

Показатель	Группа	Визит	Значение	n	% (95% ДИ)	Значение p	
Глюкоза	0,45 мг/кг	Скрининг	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)	–	
		Визит 3 День 28 (± 1)	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)		
	0,9 мг/кг	Скрининг	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)	–	
		Визит 3 День 28 (± 1)	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)		
	1,8 мг/кг	Скрининг	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)	1	
		Визит 3 День 28 (± 1)	Отриц.	2/3	66,67 (9,43–99,16)		
Положит.			1/3	33,33 (0,84–90,57)			
Кетоновые тела	0,45 мг/кг	Скрининг	Отриц.	3/3	100 [29,24–100]	1	
		Визит 3 День 28 (± 1)	Отриц.	2/3	66,67 (9,43–99,16)		
			Следы	1/3	33,33 (0,84–90,57)		
	0,9 мг/кг	Скрининг	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)	–	
		Визит 3 День 28 (± 1)	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)		
	1,8 мг/кг	Скрининг	Отриц.	2/3	66,67 (9,43–99,16)	1	
			Следы	1/3	33,33 (0,84–90,57)		
		Визит 3 День 28 (± 1)	Отриц.	2/3	66,67 (9,43–99,16)		
			Следы	1/3	33,33 (0,84–90,57)		
			Следы	1/3	33,33 (0,84–90,57)		
	Общий белок	0,45 мг/кг	Скрининг	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)	1
			Визит 3 День 28 (± 1)	Отриц.	2/3	66,67 (9,43–99,16)	
Следы				1/3	33,33 (0,84–90,57)		
0,9 мг/кг		Скрининг	Отриц.	2/3	66,67 (9,43–99,16)	1	
			Следы	1/3	33,33 (0,84–90,57)		
		Визит 3 День 28 (± 1)	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)		
1,8 мг/кг		Скрининг	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)	–	
		Визит 3 День 28 (± 1)	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)		
			Следы	3/3	100 (29,24–100)		
Уробилиноген	0,45 мг/кг	Скрининг	Положит.	3/3	100 (29,24–100)	–	
		Визит 3 День 28 (± 1)	Положит.	3/3	100 (29,24–100)		
	0,9 мг/кг	Скрининг	Положит.	3/3	100 (29,24–100)	–	
		Визит 3 День 28 (± 1)	Положит.	3/3	100 (29,24–100)		
	1,8 мг/кг	Скрининг	Положит.	3/3	100 (29,24–100)	–	
		Визит 3 День 28 (± 1)	Положит.	3/3	100 (29,24–100)		

Отриц. – отрицательный, Положит. – положительный



Таблица 12. Коагулограмма

Показатель	Группа	Визит	N	Мед.	Ср.	95% ДИ	CO	Min	Max	Q1	Q3	IQR	Значение p
АЧТВ	0,45 мг/кг	Скрининг	3	30,00	32,20	22,73–41,67	3,81	30,00	36,60	30,00	33,30	3,30	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	25,00	28,13	9,95–46,32	7,32	22,90	36,50	23,95	30,75	6,80	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	32,30	31,63	26,7–36,57	1,99	29,40	33,20	30,85	32,75	1,90	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	31,00	31,53	22,27–40,8	3,73	28,10	35,50	29,55	33,25	3,70	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	31,20	33,13	24,38–41,89	3,52	31,00	37,20	31,10	34,20	3,10	0,500
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	31,40	32,17	26,81–37,52	2,15	30,50	34,60	30,95	33,00	2,05	
D-димер	0,45 мг/кг	Скрининг	3	2,62	2,28	-2,55 – 7,12	1,95	0,19	4,04	1,41	3,33	1,93	0,500
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	1,57	1,53	0,35–2,72	0,48	1,04	1,99	1,31	1,78	0,47	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	2,52	2,80	-2,49 – 8,09	2,13	0,83	5,06	1,68	3,79	2,12	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	1,20	2,88	-5,44 – 11,19	3,35	0,70	6,73	0,95	3,97	3,02	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	0,44	0,76	-0,74 – 2,26	0,60	0,39	1,46	0,42	0,95	0,53	0,500
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	0,42	0,40	0,31–0,5	0,04	0,36	0,43	0,39	0,42	0,03	
Фибриноген	0,45 мг/кг	Скрининг	3	3,10	3,75	0,09–7,41	1,47	2,72	5,44	2,91	4,27	1,36	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	3,55	3,85	0,22–7,48	1,46	2,56	5,44	3,05	4,50	1,44	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	4,08	4,21	1,29–7,13	1,18	3,10	5,44	3,59	4,76	1,17	0,371
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	2,72	3,63	-0,27 – 7,53	1,57	2,72	5,44	2,72	4,08	1,36	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	3,55	4,03	0,95–7,11	1,24	3,10	5,44	3,33	4,50	1,17	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	4,08	4,08	–	0,00	4,08	4,08	4,08	4,08	0,00	
ПВ	0,45 мг/кг	Скрининг	3	12,70	12,33	10,54–14,13	0,72	11,50	12,80	12,10	12,75	0,65	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	12,50	12,47	9,86–15,08	1,05	11,40	13,50	11,95	13,00	1,05	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	12,60	12,47	11,67–13,27	0,32	12,10	12,70	12,35	12,65	0,30	0,750
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	12,40	12,30	11,4–13,2	0,36	11,90	12,60	12,15	12,50	0,35	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	12,50	12,57	12,05–13,08	0,21	12,40	12,80	12,45	12,65	0,20	0,371
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	12,40	12,30	11,16–13,44	0,46	11,80	12,70	12,10	12,55	0,45	

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ – протромбиновое время



Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тема государственного задания рег. номер ЕГИСУ 1022050500011-7-3.2.21;3.1.5.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

В.К. Боженко – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста; С.В. Гончаров – дизайн экспериментальной части исследования, формирование групп пациентов,

набор клинического материала, анализ результатов, написание текста; Е.А. Кудинова, Т.М. Кулинич и О.Б. Князева – анализ клиничко-экспериментальных результатов исследования, написание и редактирование текста; Е.А. Куколева – формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ результатов, написание текста; М.С. Филиппов и А.Ф. Быкова – статистическая обработка результатов исследования, редактирование текста; И.А. Пучков – формирование групп пациентов, анализ результатов, написание и редактирование текста; В.А. Солодкий – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. 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.

Список литературы / References

1. Маркович ВА, Тузиков СА, Родионов ЕО, Литвяков НВ, Попова НО, Цыганов ММ, Левонян ЛВ, Миллер СВ, Подолько ДВ, Цыденнова ИА, Ибрагимова МК. Рак желудка: современные подходы и перспективы лечения при канцероматозе брюшины (литературный обзор). Сибирский онкологический журнал. 2021;20(6):104–113. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-104-113. [Markovich VA, Tuzikov SA, Rodionov EO, Litvyakov NV, Popova NO, Tsyganov MM, Levonyan LV, Miller SV, Podolko DV, Tsydenova IA, Ibragimova MK. [Gastric cancer: modern approaches and prospects of treatment for peritoneal carcinomatosis (literature review)]. Siberian Journal of Oncology. 2021;20(6):104–113. Russian. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-104-113.]
2. Солодкий ВА, Фомин ДК, Гончаров СВ, Кукушкина СА. Современные подходы к лечению перитонеального канцероматоза при раке желудка (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2022;21(1):122–129. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-122-129. [Solodkiy VA, Fomin DK, Goncharov SV, Kukushkina SA. [Modern approaches to the treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer (literature review)]. Siberian Journal of Oncology. 2022;21(1):122–129. Russian. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-122-129.]
3. Girshally R, Demtröder C, Albayrak N, Zieren J, Tempfer C, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. World J Surg Oncol. 2016;14(1):253. doi: 10.1186/s12957-016-1008-0.
4. Захаренко АА, Вовин КН, Купенская ТВ, Рыбальченко ВА, Натха АС, Тен ОА, Зайцев ДА, Трушин АА, Беляев МА, Багненко СФ. Первые результаты применения лапароскопической аэрозольной внутрибрюшинной химиотерапии (PIPAC) при лечении карциноматоза брюшины у больных раком желудка. Вопросы онкологии. 2018;64(2):222–227. doi: 10.37469/0507-3758-2018-64-2-222-227. [Zakharenko AA, Vovin KN, Kupenskaya TV, Rybalchenko VA, Natkha AS, Ten OA, Zaytsev DA, Trushin AA, Belyaev MA, Bagnenko SF. [First results of laparoscopic pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in treatment for peritoneal carcinomatosis in patients with gastric cancer]. Voprosy Onkologii [Problems in Oncology]. 2018;64(2):222–227. Russian. doi: 10.37469/0507-3758-2018-64-2-222-227.]
5. Федянин МЮ, Трякин АА, Тер-Ованесов МД, Тюляндин СА. Диагностика, лечение и прогноз у пациентов с канцероматозом брюшины при колоректальном раке (обзор литературы). Колопроктология. 2020;19(4):131–149. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-4-131-149. [Fedyanin MYu, Tryakin AA, Ter-Ovanesov MD, Tyulyandin SA. [Diagnostics, treatment and prognosis in patients with colorectal cancer and peritoneal carcinomatosis (review)]. Koloproktologia [Coloproctology]. 2020;19(4):131–149. Russian. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-4-131-149.]
6. Ганцев ШХ, Забелин МВ, Ганцев КШ, Измайлов АА, Кзыргалин ШР. Перитонеальный канцероматоз: мировые научные школы и современное состояние вопроса. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):85–91. doi: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-85-91. [Gantsev ShKh, Zabelin MV, Gantsev KSh, Izmailov AA, Kzyrgalin ShR. [Peritoneal carcinomatosis: Current state of the art and schools of thought]. Creative Surgery and Oncology. 2021;11(1):85–91. Russian. doi: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-85-91.]
7. Roskoski R Jr. Targeting oncogenic Raf protein-serine/threonine kinases in human cancers. Pharmacol Res. 2018;135:239–258. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.013.
8. Zhou M, Zou X, Cheng K, Zhong S, Su Y, Wu T, Tao Y, Cong L, Yan B, Jiang Y. The role of cell-penetrating peptides in potential anti-cancer therapy. Clin Transl Med. 2022;12(5):e822. doi: 10.1002/ctm2.822.
9. Asrorov AM, Wang H, Zhang M, Wang Y, He Y, Sharipov M, Yili A, Huang Y. Cell penetrating peptides: Highlighting points in cancer therapy. Drug Dev Res. 2023;84(6):1037–1071. doi: 10.1002/ddr.22076.
10. Кулинич ТМ, Шишкин АМ, Иванов АВ, Боженко ВК. Исследование специфической противоопухолевой активности нового пептидного ингибитора Ras-ГТФазы. Вестник Российского научного центра рентгенодиологии. 2017;17(4):4. [Kulinich TM, Shishkin AM, Ivanov AV, Bojenko VK. [The study of specific antitumor activity of a new peptide inhibitor of Ras-GTPase]. Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology [Bulletin of Russian Scientific Center of Roentgenoradiology]. 2017;17(4):4. Russian.]
11. Chinnadurai RK, Khan N, Meghwanshi GK, Ponne S, Althobiti M, Kumar R. Current research status of anti-cancer peptides: Mechanism of action, production, and clinical applications. Biomed Pharmacother. 2023;164:114996. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114996.
12. Xie J, Bi Y, Zhang H, Dong S, Teng L, Lee RJ, Yang Z. Cell-penetrating peptides in diagnosis and treatment of human diseases: From preclinical research to clinical application. Front Pharmacol. 2020;11:697. doi: 10.3389/fphar.2020.00697.
13. Punekar SR, Velcheti V, Neel BG, Wong KK. The current state of the art and future trends in RAS-targeted cancer therapies. Nat Rev Clin Oncol. 2022;19(10):637–655. doi: 10.1038/s41571-022-00671-9.



Safety assessment and determination of a maximally tolerated dose of an RAS-GTPase inhibitor (iRAS) in the treatment of gastrointestinal tumors: preliminary results of the phase I trial

V.K. Bozhenko¹ • S.V. Goncharov¹ • E.A. Kudinova¹ •
T.M. Kulinich¹ • E.A. Kukoleva¹ • M.S. Filippov² • A.F. Bykova² •
O.B. Knyazeva¹ • I.A. Puchkov¹ • V.A. Solodkiy¹

Background: *Ras* oncogene mutations leading to hyperactivation of the MAPK/ERK signaling pathway occur in 25% of all human tumors, and for gastrointestinal tumors, the frequency of *Ras* mutations amounts to 60%. The introduction of a Ras-GTPase inhibitor into clinical practice would increase the effectiveness of the treatment of socially significant diseases such as stomach and intestinal cancer.

Aim: To select the optimal dose with a subsequent assessment of the safety of iRAS when administered to patients with gastrointestinal tract tumors, including those with peritoneal carcinomatosis.

Materials and methods: This was a prospective open-label non-randomized phase I study for the assessment of safety and tolerability, with an adaptive design and determination of the maximally tolerated dose of the iRAS. Three dose levels were used (0.45 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.8 mg/kg) according to the "3 + 3" scheme. The study included 11 patients after surgery for stomach or colorectal cancer. The patients were administered PIPAC therapy with iRAS twice with a 7-days interval. The study duration was 28 ± 1 days. During the study, the patient monitoring included physical examination, assessment of vital signs, electrocardiography and echocardiography, laboratory parameters (hematology, clinical chemistry, coagulation tests, and urine analysis).

Results: The anti-tumor iRAS agent demonstrated satisfactory tolerability of all doses studied, including the maximal 1.8 mg/kg dose. Vital sign and laboratory abnormalities were clinically non-significant

and did not require additional therapeutic interventions. Statistically significant abnormalities were registered for total protein ($p = 0.00028$), white blood cell counts ($p = 0.007$), lymphocyte counts ($p = 0.0008$), and a number of other blood parameters; however, most of these abnormalities were within the physiological normal ranges. Vital signs such as electrocardiography and echocardiography parameters remained stable throughout the entire follow-up period (28 days after administration of the drug). There were short-term rises in body temperature, minor pains in the postoperative scar area.

Conclusion: This trial of safety and tolerability of iRAS showed that no cases of dose-limiting toxicity in the studied dose range. The 1.8 mg/kg dose can be recommended for further clinical studies.

Key words: anti-tumor agent, peritoneal carcinomatosis, Ras-GTPase inhibitor, intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC), molecular targets, clinical studies

For citation: Bozhenko VK, Goncharov SV, Kudinova EA, Kulinich TM, Kukoleva EA, Filippov MS, Bykova AF, Knyazeva OB, Puchkov IA, Solodkiy VA. Safety assessment and determination of a maximally tolerated dose of an RAS-GTPase inhibitor (iRAS) in the treatment of gastrointestinal tumors: preliminary results of the phase I trial. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(7):376–396. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-045.

Received 24 November 2023; revised 13 December 2023; accepted 22.12.2023

Vladimir K. Bozhenko – MD, PhD, Professor, Head of Department of Molecular Biology and Experimental Therapy of Tumors¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8351-8152>

✉ Ul. Profsoyuznaya 86, Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: vbojenko@mail.ru

Sergey V. Goncharov – MD, PhD, Head of Department of Surgical Treatment Methods and Antitumor Drug Therapy of Abdominal Oncology with Abdominal Surgery Beds¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7914-1882>. E-mail: svgonch@yandex.ru

Elena A. Kudinova – MD, PhD, Head of Clinical Diagnostic Laboratory¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5530-0591>. E-mail: dockudinova@mail.ru

Tatiana M. Kulinich – MD, PhD, Head of Laboratory of Immunology and Oncocytology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2331-5753>. E-mail: sobral@mail.ru

Elena A. Kukoleva – MD, PhD, Surgeon of Department of Surgical Treatment Methods and Antitumor Drug Therapy of Abdominal Oncology with Abdominal Surgery Beds¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9889-3622>. E-mail: e.kukoleva@gmail.com

Mikhail S. Filippov – Biostatistician²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0741-3006>. E-mail: mfilippov@x7research.ru

Anna F. Bykova – PhD (in Biol.), Head of Research Department²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8198-6699>. E-mail: abykova@x7research.ru

Oksana B. Knyazeva – Junior Research Fellow, Laboratory of Cell and Gene Therapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8382-3579>. E-mail: oksana.bolshakova.rncr@mail.ru

Ilya A. Puchkov – PhD (in Chem.), Research, Laboratory of Cell and Gene Therapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6651-8975>. E-mail: poutchkov@mail.ru

Vladimir A. Solodkiy – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Director¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>. E-mail: 9015@mail.ru

Funding

The study was performed with financial support from the Ministry of Health of the Russian Federation, the State Task project EGISU #1022050500011-7-3.2.21;3.1.5.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

V.K. Bozhenko, the study concept and design, data collection and management, analysis of the study results, statistical analysis, text writing; S.V. Goncharov, design of the experimental part of the study, patient group recruitment, clinical data collection, analysis of the results, text writing; E.A. Kudinova, T.M. Kulinich, and O.B. Knyazeva, analysis of clinical and experimental results of the study, text writing and editing; E.A. Kukoleva, patient group recruitment, clinical data collection, analysis of the results, text writing; M.S. Filippov and A.F. Bykova, statistical analysis, text editing; I.A. Puchkov, patient group recruitment, analysis of the results, text writing and editing; V.A. Solodkiy, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine; ul. Profsoyuznaya 86, Moscow, 117997, Russian Federation

² X7 Research; 17-ya liniya Vasil'evskogo ostrova 56A, Saint Petersburg, 199178, Russian Federation



Обзор

Резистентность к агонистам дофамина в лечении пролактином: диагностические критерии, механизмы формирования и пути преодоления

Иловайская И.А.¹ • Вагапова Г.Р.^{2,3}

Иловайская Ирэна Адольфовна – д-р мед. наук, доцент, руководитель отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Вагапова Гульнар Рифатовна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии², врач-эндокринолог³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8493-7893>.
E-mail: g.r.vagapova@gmail.com

Приоритетный метод лечения пролактином – медикаментозная терапия агонистами дофамина, которая позволяет добиться устранения клинических симптомов, нормализации уровня пролактина, уменьшения размеров аденомы и предупреждения развития метаболических нарушений у большинства больных. Тем не менее у 10–20% пациентов наблюдается резистентность к агонистам дофамина. Целью настоящего обзора был анализ данных литературы о механизмах формирования и возможных путях преодоления резистентности пролактином к агонистам дофамина. Выделяют следующие критерии резистентности пролактиномы к лечению агонистами дофамина: 1) отсутствие нормализации уровня пролактина в крови и/или 2) уменьшение объема аденомы на 50% и более после приема ≤ 15 мг/сут бромокриптина или ≤ 3 мг/нед каберголина в течение не менее 6 месяцев. Полная резистентность характеризуется отсутствием как биохимического, так и противоопухолевого эффектов, при частичной резистентности может отмечаться снижение секреции пролактина без нормализации его уровня или уменьшения размеров аденомы, но менее 50% от исходного. Клинико-морфологическими предикторами резистентности пролактиномы к агонистам дофамина являются мужской пол, молодой возраст пациента, значительные размеры пролактиномы и инвазия в кавернозный синус, гипоинтенсивный и/или гетерогенный МР-сигнал на T2-взвешенных изображениях,

кистозный компонент опухоли; к основным молекулярно-генетическим маркерам относят сниженную экспрессию дофаминовых и эстрогеновых рецепторов, повышение индекса пролиферации Ki-67 $\leq 3\%$, а также мутации генов *MENIN*, *AIP*, *SF3B1*, *PRDM2*. При резистентности пролактином к бромокриптину рекомендуется переключение на каберголин, при частичной резистентности к стандартным дозам каберголина возможно увеличение до предельно переносимых (максимально возможных) доз; при полной резистентности к агонистам дофамина или в случае агрессивной опухоли рекомендуется проведение нейрохирургического и/или радиохирургического лечения. В случае очень агрессивной/злокачественной опухоли, продолженного роста после оперативного вмешательства в качестве адьювантной терапии рекомендуется темозоломид.

Ключевые слова: пролактинома, резистентность к лечению, агонисты дофамина, каберголин

Для цитирования: Иловайская ИА, Вагапова ГР. Резистентность к агонистам дофамина в лечении пролактином: диагностические критерии, механизмы формирования и пути преодоления. Альманах клинической медицины. 2023;51(7):397–406. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-040.

Поступила 15.11.2023; принята к публикации 29.11.2023; опубликована онлайн 26.12.2023

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Муштары, 11, Российская Федерация

³ ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр»; 420101, г. Казань, ул. Карбышева, 12а, Российская Федерация

Пролактин-секретирующие аденомы гипофиза (пролактиномы) – наиболее часто встречающиеся опухоли аденогипофиза, доля которых составляет от 40 до 57% [1–4]. По данным эпидемиологических исследований, частота выявления пролактином может варьировать от 10 до 75 случаев на 100 000 взрослого населения в зависимости от применяемых методов диагностики, при этом заболеваемость составляет в среднем 0,6–1 случай на 100 000 взрослого населения в год [1, 4]. В большинстве случаев (до 80%) пролактиномы имеют небольшие размеры – до 10 мм (микропролактиномы), и лишь у 20% опухолей размеры превышают 10 мм (макропролактиномы) [1, 3–5]. Распространенность пролактином в репродуктивном периоде у женщин в 10 раз выше по сравнению с мужчинами, однако после 50 лет эти гендерные различия стираются [2–4].

Ведущие клинические проявления пролактином можно разделить на две группы: первая включает симптомы, связанные с хронической гиперсекрецией пролактина (гиперпролактинемический гипогонадизм различной степени выраженности и метаболические нарушения), вторая – симптомы, обусловленные эффектом массы опухоли (в случае макроаденомы гипофиза) [2].

Главные цели лечения пролактином предполагают: 1) нормализацию уровня пролактина, на фоне которой устраняются симптомы гиперпролактинемического гипогонадизма и купируются метаболические нарушения, происходит восстановление фертильности; 2) контроль размеров опухоли гипофиза (уменьшение ее объема, предотвращение рецидива или прогрессирующего роста) [2–7].

Из трех основных методов лечения опухолей гипофиза – хирургического, медикаментозного и лучевого – в случае пролактином приоритетным считается медикаментозная терапия с применением агонистов дофамина (АгД). На ее фоне контроль уровня пролактина в крови отмечается у 81–96% пациентов и уменьшение размеров опухоли – у 48–83% больных [8–10]. Предикторами хорошего долгосрочного ответа на АгД являются нормализация уровня пролактина и сокращение размеров пролактином более чем на 25–50% через 3–6 месяцев от начала лечения [11–14].

Тактика лечения пролактином во многом определяется морфологическими характеристиками опухоли, ее размерами и инвазивностью [2, 3, 7, 15]. Поскольку микропролактиномы не отличаются прогрессирующим ростом, в таких случаях контроль над размером аденомы в процессе лечения имеет меньшее клиническое значение, чем лечение гипогонадизма. Макропролактиномы,

напротив, характеризуются склонностью к росту (с разной скоростью), распространением за пределы турецкого седла, нередко инвазией в расположенные рядом анатомические структуры. Именно поэтому предотвращение прогрессирующего роста макропролактином и/или сокращение их размеров – важная задача, имеющая самостоятельное значение вне зависимости от купирования проявлений гиперпролактинемического гипогонадизма.

Несмотря на то что у большинства пациентов медикаментозная терапия АгД позволяет добиться устранения клинических симптомов, нормализации уровня пролактина, уменьшения размеров аденомы и предупреждения развития метаболических нарушений, приблизительно у 10–20% пациентов наблюдается полная или частичная резистентность к АгД [14, 16, 17].

Целью настоящего обзора был анализ литературы о резистентности пролактином к медикаментозному лечению АгД и представление возможных путей современного решения проблемы. Проводился поиск литературы по базам данных РИНЦ (www.elibrary.ru) и PubMed за последние 10 лет по ключевым словам «пролактинома + резистентность + агонисты дофамина» / “prolactinoma + resistance + dopamine agonists”. В обзор были включены наиболее интересные с точки зрения авторов клинические рекомендации, обзоры и оригинальные статьи на эту тему.

Резистентность пролактином к агонистам дофамина: дефиниции и частота

Резистентность к какому-либо медикаментозному лечению можно определить как неспособность адекватного лекарственного средства, назначаемого в эффективных для достижения терапевтического эффекта дозах, достичь целей лечения у пациента, который хорошо переносит лечение и правильно выполняет врачебные назначения [14]. Это относительное понятие, во многом зависящее от поставленных целей лечения (которые могут быть более или менее строгими). Применительно к лечению пролактином определение резистентности к АгД может варьировать в зависимости от того, делается ли акцент на снижении уровня пролактина и/или на уменьшении объема опухоли, какой порог используется для определения «значительного» уменьшения размеров опухоли гипофиза, какие именно АгД используются, в каких дозах и как долго.

В разных публикациях резистентность к АгД определяется как отсутствие нормопролактинемии на фоне приема максимально переносимых доз АгД в течение как минимум 3–6 месяцев



вместе с отсутствием уменьшения диаметра опухоли на 30% и более при макропролактиноме [1, 8, 13, 14, 16, 18], и частота этого явления прямо зависит от размера и степени инвазии опухоли [14]. Инвазивные макропролактиномы в 10 раз чаще резистентны к АгД, чем неинвазивные аденомы [17]. По данным обзора D. Maiter, распространенность резистентных к бромокриптину пролактином варьирует в пределах 20–30%; частота резистентных к каберголину пролактином примерно в 2 раза ниже и составляет менее 10% у пациентов с микропролактиномами и 15–20% у пациентов с макропролактиномами [14]. Однако автор отмечает, что частота резистентности к АгД, вероятно, завышена, поскольку каберголин не всегда назначался в достаточных дозах (2 мг/нед и более), а в некоторых исследованиях сроки наблюдения были менее 6 месяцев.

Согласно обновленному проекту российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению гиперпролактинемии [2], под резистентностью пролактиномы к лечению АгД подразумевается отсутствие нормализации уровня пролактина крови и/или уменьшения объема аденомы на 50% и более от исходного на фоне приема максимально переносимых доз АгД в течение не менее 6 месяцев; при этом указаны дозы АгД – не менее 15 мг/сут бромокриптина или 3 мг/нед каберголина. Полная резистентность характеризуется отсутствием как биохимического, так и противоопухолевого эффектов от назначения АгД, при частичной резистентности может отмечаться снижение секреции пролактина без нормализации его уровня или уменьшения размеров аденомы, но менее 50% от исходного. Таким образом, для констатации факта резистентности пролактиномы к медикаментозному лечению АгД необходимы определенные доза препарата и длительность лечения.

Большинство пациентов, резистентных к лечению пролактином, изначально не отвечают на лечение АгД, и это явление называется «первичной резистентностью к АгД» [11, 14, 16, 17, 19]. Очень редко при пролактиномах наблюдается отсроченная (вторичная) резистентность, когда повышение уровня пролактина и прогрессивное увеличение пролактиномы отмечаются после длительного периода лечения АгД с адекватным биохимическим и опухолевым контролем [20]. Это состояние обычно ассоциировано с плохим прогнозом, поскольку может указывать на случившуюся злокачественную трансформацию опухоли [14].

К важным факторам определения резистентности к АгД относят тип применяемого препарата. Различные исследования показали, что эффективность бромокриптина в максимальных дозировках

уступает таковой каберголина [2, 3, 9, 10, 16, 21], поэтому резистентность к бромокриптину не всегда означает резистентность к АгД в целом. В ряде обзоров и клинических рекомендаций указано, что каберголин предпочтительнее других АгД, таких как бромокриптин и хинаголид [2, 3, 14, 17]. Метаанализ исследований, посвященных медикаментозному лечению гиперпролактинемии, продемонстрировал более высокую эффективность в достижении нормопролактинемии и уменьшении опухоли, а также лучшую переносимость каберголина по сравнению с бромокриптином [9], что объясняется более высоким сродством к рецептору D₂ и более сильным противоопухолевым действием.

Резистентность к АгД следует отличать от отсутствия комплаентности со стороны пациента (нерегулярный прием или прием доз препаратов ниже рекомендованных) и непереносимости АгД, когда побочные эффекты делают невозможным их применение в терапевтически эффективной дозе. Кроме того, аденомы со смешанной секрецией тропных гормонов (пролактин и соматотропный гормон, пролактин и адренокортикотропный гормон, пролактин и тиреотропный гормон) хуже отвечают на лечение АгД, что также необходимо принимать во внимание. Агрессивные пролактиномы и пролактокарциномы в большинстве случаев тоже резистентны к лечению АгД.

Агрессивные и злокачественные пролактиномы

Агрессивной называют пролактиному, которая не просто не отвечает на проводимое лечение АгД в высоких дозах, но и демонстрирует продолженный (клинически значимый) рост по данным визуализации (магнитно-резонансная или компьютерная томография) [15, 19]. Агрессивные пролактиномы практически всегда имеют размер более 1 см и инвазию в кавернозный синус 3-й и 4-й градации по классификации E. Knosp [22]. В соответствии с 5-уровневой клинико-патологической классификацией аденом гипофиза, для лактотрофной опухоли степени 2b (инвазивная и активно пролиферирующая) риск прогрессирования выше в 20 раз, чем у опухоли степени 1a (неинвазивной и с низким пролиферативным потенциалом) [23]. Большие размеры пролактиномы и выраженная степень инвазии в окружающие анатомические структуры в момент первичного обнаружения опухоли не подразумевают обязательную агрессивность, так как известны многочисленные факты эффективного лечения каберголином гигантских пролактином с хорошим биохимическим и опухолевым ответом [24–27]. Тем не менее по мере

увеличения размеров опухоли вероятность агрессивного поведения пролактиномы повышается. К патоморфологическим маркерам агрессивности пролактином относятся повышение пролиферативного индекса Ki-67 более 3%, экспрессия p53 и количество митозов более 2 [15, 19, 28–30]. Присутствие трех перечисленных признаков ассоциируется с 12-кратным увеличением риска прогрессии и рецидивов опухоли [15, 28, 30]. С агрессивностью опухоли также коррелируют другие факторы: экспрессия факторов роста, регулирующих инвазию, дифференцировку и пролиферацию клеток (сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF и эпидермальный фактор роста EGF); гены молекул адгезии (E-кадгерин) и матриксной металлопротеиназы 9, а также мутации 1-й, 11-й и 19-й хромосом [15, 23, 31].

Клинические признаки агрессивности не всегда присутствуют сразу и могут проявиться спустя месяцы и годы после установления диагноза [19, 28, 29], но с прогностической точки зрения это всегда неблагоприятная ситуация, требующая активного изменения тактики лечения.

Самый плохой прогноз имеют карциномы гипофиза, которые отличаются от агрессивных опухолей наличием метастазов [15, 32–34]. Однако подобные злокачественные опухоли встречаются редко и составляют примерно 0,2% от всех клинически значимых опухолей гипофиза [15, 33].

Лактотрофные карциномы – вторые по частоте карциномы гипофиза, на их долю, по данным исследования Европейского общества эндокринологии (англ. European Society of Endocrinology, ESE) приходится 37,5% всех карцином гипофиза [32].

Подозревать возможную злокачественную трансформацию пролактиномы целесообразно в тех случаях, когда у пациентов с агрессивными опухолями гипофиза появляются специфические неврологические симптомы (например, боль в шее/спине или другие неврологические жалобы), отмечаются противоречивые данные биохимического и радиологического обследования (например, продолженный рост опухоли на фоне биохимического контроля) и/или наблюдается вторичная резистентность к АгД [3, 15, 20, 32, 35]. В этих случаях рекомендуется скрининг метастатического заболевания [15].

Молекулярные механизмы резистентности к агонистам дофамина

Было предложено несколько потенциальных молекулярных механизмов резистентности пролактином к АгД [19, 35–38]:

- снижение экспрессии дофаминового рецептора 2-го типа и/или перераспределение его изоформ;

- изменения в рецепторах, модулирующих экспрессию рецептора дофамина:
 - ✓ рецептор фактора роста нервов;
 - ✓ рецептор эстрогена (ER);
- нарушение сигнального пути:
 - ✓ трансформирующего ростового фактора (TGF)- β ;
 - ✓ mTOR;
- нарушение регуляции микроРНК.

Уменьшение экспрессии рецепторов дофамина в опухолевой ткани напрямую коррелирует со снижением ответа на терапию АгД при пролактиномах и других аденомах гипофиза [39–44]. Кроме того, возможно не только снижение экспрессии, но и перераспределение различных видов изоформ дофаминовых рецепторов: в пролактиномах, резистентных к АгД, была обнаружена более низкая экспрессия длинных подтипов семейства D₂-рецепторов, а также отличное от здоровой ткани соотношение подтипов D₂-рецепторов различной длины [39, 45]. Помимо уменьшения количества дофаминовых D₂-рецепторов отмечены характерные изменения рецепторного аппарата резистентных пролактин-секретирующих аденом: снижение синтеза G-протеина, обеспечивающего связывание АгД с D₂-рецептором, изменение количества эстрогеновых рецепторов (ER α), нарушение трансмембранной передачи сигнала D₂-рецепторов [14, 39, 44].

Эстрогены, действуя через ядерный эстрогеновый рецептор α (ER α), служат индуктором гена протеина, трансформирующего опухоль гипофиза (PTTG), который представляет собой хорошо известный протоонкоген [46]. Избыточное накопление PTTG активирует механизмы туморогенеза через индукцию фактора роста фибробластов 2 и VEGF, которые способствуют инвазивности и ангиогенезу [46]. Сниженная ядерная экспрессия ER α отмечается в пролактиномах с большим размером опухоли, высокой пролиферативной активностью и устойчивостью к лечению АгД [32, 44, 46–48]. Сниженная экспрессия ER α в пролактиномах мужчин может объяснить более высокую частоту агрессивного поведения опухоли, рецидива и резистентности к медикаментозному лечению [49, 50]. Таким образом, иммуногистохимическая оценка экспрессии ER α удаленной пролактиномы может быть использована в качестве прогностического маркера резистентности к АгД [44, 46].

В патогенез пролактином и формирование резистентности к АгД вовлечена и гиперактивация сигнального пути с участием киназы mTOR [51–53]. Низкая экспрессия белков, уменьшающих активность mTOR, положительно коррелировала с прогрессированием аденомы гипофиза и лекарственной



устойчивостью, тогда как экспериментальная инактивация mTOR приводила к апоптозу опухолевых клеток и повышала чувствительность к дофамину [51, 53].

В связи с тем что 43% пролактином, резистентных к АгД, содержат преобладающий фиброзный компонент и отличаются более высоким содержанием коллагена по сравнению с дофамин-чувствительными аденомами [41, 44], этот признак можно рассматривать как вероятный предиктор снижения чувствительности к АгД. Инициация и развитие тканевого фиброза в опухолевой ткани опосредуется через путь TGF- β 1/Smad, и в исследованиях *in vitro* на первичных культурах пролактином человека показано, что в дофамин-резистентных пролактиномах зафиксировано изменение экспрессии компонентов этого пути [42]. Активация синтеза белка TGF- β 1 увеличивает экспрессию miR-93-5p, которая подавляет синтез белков Smad, что, в свою очередь, способствует развитию TGF- β 1-индуцированного фиброза в клетках пролактиномы и возникновению резистентности к АгД [42]. Кроме того, в дофамин-резистентных пролактиномах отмечено снижение уровня другой микроРНК – miR-145-5p, что служит признаком повышенной экспрессии опухолевого белка TRT1 [43]. Этот белок играет важную роль во многих биологических процессах, включая репарацию ДНК, активацию эпителиально-мезенхимального перехода, миграцию, инвазию, апоптоз и аутофагию клеток [43]. Таким образом, у дофамин-резистентных пролактином по сравнению с дофамин-чувствительными отмечаются разнонаправленные изменения уровней определенных микроРНК (повышение экспрессии одних видов и уменьшение некоторых других), что можно рассматривать как отражение молекулярных изменений, приводящих к снижению ответа на лечение АгД [41–43, 54, 55]. Определение уровня микроРНК в сыворотке крови может в будущем стать методом прогнозирования чувствительности пролактином к АгД.

Клинико-морфологические предикторы резистентности к агонистам дофамина

В различных исследованиях показано, что резистентность к АгД чаще встречается среди пациентов мужского пола, а также у лиц молодого возраста [13, 14, 16, 17, 56–59]. Кроме того, фактором резистентности к АгД выступают морфологические особенности пролактиномы, такие как размер и направления экстракеллярного роста: чем больше размеры макропролактиномы и выше степень инвазии в кавернозный синус, тем больше вероятность резистентности [13, 14, 16, 22, 56, 58–60]. Наличие кистозного

компонента в опухоли также снижает вероятность адекватного биохимического и опухолевого ответа на АгД [9, 59, 61–63].

Результаты МР-исследования помогают определить не только размеры и направления роста опухоли гипофиза. Было показано, что интенсивность МР-сигнала на Т2-взвешенных изображениях может быть предиктором резистентности к лечению. В большинстве случаев (55–80%) пролактиномы имели гомогенный гиперинтенсивный МР-сигнал на Т2-взвешенных изображениях, и это коррелировало с меньшим размером опухоли [64, 65]. Гипоинтенсивный МР-сигнал пролактином был ассоциирован с более молодым возрастом на момент установления диагноза, более высокими исходными уровнями пролактина и резистентностью к АгД [64]. Гетерогенный МР-сигнал был предиктором резистентности к АгД и чаще встречался у мужчин, при опухолях большего вертикального размера и большем объеме опухоли в целом, а также был ассоциирован с более высокими уровнями пролактина [65].

Помимо этого, фактором резистентности к АгД служит развитие пролактиномы в рамках наследственных синдромов: показано, что доля пациентов с мутациями генов *MEN1* или *AIP* выше среди пациентов с резистентными пролактиномами по сравнению с дофамин-чувствительными [13, 14, 16, 66].

В таблице суммированы различные клинические, морфологические и молекулярно-генетические

Возможные предикторы первичной резистентности пролактином к агонистам дофамина

Тип признака	Характеристика пролактиномы
Клинические характеристики	Молодой возраст (до 25 лет)
	Мужской пол
МР-характеристики	Размеры более 1 см
	Инвазия в кавернозный синус (3 и 4 ст. по классификации Кнопс)
	Наличие кистозного компонента
	Гипоинтенсивный сигнал на Т2-взвешенных МР-изображениях
Патоморфологические и молекулярно-генетические характеристики	Сочетанная экспрессия соматотропного гормона и пролактина
	Преобладание фиброзного компонента
	Сниженная экспрессия дофаминовых рецепторов 2-го типа
	Сниженная экспрессия эстрогеновых рецепторов
	Высокая пролиферативная активность (Ki-67 > 3%)
	Признаки повышения ангиогенеза
Мутации в генах <i>MEN1</i> , <i>AIP</i> , <i>SF3B1</i> , <i>PRDM2</i>	

МР – магнитно-резонансный



факторы, отмечаемые исследователями в качестве предикторов резистентности к АгД [11, 16, 17, 19, 38, 44, 65].

Преодоление резистентности к агонистам дофамина

Врачебная тактика при выявлении резистентности пролактином к АгД может включать несколько опций:

- переключение на каберголин в случае неэффективности/непереносимости бромкриптина;
- увеличение доз каберголина до предельно переносимых (максимальных согласно инструкции к препарату – до 4,5 мг в неделю) в случае неэффективности каберголина в дозе 3 мг/нед;
- нейрохирургическое лечение;
- радиохирургическое лечение;
- альтернативное медикаментозное лечение:
 - ✓ тамоксифен;
 - ✓ темозоломид.

Пациентам, резистентным к стандартной дозе каберголина ($\leq 2,0$ мг/нед), рекомендуется повышение дозы препарата до максимально переносимой/допустимой, которая, согласно инструкции по применению, составляет 4,5 мг в неделю [2, 3, 6, 7, 67]. Возможно, при наличии всех критериев полной резистентности к АгД не имеет смысла продолжать лечение более 6 месяцев, однако при частичном ответе увеличение дозы каберголина до максимально возможной представляется оправданным. Альтернативным видом лечения для пациентов с резистентными к АгД пролактиномами признано нейрохирургическое удаление опухоли [2, 3, 6–10, 16–18]. При этом у пациентов с частично резистентными пролактиномами, согласно клиническим рекомендациям, перед рассмотрением вопроса о хирургическом вмешательстве рекомендуется увеличить дозы АгД до максимально переносимых [2].

Благодаря достижениям в области нейрохирургического лечения опухолей гипофиза сегодня активно рассматривается вопрос о возможности хирургического лечения пролактином вне зависимости от чувствительности к АгД [62, 67–69]. Вместе с тем веским основанием для нейрохирургического лечения остается именно документированная резистентность к АгД.

Недавний метаанализ 18 исследований с включением 661 пациента показал, что при сроке наблюдения 12 месяцев и более в группе лечения АгД частота биохимического контроля выше по сравнению с хирургическим лечением (96% против 86%; $p = 0,019$), однако после операции чаще отмечается ремиссия гиперпролактинемии без

приема медикаментов по сравнению с отменой АгД (78% против 44%; $p = 0,003$) [70]. И в случае нейрохирургического лечения предиктором дальнейшей ремиссии был уровень пролактина: при гиперпролактинемии ≤ 200 нг/мл или > 200 нг/мл частота ремиссии составила 92% и 40% соответственно ($p = 0,029$) [70]. Результаты метаанализа данных 10 исследований, посвященных хирургическому лечению дофамин-резистентных пролактином (всего 816 пациентов, из них 657 после хирургического лечения), показали: ремиссия гиперпролактинемии после операции отмечалась у 38% пациентов без назначения дополнительного лечения (медиана периода наблюдения 49 месяцев) и у 62% с учетом послеоперационного назначения АгД (медиана наблюдения 53 месяца) [71]. Различий в достижении долгосрочной ремиссии при изолированном хирургическом вмешательстве в подгруппах микро- и макропролактином не было зарегистрировано [71]. Таким образом, нейрохирургическое вмешательство позволяет достичь опухолевого и биохимического контроля для большинства пролактином, резистентных к первичному медикаментозному лечению.

Радиохирургическое лечение применяется для агрессивных опухолей, которые не контролируются медикаментозным и/или хирургическим лечением [2, 6, 7, 16, 18, 59]. Недавний обзор с включением 11 публикаций (709 пациентов) показал, что при средней продолжительности наблюдения $54,2 \pm 42,2$ мес у 33% пациентов отмечалась биохимическая ремиссия и АгД были отменены; у 62% пациентов регистрировали биохимическую ремиссию на фоне продолжающегося приема АгД, но при этом примерно у половины этих пациентов доза АгД была снижена по сравнению с той дозой, которую принимали до радиохирургического вмешательства; гипопитуитаризм развился у 26% пациентов [72]. Этот систематический обзор и метаанализ показал, что радиохирургическое вмешательство – эффективная дополнительная терапия в случае пролактином, резистентных к хирургическому и медикаментозному лечению, хотя и сопровождается развитием гипопитуитаризма у каждого 4-го пациента.

Наличие эстрогеновых рецепторов в пролактиномах и данные об антипролиферативных эффектах эстрогенов на ткань опухолей гипофиза позволили предположить возможность использования селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов в лечении дофамин-резистентных пролактином [73, 74]. Метаанализ данных 22 пациентов с дофамин-резистентными пролактиномами, получавших тамоксифен (7 исследований),



показал, что на фоне применения тамоксифена снижение уровня пролактина (в среднем на 57,4%) отмечалось у 20 (90,9%) пациентов; нормализация уровня пролактина была у 10 (45,5%) пациентов; уменьшение/стабильность размеров опухоли регистрировали у 4 (18,2%) пациентов [75]. Комбинированная терапия АгД и тамоксифеном повышала чувствительность к АгД и оказывала клинически значимое ингибирующее действие на секрецию пролактина. Тамоксифен можно считать перспективным кандидатом для адъювантной терапии в случае сложно курируемых пролактином. Однако это лечение находится за пределами существующих показаний, и его проведение возможно только в условиях экспертного центра. То же можно сказать и в отношении темозоломида – алкилирующего агента, который используется для лечения опухолей центральной нервной системы, меланом и нейроэндокринных опухолей. С 2006 г. темозоломид назначают при агрессивных опухолях гипофиза, и с тех пор опубликованы сообщения о случаях или сериях случаев лечения этим препаратом агрессивных аденом гипофиза (включая пролактиномы) или карцином гипофиза [15, 19, 28, 29, 32, 34, 76–78]. Темозоломид вошел в клинические рекомендации

по лечению агрессивных и злокачественных пролактином [2, 15, 28, 32]. Однако для того, чтобы сделать надежные клинические и статистически значимые выводы, необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

Недостижение полного опухолевого и биохимического контроля пролактиномы – относительно редкая, но сложная задача, не имеющая однозначного решения. На этапе определения тактики лечения необходимо учитывать пролиферативный потенциал пролактиномы и возможный ответ на первую линию лечения АгД на основании доступных клинко-морфологических критериев и МР-характеристик (пол пациента, возраст дебюта, размеры и распространение опухоли за пределы турецкого седла, уровень пролактина, а также интенсивность МР-сигнала на Т2-взвешенных изображениях). Быстрая титрация дозы каберголина, своевременная диагностика резистентности к АгД с последующим применением нейрохирургического вмешательства и других адъювантных методов лечения поможет добиться нормализации уровня пролактина и уменьшения опухолевой массы даже в самых сложных случаях. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Оба автора внесли равный вклад в написание статьи. Оба автора 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.

Список литературы / References

- Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):20–27. doi: 10.1159/000497746.
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Дзеранова ЛК, Андреева ЕН, Гринева ЕН, Марова ЕИ, Мокрышева НГ, Пигарова ЕА, Воротникова СЮ, Федорова НС, Шутова АС, Пржиялковская ЕГ, Иловайская ИА, Романцова ТИ, Догадин СА, Суплотова ЛА. Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия» (проект). Ожирение и метаболизм. 2023;20(2):170–188. doi: 10.14341/omet13002. [Dedov II, Melnichenko GA, Dzeranova LK, Andreeva EN, Grineva EN, Marova EI, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Vorotnikova SY, Fedorova NS, Shutova AS, Przhialkovskaya EG, Ilovayskaya IA, Romantsova TI, Dogadin SA, Suplotova LA. [Clinical guidelines 'Hyperprolactinemia' (draft)]. *Obesity and Metabolism*. 2023;20(2):170–188. Russian. doi: 10.14341/omet13002.]
- Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BMK, Bronstein M, Chanson P, Fukuoka H, Gadelha M, Greenman Y, Gurnell M, Ho KKY, Honegger J, Ioachimescu AG, Kaiser UB, Karavitaki N, Katznelson L, Lodish M, Maiter D, Marcus HJ, McCormack A, Molitch M, Muir CA, Neggess S, Pereira AM, Pivonello R, Post K, Raverot G, Salvatori R, Samson SL, Shimon I, Spencer-Segal J, Vila G, Wass J, Melmed S. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(12):722–740. doi: 10.1038/s41574-023-00886-5.
- Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(2):101290. doi: 10.1016/j.beem.2019.101290.
- Иловайская ИА, Древалъ АВ, Кривошеева ЮГ, Астафьева ЛИ, Сташук ГА. Особенности роста макроаденом гипофиза с различной гормональной активностью. Альманах клинической медицины. 2016;44(4):451–456. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-451-456. [Ilovayskaya IA, Drevall AV, Krivosheeva YG, Astaf'eva LI, Stashuk GA. [Growth particulars of pituitary macroadenomas with various hormonal activities]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(4):451–456. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-451-456.]
- Cozzi R, Ambrosio MR, Attanasio R, Battista C, Bozzao A, Caputo M, Ciccarelli E, De Marinis L, De Menis E, Faustini Fustini M, Grimaldi F, Lania A, Lasio G, Logoluso F, Losa M, Maffei P, Milani D,

- Poggi M, Zini M, Katznelson L, Luger A, Poiana C. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and International Chapter of Clinical Endocrinology (ICCE). Position statement for clinical practice: prolactin-secreting tumors. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(3):P1–P33. doi: 10.1530/EJE-21-0977.
7. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, Casulari LA, Cunha Neto MBC, Czepielewski MA, Duarte FHG, Faria MDS, Gadelha MR, Garmes HM, Glezer A, Gurgel MH, Jallad RS, Martins M, Miranda PAC, Montenegro RM, Musolino NRC, Naves LA, Ribeiro-Oliveira Júnior A, Silva CMS, Viecelli C, Bronstein MD. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(2):236–263. doi: 10.20945/2359-3997000000032.
8. Fukuhara N, Nishiyama M, Iwasaki Y. Update in Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy of Prolactinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15):3604. doi: 10.3390/cancers14153604.
9. Fachi MM, de Deus Bueno L, de Oliveira DC, da Silva LL, Bonetti AF. Efficacy and safety in the treatment of hyperprolactinemia: A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(6):1549–1556. doi: 10.1111/jcpt.13460.
10. Mishra R, Konar SK, Shrivastava A, Chouksey P, Raj S, Agrawal A. A scoping review to understand the indications, effectiveness, and limitations of cabergoline in radiological and biochemical remission of prolactinomas. *Indian J Endocrinol Metab*. 2021;25(6):493–506. doi: 10.4103/ijem.ijem_338_21.
11. Tirosh A, Benbassat C, Shimon I. Short-term decline in prolactin concentrations can predict future prolactin normalization, tumor shrinkage, and time to remission in men with macroprolactinomas. *Endocr Pract*. 2015;21(11):1240–1247. doi: 10.4158/EP15804.OR.
12. Lee Y, Ku CR, Kim EH, Hong JW, Lee EJ, Kim SH. Early prediction of long-term response to cabergoline in patients with macroprolactinomas. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014;29(3):280–292. doi: 10.3803/EnM.2014.29.3.280.
13. Vermeulen E, D'Haens J, Stadnik T, Unuane D, Barbe K, Van Velthoven V, Gläsker S. Predictors of dopamine agonist resistance in prolactinoma patients. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):68. doi: 10.1186/s12902-020-0543-4.
14. Maiter D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):42–50. doi: 10.1159/000495775.
15. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Dekkers OM; European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1):G1–G24. doi: 10.1530/EJE-17-0796.
16. Shimon I. Prolactinomas Resistant to Dopamine Agonists: Pathophysiology and Treatment. *Arch Med Res*. 2023;54(8):102883. doi: 10.1016/j.arcmed.2023.102883.
17. Souteiro P, Karavitaki N. Dopamine agonist resistant prolactinomas: any alternative medical treatment? *Pituitary*. 2020;23(1):27–37. doi: 10.1007/s11102-019-00987-3.
18. Auriemma RS, Pirchio R, Pivonello C, Garífalos F, Colao A, Pivonello R. Approach to the Patient With Prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(9):2400–2423. doi: 10.1210/clinem/dgad174.
19. Valea A, Sandru F, Petca A, Dumitrascu MC, Carsote M, Petca RC, Ghemigian A. Aggressive prolactinoma (Review). *Exp Ther Med*. 2022;23(1):74. doi: 10.3892/etm.2021.10997.
20. Tng EL, Teo AE, Aung AT. Macroprolactinoma with secondary resistance to dopamine agonists: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2023;17(1):96. doi: 10.1186/s13256-023-03820-5.
21. Lin S, Zhang A, Zhang X, Wu ZB. Treatment of Pituitary and Other Tumours with Cabergoline: New Mechanisms and Potential Broader Applications. *Neuroendocrinology*. 2020;110(6):477–488. doi: 10.1159/000504000.
22. Dhandapani S, Singh H, Negm HM, Cohen S, Anand VK, Schwartz TH. Cavernous Sinus Invasion in Pituitary Adenomas: Systematic Review and Pooled Data Meta-Analysis of Radiologic Criteria and Comparison of Endoscopic and Microscopic Surgery. *World Neurosurg*. 2016;96:36–46. doi: 10.1016/j.wneu.2016.08.088.
23. Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, Raverot G, Roncaroli F, Villa C. How to Classify the Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET)s in 2020. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):514. doi: 10.3390/cancers12020514.
24. Shimon I. Giant Prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):51–56. doi: 10.1159/000495184.
25. Hamidi O, Van Gompel J, Gruber L, Kittah NE, Donegan D, Philbrick KA, Koeller KK, Erickson D, Natt N, Nippoldt TB, Young WF Jr, Bancos I. Management and outcomes of giant prolactinoma: a series of 71 patients. *Endocr Pract*. 2019;25(4):340–352. doi: 10.4158/EP-2018-0392.
26. Lv L, Hu Y, Yin S, Zhou P, Yang Y, Ma W, Zhang S, Wang X, Jiang S. Giant Prolactinomas: Outcomes of Multimodal Treatments for 42 Cases with Long-Term Follow-Up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(5):295–302. doi: 10.1055/a-0597-8877.
27. Himonakos C, Burman P, Borg H, Dahlqvist P, Engström BE, Ekman B, Emilsson L, Olsson DS, Ragnarsson O, Wahlberg J, Åkerman AK, Höybye C, Berinder K. Long-term Follow-up of 84 Patients With Giant Prolactinomas – A Swedish Nationwide Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(12):e1506–e1514. doi: 10.1210/clinem/dgad393.
28. Lasolle H, Ilie MD, Raverot G. Aggressive prolactinomas: how to manage? *Pituitary*. 2020;23(1):70–77. doi: 10.1007/s11102-019-01000-7.
29. Sari R, Altinoz MA, Ozlu EBK, Sav A, Danyeli AE, Baskan O, Er O, Elmaci I. Treatment Strategies for Dopamine Agonist-Resistant and Aggressive Prolactinomas: A Comprehensive Analysis of the Literature. *Horm Metab Res*. 2021;53(7):413–424. doi: 10.1055/a-1525-2131.
30. Raverot G, Vasiljevic A, Jouanneau E, Lasolle H. Confirmation of a new therapeutic option for aggressive or dopamine agonist-resistant prolactin pituitary neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(2):C1–C3. doi: 10.1530/EJE-19-0359.
31. Trouillas J, Delgrange E, Wierinckx A, Vasiljevic A, Jouanneau E, Burman P, Raverot G. Clinical, Pathological, and Molecular Factors of Aggressiveness in Lactotroph Tumours. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):70–76. doi: 10.1159/000499382.
32. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, Burman P; ESE survey collaborators. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):265–276. doi: 10.1530/EJE-17-0933.
33. Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, Bertherat J, Syro LV, Raverot G, Reincke M, Johannsson G, Beckers A, Fleseriu M, Giustina A, Wass JAH, Ho KKY. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. *Endocr Rev*. 2022;43(6):1003–1037. doi: 10.1210/edrv/bnac010.
34. Olarescu NC, Perez-Rivas LG, Gatto F, Cuny T, Tichomirowa MA, Tamagno G, Gahete MD; EYRC (Enea Young Researcher Committee). Aggressive and Malignant Prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):57–69. doi: 10.1159/000497205.
35. Urwyler SA, Karavitaki N. Refractory lactotroph adenomas. *Pituitary*. 2023;26(3):273–277. doi: 10.1007/s11102-023-01305-8.
36. Szymgin H, Szydelko J, Matyjaszek-Matuszek B. Dopamine Agonist-Resistant Microprolactinoma-Mechanisms, Predictors and Management: A Case Report and Literature Review. *J Clin Med*. 2022;11(11):3070. doi: 10.3390/jcm11113070.
37. Wan X, Yan Z, Tan Z, Cai Z, Qi Y, Lu L, Xu Y, Chen J, Lei T. MicroRNAs in Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 2022;112(5):417–426. doi: 10.1159/000517356.
38. Шутова АС, Дзеранова ЛК, Воронникова СЮ, Кутин МА, Пигарова ЕА. Современные представления о генетических и иммуногистохимических особенностях пролактин-секретирующих аденом гипофиза. *Проблемы Эндокринологии*. 2023;69(3):44–50. doi: 10.14341/probl13222. [Shutova AS, Dzeranova LK, Voronnikova SYu, Kutin MA, Pigarova EA. [Modern concepts of genetic and immunohistochemical features of prolactin-secreting pituitary adenomas]. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(3):44–50. Russian. doi: 10.14341/probl13222.]
39. Pivonello C, Patalano R, Negri M, Pirchio R, Colao A, Pivonello R, Auriemma RS. Resistance to Dopamine Agonists in Pituitary Tumors: Molecular Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:791633. doi: 10.3389/fendo.2021.791633.
40. Ferraris J. Is prolactin receptor signaling a target in dopamine-resistant prolactinomas? *Front Endo-*



- crinol (Lausanne). 2023;13:1057749. doi: 10.3389/fendo.2022.1057749.
41. Hu B, Mao Z, Jiang X, He D, Wang Z, Wang X, Zhu Y, Wang H. Role of TGF- β 1/Smad3-mediated fibrosis in drug resistance mechanism of prolactinoma. *Brain Res.* 2018;1698:204–212. doi: 10.1016/j.brainres.2018.07.024.
 42. Hu B, Mao Z, Du Q, Jiang X, Wang Z, Xiao Z, Zhu D, Wang X, Zhu Y, Wang H. miR-93-5p targets Smad7 to regulate the transforming growth factor- β 1/Smad3 pathway and mediate fibrosis in drug-resistant prolactinoma. *Brain Res Bull.* 2019;149:21–31. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.03.013.
 43. Jian M, Du Q, Zhu D, Mao Z, Wang X, Feng Y, Xiao Z, Wang H, Zhu Y. Tumor suppressor miR-145-5p sensitizes prolactinoma to bromocriptine by downregulating TPT1. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(6):639–652. doi: 10.1007/s40618-018-0963-4.
 44. Федорова НС, Абросимов АЮ, Дзеранова ЛК, Пигарова ЕА, Дедов ИИ. Лактотрофные аденомы гипофиза, резистентные к лечению агонистами дофамина: гистологическая и иммуногистохимическая характеристика. *Архив патологии.* 2018;80(3):34–39. [Fedorova NS, Abrosimov AY, Dzeranova LK, Pigarova EA, Dedov II. [Pituitary lactotroph adenomas resistant to dopamine agonist treatment: histological and immunohistochemical characteristics]. *Arkhiv Patologii [Archive of Pathology].* 2018;80(3):34–39. Russian. doi: 10.17116/ptol201880334-39.]
 45. de Castro Moreira AR, Trarbach E, Bueno CBF, Monteiro ALS, Grande IPP, Padula M, Maciel GAR, Glezer A. PRL-R Variants Are Not Only Associated With Prolactinomas But Also With Dopamine Agonist Resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(7):e450–e457. doi: 10.1210/clinem/dgad020.
 46. Biagetti B, Simò R. Molecular Pathways in Prolactinomas: Translational and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):11247. doi: 10.3390/ijms222011247.
 47. Mahboobifard F, Bidari-Zerehpoosh F, Davoudi Z, Panahi M, Dargahi L, Pourgholami MH, Sharifi G, Izadi N, Jorjani M. Expression patterns of ER α 66 and its novel variant isoform ER α 36 in lactotroph pituitary adenomas and associations with clinicopathological characteristics. *Pituitary.* 2020;23(3):232–245. doi: 10.1007/s11102-020-01029-z.
 48. Xiao Z, Yang X, Zhang K, Liu Z, Shao Z, Song C, Wang X, Li Z. Estrogen receptor α /prolactin receptor bilateral crosstalk promotes bromocriptine resistance in prolactinomas. *Int J Med Sci.* 2020;17(18):3174–3189. doi: 10.7150/ijms.51176.
 49. Šošić-Jurjević B, Ajdžanović V, Miljić D, Trifunović S, Filipović B, Stanković S, Bolevich S, Jakovljević V, Milošević V. Pituitary Hyperplasia, Hormonal Changes and Prolactinoma Development in Males Exposed to Estrogens – An Insight From Translational Studies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2024. doi: 10.3390/ijms21062024.
 50. Wierinckx A, Delgrange E, Bertolino P, François P, Chanson P, Jouanneau E, Lachuer J, Trouillas J, Raverot G. Sex-Related Differences in Lactotroph Tumor Aggressiveness Are Associated With a Specific Gene-Expression Signature and Genome Instability. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:706. doi: 10.3389/fendo.2018.00706.
 51. Zhu J, Tang C, Cong Z, Yuan F, Cai X, Yang J, Ma C. ACT001 reverses resistance of prolactinomas via AMPK-mediated EGR1 and mTOR pathways. *Endocr Relat Cancer.* 2021;29(2):33–46. doi: 10.1530/ERC-21-0215.
 52. Tang C, Sun R, Wen G, Zhong C, Yang J, Zhu J, Cong Z, Luo X, Ma C. Bromocriptine and cabergoline induce cell death in prolactinoma cells via the ERK/EGR1 and AKT/mTOR pathway respectively. *Cell Death Dis.* 2019;10(5):335. doi: 10.1038/s41419-019-1526-0.
 53. Yao H, Tang H, Zhang Y, Zhang QF, Liu XY, Liu YT, Gu WT, Zheng YZ, Shang HB, Wang Y, Huang JY, Wei YX, Zhang X, Zhang J, Wu ZB. DEPTOR inhibits cell proliferation and confers sensitivity to dopamine agonist in pituitary adenoma. *Cancer Lett.* 2019;459:135–144. doi: 10.1016/j.canlet.2019.05.043.
 54. Wu Z, Cai L, Lu J, Wang C, Guan J, Chen X, Wu J, Zheng W, Wu Z, Li Q, Su Z. MicroRNA-93 mediates cabergoline-resistance by targeting ATG7 in prolactinoma. *J Endocrinol.* 2018;JOE-18-0203.R1. doi: 10.1530/JOE-18-0203. Epub ahead of print.
 55. Wu Z, Zheng Y, Xie W, Li Q, Zhang Y, Ren B, Cai L, Cheng Y, Tang H, Su Z, Wu ZB. The long noncoding RNA-H19/miRNA-93a/ATG7 axis regulates the sensitivity of pituitary adenomas to dopamine agonists. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;518:111033. doi: 10.1016/j.mce.2020.111033.
 56. Eshkoli T, Fraenkel M, Zaid D, Cohen D, Yoel U, Tsvetov G, Gorshtein A, Goldbart A, Greenman Y, Shimon I. Resistant prolactinomas: a case series of 26 patients. *Endocrine.* 2022;77(2):349–356. doi: 10.1007/s12020-022-03080-1.
 57. Duskin-Bitan H, Shimon I. Prolactinomas in males: any differences? *Pituitary.* 2020;23(1):52–57. doi: 10.1007/s11102-019-01009-y.
 58. Iglesias P, Arcano K, Berrocal VR, Bernal C, Villabona C, Diez JJ. Giant Prolactinoma in Men: Clinical Features and Therapeutic Outcomes. *Horm Metab Res.* 2018;50(11):791–796. doi: 10.1055/a-0752-0741.
 59. Irfan H, Shafiq W, Siddiqi AI, Ashfaq S, Attaullah S, Munir Alvi A, Khan SA, Abu Bakar M, Azmat U. Prolactinoma: Clinical Characteristics, Management and Outcome. *Cureus.* 2022;14(10):e29822. doi: 10.7759/cureus.29822.
 60. Araujo-Castro M, Abad López A, Aller Pardo J, Kanaan Kanaan L, Palacios García N. Phenotype and resistance patterns of 10 resistant prolactinomas. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2020;67(3):194–204. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2019.04.007.
 61. Nakhleh A, Shehadeh N, Hochberg I, Zloczower M, Zolotov S, Taher R, Daoud Naccache D. Management of cystic prolactinomas: a review. *Pituitary.* 2018;21(4):425–430. doi: 10.1007/s11102-018-0888-0.
 62. Zamanipoor Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, Broersen LHA, van den Akker-van Marle ME, Pereira AM, Peul WC, Dekkers OM, van Furth WR, Biermasz NR. Surgery as a Viable Alternative First-Line Treatment for Prolactinoma Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):e32–e41. doi: 10.1210/clinem/dgz144.
 63. Ma Q, Su J, Li Y, Wang J, Long W, Luo M, Liu Q. The Chance of Permanent Cure for Micro- and Macroprolactinomas, Medication or Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:636. doi: 10.3389/fendo.2018.00636.
 64. Dogansen SC, Yalin GY, Tanrikulu S, Tekin S, Nizam N, Bilgic B, Sencer S, Yarman S. Clinicopathological significance of baseline T2-weighted signal intensity in functional pituitary adenomas. *Pituitary.* 2018;21(4):347–354. doi: 10.1007/s11102-018-0877-3.
 65. Burlacu MC, Maiter D, Duprez T, Delgrange E. T2-weighted magnetic resonance imaging characterization of prolactinomas and association with their response to dopamine agonists. *Endocrine.* 2019;63(2):323–331. doi: 10.1007/s12020-018-1765-3.
 66. Carty DM, Harte R, Drummond RS, Ward R, Magid K, Collier D, Owens M, Korbonits M. AIP variant causing familial prolactinoma. *Pituitary.* 2021;24(1):48–52. doi: 10.1007/s11102-020-01085-5.
 67. Stumpf MAM, Pinheiro FMM, Silva GO, Cesca-to VAS, Musolino NRC, Cunha-Neto MBC, Glezer A. How to manage intolerance to dopamine agonist in patients with prolactinoma. *Pituitary.* 2023;26(2):187–196. doi: 10.1007/s11102-023-01313-8.
 68. Cai X, Zhu J, Yang J, Tang C, Cong Z, Ma C. Are dopamine agonists still the first-choice treatment for prolactinoma in the era of endoscopy? A systematic review and meta-analysis. *Chin Neurosurg J.* 2022;8(1):9. doi: 10.1186/s41016-022-00277-1.
 69. Wright K, Chaker L, Pacione D, Sam K, Feelders R, Xia Y, Agrawal N. Determinants of Surgical Remission in Prolactinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2021;154:e349–e369. doi: 10.1016/j.wneu.2021.07.035.
 70. Lu J, Cai L, Wu Z, Lin W, Xu J, Zhu Z, Wang C, Li Q, Su Z. Surgery and Medical Treatment in Microprolactinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol.* 2021;2021:9930059. doi: 10.1155/2021/9930059.
 71. Yagnik KJ, Erickson D, Bancos I, Atkinson JLD, Choby G, Peris-Celda M, Van Gompel JJ. Surgical outcomes of medically failed prolactinomas: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 2021;24(6):978–988. doi: 10.1007/s11102-021-01188-7.
 72. Yagnik KJ, Erickson D, Bancos I, Choby G, Laack N, Van Gompel JJ. Stereotactic Radiosurgery Outcomes in Medically and Surgically Failed or Non-surgical Candidates with Medically Failed Prolactinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2022;84(6):538–547. doi: 10.1055/a-1934-9028.
 73. Федорова НС, Дзеранова ЛК, Пигарова ЕА, Воротникова СЮ, Мельниченко ГА. Примене-



ние тамоксифена у пациенток с пролактиномами, резистентными к агонистам дофамина. Проблемы Эндокринологии. 2017;63(5):291–298. doi: 10.14341/probl2017635291-298. [Fedorova NS, Dzeranova LK, Pigarova EA, Vorotnikova SU, Melnichenko GA. [Tamoxifen in patients with dopamine agonist-resistant prolactinomas]. Problems of Endocrinology. 2017;63(5):291–298. Russian. doi: 10.14341/probl2017635291-298.]

74. Choudhary C, Hamrahian AH, Bena JF, Recinos P, Kennedy L, Dobri G. The effect of raloxifene on serum prolactin level in patients with prolactinoma.

Endocr Pract. 2019;25(7):684–688. doi: 10.4158/EP-2018-0321.

75. Bazuhair T, Aleid B, Almalki M. Effect of Tamoxifen on the Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinomas: A Systematic Review. Cureus. 2023;15(2):e35171. doi: 10.7759/cureus.35171.
76. Кобяков ГЛ, Чернов ИВ, Астафьева ЛИ, Трунин ЮЮ, Поддубский АА, Калинин ПЛ. Химиотерапия в лечении агрессивных аденом гипофиза. «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2020;84(1):69–75. [Kobiakov GL, Chernov IV, Astafeva LI, Trunin YuYu, Poddubskiy AA, Kalinin PL. Use of chemotherapy in the treatment of aggressive

pituitary adenomas. "Voprosy Neurokhirurgii" imeni N.N. Burdenko. 2020;84(1):69–75. doi: 10.17116/neiro20208401169.]

77. Halevy C, Whitelaw BC. How effective is temozolomide for treating pituitary tumours and when should it be used? Pituitary. 2017;20(2):261–266. doi: 10.1007/s11102-016-0745-y.
78. Chen C, Yin S, Zhang S, Wang M, Hu Y, Zhou P, Jiang S. Treatment of aggressive prolactinoma with temozolomide: A case report and review of literature up to date. Medicine (Baltimore). 2017;96(47):e8733. doi: 10.1097/MD.0000000000008733.

Resistance to dopamine agonists in the treatment of prolactinomas: diagnostic criteria, mechanisms and ways to overcome it

I.A. Ilovayskaya¹ • G.R. Vagapova^{2,3}

The priority treatment approach for prolactinomas is therapy with dopamine agonists, which allows for elimination of clinical symptoms, normalization of prolactin levels, reduction of the adenoma size and prevention of metabolic abnormalities in the majority of patients. Nevertheless, 10 to 20% of patients are resistant to dopamine agonists. The aim of this review is to analyze literature data on the source mechanisms and potential ways to overcome the resistance of prolactinomas to dopamine agonists. The criteria of a prolactinoma's resistance to dopamine agonists are as follows: 1) no normalization of serum prolactin levels and/or 2) no reduction of the adenoma volume by at least 50% after treatment of bromocriptine at a dose of ≤ 15 mg/day or cabergoline at a dose of ≤ 3 mg/week for at least 6 months. Full resistance is characterized by both no biochemical and no anti-tumor effects, whereas in partial resistance, prolactin levels can be decreased but not normalized, or the adenoma size can be reduced by less than 50% of the initial. The clinical and morphological predictors of prolactinoma resistance to dopamine agonists are male gender, young age, big size of the adenoma and its invasion into the sinus cavernosus, hypointensive and/or heterogeneous MRI signal on T2 weighed images, and cystic components within the tumor.

The main molecular genetic markers are: decreased expression of dopamine and estrogen receptors, higher proliferation index Ki-67 $\leq 3\%$, as well as the *MEN1*, *AIP*, *SF3B1*, *PRDM2* gene mutations. In case of resistance to bromocriptine, it is recommended to switch the patient to cabergoline. In partial resistance to standard doses of cabergoline, it is possible to increase the dose up to a maximally tolerated. Neurosurgery and/or radiation surgery is recommended in cases of full resistance to dopamine agonists or an aggressive tumor. For very aggressive/malignant tumors, or in the event of their extended growth after surgery, temozolomide is recommended as adjuvant therapy.

Key words: prolactinoma, treatment resistance, dopamine agonists, cabergoline

For citation: Ilovayskaya IA, Vagapova GR. Resistance to dopamine agonists in the treatment of prolactinomas: diagnostic criteria, mechanisms and ways to overcome it. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(7):397–406. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-040.

Received 15 November 2023; accepted 29 November 2023; published online 26 December 2023

Irena A. Ilovayskaya – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Neuroendocrinological Diseases, Unit of General Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>

✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Gulnar R. Vagapova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Endocrinology²; Endocrinologist³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8493-7893>. E-mail: g.r.vagapova@gmail.com

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

Authors' contribution

Both authors have equally contributed to the manuscript. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

² Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; ul. Mushtari 11, Kazan, 420012, Russian Federation

³ Interregional Clinical Diagnostic Center; ul. Karbysheva 12A, Kazan, 420101, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Сочетание анкилозирующего спондилита, язвенного колита и ревматоидного артрита у одного пациента: где точка пересечения?

Георгинова О.А.¹ • Макаров Е.А.¹ • Будко А.А.¹ • Авдеев В.Г.¹ • Горбунов Р.М.¹ • Плотникова М.Л.¹ • Краснова Т.Н.¹

Пациент 64 лет европеоидной расы, длительное время страдающий анкилозирующим спондилоартритом, поступил в клинику в связи с диареей и суставным синдромом. При обследовании установлено, что поражение опорно-двигательного аппарата представлено анкилозирующим спондилитом, симметричным эрозивным полиартритом пястно-фаланговых суставов, анкилозом суставов запястья, выявленными при осмотре и рентгенологически подтвержденными. Лабораторные тесты показали положительный HLA-B27, высокий уровень ревматоидного фактора и антицитруллиновых антител. По данным

колоноскопии – признаки язвенного колита. После проведения дифференциальной диагностики у пациента выявлено сочетание ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и язвенного колита как трех независимых, но ассоциированных заболеваний. Описания этих трех аутоиммунных заболеваний у одного и того же пациента ранее зарегистрировано не было, что может представлять интерес для клинициста.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, язвенный колит, ревматоидный артрит, HLA-B27, ревматоидный фактор, антицитруллинованные антитела, клинический случай

Для цитирования: Георгинова ОА, Макаров ЕА, Будко АА, Авдеев ВГ, Горбунов РМ, Плотникова МЛ, Краснова ТН. Сочетание анкилозирующего спондилита, язвенного колита и ревматоидного артрита у одного пациента: где точка пересечения? Альманах клинической медицины. 2023;51(7): 407–416. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-043.

Поступила 25.09.2023; доработана 19.11.2023; принята к публикации 12.12.2023; опубликована онлайн 15.12.2023

Ревматоидный артрит (РА), язвенный колит (ЯК), анкилозирующий спондилит (АС) – многофакторные заболевания аутоиммунной природы. Наличие одного из них часто повышает вероятность развития другого из-за сходства нарушений иммунореактивности, лежащих в основе этих заболеваний, и генетической предрасположенности к данным нарушениям. Описано участие антигенов системы HLA, ассоциированных с РА и АС, в формировании микробиома [1], что потенциально

может объяснять комбинацию аутоиммунных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и суставов.

Приводим клиническое наблюдение развития у одного пациента трех заболеваний: АС, РА, серопозитивного по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), и ЯК. Описаний подобных случаев одновременного присутствия признаков этих трех заболеваний у одного пациента по данным PubMed, Medscape нам встретить не удалось.



Георгина Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, врач-ревматолог, доцент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7542-8189>
✉ 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, 27–1, Российская Федерация.
E-mail: olga.georginova@gmail.com

Макаров Егор Алексеевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2387-9930>.
E-mail: embrevas1507@gmail.com

Будко Антон Александрович – ординатор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7362-176X>. E-mail: anton-budko@mail.ru

Авдеев Владимир Георгиевич – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины, врач-гастроэнтеролог Медицинского научно-образовательного центра¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7901-6635>.
E-mail: avdeevvg@gmail.com

Горбунов Роман Михайлович – врач ультразвуковой диагностики Медицинского научно-образовательного центра¹;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8122-1275>.
E-mail: gorbunov.roman82@gmail.com

Плотникова Мария Леонидовна – врач-рентгенолог Медицинского научно-образовательного центра¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7533-9867>.
E-mail: mashamotyleva@mail.ru

Краснова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, заведующая кафедрой внутренних болезней факультета фундаментальной медицины¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>.
E-mail: krasnovamgu@yandex.ru

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, Российская Федерация

Клиническое наблюдение

Пациент Н. Б.Г., 17.10.1957 (63 года), госпитализирован в ноябре 2020 г. в МНОЦ МГУ в связи с жалобами на спастические боли в животе, послабление стула до 5 раз в сутки, метеоризм, боли в мелких и крупных суставах.

Пациент работал фермером, в прошлом программист, рос и развивался согласно физиологическим возрастным нормам, кандидат в мастера спорта по легкой атлетике.

Впервые жалобы на боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника появились в 19 лет (1976 г.), самостоятельно принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС). В 23 года в связи с усилением болей в спине и присоединением новой их локализации – в крупных суставах – обратился в Институт ревматизма АМН СССР (сегодня – НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой). Со слов пациента, был установлен диагноз «анкилозирующий спондилоартрит с вовлечением крупных суставов (тазобедренных, плечевых, лучезапястных, голеностопных)», регулярно получал терапию НПВС (индометацин, диклофенак), эпизодически принимал глюкокортикостероиды (ГКС) – преднизолон. Впервые был обнаружен положительный ревматоидный фактор. С 23 до 40 лет нерегулярно использовал НПВС с положительным эффектом, у врача-ревматолога не наблюдался. В возрасте 40 лет (1997 г.) самостоятельно отменил терапию НПВС и ГКС, на фоне чего присоединились симметричные боли в мелких суставах кистей, снизился объем движения в лучезапястных суставах, дополнительное обследование не проводилось. В 2018 г. (возраст – 61 год) впервые отмечены эпизоды учащенного стула (до 10–15 раз в день) с примесью алой крови, симптоматика купировалась самостоятельно. В январе 2019 г. по месту жительства впервые выполнена

колоноскопия, выявившая признаки умеренно выраженного воспаления дистальной части восходящей кишки с геморрагическим компонентом, по данным морфологического исследования биоптатов выявлены крипт-абсцессы. Пациент не лечился.

В феврале 2020 г. с жалобами на учащенный стул до 5 раз в сутки с примесью слизи и редко крови, на дискомфорт и ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника, ограничение подвижности в лучезапястных суставах, боли в коленных суставах госпитализирован в МНОЦ МГУ с предположительным диагнозом «язвенный колит. Анкилозирующий спондилоартрит». При лабораторном обследовании пациента выявлены признаки железодефицитной анемии – эритроциты $3,77 \cdot 10^{12}/л$ ($4,20\text{--}5,60 \cdot 10^{12}/л$), гемоглобин 12 г/дл (норма 13–17 г/дл), железо 8 мкмоль/л (норма 12–29 мкмоль/л), лейкоциты $6,44 \cdot 10^9/л$ ($4,00\text{--}8,80$), тромбоциты $270 \cdot 10^9/л$ ($180,00\text{--}320,00$), нейтрофилы $3,50 \cdot 10^9/л$ ($1,00\text{--}4,50$), лимфоциты $2,28 \cdot 10^9/л$ ($1,00\text{--}4,50$), моноциты $0,52 \cdot 10^9/л$ ($0,00\text{--}1,00$), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 21 мм/ч (норма до 20 мм/ч). Отмечено повышение С-реактивного белка (СРБ) до 13,8 мг/л (норма до 5 мг/л). Показатели аланинаминотрансферазы 11,30 ед/л ($7,00\text{--}40,00$), аспартатаминотрансферазы 12,40 ед/л ($10,00\text{--}30,00$), общий белок 65,30 г/л ($65,00\text{--}85,00$), альбумин 35,30 г/л ($35,00\text{--}50,00$), мочевины 4,90 ммоль/л ($2,50\text{--}8,30$), креатинин 71,00 мкмоль/л, натрий 143 ммоль/л ($136\text{--}145$), калий 3,8 ммоль/л ($3,50\text{--}5,10$), фибриноген 2,57 г/л ($2,00\text{--}4,00$) в пределах референсных значений. По результатам бактериологического и микроскопического исследования кала, данных за острую кишечную или паразитарную инфекцию не получено. Проведено эндоскопическое исследование. При эзофагогастроскопии выявлена эритематозная гастропатия проксимальных отделов



желудка. Данные колоноскопии свидетельствовали о признаках сигмоидита. Проводилась прицельная биопсия слизистой толстой кишки. Морфологическое описание биоптатов: фрагмент слизистой оболочки толстой кишки с умеренным инфильтратом в стро-ме, представленным лимфоцитами, плазмоцитами, эозинофилами (до 30 в поле зрения при увеличении $\times 40$), плоскостными кровоизлияниями, очаговой лимфоидной гиперплазией, базальным плазмоцитозом. Внутриэпителиальные лейкоциты, крипт-абсцессы отсутствуют. Слизиобразование сохранено. Заключение: колит хронический, вне стадии обостре-ния. По данным рентгенографии грудного отдела позвоночника: спондилодисцит межпозвонкового диска Th 4-7. Костный анкилоз в переднем отделе Th4 и Th7. Множественные синдесмофиты в области передних углов тел позвонков. Остеопороз тел позвонков. На фоне терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин 2 г/сут, месалазин 1 г/сут), ГКС (преднизолон 20 мг/сут), НПВС (эторикоксиб 90 мг/сут) отмечилась стойкая положительная динамика в виде нормализации частоты стула, уменьшения суставного синдрома, при контроле анализов: СРБ 6,2 мг/л (норма до 5 мг/л), СОЭ 17 мм/ч (норма до 20 мм/ч). После выписки из стационара к июлю 2020 г. самостоятельно отменил всю терапию, при выраженной боли принимал НПВС.

С августа 2020 г. отметил учащение стула с приме-сью крови и слизи до 20–25 раз в сутки, резкое

усиление болей в крупных и мелких суставах (максимально до 6–7 баллов по визуальной аналого-вой шкале), эпизодическое повышение температу-ры тела до 38 °С, отек левой конечности до колена. Симптоматическое лечение фитопрепаратами, НПВС (диклофенак 150 мг/сут внутримышечно). При амбулаторном обследовании в октябре 2020 г.: эритро-циты $3,71 \cdot 10^{12}/л$ ($4,20\text{--}5,60 \cdot 10^{12}/л$), гемоглобин 9,3 г/дл ($13\text{--}17$ г/дл), СОЭ 84 мм/ч (норма до 20 мм/ч), форму-ла крови без лейкоцитарного сдвига; СРБ 108,6 мг/л (норма до 5 мг/л), ревматоидный фактор 296,5 МЕ/мл (норма до 14 МЕ/мл), высокий уровень фекального кальпротектина – 1347,7 мкг/г (норма до 50 мкг/г), остальные показатели белкового обмена в норме. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) левого ко-ленного сустава картина трабекулярного отека эпифи-зов бедренной и большеберцовой кости, кортикально-узуратные изменения межмышечкового возвышения, умеренный синовит (анализ суставной жидкости не проводился), многокамерная киста Бейкера с при-знаками пролиферации. Дополнительной причиной отека нижних конечностей по данным ультразвуково-го исследования оказалась лимфедема обеих голени, значительно более выраженная слева. Возобновлена терапия сульфасалазином 6000 мг/сут, преднизолоном внутрь 70 мг/сут с положительным эффектом (норма-лизация температуры тела, уменьшение частоты стула с 20–25 до 2 раз в сутки, без примеси крови и сли-зи). Отметил регресс болевого синдрома в коленных



Рис. 1. Рентгенограмма левой кисти в прямой проекции. Краевые эрозии суставных поверхностей первого пястно-фалангового сустава (тонкие стрелки), сужение суставных щелей суставов запястья с формированием анкилозов (толстая стрелка)



Рис. 2. Рентгенограмма правой кисти в прямой проекции. Краевая эрозия суставной поверхности лучевой кости (тонкая стрелка), множественные анкилозы суставов запястья (толстые стрелки)

суставах, однако объем движения в поясничной области и лучезапястных суставах не восстановился.

При осмотре: голеностопные и лучезапястные суставы деформированы, болезненные, с резким ограничением объема движения. Мелкие суставы кистей деформированы, болезненные, с небольшим ограничением объема движения. Симптом сжатия кистей и стоп положительный с обеих сторон. Число болезненных суставов – 7, число припухших суставов – 4. Формирующаяся поза просителя, паравертебральная болезненность не выявлена. Тест Шобера – 5 см; расстояние «затылок – стена» > 5 см; боковые наклоны вправо-влево резко ограничены. Индексы BASDAI 6,8, BASFI 6,2, ASDAS 4. В легких аускультативно: дыхание жесткое, ослабленное, дискантовые сухие хрипы в нижних отделах обоих легких. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. SpO₂ на воздухе 99%. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, артериальное давление 100/60 мм рт. ст., Ps = частота сердечных сокращений – 72 уд/мин. Язык влажный, обложен белым налетом по бокам. Живот мягкий, безболезненный. Печень ниже края реберной дуги (+1 см). Размеры печени: 10–9–8 по Курлову.

При лабораторном обследовании: эритроциты $3,7 \cdot 10^{12}/л$ (4,20–5,60 $10^{12}/л$), гемоглобин 9,8 г/дл (13–17 г/дл), железо 3,25 мкмоль/л (норма 12–29 мкмоль/л), ферритин 14,40 мкг/л (20,00–250,00), тромбоциты $203 \cdot 10^9/л$

(180,00–320,00), нейтрофилы $3,12 \cdot 10^9/л$ (1,00–4,50), лимфоциты $2,0 \cdot 10^9/л$ (1,00–4,50), моноциты $0,47 \cdot 10^9/л$ (0,00–1,00), СОЭ 29 мм/ч (норма до 20 мм/ч). Фибриноген 3,57 г/л (2,00–4,00). Показатели белкового обмена: общий белок 64,5 г/л (65–85 г/л), альбумин 35,3 г/л (35–50 г/л), СРБ 4,76 мг/л (норма до 5 мг/л), ревматоидный фактор 140 МЕ/мл (норма до 14 МЕ/мл). АЦЦП 799 Ед/мл (0–5). Электролиты в пределах референсных значений. Токсины клостридий (*Clostridioides difficile*) А и В в кале пациента методом иммунохроматографического анализа не выявлены. Анализ кала на скрытую кровь – положительный. Выявлен ген HLA-B27.

При компьютерной томографии органов грудной клетки данных за «свежие» очаговые и инфильтративные изменения не получено. Увеличения лимфатических узлов подмышечных областей, средостения, корней легких не выявлено. Отмечался усиленный грудной кифоз, обызвествление передней продольной связки, на всем уровне исследования определялись передне-боковые спондилофиты, а также анкилоз большинства реберно-поперечных суставов. По данным рентгенографии кистей (рис. 1, 2) и стоп (рис. 3, 4) диагностированы признаки эрозивного артрита, анкилоз суставов запястья. По данным МРТ крестцово-подвздошных суставов (КПС) определялся неравномерный анкилоз КПС, хрящи по суставным поверхностям неравномерной толщины,



Рис. 3. Рентгенограмма правой стопы в прямой проекции. Краевые эрозии суставных поверхностей первого плюсне-фалангового сустава и межфалангового сустава I пальца (стрелки), сужение суставных щелей. Вальгусная деформация I пальца стопы



Рис. 4. Рентгенограмма левой стопы в прямой проекции. Краевые эрозии суставных поверхностей первого плюсне-фалангового сустава (стрелки), сужение суставной щели. Вальгусная деформация I пальца стопы



примерно на половине протяжении сустава отсутствуют, «суставной промежуток» облитерирован. Неравномерность и нечеткость контура суставных поверхностей за счет множества краевых эрозий справа, единичных – слева, с наличием остеокластоза, в нижнем отделе слева по смежным отделам определяются участки трабекулярного отека, данная находка клинически интерпретирована как двусторонний активный сакроилиит (рис. 5, 6).

При проведении ультразвукового исследования симфиза выявлен лонный симфизит. При колоноскопии выявлены эндоскопические признаки ЯК, проктосигмоидита с минимальной степенью воспалительного процесса. По данным биопсии фрагмента слизистой оболочки толстой кишки определен умеренный инфильтрат в строме, представленный лимфоцитами, плазмócитами, увеличением содержания в инфильтрате нейтрофилов и эозинофилов, плоскостными кровоизлияниями, очаговой лимфоидной гиперплазией, базальным плазмócитозом с признаками поверхностного эрозирования. Внутриэпителиальные лейкоциты, крипт-абсцессы отсутствовали. При окраске биоптата по Цилю – Нильсену признаков *M. tuberculosis* обнаружено не было, окраска Конго красным не проводилась. Заключение патоморфолога: колит хронический, вне стадии обострения.

На основании анамнеза и данных обследования был установлен окончательный диагноз сочетанного заболевания с поражением опорно-двигательного аппарата и ЖКТ:

«Анкилозирующий спондилоартрит, смешанная форма, HLA-B27-ассоциированный, поздняя стадия с поражением позвоночника, грудных-реберных сочленений, тазобедренных, голеностопных суставов, лучезапястных суставов, проксимальных межфаланговых суставов, мелких суставов запястья, пястнофаланговых суставов обеих кистей, эрозивным артритом I-го плюснефалангового сустава левой кисти высокой активности (BASDAI 6,8, ASDAS 3,4), функциональный класс 3 (BASFI 7,2). Лонный симфизит.

Серопозитивный ревматоидный артрит, АЦЦП позитивный, эрозивная форма, поздняя стадия, средней степени активности (DAS 28 5.01), функциональный класс 3.

Язвенный колит, хроническое непрерывное течение, высокой степени активности, атака тяжелой степени (по Truelove – Witts), проктосигмоидит, леченный сульфасалазином, преднизолоном.

Учитывая сочетание трех нозологий высокой активности, планировался постепенный перевод пациента с терапии ГКС (метилпреднизолон 48 мг/сут, инициированный при поступлении по рекомендации ревматолога) на ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа, однако в конце ноября 2020 г. пациент

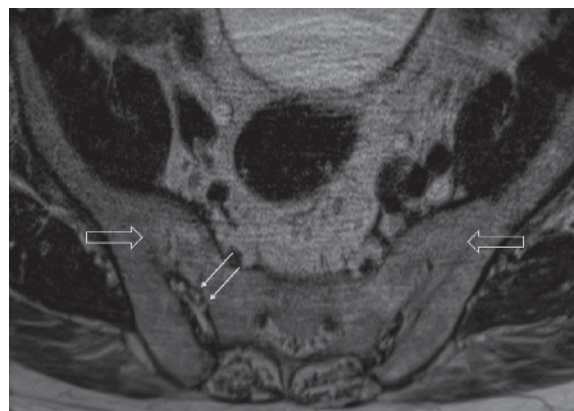


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография (T2-взвешенное изображение в поперечной проекции). Протяженные участки анкилоза крестцово-подвздошных сочленений (толстые стрелки), эрозии суставных поверхностей (тонкие стрелки)

заболел новой коронавирусной пневмонией и скончался от тяжелой дыхательной недостаточности.

Обоснование диагноза

Ведущим диагнозом в течение всей истории заболевания был «анкилозирующий спондилоартрит, смешанная форма, HLA-B27-ассоциированный»,

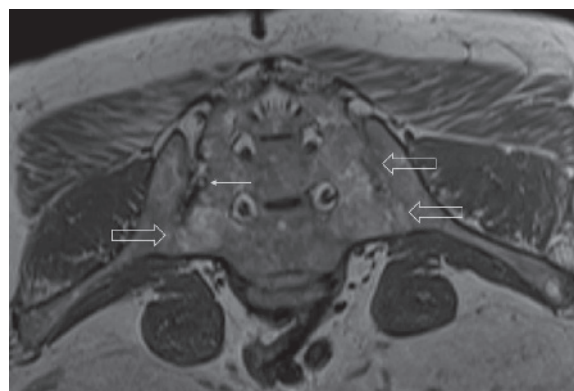


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография (T1-взвешенное изображение в косой корональной проекции). Протяженные участки анкилоза крестцово-подвздошных суставов (толстые стрелки), субхондральная киста правой латеральной массы крестца (тонкая стрелка). При магнитно-резонансной томографии крестцово-подвздошных сочленений с обеих сторон определяются крупные зоны анкилоза (суставные щели полностью облитерированы на 1/3 поверхности сустава справа, на 2/3 поверхности слева, что соответствует III рентгенологической стадии сакроилиита справа, IV стадии слева по Келлгрэну). На остальных участках суставной хрящ неравномерно истончен, суставные поверхности неровные за счет множественных эрозий справа, единичных – слева. Определяются единичные мелкие (4 мм) субхондральные кисты справа

поставленный на основании типичного поражения позвоночника с формированием деформаций (костный анкилоз в переднем отделе Th4 и Th7, множественные синдесмофиты в области передних углов тел позвонков). Заключение МРТ КПС типично для пациента с АС: двусторонний анкилоз КПС, множественные краевые эрозии, с наличием остеокластома и признаками трабекулярного отека костной ткани, двусторонний сакроилит. Клиническая картина, проявляющаяся болями воспалительного характера и скованностью в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, нарушением объема движения в позвоночнике, была характерна для прогрессирования АС. Диагноз подтверждался наличием положительного гена *HLA-B27* [2].

В возрасте 40 лет присоединились жалобы на симметричные воспалительные боли в лучезапястных суставах и мелких суставах кистей, резкое снижение объема движения в лучезапястных суставах. При осмотре пациента выявлено: число болезненных суставов – 7, число припухших суставов – 4, положительный симптом поперечного сжатия кистей и стоп, ульнарная девиация мелких суставов стоп. Резко сниженный объем движения в лучезапястных суставах обеих кистей. По данным рентгенологического обследования зафиксированы типичные изменения для РА: резкое неравномерное выраженное сужение суставных щелей, субхондральный склероз в лучезапястных суставах, анкилоз в суставах запястья, пястно-запястных, пястно-фаланговых и межфаланговых суставах. Краевые эрозии оснований основных фаланг двух пальцев; участки кистовидной перестройки костной ткани. Локальное утолщение мягких тканей. При лабораторном обследовании пациента отмечен положительный ревматоидный фактор, высокий титр антицитруллинированных антител, повышение острофазовых белков.

Согласно классификационным критериям ACR/EULAR (2010) [3], пациенту был установлен диагноз серопозитивного РА, АЦЦП-позитивного.

Третий диагноз манифестировал в возрасте 61 года с жалоб на учащенный стул с примесью крови и слизи максимально до 20–25 раз в день, повышения температуры тела до 38 °С, спастических болей в животе. По данным анамнеза, в биопсии от января 2019 г. выявлены крипт-абсцессы. При обследовании пациента в ноябре 2020 г. выявлено почти 30-кратное увеличение фекального кальпротектина (до 1347 мкг/г, норма до 50), увеличение острофазовых белков

(по данным анамнеза СРБ до 108,6 мг/л, СОЭ до 84 мм/ч) при нормальных значениях альбумина 36 г/л (35–50 г/л), отсутствии эозинофилии и данных за наличие токсинов А и В *Clostridioides difficile*. При колоноскопии визуализировали гиперемированную отечную слизистую, со смазанным сосудистым рисунком, с немногочисленными петехиальными высыпаниями; по результатам биопсии фрагмента слизистой оболочки толстой кишки отмечено снижение слизеобразования, умеренный лимфогистиоцитарный воспалительный инфильтрат, умеренный субэпителиальный склероз, признаки поверхностного эрозирования.

Принимая во внимание частоту обострений заболевания – последнее обострение (ноябрь 2020 г.) произошло спустя 4 месяца (август 2020 г.) от последнего обращения – пациенту было установлено хроническое непрерывное течение.

Таким образом, на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических признаков [4], а также в результате исключения на основании данных анамнеза, лабораторных исследований и клинической картины других диагнозов (поражение кишечника, вызванное антибиотиками, туберкулез кишечника, системные васкулиты, рак толстой кишки, микроскопические колиты, болезнь Крона толстой кишки) был установлен диагноз ЯК хронического непрерывного течения, высокой степени активности, атака тяжелой степени (по Truelove – Witts), проктосигмоидит, леченный ГКС, сульфасалазином.

Обсуждение

В литературе есть публикации, посвященные перекрестным формам аутоиммунных заболеваний [5]. Сочетание нескольких аутоиммунных синдромов определяет особенности подбора медикаментозной терапии пациента. Так, известны «перекресты» аутоиммунных заболеваний печени и ЖКТ (аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит и первичный склерозирующий холангит) [6]. Сочетание отдельных признаков заболеваний – склеродермии, системной красной волчанки и полимиозита/дерматомиозита и положительного anti-U1-RNP – приводит к образованию отдельной нозологии: синдрома Шарпа. Сочетание миозита, пневмонита, артрита с положительными anti-Jo-1 антителами ассоциируется с антисинтетазным синдромом, тогда как миозит и лимитированная склеродермия вкуче с anti-PM/Scl – со склеромиозитом [5].



В течение долгого времени, особенно в США, АС считался особой формой РА [7]. С развитием более информативных и чувствительных лабораторно-инструментальных методов исследования стало возможным дифференцировать РА и АС. В настоящее время для обоих заболеваний разработаны четкие критерии: ACR/EULAR – для РА и ASAS – для АС. В общей популяции РА и АС встречаются с сопоставимой частотой – от 0,3 до 1,5%. По данным G.H. Fallet и соавт., вероятность двух заболеваний у одного пациента варьирует в диапазоне от 1:50 000 до 1:200 000 [8]. Эпидемиологические исследования показали, что к РА и АС имеется генетическая предрасположенность. В случае РА важным генетическим фоном является наличие комплекса HLA-DR4 и HLA-DR1. В наибольшей степени это относится к курящим пациентам с РА и положительными АЦЦП [9]. При АС нередко выявляют HLA-DRB1, но наиболее сильная связь была подтверждена для АС и HLA-B27, тогда как связи между HLA-B27 и РА не установлено [10]. Так, наличие HLA-B27 у пациентов с РА не увеличивало частоту энтезита или сакроилиита, в отличие от пациентов с АС. В европейской популяции больных АС выявляемость этого антигена составляет 90–95% [10]. Доказано значительное влияние экологических и иммунологических факторов на возникновение РА и АС у генетически предрасположенных лиц. Наличие повышенной продукции провоспалительных цитокинов объясняет высокую эффективность при РА и АС препаратов, специфически ингибирующих синтез фактора некроза опухоли-альфа [10].

Сочетание АС и ЯК у одного пациента встречается часто. Еще в 1970 г. K.N. Jalan и соавт. обратили внимание на то, что из 399 пациентов с ЯК у 17 это воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) сочеталось с АС, при этом развитие АС не зависело от тяжести, степени вовлечения кишечника и длительности течения ЯК [11]. В 1973 г. I. Macrae и V. Wright описали семейные случаи сочетания ЯК с АС. Последний был выявлен у 12,6% пробандов и у 3,6% родственников [12]. В проспективном исследовании S.J. van Eyr и соавт. 12,3% (19/155) пациентов с ВЗК и болями в спине и/или суставах соответствовали критериям спондилоартрита. Курение, женский пол и активность ВЗК были независимыми факторами риска возникновения болей в спине, суставах [13].

Отмечается, что в течении АС, ассоциированного с ВЗК, имеются характерные особенности. Еще в 1971 г. С. McEwen и соавт. выделили две

группы пациентов с АС. У одних больных с АС чаще встречался псориаз и синдром Рейтера, у других – ЯК и артрит. У пациентов с сочетанием АС, ЯК и артрита регистрировали преимущественное поражение только позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений, без вовлечения других суставов, за исключением бедра и плеча. При этом поражение бедренных и плечевых суставов наблюдалось постоянно, а не транзитивно. У пациентов этой группы был более выражен остеопороз, чем у больных АС с псориазом и синдромом Рейтера, и у них уже на ранних стадиях отмечался выраженный сакроилиит, часто регистрировали вовлечение лонного симфиза. Среди характерных признаков выделялось более выраженное ограничение экскурсии грудной клетки, двустороннее симметричное появление синдесмофитов и выраженная оссификация связок. Немаловажным отличием было и то, что появление синдесмофитов происходило снизу вверх: от поясничного до шейного отдела позвоночного столба [14].

Не существует убедительных данных о том, какое заболевание возникает первично, а какое вторично. Так, по данным M.I. Jayson и I.A. Bouchier, у 18% пациентов с АС, у которых развился ЯК, диагноз ВЗК в основном устанавливался спустя 18–20 лет после дебюта спондилита [15]. В других работах описана обратная последовательность. A. Bouchga и соавт. опубликовали клиническое наблюдение АС, развившегося вторично по отношению к ЯК [16]. В исследовании N.J. Zvaifler и W. Martel у 6% пациентов с ЯК развился АС, при этом АС мог дебютировать синхронно с ЯК либо позже (через 15–20 лет). Течение колита не зависело от наличия или отсутствия артропатии, а рентгенологическая картина АС не различалась в группах больных с ЯК и без поражения кишечника [17].

Согласно данным литературы, около трети пациентов с ЯК имеют внекишечные проявления, среди них самое частое – артрит (21%) [18]. Установлено, что пациенты с ВЗК (болезнь Крона (БК) и ЯК) имеют повышенный риск развития РА [19]. Обнаружение общих локусов восприимчивости и полиморфизмов ДНК может объяснять взаимосвязь между ВЗК и РА на генетическом уровне: в частности, полиморфизм в локусе IRF5 свидетельствует о генетической предрасположенности к ВЗК и РА [20], а IL2/IL21 и TNFRSF14 – локусы общего риска для РА и ЯК [21]. Белки, кодируемые этими аллелями, являются ключевыми модуляторами иммунитета и воспаления, ответственными за активацию

и дифференцировку Т-клеток (IL2 и IL21) [21] и провоспалительную передачу сигналов (IRF5 и TNFRSF14) [22, 23]. В полногеномном ассоциативном метаанализе были выявлены общие локусы риска для БК и РА [24].

Еще одна возможная причина развития аутоиммунных заболеваний у генетически предрасположенных пациентов – хронический несбалансированный иммунный ответ слизистой оболочки на микробиоту кишечника, что может играть важную роль в патогенезе ВЗК [25].

В ряде исследований установлено наличие связи между кишечной микробиотой и РА. Бактероиды (лат. *Bacteroides*) – одна из доминирующих бактерий-симбионтов в кишечнике человека, которая может индуцировать регуляторные Т-клетки и цитокины, защищающие от колита [26]. Сообщалось, что количество *Bacteroides* было сниженным у пациентов как с ВЗК, так и с РА [27]. Кроме того, в обоих состояниях участвует микробиотозависимая индукция Т-хелперных клеток 17-го типа (клетки Th17) [28]. Исследования на животных моделях показали, что можно предотвратить развитие РА, если элиминировать бактерии, обитающие в кишечнике. Так, лечение стерильных мышей сегментоядерной нитчатой бактерией, известным индуктором иммунного ответа, привело к развитию РА через клетки Th17 [28].

ЯК и БК традиционно считаются Th1- и Th2-доминантным состоянием соответственно, РА обозначается как Th1-управляемое заболевание [19]. Вместе с тем исследования показывают, что иммунологические механизмы, лежащие в их основе, намного сложнее. Особого внимания заслуживают взаимодействие между дендритными клетками и клетками Th17 и ось IL-23/IL-17, рассматриваемая как основной дисрегулируемый сигнальный путь для РА, неспецифического ЯК и БК [18]. У пациентов с РА взаимодействие «ген – окружающая среда»

влияет на реактивность аутоантител к цитруллинированным антигенам. Воздействие вредных агентов, включая дым, кремниевую пыль, наноразмерный диоксид кремния или углеродные наноматериалы, может стимулировать Toll-подобные рецепторы слизистой оболочки легких, которые активируют кальцийзависимый фермент пептидил-аргинин-деиминазой, а также антигенпрезентирующие клетки – дендритные и В-клетки. Мутации гена α -субъединицы коагомера могут нарушать транспорт из эндоплазматического ретикулума в аппарат Гольджи и вызывать наследственные аутоиммунно опосредованные заболевания легких и артрит, что указывает на роль легких в патогенезе артрита. Более того, курение у носителей гена *HLA-DR SE* может запускать РА-специфические иммунные реакции на цитруллинированные белки посредством метилирования ДНК [29]. Как упоминалось выше, участие антигенов системы HLA, ассоциированных с РА и АС, в формировании микробиома [1], потенциально может объяснять комбинацию аутоиммунных поражений ЖКТ и суставов.

Заключение

АС при ЯК и БК встречается в 5% случаев, а артрит периферических суставов при ЯК регистрируется в 10%. Наличие ЯК повышает вероятность развития других аутоиммунных заболеваний. В описанном нами клиническом наблюдении нарушения работы ЖКТ частично могли быть обусловлены проявлением нетипичной формы РА. Однако, имея в виду факт сопровождения ВЗК суставным синдромом, похожим на проявления при РА или АС, можно предположить, что у нашего пациента данные влияния могут быть представлены в комбинации (учитывая, что АС и РА манифестировали первыми) и быть отражением разнонаправленного влияния системных нарушений иммунной регуляции. ☺

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в медицинском журнале. Родная сестра пациента подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

О.А. Георгинова – ведение пациента, проведение дифференциальной диагностики, установление окончательного диагноза, назначение лечения в рамках заболевания, написание текста; Е.А. Макаров и В.Г. Авдеев – редактирование текста; А.А. Будко – ведение пациента, подготовка текста; Р.М. Горбунов и М.Л. Плотникова – обследование пациента, редактирование текста; Т.Н. Краснова – обсуждение рукописи, утверждение итогового варианта текста рукописи. 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.



Список литературы / References

- Xu H, Yin J. HLA risk alleles and gut microbiome in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(6):101499. doi: 10.1016/j.berh.2020.101499.
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewé R, Maksymowych W, van der Heijde D. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 2:ii1–44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569–2581. doi: 10.1002/art.27584.
- Шелыгин ЮА, Ивашкин ВТ, Белоусова ЕА, Решетов ИВ, Маев ИВ, Ачкасов СИ, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОА, Бакулин ИГ, Барышева ОЮ, Болихов КВ, Варданян АВ, Веселов АВ, Веселов ВВ, Головенко ОВ, Губонина ИВ, Денисенко ВЛ, Долгушина АИ, Кашников ВН, Князев ОВ, Костенко НВ, Лахин АВ, Макачук ПА, Москалева АИ, Нанаева БА, Никитин ИГ, Никитина НВ, Одинцова АХ, Омеляновский ВВ, Ощепков АВ, Павленко ВВ, Полуэктова ЕА, Ситкин СИ, Сушков ОИ, Тарасова ЛВ, Ткачев АВ, Тимербулатов ВМ, Успенская ЮБ, Фролов СА, Хлынова ОВ, Чашкова ЕЮ, Чеснокова ОВ, Шапина МВ, Шептулин АА, Шифрин ОС, Шкурко ТВ, Щукина ОБ. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колопроктология.* 2023;22(1):10–44. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44. [Shelygin YuA, Ivashkin VT, Belousova EA, Reshetov IV, Maev IV, Achkasov SI, Abdulganieva DI, Alekseeva OA, Bakulin IG, Barysheva OYu, Bolikhov KV, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko OV, Gubonina IV, Denisenko VL, Dolgushina AI, Kashnikov VN, Knyazev OV, Kostenko NV, Lakhin AV, Makarchuk PA, Moskaeva AI, Nanaeva BA, Nikitin IG, Nikitina NV, Odintsova AKh, Omelyanovskiy VV, Oshchepkov AV, Pavlenko VV, Poluektova EA, Sitkin SI, Sushkov OI, Tarasova LV, Tkachev AV, Timerbulatov VM, Uspenskaya YuB, Frolov SA, Khlynova OV, Chashkova EYu, Chesnokova OV, Shapina MV, Sheptulin AA, Shifrin OS, Shkurko TV, Shchukina OB. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia [Coloproctology].* 2023;22(1):10–44. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44.]
- Maddison PJ. Mixed connective tissue disease: overlap syndromes. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000;14(1):111–124. doi: 10.1053/berh.1999.0080.
- Beuers U, Rust C. Overlap syndromes. *Semin Liver Dis.* 2005;25(3):311–320. doi: 10.1055/s-2005-916322.
- Эрдес Ш. История анкилозирующего спондилита: путь от динозавров до ASAS. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(1):110–114. doi: 10.14412/1995-4484-2014-110-114. [Erdes ShF. [History of ankylosing spondylitis: the journey from dinosaurs to ASAS]. *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):110–114. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2014-110-114.]
- Fallet GH, Mason M, Berry H, Mowat AG, Bousina I, Gerster J. Rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis occurring together. *Br Med J.* 1976;1(6013):804–807. doi: 10.1136/bmj.1.6013.804.
- van der Horst-Bruinsma IE, Lems WF, Dijkman BA. A systematic comparison of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(4 Suppl 55):S43–S49.
- Barczyńska TA, Węgieńska M, Żuchowski P, Dura M, Zalewska J, Waszczak M, Jeka S. Coexistence of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Reumatologia.* 2015;53(5):279–285. doi: 10.5114/reum.2015.55832.
- Jalan KN, Prescott RJ, Walker RJ, Sircus W, McManus JP, Card WI. Arthropathy, ankylosing spondylitis, and clubbing of fingers in ulcerative colitis. *Gut.* 1970;11(9):748–754. doi: 10.1136/gut.11.9.748.
- Macrae I, Wright V. A family study of ulcerative colitis. With particular reference to ankylosing spondylitis and sacroiliitis. *Ann Rheum Dis.* 1973;32(1):16–20. doi: 10.1136/ard.32.1.16.
- van Erp SJ, Brakenhoff LK, van Gaalen FA, van den Berg R, Fidder HH, Verspaget HW, Huizinga TW, Veenendaal RA, Wolterbeek R, van der Heijde D, van der Meulen-de Jong AE, Hommes DW. Classifying Back Pain and Peripheral Joint Complaints in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Prospective Longitudinal Follow-up Study. *J Crohns Colitis.* 2016;10(2):166–175. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv195.
- McEwen C, DiTata D, Lingg C, Porini A, Good A, Rankin T. Ankylosing spondylitis and spondylitis accompanying ulcerative colitis, regional enteritis, psoriasis and Reiter's disease. A comparative study. *Arthritis Rheum.* 1971;14(3):291–318. doi: 10.1002/art.1780140302.
- Jayson MI, Bouchier IA. Ulcerative colitis with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1968;27(3):219–224. doi: 10.1136/ard.27.3.219.
- Bouchra A, Benbouazza K, Hajjaj-Hassouni N, Guillain-Barre in a patient with ankylosing spondylitis secondary to ulcerative colitis on infliximab therapy. *Clin Rheumatol.* 2009;28 Suppl 1:S53–S55. doi: 10.1007/s10067-009-1154-7.
- Zvaifler NJ, Martel W. Spondylitis in chronic ulcerative colitis. *Arthritis Rheum.* 1960;3:76–87. doi: 10.1002/art.1780030109.
- Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative colitis. *Am Fam Physician.* 2013;87(10):699–705.
- Chen Y, Chen L, Xing C, Deng G, Zeng F, Xie T, Gu L, Yang H. The risk of rheumatoid arthritis among patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):192. doi: 10.1186/s12876-020-01339-3.
- Chua KH, Lian LH, Khor WC, Lee WS, Hilmi I, Goh KL, Kee BP. Association between genetic polymorphisms in interferon regulatory factor 5 (IRF5) gene and Malaysian patients with Crohn's disease. *J Dig Dis.* 2015;16(4):205–216. doi: 10.1111/1751-2980.12229.
- Festen EA, Goyette P, Scott R, Annese V, Zhernakova A, Lian J, Lefèbvre C, Brant SR, Cho JH, Silverberg MS, Taylor KD, de Jong DJ, Stokkers PC, McGovern D, Palmieri O, Achkar JP, Xavier RJ, Daly MJ, Duerr RH, Wijmenga C, Weersma RK, Rioux JD. Genetic variants in the region harbouring IL2/IL21 associated with ulcerative colitis. *Gut.* 2009;58(6):799–804. doi: 10.1136/gut.2008.166918.
- Khoyraty TE, Udalova IA. Diverse mechanisms of IRF5 action in inflammatory responses. *Int J Biochem Cell Biol.* 2018;99:38–42. doi: 10.1016/j.biocel.2018.03.012.
- Shui JW, Steinberg MW, Kronenberg M. Regulation of inflammation, autoimmunity, and infection immunity by HVEM-BTLA signaling. *J Leukoc Biol.* 2011;89(4):517–523. doi: 10.1189/jlb.0910528.
- Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, Xie G, Eyre S, Thomson BP, Li Y, Kurreeman FA, Zhernakova A, Hinks A, Guiducci C, Chen R, Alfredsson L, Amos CI, Ardlie KG; BIRAC Consortium; Barton A, Bowes J, Brouwer E, Burtt NP, Catanese JJ, Coblyn J, Coenen MJ, Costenbader KH, Criswell LA, Crusius JB, Cui J, de Bakker PI, De Jager PL, Ding B, Emery P, Flynn E, Harrison P, Hocking LJ, Huizinga TW, Kastner DL, Ke X, Lee AT, Liu X, Martin P, Morgan AW, Padyukov L, Posthumus MD, Radstake TR, Reid DM, Seielstad M, Seldin MF, Shadick NA, Steer S, Tak PP, Thomson W, van der Helm-van Mil AH, van der Horst-Bruinsma IE, van der Schoot CE, van Riel PL, Weinblatt ME, Wilson AG, Wolbink GJ, Wordsworth BP; YEAR Consortium; Wijmenga C, Karlson EW, Toes RE, de Vries N, Begovich AB, Worthington J, Siminovich KA, Gregersen PK, Klareskog L, Plenge RM. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven



new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet.* 2010;42(6):508–514. doi: 10.1038/ng.582.

25. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(10):573–584. doi: 10.1038/nrgastro.2017.88.

26. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(27):12204–12209. doi: 10.1073/pnas.0909122107.

27. Yeoh N, Burton JP, Suppiah P, Reid G, Stebbings S. The role of the microbiome in rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(3):314. doi: 10.1007/s11926-012-0314-y.

28. Wu HJ, Ivanov II, Darce J, Hattori K, Shima T, Umesaki Y, Littman DR, Benoist C, Mathis D.

Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity.* 2010;32(6):815–827. doi: 10.1016/j.immuni.2010.06.001.

29. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018;6:15. doi: 10.1038/s41413-018-0016-9.

The clinical case of a combination of ankylosing spondylitis, ulcerative colitis and rheumatoid arthritis in one patient: where is the intersection point?

O.A. Georginova¹ • E.A. Makarov¹ • A.A. Budko¹ • V.G. Avdeev¹ • R.M. Gorbunov¹ • M.L. Plotnikova¹ • T.N. Krasnova¹

We describe a clinical observation of a 64-year old Caucasian patient with a longstanding ankylosing spondylitis, who was admitted to the clinic for diarrhea and joint syndrome. Physical and X-ray examination showed that his musculoskeletal system disorder was represented by ankylosing spondylitis, symmetrical erosive polyarthritis of the metacarpophalangeal joints, and wrist joint ankylosis. Laboratory work-up identified that the patient was HLA-B27 positive, had high rheumatoid factor and anti-citrulline antibodies levels. At colonoscopy, there were signs of ulcerative colitis. After the differential diagnosis procedures, we were able to conclude that the patient had a combination of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and ulcerative colitis as three independent but associated disorders. The first description of these

three autoimmune diseases in one patient can be of interest for clinicians.

Key words: ankylosing spondylitis, ulcerative colitis, rheumatoid arthritis, HLA-B27, rheumatoid factor, anti-citrulline antibodies, clinical case

For citation: Georginova OA, Makarov EA, Budko AA, Avdeev VG, Gorbunov RM, Plotnikova ML, Krasnova TN. The clinical case of a combination of ankylosing spondylitis, ulcerative colitis and rheumatoid arthritis in one patient: where is the intersection point? *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(7):407–416. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-043.

Received 25 September 2023; revised 19 November 2023; accepted 12 December 2023; published online 15 December 2023

Olga A. Georginova – MD, PhD, Rheumatologist, Associate Professor, Chair of Internal Diseases, Faculty of Fundamental Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7542-8189>
✉ Lomonosovskiy prospekt 27–1, Moscow, 119991, Russian Federation.
E-mail: olga.georginova@gmail.com

Egor A. Makarov – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Internal Diseases, Faculty of Fundamental Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2387-9930>. E-mail: embrevas1507@gmail.com

Anton A. Budko – Resident Physician, Chair of Internal Diseases, Faculty of Fundamental Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7362-176X>. E-mail: anton-budko@mail.ru

Vladimir G. Avdeev – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Diseases, Faculty of Fundamental Medicine; Gastroenterologist, Medical Research and Educational Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7901-6635>. E-mail: avdeevvg@gmail.com

Roman M. Gorbunov – Ultrasound Physician, Medical Research and Educational Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8122-1275>. E-mail: gorbunov.roman82@gmail.com

Maria L. Plotnikova – Roentgenologist, Medical Research and Educational Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7533-9867>. E-mail: mashamotyleva@mail.ru

Tatiana N. Krasnova – MD, PhD, Head of Chair of Internal Diseases, Faculty of Fundamental Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>. E-mail: krasnovamgu@yandex.ru

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent for publication of his anonymized personal medical information in a medical journal. The patient's sister has signed her informed consent for publication of his anonymized personal medical information in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

O.A. Georginova, the patient management, differential diagnosis and final diagnosis, administration of treatment, text writing; E.A. Makarov and V.G. Avdeev, text editing; A.A. Budko, the patient management, preparation of the manuscript; R.M. Gorbunov and M.L. Plotnikova, the patient examination, text editing; T.N. Krasnova, discussion and approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ Lomonosov Moscow State University; Leninskie Gory 1, Moscow, 119991, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Лихеноидная и псориазоподобная лекарственно-индуцированная сыпь на фоне терапии иматинибом (клиническое наблюдение)

Хлебникова А.Н.¹ • Шикина В.Е.¹ • Баграмова Г.Э.²

Хлебникова Альбина Николаевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4400-5631>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. E-mail: alb9696@yandex.ru

Шикина Валентина Евгеньевна – канд. мед. наук, профессор кафедры онкологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6672-4269>.
E-mail: shik-val@mail.ru

Баграмова Гаянэ Эрнестовна – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>. E-mail: bagramovaga@mail.ru

Ингибитор тирозинкиназы иматиниб – стандартный метод лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО). Курсы терапии достаточно длительные и, как правило, хорошо переносятся. Однако с частотой от 7 до 88,9% случаев на фоне лечения развивается кожная сыпь. Мы приводим клиническое наблюдение пациентки, страдающей ГИСО, которая в течение года получает терапию иматинибом в дозе 400 мг/сут. Через несколько недель от начала терапии развился отек лица, через 4 месяца – псориазиформные высыпания, которые были изначально приняты за псориаз. Через 8 месяцев появилась лихеноидная сыпь на коже паховой области, слизистой полости рта, языка, вульвы. Лихеноидные высыпания клинически имели сходство с красным плоским лишаем. Для подтверждения диагноза была выполнена биопсия псориазиформного и лихеноидного очага. Гистологическое исследование подтвердило наличие лекарственно-индуцированной сыпи. Лечение псориазиформных высыпаний топическими глюкокортикостероидами привело к регрессу некоторых бляшек, хотя часть высыпаний сохранялась. Полный регресс лихеноидных высыпаний в паховой области и на слизистой

вульвы, уменьшение количества очагов на слизистой полости рта и языка констатировали после 6-недельного ежедневного использования 0,1% мази такролимуса. Терапия иматинибом в дозе 400 мг/сут не прерывалась. Клиническое наблюдение иллюстрирует возможность одновременного развития на фоне терапии иматинибом лихеноидной и псориазоподобной сыпи с поражением кожи и слизистых оболочек и демонстрирует первый успешный опыт лечения лихеноидных высыпаний 0,1% мазью такролимуса.

Ключевые слова: иматиниб, лекарственно-индуцированная сыпь, лихеноидные высыпания, псориазиформные высыпания, кожа, слизистые оболочки, такролимус

Для цитирования: Хлебникова АН, Шикина ВЕ, Баграмова ГЭ. Лихеноидная и псориазоподобная лекарственно-индуцированная сыпь на фоне терапии иматинибом (клиническое наблюдение). Альманах клинической медицины. 2023;51(7): 417–425. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-042.

Поступила 21.11.2023; принята к публикации 30.11.2023; опубликована онлайн 07.12.2023

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) – наиболее распространенные новообразования в группе мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Они возникают в любом отделе желудочно-кишечного тракта, но наиболее часто поражают желудок (в 40–60% случаев) и тонкую кишку (30–35%) [1]. ГИСО содержат мутации в генах *KIT* и альфа-рецептора тромбоцитарного фактора роста (*PDGFRA*), которые выступают в качестве основных онкогенных факторов примерно у 80 и 10% пациентов с ГИСО соответственно [1]. До 2000 г. ГИСО лечили исключительно оперативным вмешательством, что позволяло добиться 5-летней выживаемости не более чем у 50–65% больных [1]. Адьювантная системная химиотерапия, особенно у больных с диссеминацией процесса, к улучшению выживаемости не приводила.

Значительного прогресса в лечении больных ГИСО удалось добиться после введения в 2001 г. в клиническую практику ингибитора тирозинкиназы BCR-ABL, получившего название «иматиниб». Препарат подавляет тирозинкиназу BCR-ABL, вызывающую онкогенную трансформацию клеток. Постоянная активность этого фермента стимулирует клетку к делению независимо от сигналов факторов роста, что приводит к избыточной пролиферации [2]. Иматиниб также может блокировать рецептор тромбоцитарного фактора роста (*PDGFRA*), который относится к рецепторам с тирозинкиназной активностью, и *c-kit* [2]. Иматиниб признан стандартным методом лечения ГИСО с улучшением показателей выживаемости как при адьювантной, так и при палиативной терапии [1]. Несколько исследований показали, что длительное применение адекватной дозы иматиниба имеет решающее значение для достижения лучших клинических результатов. Долгосрочное применение иматиниба (не менее 3 лет) рекомендуется для пациентов с высоким риском ГИСО в адьювантной терапии [2]. При метастатических или нерезектабельных ГИСО в соответствии с текущими рекомендациями по лечению предписано постоянное применение иматиниба, поскольку после прерывания лечения часто происходит быстрое прогрессирование заболевания [1, 2]. Более того, уровень иматиниба в плазме коррелирует с клиническим эффектом [2].

Препарат обычно хорошо переносится, однако 5,4% пациентов вынуждены прекращать лечение из-за побочных эффектов. Большинство явлений, наблюдаемых после приема иматиниба, имеют легкую или среднюю степень тяжести (1-я или 2-я степень согласно шкале тяжести побочных эффектов Национального института рака США

(англ. National Cancer Institute, NCI)). Как правило, это отек, мышечные судороги, диарея, тошнота, мышечно-скелетная боль, боль в суставах, боль в животе, головная боль, кожные высыпания [3]. Серьезные побочные эффекты (3-я или 4-я степень) включают нейтропению, тромбоцитопению, анемию и повышение уровня ферментов печени [3].

Один из наиболее частых побочных эффектов при использовании иматиниба – кожная сыпь, ее частота варьирует от 7 до 88,9% случаев [4]. Сообщалось о различных типах кожных реакций после применения иматиниба. Обычно они неспецифические – макулярно-папулезная сыпь, поверхностный отек или зуд. Реже регистрируют кожные проявления с клинически специфическими характеристиками: лихеноидную сыпь, псориазоподобную сыпь, острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса – Джонсона и др. [5]. Наряду с кожей могут вовлекаться слизистые оболочки. Как правило, кожная сыпь возникает через несколько месяцев после начала приема иматиниба. Ее появление наблюдали у 21–88% пациентов, получавших дозу иматиниба 400–800 мг/сут, и только у 7%, принимавших субтерапевтическую дозу 25–140 мг/сут [4]. Этот факт, наряду с относительно низкой молекулярной массой препарата, позволяет предположить, что кожная токсичность иматиниба опосредована скорее токсическим фармакологическим эффектом, чем иммуногенным.

Учитывая широкое применение таргетной терапии у онкобольных, весьма актуальным видится информирование врачебного сообщества о разнообразных вариантах проявления кожной токсичности. В литературе чаще всего встречаются описания нежелательных дерматологических побочных эффектов, возникших на фоне лечения иматинибом, в виде одного вида сыпи с преимущественной локализацией на коже. Поражения слизистых оболочек регистрируются гораздо реже. Единичные сообщения описывают появление кожных высыпаний различного вида у одного и того же пациента. Ниже мы приводим наблюдение пациентки, получавшей иматиниб в связи с ГИСО тонкой кишки, у которой развились нежелательные побочные эффекты в виде отека, лихеноидных высыпаний на коже, слизистой полости рта и гениталий, псориазоподобной сыпи.

Клиническое наблюдение

Больная Щ., 56 лет, обратилась в апреле 2023 г. с жалобами на высыпания на коже, слизистых оболочках полости рта и гениталий.

В январе 2022 г. у пациентки было выявлено новообразование тонкой кишки и выполнена хирургическая



резекция. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании установлен иммуноморфотип злокачественной ГИСО. Установлен диагноз ГИСО тонкой кишки рТ3N0M0, IIIВ стадия. Через 4 месяца после операции в мае 2022 г. выявлен продолженный рост опухолевых имплантов в брыжейке тонкой, толстой кишки по брюшине. Рекомендована таргетная терапия иматинибом в дозе 400 мг/сут. В июле 2022 г. при магнитно-резонансной томографии брюшной полости зафиксирована положительная динамика в виде уменьшения очагов канцероматоза, рекомендовано продолжить терапию иматинибом. Пациентка отметила постоянную отечность лица и усиление периорбитального отека в утренние часы. Она была информирована онкологом о подобной побочной реакции и воспринимала это спокойно. В сентябре 2022 г. отметила появление высыпаний на коже кистей, в октябре 2022 г. аналогичные высыпания распространились на кожу туловища и волосистой части головы. Дерматологом поликлиники был диагностирован псориаз, рекомендован наружно бетаметазон в сочетании с салициловой кислотой. В результате местного лечения большая часть эфлюресценций на коже разрешилась. При контрольной магнитно-резонансной томографии брюшной полости в октябре 2022 г. зарегистрирована положительная динамика в виде уменьшения размеров контрольного узла в брыжейке кишки, при ультразвуковом исследовании малого таза – уменьшение размеров дополнительного образования малого таза. Терапия иматинибом была продолжена. В феврале 2023 г. появился зуд в области вульвы, пациентка обратилась к гинекологу, который выявил высыпания в данной области и рекомендовал консультацию дерматолога. При совместном осмотре гинекологом и дерматологом поликлиники был предположен диагноз склероатрофического лишена. Местное лечение эпителизирующими средствами не давало эффекта. В марте 2023 г. появились высыпания на спинке языка. Для уточнения диагноза и выработки тактики лечения пациентка была направлена в клинику.

При осмотре: процесс локализовался на коже лица, туловища, волосистой части головы, паховой области, коже и слизистой вульвы, ануса, коже кистей, слизистой оболочке полости рта и красной каймы губ.

Кожа лица слегка отечна и гиперемирована, лицо имело «лунообразную» форму. На коже туловища в области груди и боковых поверхностей живота отмечались папулы розового цвета, единичные бляшки размером 1,0 × 1,0 см розового цвета с наслоением белых чешуек на поверхности (рис. 1). Феномен псориатической триады отрицательный. На коже волосистой части головы в затылочной области – очаг размером 3,0 × 2,0 см, в центре которого наслоение плотных серебристых чешуек, по периферии – область гиперемии (рис. 2А). На ладонной и боковой поверхности первого и второго пальцев правой кисти – участки гиперкератоза желтого цвета с белыми чешуйками (рис. 3).

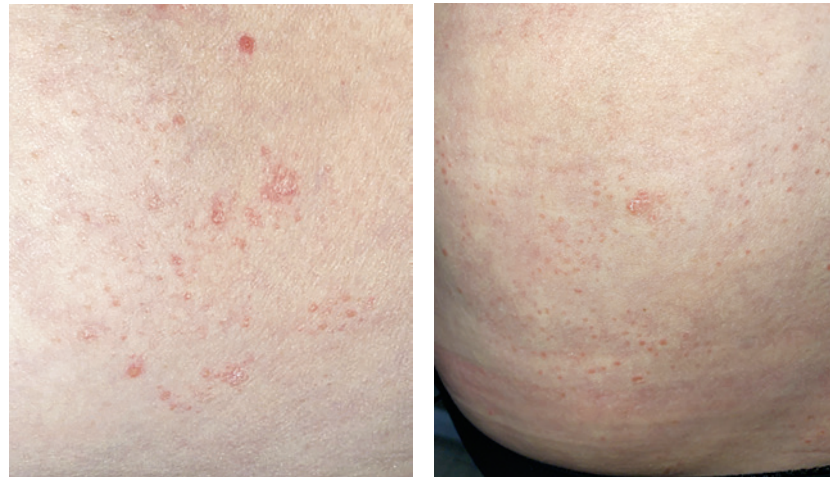


Рис. 1. Псориазиформные высыпания на коже туловища

На коже паховой области, больших половых губ – папулы синюшного цвета, полигональные вытянутые с блеском при боковом освещении. На слизистой больших и малых половых губ, ануса – белесоватые папулы, сливающиеся в бляшки (рис. 4А). На слизистой щек – белесоватые папулы, сливающиеся в ретикулярные бляшки, отдельные белесоватые папулы – на спинке языка (рис. 5). На красной кайме нижней губы в латеральных частях – белесоватые вытянутые бляшки размером 1,0 × 0,5 см. Субъективно пациентка отмечала зуд в области гениталий.

Клиническая картина высыпаний на коже туловища и волосистой части головы напоминала псориатические высыпания, на коже паховой области, на слизистой полости рта и гениталий, красной каймы нижней губы – красный плоский лишай. Учитывая анамнез

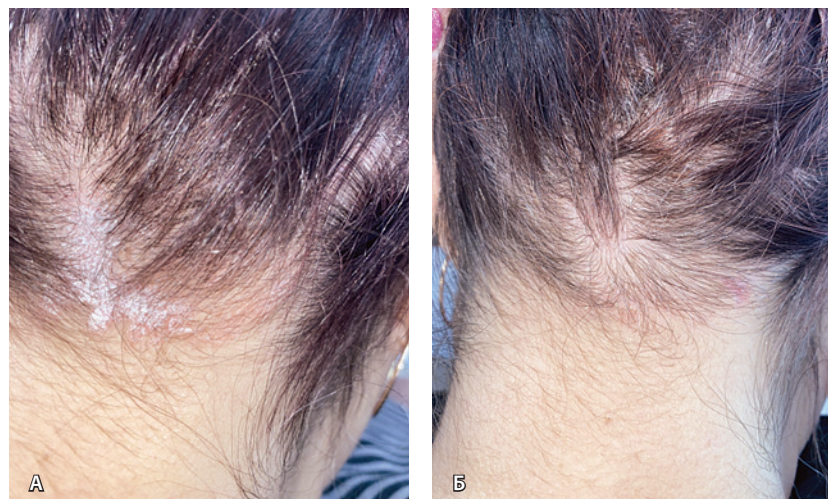


Рис. 2. Псориазиформный очаг на волосистой части головы: А – до лечения, Б – состояние после лечения



Рис. 3. Гиперкератотические псориазiformные очаги на боковой поверхности указательного пальца (А), на ладонной поверхности большого пальца (Б)

заболевания, из которого было известно, что высыпания развились на фоне приема иматиниба, нельзя было исключить лекарственно-индуцированную лихеноидную и псориазiformную сыпь. Для уточнения диагноза была выполнена диагностическая биопсия из очага на волосистой части головы и паховой области.

При гистологическом исследовании биоптата из очага на волосистой части головы выявлено: эпидермис с очаговым паракератозом, незначительным акантозом, фокусами спонгиоза. В верхних отделах дермы – периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты, единичные меланофаги. При гистологическом



Рис. 4. Лихеноидные высыпания на слизистой вульвы и коже паховой области: А – до лечения, Б – состояние после лечения

исследовании очага из паховой области – эпидермис с очаговым паракератозом, акантозом, фокусами спонгиоза, незначительным очаговым гранулезом. В верхних отделах дермы – лимфогистиоцитарный инфильтрат с примесью эозинофилов, единичные меланофаги. Заключение: гистологические изменения в двух биоптатах не обладают нозологической специфичностью, нельзя исключить лекарственную токсическую реакцию.

На основании анамнеза, клинической картины и гистологического заключения был установлен диагноз лекарственно-индуцированной псориазiformной и лихеноидной сыпи кожи и слизистых оболочек на фоне приема иматиниба.

Рекомендовано лечение: метилпреднизолона ацепонат 2 раза в день на высыпания на коже туловища и волосистой части головы, правой кисти, такролимус 0,1% 2 раза в день на высыпания на слизистой полости рта и гениталий, красной каймы нижней губы. Терапия иматинибом 400 мг/сут не прекращалась.

Через 6 недель после начала наружной терапии отмечена положительная динамика: разрешение высыпаний на слизистой гениталий, пигментные пятна на месте папул на коже паховой области и больших половых губ (рис. 4Б), уменьшение количества высыпаний на слизистой полости рта и языка (рис. 6), разрешение бляшек на красной кайме нижней губы, разрешение центральной части очага в затылочной области (рис. 2Б). Единичные папулы и бляшки на коже туловища и очаги на пальцах кисти сохранялись.

Обсуждение

Иматиниб представляет собой пероральный ингибитор тирозинкиназы BCR-AB, одобрение которого в 2001 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration, FDA) произвело революцию в лечении пациентов с хроническим миелолейкозом и значительно увеличило их общую выживаемость [6]. Иматиниб также одобрен для лечения других заболеваний: нерезектабельных c-kit+ злокачественных ГИСО, острого лимфобластного лейкоза (Ph+), миелодиспластических синдромов с перестройкой гена *PDGFR*, гиперэозинофильного синдрома и хронического эозинофильного лейкоза [2, 7, 8]. Показания к его назначению постоянно расширяются, поскольку препарат доказал свою эффективность при неоперабельной или метастатической выходящей дерматофибросаркоме, склеродермной реакции «трансплантат против хозяина», системном склерозе, системном мастоцитозе и меланоме с мутациями c-kit [9–11]. Обычно при хроническом миелолейкозе и ГИСО используют дозы иматиниба 400–600 мг/сут,

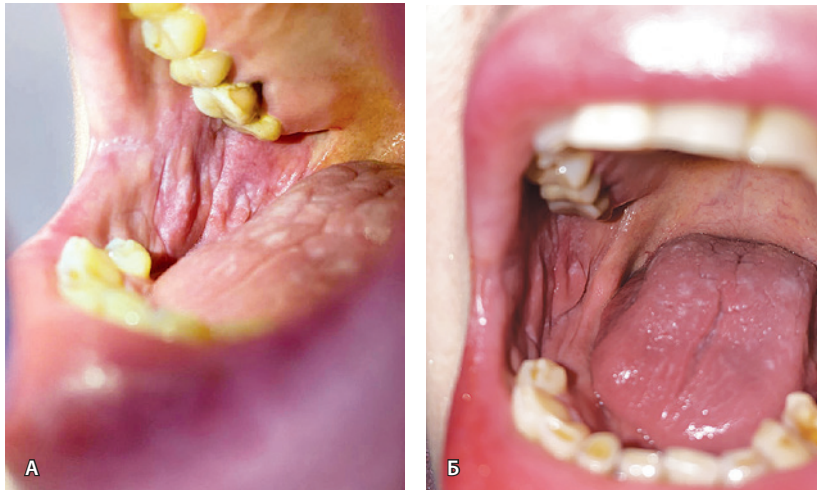


Рис. 5. Лихеноидные высыпания на слизистой оболочке полости рта и языка (правая щека): **А** – до лечения, **Б** – после лечения

а при остром лимфобластном лейкозе и выбухающей дерматофибросаркоме дозу повышают до 800 мг/сут [1, 6, 8, 9]. Поскольку клетки кожи, прежде всего кератиноциты, фибробласты, меланоциты, клетки эндотелия кожных сосудов экспрессируют внутриклеточные протеинкиназы и достаточное количество рецепторов к различным факторам роста, они реагируют на препараты, блокирующие данные компоненты процесса пролиферации, что приводит к появлению различных высыпаний. Вероятно поэтому на фоне приема иматиниба наиболее частым осложнением лечения становятся кожные токсические реакции.

К наиболее частым побочным эффектам со стороны кожи относится поверхностный отек. По данным ряда исследований, у 48–65% пациентов, получавших иматиниб, это осложнение развивается в течение 6 недель после начала лечения, нередко в связи с увеличением массы тела [12]. Отек обычно имеет легкую или умеренную интенсивность и проявляется на лице и особенно на веках, более выражен по утрам. Отеки конечностей встречаются гораздо реже. У 1–3% пациентов, получавших иматиниб, также наблюдалась центральная задержка воды, проявляющаяся в виде плеврального выпота и застойной сердечной недостаточности [13]. Считается, что поверхностный отек не зависит от дозы препарата и возникает в результате повышенного давления интерстициальной дермальной жидкости, вызванного ингибированием PDGFR, который отвечает за гомеостаз интерстициальной жидкости [12]. В большинстве случаев лечение поверхностных отеков не требует приостановки приема иматиниба или какого-либо специального

лечения. В некоторых случаях может быть полезным ограничение употребления соли с пищей и местное применение 0,25% фенилэфрина. Пациентам с центральным отеком могут быть показаны диуретики. У нашей пациентки отечность лица развилась через несколько недель после начала приема иматиниба и сохранялась на протяжении всего лечения. Более выраженный отек отмечался в периорбитальной области. По словам больной, она привыкла к этим изменениям кожи, и дополнительных терапевтических мероприятий не требовалось.

Лихеноидные реакции у пациентов, получавших иматиниб, встречаются достаточно редко, и в литературе имеются описания подобных изменений на коже и/или слизистых оболочках [12]. Обычно они возникают через 1–3 месяца после начала лечения иматинибом, хотя у некоторых пациентов поражения развивались через год [14, 15]. Эти реакции кажутся дозозависимыми, учитывая, что все сообщения касались пациентов, получавших высокие дозы препарата (> 400 мг/сут). У большинства пациентов не было необходимости в приостановке приема препарата, и реакции удовлетворительно купировались с помощью пероральных кортикостероидов или ацитретина [16]. Очень тяжелые реакции на фоне приема иматиниба наблюдали у пациентов, получавших дозу 600–1000 мг/сут [17].

Лихеноидная лекарственная сыпь представляет собой пограничный дерматит, вызванный приемом внутрь, контактом или вдыханием различных лекарств, и имеет латентный период, который колеблется от нескольких недель

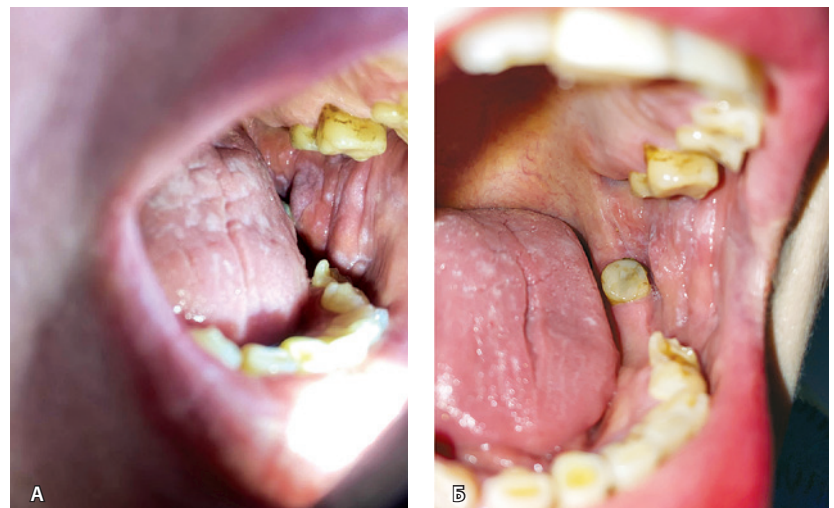


Рис. 6. Лихеноидные высыпания на слизистой оболочке полости рта и языка (левая щека): **А** – до лечения, **Б** – после лечения



до нескольких месяцев [17]. Эта реакция редко затрагивает слизистую оболочку полости рта. Скрытый период между началом лечения и появлением лихеноидной лекарственной сыпи может быть короче, если человек ранее подвергался воздействию агента. Лихеноидная лекарственная сыпь возникает на фоне приема различных лекарственных препаратов. По мере того как новые средства продолжают внедряться и назначаться, список препаратов, вызывающих лихеноидную лекарственную сыпь, постоянно расширяется. К ним обычно относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, тиазидные диуретики, золото, противомаларийные препараты, пеницилламин, нестероидные противовоспалительные средства, зубные амальгамы, сульфасалазин, β -блокаторы и ингибиторы протонной помпы – и это далеко не полный список. Клинически высыпания часто напоминают красный плоский лишай, имея вид папул или бляшек, обычно расположенных на участках кожи, подверженных инсоляции [18]. В отличие от красного плоского лишая эти высыпания менее мноморфны, сопровождаются шелушением и экзематизацией, на их поверхности не видна сетка Уикхема. Лихеноидная лекарственная сыпь редко локализуется на слизистой оболочке полости рта и гениталий [19]. Выделяют гистологические особенности лихеноидной лекарственной сыпи, позволяющие дифференцировать ее с красным плоским лишаем. Наличие очагового паракератоза, глубокого периваскулярного и периаднексального инфильтрата, содержащего большое количество эозинофилов и плазматических клеток, свидетельствует о наличии лихеноидной лекарственной сыпи [14]. Гистопатология красного плоского лишая выявляет гиперкератоз без паракератоза, вакуолизацию клеток базального слоя, полосовидный лимфоцитарный инфильтрат на границе дермы и эпидермиса, тельца Сиватта (апоптотические кератиноциты) в базальном слое эпидермиса и недержание пигмента.

В нашем наблюдении отмечалось сочетанное поражение слизистой оболочки полости рта и языка, слизистой вульвы, проявляющееся в виде белесоватых удлиненных папул, которые местами сливались в ретикулярные бляшки. На коже больших половых губ и паховой области наблюдались отдельные папулы синюшного цвета, полигональной формы. Таким образом, имелось сочетанное поражение слизистых оболочек и кожи. Для проведения дифференциального диагноза с красным плоским лишаем было проведено гистологическое исследование, при

котором выявлялись очаги паракератоза и незначительного гранулеза, инфильтраты в верхней дерме с примесью эозинофилов, что указывало на лихеноидную токсическую реакцию. В литературе встречаются описания как лихеноидной токсической реакции, имитирующей красный плоский лишай, так и красного плоского лишая, индуцированного приемом иматиниба. Описаны единичные случаи не только одновременного поражения кожи и слизистых оболочек, но и вовлечения ногтевых пластинок. Так, подобная триада встречалась у 31-летнего мужчины, страдающего хроническим миелоидным лейкозом с филадельфийской хромосомой (Ph+), получавшего иматиниб 400 мг/сут в течение 5 месяцев [20]. У него наблюдались генерализованные зудящие фиолетовые папулы, узелки и бляшки, симметрично поражающие кожу груди, рук, ладоней, бедер и подошв, а также поражение красной каймы губ, слизистой оболочки щек, языка и гениталий. Кроме того, на одной ногтевой пластинке образовались продольные бороздки. Совокупность подобных изменений (кожа, слизистые оболочки, ногтевые пластинки) позволяла заподозрить развитие у пациента красного плоского лишая. Но гистологическое исследование очага с кожи, при котором визуализировался очаговый паракератоз, экзоцитоз лимфоцитов в верхний эпидермис, глубокий периваскулярный инфильтрат с наличием эозинофилов, выявило лекарственную лихеноидную реакцию, что подтверждает необходимость морфологической верификации диагноза в подобных случаях.

Появление псориазоподобной сыпи на фоне лечения иматинибом описывалось в ряде сообщений. В исследовании с участием 54 пациентов, получавших иматиниб, у 4 развилась псориазоподобная сыпь в период от 1 до 7 месяцев после начала лечения, при этом у двух пациентов псориаз был в анамнезе, а у двух других кожные высыпания возникли впервые [21]. Сообщалось о псориазиформном ладонно-подошвенном гиперкератозе и дистрофии ногтей у 3 пациентов без псориаза в анамнезе на фоне лечения иматинибом хронической миелоидной лейкемии; после отмены препарата или снижения дозы у всех больных наступило улучшение [22]. Мы наблюдали у больной Ш. псориазоподобные очаги на коже туловища, на волосистой части головы в затылочной области, а также участки гиперкератоза с наслоением белесоватых чешуек на ладонной и боковой поверхности I и II пальцев правой кисти. Гистологическое исследование биопсийного материала, взятого с очага на волосистой части



головы, подтвердило картину лекарственно-индуцированной токсической реакции.

В нашем наблюдении псориазоподобная сыпь сочеталась с лихеноидными высыпаниями, поражающими кожу и слизистые оболочки. Сочетание полиморфных эритематозных, лихеноидных, псориазоподобных и экзематозных бляшек описывали у 56-летнего пациента с ГИСО, получавшего иматиниб в дозе 400 мг/сут [23]. Дерматологические проявления развились у него через 3 месяца от начала терапии. Высыпания локализовались на коже лица, подмышечных складок, ушных раковин, нижних и верхних конечностей, но слизистые оболочки, в отличие от нашего наблюдения, оставались интактны. Гистологическое исследование также подтвердило лихеноидную лекарственную сыпь, которая разрешилась через неделю после отмены иматиниба [23]. Псориазоподобное поражение ладоней и подошв, волосистой части головы и ногтей пластинок описано у 47-летней пациентки, страдающей хроническим миелоидным лейкозом (Ph+), которая получала иматиниб в дозе 800 мг/сут [24]. Через 3 месяца от начала терапии у нее развились не только псориазоподобные изменения, но и зудящие лихеноидные высыпания на груди (V-образная зона), верхней части спины, тыльной поверхности кистей, то есть на участках, подверженных инсоляции. Лихеноидная бляшка регистрировалась на красной кайме нижней губы (зона, подверженная инсоляции), хотя слизистая оболочка полости рта и гениталий не затрагивалась. Следует отметить, что помимо прочего у этой пациентки наблюдался периорбитальный отек. Значительное клиническое сходство высыпаний в области ладоней и подошв, волосистой части головы с псориазом потребовало гистологической верификации, которая подтвердила изменения, соответствующие лекарственно-индуцированной токсической реакции [24].

Лечение лекарственно-индуцированных высыпаний на фоне иматиниба обычно проводят топическими глюкокортикостероидами при 1-й или 2-й степени тяжести побочных явлений. В случаях распространенных кожных высыпаний, когда диагностируется 3-я или 4-я степень тяжести, системно присоединяют преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут [25]. Большинство авторов сообщают об эффективности подобной терапии, приводящей либо к полному регрессу высыпаний, либо к значительному их разрешению [13, 24]. Нередко терапию глюкокортикостероидами проводят на фоне редукции дозы иматиниба либо полной его отмены. В ряде случаев возобновление

лечения иматинибом после разрешения кожных высыпаний не приводит к их рецидиву. Вместе с тем встречаются сообщения, свидетельствующие о повторном появлении поражения кожи и/или слизистых после возобновления лечения иматинибом. В подобных ситуациях, если кожные высыпания значительно снижают качество жизни, рекомендуют переводить пациентов на ингибиторы тирозинкиназы второго поколения (дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб) [5].

Для лечения псориазиформных очагов мы рекомендовали использовать метилпреднизолон ацепонат, что через 6 недель привело к регрессу части высыпаний, в частности, центральной зоны очага на волосистой части головы в затылочной области, однако некоторые бляшки на коже туловища и участки гиперкератоза на пальцах кисти сохранялись. Значительный эффект был получен в результате применения на лихеноидные высыпания на коже и слизистых оболочках 0,1% мази такролимуса. Регресс высыпаний на слизистой гениталий, папул в паховой области, бляшек на красной кайме нижней губы констатировали через 6 недель ежедневного использования, на слизистой полости рта и языка количество высыпаний существенно уменьшилось. Прием иматиниба в дозе 400 мг/сут пациентка не прекращала. Мазь такролимуса является терапией первой линии при поражении слизистых оболочек красным плоским лишаем и успешно применяется при данном заболевании. Мы впервые эффективно использовали ее для лечения лихеноидных лекарственно-индуцированных высыпаний на слизистых оболочках на фоне приема иматиниба, хотя в доступной нам литературе подобного опыта не встретили.

Заключение

Активное внедрение в онкологическую практику таргетных препаратов определяет необходимость информирования врачебного сообщества о возможных нежелательных явлениях подобной терапии. Освещение осложнений лечения поможет в первую очередь избежать ошибок в диагностике, поскольку в случаях кожной токсичности эфлоресценции могут имитировать банальные дерматозы, а во вторую – выработать адекватную лечебную тактику, с одной стороны, устраняющую подобные проявления, с другой – максимально сохраняющую основную терапию. Наше наблюдение наглядно иллюстрирует возможность не только развития на фоне лечения иматинибом у одного больного нескольких видов лекарственно-индуцированной кожной сыпи,



в частности лихеноидной и псориазоподобной, но и одновременного вовлечения кожных покровов и слизистых оболочек. Вследствие значительного клинического сходства высыпаний с красным плоским лишаем и псориазом для предотвращения диагностических ошибок была проведена биопсия с последующим гистологическим

исследованием. Успешный опыт лечения лихеноидных высыпаний на слизистых оболочках 0,1% мазью такролимуса позволил продолжить лечение основного заболевания иматинибом в терапевтической дозе. Это свидетельствует о возможном использовании 0,1% мази такролимуса в аналогичных ситуациях у других пациентов. ☺

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме и фотографий в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.Н. Хлебникова – сбор и обработка материала, концепция статьи, написание текста; В.Е. Шикина – сбор и обработка материала, сбор и анализ литературы, написание

текста; Г.Э. Баграмова – сбор и анализ литературы, написание текста. 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.

Список литературы / References

1. Вашакмадзе ЛА, Колобаев ИВ, Беспалов ПД, Степанов СО, Кекеева ТВ. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: классификация, диагностика и лечение. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013;2(2):66–70. [Vashakmadze LA, Kolobaev IV, Bepalov PD, Stepanov SO, Kekeeva TV. [Gastrointestinal stromal tumors: classification, diagnosis, and treatment]. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2013;2(2):66–70. Russian.]
2. Roulleaux Dugage M, Jones RL, Trent J, Champiat S, Dumont S. Beyond the Driver Mutation: Immunotherapies in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Front Immunol.* 2021;12:715727. doi: 10.3389/fimmu.2021.715727.
3. Park SR, Ryu MH, Ryoo BY, Beck MY, Lee IS, Choi MJ, Lee MW, Kang YK. Severe Imatinib-Associated Skin Rash in Gastrointestinal Stromal Tumor Patients: Management and Clinical Implications. *Cancer Res Treat.* 2016;48(1):162–170. doi: 10.4143/crt.2015.017.
4. Pretel-Irazabal M, Tuneu-Valls A, Ormaechea-Pérez N. Adverse skin effects of imatinib, a tyrosine kinase inhibitor. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(7):655–662. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2013.01.009.
5. Шатохина ЕА, Туркина АГ, Круглова ЛС. Дерматологические нежелательные явления ингибиторов тирозинкиназы Bcr-Abl. *Гематология и трансфузиология.* 2020;65(2):154–173. doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-154-173. [Shatokhina EA, Turkina AG, Kruglova LS. [Dermatologic adverse events of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors]. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2020;65(2):154–173. Russian. doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-154-173.]
6. Журавлев АВ, Кныш ОИ. Основные принципы лекарственной терапии пациентов с хроническим миелоидным лейкозом. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2023;16(2):332–344. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.166. [Zhuravlev AV, Knysh OI. [Key principles of drug therapy in patients with chronic myeloid leukemia]. *Farmakoekonomika [Pharmacoeconomics]. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2023;16(2):332–344. Russian. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.166.]
7. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood.* 2015;126(9):1069–1077. doi: 10.1182/blood-2014-11-551614.
8. Cross SA, Lyseng-Williamson KA. Imatinib: in relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Drugs.* 2007;67(17):2645–2654. doi: 10.2165/00003495-200767170-00013.
9. Navarrete-Dechent C, Mori S, Barker CA, Dickson MA, Nehal KS. Imatinib Treatment for Locally Advanced or Metastatic Dermatofibrosarcoma Protuberans: A Systematic Review. *JAMA Dermatol.* 2019;155(3):361–369. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.4940.
10. Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol.* 2019;11:77–92. doi: 10.2147/CPAA.S206615.
11. Si L, Guo J. C-kit-mutated melanomas: the Chinese experience. *Curr Opin Oncol.* 2013;25(2):160–165. doi: 10.1097/CCO.0b013e32835dafcc.
12. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(Suppl 1):31–39. doi: 10.1007/s40257-018-0384-3.
13. Albayrak M, Celebi H, Albayrak A, Can ES, Aslan V, Onec B, Coban I. Serious skin reaction associated with imatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. *Eurasian J Med.* 2011;43(3):192–195. doi: 10.5152/eajm.2011.42.
14. Lee WJ, Lee JH, Won CH, Chang SE, Choi JH, Moon KC, Kang YK, Lee MW. Clinical and histopathologic analysis of 46 cases of cutaneous adverse reactions to imatinib. *Int J Dermatol.* 2016;55(5):e268–e274. doi: 10.1111/ijd.13111.
15. Kawakami T, Kawanabe T, Soma Y. Cutaneous lichenoid eruption caused by imatinib mesylate in a Japanese patient with chronic myeloid leukaemia. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(3):325–326. doi: 10.2340/00015555-0636.
16. Dalmau J, Peramiqel L, Puig L, Fernández-Figueras MT, Roé E, Alomar A. Imatinib-associated lichenoid eruption: acitretin treatment allows maintained antineoplastic effect. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1213–1216. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07276.x.
17. Penn EH, Chung HJ, Keller M. Imatinib mesylate-induced lichenoid drug eruption. *Cutis.* 2017;99(3):189–192.
18. Bhatia A, Kanish B, Chaudhary P. Lichenoid drug eruption due to imatinib mesylate. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015;5(1):68–69. doi: 10.4103/2229-516X.149253.
19. Villa A, Kuten-Shorrer M. Pathogenesis of Oral Toxicities Associated with Targeted Therapy and Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8188. doi: 10.3390/ijms24098188.
20. Wahiduzzaman M, Pubalan M. Oral and cutaneous lichenoid reaction with nail changes secondary to imatinib: report of a case and literature review. *Dermatol Online J.* 2008;14(12):14.
21. Atalay F, Kizilkılıç E, Ada RS. Imatinib-induced psoriasis. *Turk J Haematol.* 2013;30(2):216–218. doi: 10.4274/Tjh.2012.0147.
22. Deguchi N, Kawamura T, Shimizu A, Kitamura R, Yanagi M, Shibagaki N, Matsue H, Shimada S. Imatinib mesylate causes palmoplantar hyperkeratosis and nail dystrophy in three patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Dermatol.*



- 2006;154(6):1216–1218. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07279.x.
23. Kuraishi N, Nagai Y, Hasegawa M, Ishikawa O. Lichenoid drug eruption with palmoplantar hyperkeratosis due to imatinib mesylate: a case report and a review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(1):73–76. doi: 10.2340/00015555-0758.
24. Arshdeep; De D, Malhotra P, Saikia UN. Imatinib mesylate-induced severe lichenoid rash. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;80(1):93–95. doi: 10.4103/0378-6323.125505.
25. Kim EJ, Ryu MH, Park SR, Beck MY, Lee WJ, Lee MW, Kang YK. Systemic Steroid Treatment for Imatinib-Associated Severe Skin Rash in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor: A Phase II Study. *Oncologist.* 2020;25(11):e1785–e1793. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0953.

Lichenoid and psoriasiform drug induced rash during imatinib therapy: a clinical case

A.N. Khlebnikova¹ • V.E. Shikina¹ • G.E. Bagramova²

Tyrosine kinase inhibitor imatinib is a standard agent for treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST). Treatment courses are quite long and are usually well tolerated. However, skin rash can occur on treatment, with a prevalence of 7 to 88.9%. We describe a clinical case of a patient with GIST, who has been on treatment with imatinib at daily dose of 400 mg for one year. Several weeks from the treatment initiation, she had facial edema, and 4 months thereafter psoriasiform rash appeared which was initially considered to be psoriatic. After 8 months, the patient had lichenoid rash on the inguinal skin and oral, tongue and vulvar mucosae. Clinically, the lichenoid rash was similar with lichen ruber planus. To confirm the diagnosis, we performed biopsy of psoriasiform and lichenoid foci. Histological examination verified the drug-induced rash. Topical treatment of psoriasiform rash with glucocorticosteroids resulted in regression of some plaques, although a proportion of them persisted. Inguinal and vulvar lichenoid rashes completely

regressed and numbers of oral and tongue foci decreased after a 6-week daily application of the 0.1% tacrolimus cream. Treatment with imatinib 400 mg daily was not interrupted. The clinical observation illustrates the possibility of skin and mucosal lichenoid and psoriasiform rash simultaneously during treatment with imatinib and demonstrates the first successful experience in the treatment of lichenoid rashes with 0.1% tacrolimus cream.

Key words: imatinib, drug induced rash, lichenoid eruption, psoriasiform eruption, skin, mucous membranes, tacrolimus

For citation: Khlebnikova AN, Shikina VE, Bagramova GE. Lichenoid and psoriasiform drug induced rash during imatinib therapy: a clinical case. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(7):417–425. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-042.

Received 21 November 2023; accepted 30 November 2023; published online 7 December 2023

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed her informed consent to the publication of her anonymized personal medical information and photos in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

A.N. Khlebnikova, data collection and management, concept of the paper, text writing; V.E. Shikina, data collection and management, data and analysis of the literature, text writing; G.E. Bagramova, data and analysis of the literature, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Albina N. Khlebnikova – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology and Dermato-Oncology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4400-5631>
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: alb9696@yandex.ru

Valentina E. Shikina – MD, PhD, Professor, Chair of Oncology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6672-4269>. E-mail: shik-val@mail.ru

Gayane E. Bagramova – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology with a Course of Cosmetology, Continuous Medical Education Faculty, Medical Institute²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>. E-mail: bagramovaga@mail.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russian Federation



Журнал
«Альманах клинической медицины»
доступен на сайте:

almclinmed.ru

Возможности для читателей:

- свободный доступ к архиву журнала
- удобство поиска: по ключевым словам, по выпускам, по авторам, по заглавиям

Возможности для авторов:

- изучить правила для авторов, подробно регламентирующие требования к статье
- отправить статью через личный кабинет
- оставить комментарий для редакторов
- отслеживать этапы рассмотрения статьи в личном кабинете
- отслеживать количество просмотров своих публикаций в журнале и ссылки на них

