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

АЛЬМАНАХ
Клинической Медицины

53 (2) • 2025

Дифференциальная диагностика опухолей надпочечников с неопределенным или злокачественным фенотипом по данным компьютерной томографии: ретроспективное исследование

Иммуногистохимический анализ экспрессии PD-L1, CD4, CD8, CD20 и PU.1 в дедифференцированной хондросаркоме кости: клиническая и прогностическая значимость

Фракция выброса и сердечный индекс в периоперационном периоде коронарного шунтирования – на что стоит ориентироваться?

Ассоциация генетических вариантов *rs1800629 TNFα* и *rs3775291 TLR3* с развитием рака шейки матки и прогнозом выживаемости

Сравнение результатов применения регионарной химиотерапии в монорежиме и в комбинации с конформной лучевой терапией у больных высокого хирургического риска с резектабельным раком головки поджелудочной железы

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 53 • № 2 • 2025

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)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеенко 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 , чл.-корр. РАН (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, чл.-корр. 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)
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)
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)

Альманах клинической медицины.
2025; 53 (2)

Содержание

Оригинальные статьи

Паромов К.В., Хуссейн А., Неледова Л.А., Киров М.Ю.

Фракция выброса и сердечный индекс в периоперационном периоде коронарного шунтирования – на что стоит ориентироваться? ... **53**

Ковалева О.В., Булычева И.В., Рогожин Д.В., Грачев А.Н., Прищеп П.Л., Кушлинский Н.Е.

Иммуногистохимический анализ экспрессии PD-L1, CD4, CD8, CD20 и PU.1 в дедифференцированной хондросаркоме кости: клиническая и прогностическая значимость **62**

Иловайская И.А., Луговская А.Ю., Глазков А.А., Бритвин Т.А., Гуревич Л.Е., Шикина В.Е.

Дифференциальная диагностика опухолей надпочечников с неопределенным или злокачественным фенотипом по данным компьютерной томографии: ретроспективное исследование **71**

Рогалев А.В., Семикоз Н.Г., Кишеня М.С., Пищулина С.В.

Ассоциация генетических вариантов *rs1800629 TNFα* и *rs3775291 TLR3* с развитием рака шейки матки и прогнозом выживаемости **83**

Козлов А.В., Виноградова Ю.Н., Таразов П.Г., Колесников Д.С., Корытова Л.И., Попов С.А., Бутримова А.С., Гранов Д.А.

Сравнение результатов применения регионарной химиотерапии в монорежиме и в комбинации с конформной лучевой терапией у больных высокого хирургического риска с резектабельным раком головки поджелудочной железы **95**

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

© 2025 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 содержание 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.parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

Редактор-корректор: Е.С. Самойлова. Дизайн и верстка: Ю.В. Дорошина. Дата выхода в свет 25.07.2025. Формат 60×84/8. Гарнитура Minion Pro. Печать цифровая. Тираж 100 экз. Заказ № 04/25. Отпечатано: ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, Российская Федерация

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 53 • Number 2 • 2025

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)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (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, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (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, Corr. Member 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)

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)

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

Almanac of Clinical Medicine.
2025; 53 (2)

Content

Articles

K.V. Paromov, A. Hussain, L.A. Neledova, M.Yu. Kirov

The ejection fraction and the cardiac index in the perioperative period of coronary artery bypass grafting: what is worth relying on? **53**

O.V. Kovaleva, I.V. Boulytcheva, D.V. Rogozhin, A.N. Gratchev, P.L. Prishchep, N.E. Kushlinskii

Immunohistochemical analysis of PD-L1, CD4, CD8, CD20, and PU.1 expression in a dedifferentiated chondrosarcoma: the clinical and prognostic value **62**

I.A. Ilovayskaya, A.Y. Lugovskaya, A.A. Glazkov, T.A. Britvin, L.E. Gurevich, V.E. Shikina

The differential diagnosis of adrenal incidentalomas with non-benign appearence on unenhanced computed tomography: a retrospective study **71**

A.V. Rogalev, N.G. Semikoz, M.S. Kishenya, S.V. Pishchulina

The association of the *TNFα* gene *rs1800629* and *TLR3* gene *rs3775291* polymorphisms with cervical cancer risk and its survival outcomes **83**

A.V. Kozlov, Ju.N. Vinogradova, P.G. Tarazov, D.S. Kolesnikov, L.I. Korytova, S.A. Popov, A.S. Butrimova, D.A. Granov

Comparison of the results of regional chemotherapy alone and in combination with conform radiotherapy in patients with curable pancreatic head cancer and high surgical risk **95**

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

© 2025 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, recommended 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.parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

Оригинальная статья

Фракция выброса и сердечный индекс в периоперационном периоде коронарного шунтирования – на что стоит ориентироваться?

Паромов К.В.[1] • Хуссейн А.[1, 2] • Неледова Л.А.[1, 2] • Киров М.Ю.[1, 2]

Паромов Константин Валентинович – канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации № 2, врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики № 3[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5138-3617
✉ 163001, г. Архангельск, ул. Суворова, 1, Российская Федерация. E-mail: kp-82@mail.ru

Хуссейн Айяз – канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии[2]; врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации регионального сосудистого центра[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1476-3693.
E-mail: ayyaz@mail.ru

Неледова Людмила Александровна – канд. мед. наук, ассистент института хирургии[2]; врач-хирург 7-го хирургического отделения[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3432-2951.
E-mail: neluda85@mail.ru

Киров Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии[2]; врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4375-3374.
E-mail: mikhail_kirov@hotmail.com

[1] ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич»; 163001, г. Архангельск, ул. Суворова, 1, Российская Федерация

[2] ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; 163069, г. Архангельск, Троицкий пр., 51, Российская Федерация

Актуальность. Фракция выброса (ФВ) признана ключевым эхокардиографическим параметром, описывающим систолическую функцию сердца. Тем не менее остается дискутабельным вопрос о том, насколько этот параметр точен в оценке гемодинамического статуса в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств.

Цель – сравнить значения ФВ, определенные разными способами при эхокардиографии, и сопоставить их с показателями, характеризующими систолическую функцию левого желудочка в периоперационном периоде аортокоронарного шунтирования (АКШ) на работающем сердце.

Материал и методы. Проведен post-hoc анализ двух последовательно выполненных рандомизированных исследований. У 115 пациентов в периоперационном периоде АКШ на работающем сердце с помощью эхокардиографии оценили ФВ и сравнили ее динамику на этапах до поступления в стационар ($ФВ_{скрининг}$) и накануне операции ($ФВ_{симпсон}$) (трансторакальным доступом), до стернотомии и по завершении операции (чреспищеводным доступом (ЧПЭ)), а также в конце первых суток послеоперационного периода и перед выпиской из стационара (трансторакальным доступом). Накануне операции и в конце первых послеоперационных суток сравнили ФВ с показателями глобального продольного стрейна (GLS) и с ФВ, определенной автоматически ($ФВ_{авто}$, QLAB 10.0), а также с параметрами гемодинамики, измеренными с помощью термодилюции (ТД), – сердечным индексом (СИ) и индексом ударного объема (ИУО).

Результаты. В периоперационном периоде изменений $ФВ_{скрининг}$ и $ФВ_{симпсон}$ не отмечено, $ФВ_{авто}$ снизилась с 48,4 ± 6,4 до 41,6 ± 7,3% ($p < 0,001$), а $ФВ_{чпэ}$ повысилась с 49,7 [46,0; 57,0] до 53,0 [46,1; 58,1]% ($p = 0,047$) на фоне снижения GLS с -14,6 ± 2,5 до -11,7 ± 2,6% ($p < 0,001$). Ошибка в определении $ФВ_{симпсон}$ и $ФВ_{авто}$ по тесту Бланда – Альтмана составила 29,3 и 34,0% накануне операции и в конце первых послеоперационных суток. Выявлена связь GLS и $ФВ_{авто}$ накануне операции ($rho = -0,791$; $p < 0,001$) и в конце первых суток послеоперационного периода ($rho = -0,723$; $p < 0,001$); для $ФВ_{скрининг}$ и $ФВ_{симпсон}$ такой связи не установлено. Связи ФВ или GLS с СИ также не обнаружено. Ошибка в определении $ИУО_{тд}$ и $ИУО_{эхо}$ составила 11% ($rho = 0,301$; $p = 0,001$).

Заключение. Эхокардиографическая оценка ФВ в периоперационном периоде АКШ на работающем сердце недостоверно характеризует систолическую функцию сердца и его производительность, а также зависит от методики определения. Эти ограничения эхокардиографических параметров указывают на необходимость их критической оценки, в том числе сравнения с термодилюционными показателями.

Ключевые слова: эхокардиография, гемодинамический мониторинг, ударный объем, фракция выброса

Для цитирования: Паромов КВ, Хуссейн А, Неледова ЛА, Киров МЮ. Фракция выброса и сердечный индекс в периоперационном периоде коронарного шунтирования – на что стоит ориентироваться? Альманах клинической медицины. 2025;53(2):53–61. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-007.

Поступила 12.02.2025; доработана 23.03.2025; принята к публикации 01.04.2025; опубликована онлайн 11.04.2025

Фракция выброса (ФВ) – ключевой параметр, на основании которого уже многие годы пациентов с сердечной недостаточностью разделяют на фенотипы и выбирают стратегию лечения [1]. В последнее время накапливаются доказательства того, что не только сниженная, но и сохраненная ФВ при сердечной недостаточности ассоциирована с плохим прогнозом [2]. Причина тому не только многофакторность патофизиологических процессов в сердце, но и недостаточная точность определения ФВ. Ряд авторов, говоря об ошибочности стратификации сердечной недостаточности лишь по ФВ, предлагают проводить более специфическое фенотипирование или даже генотипирование у различных категорий пациентов [3, 4]. Еще одно возможное решение – использовать дополнительные эхокардиографические критерии. В частности, показана высокая чувствительность параметра глобального продольного стрейна (англ. global longitudinal strain, GLS) для оценки систолической функции сердца и в выявлении сердечной недостаточности [5]. В реанимационной практике, когда условия преднагрузки и постнагрузки очень лабильны и быстро меняются, показатели продольной деформации служат достаточно надежным критерием восстановления функции миокарда после перенесенного критического состояния [6].

При проведении двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ) для оценки ФВ рекомендован биплановый метод Симпсона [5], однако на его точность влияют фактор оператор-зависимости и технические особенности. Эти ограничения могут быть преодолены с помощью машинного интерфейса и автоматического измерения [7]. Методологической проблемой в определении ФВ служит нелинейная взаимосвязь конечно-систолического (КСО) и конечно-диастолического объемов (КДО) [8]. Так, первый преимущественно обусловлен сократимостью и постнагрузкой, а на второй в большей степени влияет преднагрузка [9]. Ударный объем (УО), представляющий собой разницу диастолического и систолического объемов, – важный гемодинамический параметр, характеризующий систолическую функцию сердца и сердечный выброс, который ассоциирован с прогнозом течения сердечной недостаточности [10, 11]. Вместе с тем эхокардиографическая оценка недостаточно точна в определении УО и сердечного выброса [12], поэтому в реанимационной практике следует критично интерпретировать полученную клиническую информацию для установления истинного состояния гемодинамики.

Цель работы – сравнить значения ФВ, определенные различными способами при ЭхоКГ, и сопоставить их с показателями, характеризующими систолическую функцию левого желудочка в периоперационном периоде аортокоронарного шунтирования (АКШ) на работающем сердце.

Материал и методы

Выполнен post-hoc анализ двух последовательно проведенных рандомизированных исследований с одинаковыми критериями соответствия, но отличающихся по выбору анестезиологического пособия – только общая анестезия либо общая анестезия в комбинации с регионарными методиками (эпидуральная анестезия или блокада нервов фасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник) [13, 14]. Целью обоих исследований была оценка гемодинамических изменений при различных вариантах анестезии в периоперационном периоде АКШ. Всего в анализ включено 115 пациентов, которым выполнено АКШ на работающем сердце.

Критерии соответствия

Критериями включения считали планируемое изолированное АКШ на работающем сердце у пациентов старше 18 и не более 70 лет; ФВ левого желудочка, измеренную в амбулаторных условиях, более 40%; устойчивый синусовый ритм. Критерием невключения в исследование, помимо отказа от участия в нем, был острый инфаркт миокарда, перенесенный в течение 30 суток до предполагаемой операции.

Продолжительность исследования

В первое исследование включены пациенты, прооперированные с января 2019 по март 2020 г. (n = 70), во второе – с мая 2020 по февраль 2023 г. (n = 45).

Условия проведения

Исследование выполнено на базе ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич».

Описание медицинского вмешательства

После получения добровольного информированного согласия, накануне операции пациентам выполняли ЭхоКГ с оценкой ФВ левого желудочка по методу Симпсона ($ФВ_{симпсон}$), а также исследование GLS, КСО и КДО левого желудочка с автоматическим измерением ФВ ($ФВ_{авто}$) с помощью программы QLAB 10.0 на аппарате Philips CX-50 (Philips, Нидерланды). Чреспищеводное эхокардиографическое иссле-

дование проводили после индукции в анестезию перед началом вмешательства и при его завершении (с оценкой $ФВ_{симпсон}$) параллельно с измерением сердечного индекса (СИ) и индекса УО (ИУО) с помощью препульмональной термодилюции (монитор Nihon Kohden, Япония). В конце первых послеоперационных суток при восстановлении сознания и спонтанного дыхания повторяли измерения $ФВ_{симпсон}$, $ФВ_{авто}$, СИ, ИУО, GLS с расчетом КСО/$КДО_{авто}$. Перед выпиской из хирургического отделения проводили скрининговое исследование с оценкой ФВ, которую сравнивали со скрининговым показателем ФВ, определенной амбулаторно до поступления в стационар.

Этическая экспертиза

Оба рандомизированных исследования одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 9/12-18 от 18.12.2018 и протокол № 03/04-20 от 29.04.2020).

Регистрация исходов

Первичный исход настоящего post-hoc анализа – оценить изменчивость и точность ФВ, измеренной различными методами в периоперационном периоде АКШ на работающем сердце, и соотнести полученные результаты с параметрами оценки производительности сердца (сердечный выброс) и его систолической функции (GLS).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ SPSS v. 21.0 (SPSS Inc, США) и языка R (версия 4.3.1). Нормальность распределения данных оценивали по критерию Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M ± SD), для скошенного распределения – как медиана и межквартильный размах (Me [Q25; Q75]). Сравнение $ФВ_{симпсон}$ и $ФВ_{авто}$ осуществляли методом Бланда – Альтмана. Различия параметров на этапах исследования сравнивали, используя критерии Уилкоксона и Стьюдента при скошенном и правильном распределении соответственно. Корреляционные связи оценивали с помощью критериев Пирсона и Спирмена в зависимости от нормальности распределения. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Учитывая post-hoc характер исследования, расчет необходимого размера выборки не выполняли.

Результаты

Демографическая характеристика обследованных пациентов и их показатели гемодинамики в периоперационном периоде приведены в таблице. Профиль коморбидности и гендерно-возрастной состав соответствовали общемировой структуре заболеваемости ишемической болезнью сердца. Когорта пациентов в целом схожа по периоперационному риску и степени систолической дисфункции левого желудочка. Коронарное шунтирование

Общая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Значение	Значение p
Возраст, лет	60,4 ± 6,7	
Пол муж. / жен., абс.	91 / 24	
Сахарный диабет, %	21,7	
Длительность операции, мин	174,3 ± 38,9	
Euroscore II, %	1,01 [0,75; 1,38]	
Предоперационные показатели гемодинамики:		
КСО исходно, мл	53,8 [44,7; 73,0]	
КДО исходно, мл	114,3 ± 34,2 109,0 [90,0; 134,7]	
GLS до операции, %	-14,6 ± 2,5	
СИ перед операцией, л/мин/м^2	1,58 ± 0,33	
Послеоперационные показатели гемодинамики:		
КСО в конце ПОД 1, мл	50,6 [40,0; 71,2]	0,007*
КДО в конце ПОД 1, мл	94,0 ± 32,5 87,1 [68,4; 115,1]	< 0,001*
GLS в конце ПОД 1, %	-11,7 ± 2,6	< 0,001*
СИ после операции, л/мин/м^2	1,84 [1,47; 2,34]	< 0,001*
СИ в конце ПОД 1, л/мин/м^2	2,54 ± 0,48	< 0,001*
$ЧСС_{тд}$ в конце ПОД 1, уд/мин	78,4 ± 10,2	
$ИУО_{тд}$, в конце ПОД 1, мл/м^2	32,4 ± 6,6	
$ЧСС_{эхо}$ в конце ПОД 1, уд/мин	79,1 ± 10,4	
$ИУО_{эхо}$ в конце ПОД 1, мл/м^2	19,9 ± 7,6	
$VTI_{втлж}$, в конце ПОД 1, см	15,4 ± 2,9	
Вираж TnT за 1-е сутки, раз	16,0 [9,6; 24,5]	

Euroscore II – риск летального исхода через 28 суток, оцененный по шкале Euroscore II, GLS – глобальный продольный стрейн, TnT – тропонин T, $VTI_{втлж}$ – интегральная скорость потока в выходном тракте левого желудочка, $ИУО_{тд}$ – индекс ударного объема, определенный при термодилюции, $ИОУ_{эхо}$ – индекс ударного объема, определенный при эхокардиографии, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ПОД 1 – 1-е сутки послеоперационного периода, СИ – сердечный индекс, $ЧСС_{тд}$ – частота сердечных сокращений, измеренная при проведении термодилюции, $ЧСС_{эхо}$ – частота сердечных сокращений, измеренная при проведении эхокардиографии

Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M ± SD) и/или медианы и межквартильного размаха (Me [Q25; Q75])

* В сравнении с исходным значением

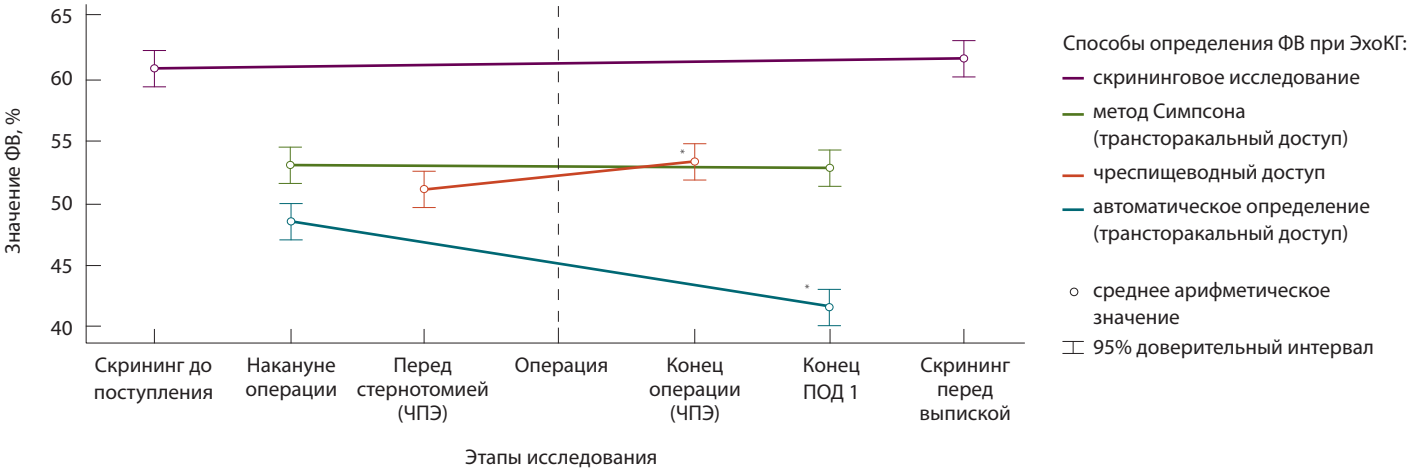


Рис. 1. Динамика фракции выброса (ФВ), определенной разными способами, на этапах исследования с соответствующими линиями интерполяции. ПОД 1 – первый послеоперационный день, ЧПЭ – чреспищеводная эхокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография. * $p < 0,05$ в сравнении с предоперационным значением

сопровождалось повреждением миокарда с выраженным приростом тропонина по сравнению с исходными значениями. В течение первых суток послеоперационного периода регистрировали статистически значимое снижение объемов левого желудочка, измеренных автоматически, и продольного стрейна левого желудочка в сравнении с исследованием накануне операции. При проведении термодилюционных измерений отмечали постепенное повышение СИ к концу операции и первых послеоперационных суток по сравнению с исходными значениями после индукции в анестезию.

Как видно из данных рис. 1, статистически значимая динамика по показателю ФВ получена только при чреспищеводном исследовании в конце операции в сравнении с предоперационным значением ($p = 0,047$) и при автоматическом определении ФВ в конце первых послеоперационных суток в сравнении с исследованием накануне операции ($p < 0,001$). ФВ на амбулаторном этапе и перед выпиской из стационара ($p = 0,343$), как и $ФВ_{симпсон}$ накануне операции и в конце первых послеоперационных суток ($p = 0,752$), не отличались на этапах исследования.

Нижний и верхний пределы согласованности для ФВ, оцененной двумя методами накануне операции, составили -10,4 (95% доверительный интервал (ДИ) -12,8; -7,9) и +19,3 (95% ДИ 16,8; 21,7) при смещении +4,5 для автоматического измерения ФВ, что соответствует процентной ошибке 29,3%. Пределы согласованности для ФВ при исследовании двумя методами в конце первых суток достигли -5,5 (95% ДИ -8,3; -2,8) и 27,4 (95% ДИ 24,7; 30,1) при смещении +10,9, что соответствует процентной ошибке 34,0% (рис. 2). Коэффициенты корреляции для двух методов измерения ФВ составили rho = 0,329 ($p = 0,0004$)

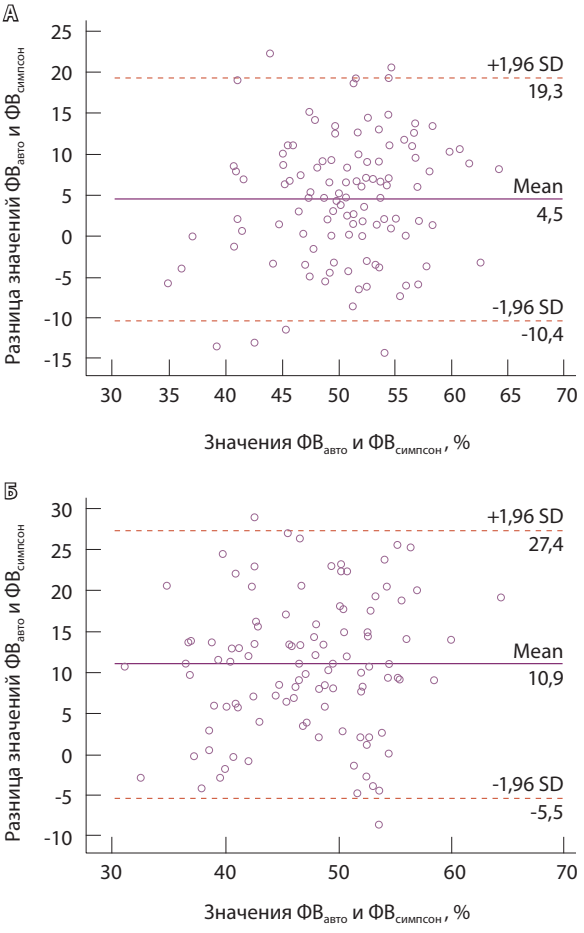


Рис. 2. Диаграммы Бланда – Альтмана для различий в показателях фракции выброса, измеренной автоматически ($ФВ_{авто}$) и оператором по методу Симпсона ($ФВ_{симпсон}$) накануне операции (**А**) и в конце первых послеоперационных суток (**Б**). Mean – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение

накануне операции и rho = 0,413 (p < 0,0001) в конце первых послеоперационных суток.

При оценке частоты сердечных сокращений (ЧСС) в начале операции во время проведения термодилюции и эхокардиографических измерений пределы согласованности были -11,6 (95% ДИ -13,5; -9,7) и 11,4 (95% ДИ 9,5; 13,3) при смещении -0,1 и ошибке 27,4%. В конце операции пределы согласованности определения ЧСС находились на уровне -9,1 (95% ДИ -10,6; -7,6) и 8,8 (95% ДИ 7,3; 10,3) при смещении -0,2 и ошибке 13,9%. В конце первых послеоперационных суток пределы согласованности достигли -12,9 (95% ДИ -14,9; -10,9) и 10,9 (95% ДИ 9,0; 12,9) при смещении -1,0 и ошибке 16,3% (рис. 3). Корреляции для значений ЧСС перед стернотомией в конце операции и в конце первых послеоперационных суток составили rho = 0,669 (p < 0,0001), rho = 0,892 (p < 0,0001) и rho = 0,750 (p < 0,0001) соответственно.

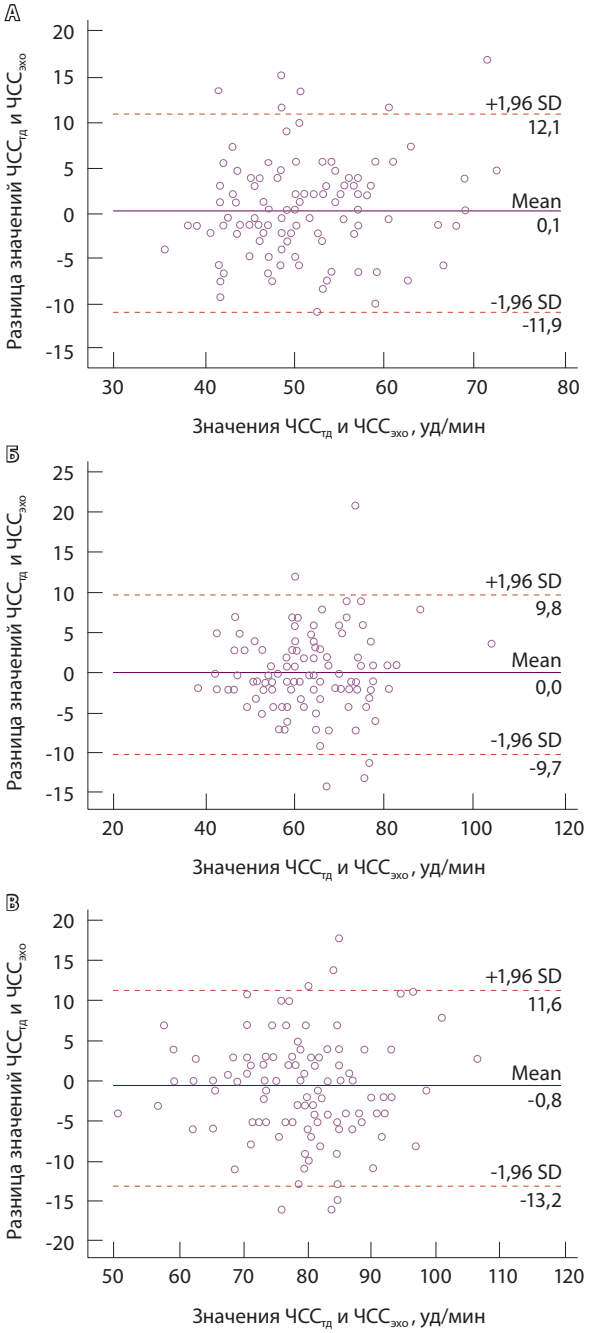


Рис. 3. Диаграммы Бланда – Альтмана для различий в показателях частоты сердечных сокращений, фиксированных при проведении термодилюции (ЧСС$_{тд}$) и при эхокардиографии (ЧСС$_{эхо}$) на этапах начала операции (**А**), в конце операции (**Б**) и в конце первых послеоперационных суток (**В**). Mean – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение

Корреляционные связи между различными методами определения ФВ до операции не достигли уровня статистической значимости или характеризовались низкими коэффициентами корреляции (rho < 0,5), кроме GLS и ФВ$_{авто}$ (rho = -0,791; p < 0,001). В послеоперационном периоде также выявлена значимая корреляция только показателей ФВ$_{авто}$ и GLS (rho = -0,723; p < 0,001). Корреляционной зависимости ФВ или GLS от СИ на соответствующих этапах не установлено (p > 0,05).

Пределы согласованности ИУО, измеренного с помощью термодилюции и ЭхоКГ, в конце первых послеоперационных суток (индексированная на площадь поверхность тела разница КДО и КСО) в тесте Бланда – Альтмана составили -27,6 (95% ДИ -30,1; -25,0) и 3,3 (95% ДИ 0,8; 5,8) при смещении -12,1, что соответствует ошибке 11%; rho = 0,301 (p = 0,001) (рис. 4). Корреляции показателя

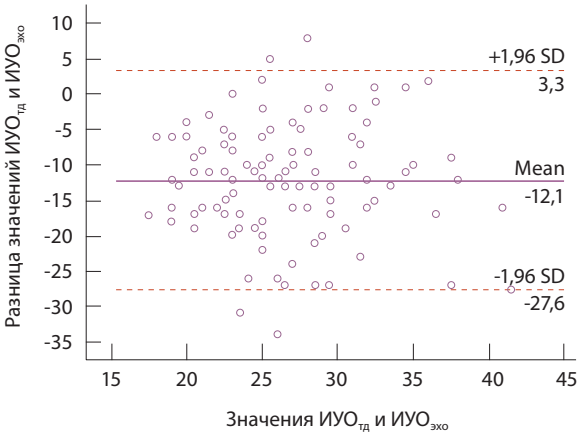


Рис. 4. Диаграмма Бланда – Альтмана для различий в показателях индекса ударного объема, полученных при термодилюции (ИУО$_{тд}$) и при эхокардиографии (ИУО$_{эхо}$) в конце первых послеоперационных суток. Mean – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение

интегральной скорости потока в выходном тракте левого желудочка с ИУО, измеренным термодилюционным и эхокардиографическим методами, в конце первых послеоперационных суток были соответственно rho = 0,153 (p = 0,105) и rho = -0,037 (p = 0,695).

Обсуждение

В нашем исследовании динамика ФВ в периоперационном периоде АКШ отличалась в зависимости от выбранного метода ее оценки. Разницы показателей ФВ, измеренной в амбулаторных условиях и при выписке из стационара, не наблюдалось. Это может быть обусловлено гетерогенностью эхокардиографических методов, а также разным уровнем компетенций специалистов и качеством сканеров на амбулаторном и стационарном этапах, что безусловно влияет на точность измеренных параметров. Так, в ходе недавно проведенного опроса специалистов функциональной диагностики установлено: 76,1% из них измеряют ФВ методом Тейхольца, а 83,2% – методом Симпсона, при этом 20,6% специалистов пользуются только методом Тейхольца, 13,5% – только методом Симпсона и 62,6% – обоими способами, что напрямую противоречит современным требованиям [15]. Причиной недостоверности оценки систолической функции сердца при успешной реваскуляризации может быть и то, что тяжесть течения сердечной недостаточности не зависит от ФВ – это подтверждено данными исследования Эпоха-РФ [3]. Таким образом, снижение выраженности сердечной недостаточности совсем не обязательно ассоциируется с улучшением ФВ. Этим объясняется отсутствие в нашем исследовании динамики ФВ, оцененной по методу Симпсона одним специалистом (что исключает ошибку вследствие оператор-зависимости), за двое суток периоперационного периода. Однако с учетом интраоперационного повреждения миокарда без признаков периоперационного инфаркта миокарда, оцененного по динамике тропонина, и снижения показателя продольного стрейна как наиболее чувствительного маркера систолической дисфункции [16, 17] мы вправе говорить о субклинической миокардиальной дисфункции. Отсутствие корреляций GLS с $ФВ_{симпсон}$, вероятно, объясняется низкой чувствительностью данного показателя для оценки миокардиальной дисфункции.

Ограничением нашего исследования следует считать отсутствие клинического сопоставления миокардиального повреждения и исходов операции. При этом все больные к концу первых послеоперационных суток не получали инотропной/вазопрессорной поддержки и были готовы к переводу в хирургическое отделение. Достоверное периоперационное снижение $ФВ_{авто}$ при умеренной положительной корреляции с показателем GLS позволяет предположить бóльшую точность этого метода измерения в сравнении с традиционным методом Симпсона даже у пациентов реанимационного профиля. Значительная процентная ошибка в тесте Бланда – Альтмана не позволяет равнозначно оценивать эти методы определения ФВ. Вероятным объяснением этому факту служат различия в проведении расчетов – оценка глобальной сократительной функции с дополнительной трассировкой полости левого желудочка в трехкамерной апикальной позиции при автоматическом измерении отличается от классического метода Симпсона, но это позволяет включить в анализ все сегменты левого желудочка, что повышает точность измерений [7, 18]. Прирост ФВ, оцененной при чреспищеводном исследовании в ходе АКШ, предположительно связан с диспропорциональным снижением КСО на фоне ишемии-реперфузии при относительно сохранном КДО. Эти изменения также могут быть обусловлены сниженной постнагрузкой, эффектами анестезиологических препаратов и положительным интраоперационным гидробалансом, что подтверждается динамикой КСО и КДО в периоперационном периоде при автоматическом измерении и согласуется с данными исследований после коронарного шунтирования [19].

Как известно, ФВ в основном зависит от КСО [20, 21], и именно КСО более надежен в определении функции сердца; в связи с этим P.L. Kerkhof и соавт. считают оценку ФВ не иначе как «благословением на ошибку» [22]. Более того, D.Y. Lu и соавт. показали, что в отличие от снижения КСО, отмечаемого у пациентов без атеросклероза коронарных артерий, его повышение при пиковых значениях нагрузки характерно для больных с ишемией миокарда, но при включении КДО в прогностическую модель данная связь теряется [23]. Положительная динамика СИ в периоперационном периоде, зафиксированная в ходе нашего исследования, также укладывается в эту концепцию.

При симптомах сердечной недостаточности на фоне прогрессирования синдрома малого выброса клиницисту необходимо определить фенотип пациента согласно значениям ФВ [24], однако само значение ФВ не дает дополнительной информации о состоянии центральной гемодинамики в настоящий момент. Учитывая, что СИ является более чувствительным показателем для

прогнозирования целого ряда клинических ситуаций, особенно в кардиохирургии и на фоне критических состояний [11], в рамках нашего исследования была оценена динамика СИ и его составляющих – ЧСС и УО. Термодилюционное определение СИ проводили путем подсчета усредненного показателя трех измерений при разнице между ними в значениях СИ менее 10%, а фиксацию ЧСС при проведении ЭхоКГ выполняли вне дополнительной симпатической стимуляции после стабилизации сигнала ЭКГ в течение 20–30 секунд. Была выявлена разница в определении ЧСС при проведении термодилюции и ЭхоКГ, хотя измерения производились последовательно и временной интервал не превышал 5 минут. Бóльшая разница в оценке ЧСС до операции в сравнении со значениями в конце операции и в конце первых послеоперационных суток объясняется нарушением автономной иннервации сердца после выполнения коронарного шунтирования с перикардиотомией, что приводит к снижению вариабельности сердечного ритма [25] и, по мнению ряда авторов, может иметь большее влияние на течение сердечной недостаточности, чем перенесенный инфаркт миокарда [26].

Разница в определении ИУО двумя методами, полученная нами, подтверждает результаты других авторов [12] и не позволяет считать эхокардиографическое определение УО достойной альтернативой термодилюции. Примечательно, что T. Bombardini и соавт. выделили несколько гемодинамических фенотипов у пациентов с ишемической болезнью сердца с различной степенью хронотропной несостоятельности, недостаточной преднагрузкой или контрактильным резервом на основании динамики ЧСС и объемов левого желудочка при стресс-эхокардиографии [27]. Подход может иметь потенциал и в периоперационном периоде АКШ, но данная стратификация требует точности в определении искомых показателей.

Заключение

Значения ФВ в периоперационном периоде АКШ на работающем сердце, определяемые с помощью бипланового метода Симпсона, автоматического алгоритма и чреспищеводного исследования, имеют разнонаправленную динамику. При этом эхокардиографические значения ФВ и УО не соотносятся с термодилюционными показателями ИУО и СИ на этапах периоперационного периода. Таким образом, параметры гемодинамики, определенные эхокардиографическим способом в раннем послеоперационном периоде АКШ, нуждаются в критической оценке, в том числе в сравнении с данными термодилюции.

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование проведено без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

К.В. Паромов – разработка концепции исследования, сбор и анализ клинического материала, написание текста; А. Хуссейн – статистическая обработка, графическая интерпретация результатов; Л.А. Неледова – статистическая обработка, написание текста; М.Ю. Киров – разработка концепции исследования, редактирование. 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. Vancheri F, Longo G, Henein MY. Left ventricular ejection fraction: Clinical, pathophysiological, and technical limitations. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1340708. doi: 10.3389/fcvm.2024.1340708.
2. Liang M, Bian B, Yang Q. Characteristics and long-term prognosis of patients with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: A systemic review and meta-analysis. Clin Cardiol. 2022;45(1):5–17. doi: 10.1002/clc.23754.
3. Душина АГ, Лопина ЕА, Либис РА. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2019;(2):7–11. doi: 10.15829/1560-4071-2019-2-7-11.
Dushina AG, Lopina EA, Libis RA. [Features of chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction]. Russian Journal of Cardiology. 2019;(2):7–11. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2019-2-7-11.
4. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. Circ Res. 2019;124(11):1598–1617. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.
5. Minamisawa M, Inciardi RM, Claggett B, Cikes M, Liu L, Prasad N, Biering-Sørensen T, Lam CSP, Shah SJ, Zile MR, O'Meara E, Redfield MM, McMurray JJV, Solomon SD, Shah AM. Clinical implications of subclinical left ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: The PARAGON-HF study. Eur J Heart Fail. 2024;26(4):871–881. doi: 10.1002/ejhf.3167.
6. Yan X, Li Y, Liu J, Zhou T, Zhou Y, Sun W, Sun C, Ma J, Zhang L, Shang Y, Xie M. Serial changes in left ventricular myocardial deformation in sepsis or septic shock using three-dimensional and two-dimensional speckle tracking echocardiography. Front Cardiovasc Med. 2022;9:925367. doi: 10.3389/fcvm.2022.925367.
7. Sveric KM, Ulbrich S, Dindane Z, Winkler A, Botan R, Mierke J, Trausch A, Heidrich F, Linke A. Improved assessment of left ventricular ejection fraction using artificial intelligence

in echocardiography: A comparative analysis with cardiac magnetic resonance imaging. Int J Cardiol. 2024;394:131383. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131383.
8. Kerkhof PLM, Heyndrickx GR, Diaz-Navarro RA, Antohi EL, Mihaileanu S, Handly N. Ventricular and atrial ejection fractions are associated with mean compartmental cavity volume in cardiac disease. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2022;2022:1384–1387. doi: 10.1109/EMBC48229.2022.9871315.
9. Marwick TH. Ejection fraction pros and cons: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2018;72(19):2360–2379. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2162.
10. Ibe T, Wada H, Sakakura K, Ugata Y, Maki H, Yamamoto K, Seguchi M, Taniguchi Y, Jinnouchi H, Fujita H. Cardiac index predicts long-term outcomes in patients with heart failure. PLoS One. 2021;16(6):e0252833. doi: 10.1371/journal.pone.0252833.
11. Zhang Y, Zhu Y, Wang D, Xu L, Jiang W, Wang J, Sun X, Kang L, Song L. Cardiac index: A superior parameter of cardiac function than left ventricular ejection fraction in risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2023;20(7):958–967. doi: 10.1016/j.hrthm.2023.02.028.
12. Maeder MT, Karapanagiotidis S, Dewar EM, Kaye DM. Accuracy of echocardiographic cardiac index assessment in subjects with preserved left ventricular ejection fraction. Echocardiography. 2015;32(11):1628–1638. doi: 10.1111/echo.12928.
13. Паромов КВ, Волков ДА, Низовцев НВ, Киров МЮ. Функция миокарда после коронарного шунтирования на работающем сердце в условиях комбинированной эпидуральной и ингаляционной анестезии. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020;17(5):6–14. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-6-14.
Paromov KV, Volkov DA, Nizovtsev NV, Kirov MYu. [Myocardial function after off-pump coronary artery bypass grafting with combined epidural and inhalation anesthesia]. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2020;17(5):6–14. Russian. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-6-14.
14. Паромов КВ, Свирский ДА, Хуссейн А, Неледова ЛА, Киров МЮ. Влияние регионарной анестезии на производительность левого и правого желудочков сердца после коронарного шунтирования на работающем сердце: рандомизированное контролируемое исследование. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2024;21(4):19–31. doi: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-19-31.
Paromov KV, Svirskii DA, Hussain A, Neledova LA, Kirov MYu. [Impact of regional anesthesia on left and right ventricular performance after off-pump coronary artery bypass grafting: Randomized controlled study]. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2024;21(4):19–31. Russian. doi: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-19-31.
15. Иванова АА, Джиоева ОН, Лавренова ЕА, Рогожкина ЕА, Драпкина ОМ. Сложные вопросы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на эхокардиографические исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(5):3565. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3565.
Ivanova AA, Dzhioeva ON, Lavrenova EA, Rogozhkina EA, Drapkina OM. [Diagnostic challenges of heart failure with preserved ejection fraction: Focus on echocardiography]. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(5):3565. Russian. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3565.
16. Утина ТГ, Акашева ДУ, Корсунский ДВ, Драпкина ОМ. Значение стандартной и спекл-трекинговой эхокардиографии для ранней диагностики бессимптомной дисфункции миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(1):3478. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3478.
Utina TG, Akasheva DU, Korsunsky DV, Drapkina OM. [Significance of standard and speckle-tracking echocardiography for early diagnosis of asymptomatic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes]. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(1):3478. Russian. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3478.
17. Dell'Angela L, Nicolosi GL. From ejection fraction, to myocardial strain, and myocardial work in echocardiography: Clinical impact and controversies. Echocardiography. 2024;41(1):e15758. doi: 10.1111/echo.15758.
18. Maret E, Brudin L, Lindstrom L, Nylander E, Ohlsson JL, Engvall JE. Computer-assisted determination of left ventricular endocardial borders reduces variability in the echocardiographic assessment of ejection fraction. Cardiovasc Ultrasound. 2008;6:55. doi: 10.1186/1476-7120-6-55.
19. Ren M, Tian JW, Leng XP, Wang HM, Wang Y, Wang ZZ. Assessment of global and regional left ventricular function after surgical revascularization in patients with coronary artery disease by real-time triplane echocardiography. J Ultrasound Med. 2009;28(9):1175–1184. doi: 10.7863/jum.2009.28.9.1175.
20. Kerkhof PLM, Yoo BW, Merillon JP, Peace RA, Handly N. Monte Carlo method applied to the evaluation of the relationship between ejection fraction and its constituent components. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2017;2017:1295–1298. doi: 10.1109/EMBC.2017.8037069.
21. Kerkhof PLM, van de Ven PM, Yoo B, Peace RA, Heyndrickx GR, Handly N. Ejection fraction as related to basic components in the left and right ventricular volume domains. Int J Cardiol. 2018;255:105–110. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.019.
22. Kerkhof PL, Díaz-Navarro R, Heyndrickx GR, Handly N. La serendipia en torno la fracción de eyección: una revisión de la historia, la casualidad y la cuasi-funcionalidad de una métrica aplaudida [A critical analysis of ejection fraction]. Rev Med Chil. 2022;150(2):232–240. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872022000200232.
23. Lu DY, Beyer AT, Pursnani SK, Shaw RE, Fang Q, Bibby D, Rosenblatt A, Schiller NB. Left ventricular end-systolic volume response post-stress echocardiography: Dilation as a marker of multi-vessel coronary artery disease. Echocardiography. 2022;39(2):215–222. doi: 10.1111/echo.15291.
24. Заболотских ИБ, Баутин АЕ, Замятин МН, Лебединский КМ, Потиевская ВИ, Трембач НВ. Периоперационное ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Анестезиология и реаниматология. 2021;(3):6–27. doi: 10.17116/anaesthesiology20210316.
Zabolotskikh IB, Bautin AE, Zamyatin MN, Lebedinskii KM, Potievskaya VI, Trembach NV. [Perioperative management of patients with heart failure]. Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology. 2021;(3):6–27. Russian. doi: 10.17116/anaesthesiology20210316.
25. Pantoni CB, Mendes RG, Di Thommazo-Luporini L, Simões RP, Amaral-Neto O, Arena R, Guizilini S, Gomes WJ, Catai AM, Borghi-Silva A. Recovery of linear and nonlinear heart rate dynamics after coronary artery bypass grafting surgery. Clin Physiol Funct Imaging. 2014;34(6):449–456. doi: 10.1111/cpf.12115.
26. Ghardashi-Afousi A, Holisaz MT, Shirvani H, Pishgoo B. The effects of low-volume high-intensity interval versus moderate intensity continuous training on heart rate variability, and hemodynamic and echocardiography indices in men after coronary artery bypass grafting: A randomized clinical trial study. ARYA Atheroscler. 2018;14(6):260–271. doi: 10.22122/arya.v14i6.1781.
27. Bombardini T, Zagatina A, Ciampi Q, Arbucci R, Merlo PM, Haber DML, Morrone D, D'Andrea A, Djordjevic-Dikic A, Beleslin B, Tesic M, Boskovic N, Giga V, de Castro E Silva Pretto JL, Daros CB, Amor M, Mosto H, Salamè M, Monte I, Citro R, Simova I, Samardjieva M, Wierzbowska-Drabik K, Kasprzak JD, Gaibazzi N, Cortigiani L, Scali MC, Pepi M, Antonini-Canterin F, Torres MAR, Nes M, Ostojic M, Carpeggiani C, Kovačević-Preradović T, Lowenstein J, Arruda-Olson AM, Pellikka PA, Picano E, on behalf of the Stress Echo Study Group of the Italian Society of Cardiovascular Imaging. Hemodynamic heterogeneity of reduced cardiac reserve unmasked by volumetric exercise echocardiography. J Clin Med. 2021;10(13):2906. doi: 10.3390/jcm10132906.

The ejection fraction and the cardiac index in the perioperative period of coronary artery bypass grafting: what is worth relying on?

K.V. Paromov[1] • A. Hussain[1, 2] • L.A. Neledova[1, 2] • M.Yu. Kirov[1, 2]

Rationale: Ejection fraction (EF) has been recognized as a key echocardiographic parameter describing the systolic function of the heart. Nevertheless, its accuracy for the assessment of the hemodynamic status in the perioperative period of cardiac surgery remains a debate.

Aim: To compare the EF values assessed by different techniques and to map those against the left ventricular systolic function parameters in the perioperative period of the off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG).

Methods: We performed a post hoc analysis of two consequential randomized studies. EF was assessed with echocardiography in 115 patients in the perioperative period of OPCABG and its changes over time at the following timepoints: before admission to the hospital ($EF_{screening}$), on the day before surgery ($EF_{simpson}$) (transthoracic approach), before sternotomy, at the end of the surgery (transesophageal echocardiography, TEE), as well as at the end of the first postoperative day (POD1) and before discharge from the hospital (transthoracic approach). Preoperatively and at the end of POD1, the EF values were compared with those of the global longitudinal strain (GLS) and with the EF measured automatically (EF_{auto}, QLAB 10.0), as well as with hemodynamic parameters measured by thermodilution (TD), such as cardiac index (CI) and stroke volume index (SVI).

Results: There were no postoperative changes in the $EF_{screening}$ and $EF_{simpson}$ values. EF_{auto} decreased from 48.4 ± 6.4 to 41.6 ± 7.3% ($p < 0.001$), while EF_{tee} increased from 49.7 [46.0; 57.0] to 53.0 [46.1; 58.1]% ($p = 0.047$) and was associated with a decrease in GLS from -14.6 ± 2.5 to -11.7 ± 2.6% ($p < 0.001$). The bias in the measurement of $EF_{simpson}$ and EF_{auto} assessed a day before surgery and on POD1 according to the Bland-Altman test was 29.3% and 34.0%. There was a correlation between GLS and EF_{auto} preoperatively (rho = -0.791, $p < 0.001$) and on the POD1 (rho = -0.723, $p < 0.001$), while $EF_{screening}$ and $EF_{simpson}$ did not show such a correlation. There was no correlation of EF or GLS with CI, as well. The bias in the measurement of the SVI_{td} and SVI_{echo} values was 11% (rho = 0.301, $p = 0.001$).

Conclusion: The echocardiographic assessment of the EF in the perioperative period of OPCABG does not characterize the systolic function of the heart reliably and depends on the method of its measurement. These limitations of echocardiographic parameters require their critical evaluation, including a comparison with thermodilution variables.

Key words: echocardiography, hemodynamic monitoring, stroke volume, ejection fraction

For citation: Paromov KV, Hussain A, Neledova LA, Kirov MYu. The ejection fraction and the cardiac index in the perioperative period of coronary artery bypass grafting: what is worth relying on? Almanac of Clinical Medicine. 2025;53(2):53–61. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-007.

Received 12 February 2025; revised 23 March 2025; accepted 1 April 2025; published online 11 April 2025

Konstantin V. Paromov – MD, PhD, Anaesthetist & Critical Care Specialist, Department of Anesthesiology and Resuscitation No. 2; Functional Diagnostics Doctor, Functional Diagnostics Department No. 3[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5138-3617
✉ Ul. Suvorova, 1, Arkhangelsk, 163001, Russian Federation. E-mail: kp-82@mail.ru

Ayyaz Hussain – MD, PhD, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care[2]; Anaesthetist & Critical Care Specialist, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Regional Vascular Center[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1476-3693. E-mail: ayyaz@mail.ru

Lyudmila A. Neledova – MD, PhD, Assistant Professor, Institute of Surgery[2]; Surgeon, 7th Surgical Department[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3432-2951. E-mail: neluda85@mail.ru

Mikhail Yu. Kirov – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Head of Department of Anesthesiology and Intensive Care[2]; Anaesthetist & Critical Care Specialist, Intensive Care Unit[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4375-3374. E-mail: mikhail_kirov@hotmail.com

[1] First City Clinical Hospital named after E.E. Volosevich; ul. Suvorova, 1, Arkhangelsk, 163001, Russian Federation

[2] Northern State Medical University; Troitsky pr., 51, Arkhangelsk, 163069, Russian Federation

Conflict of interests

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

Authors' contribution

K.V. Paromov, the study concept, data collection and analysis, text writing; A. Hussain, statistical analysis, graphic interpretation of the results; L.A. Neledova, statistical analysis, text writing; M.Yu. Kirov, the study concept, text editing. 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 have been appropriately investigated and resolved.

Альманах клинической медицины. 2025; 53 (2): 62–70. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-006

Оригинальная статья

Иммуногистохимический анализ экспрессии PD-L1, CD4, CD8, CD20 и PU.1 в дедифференцированной хондросаркоме кости: клиническая и прогностическая значимость

Ковалева О.В.[1] • Булычева И.В.[1] • Рогожин Д.В.[1] • Грачев А.Н.[1] • Прищеп П.Л.[1] • Кушлинский Н.Е.[1]

Актуальность. Дедифференцированная хондросаркома – редкий и крайне агрессивный вариант мезенхимальных опухолей костей, который имеет бифазное строение, представленное структурами классической хондросаркомы, как правило, низкой или средней степени злокачественности в сочетании с резким переходом в высокозлокачественную нехрящевую саркому. Дедифференцированная хондросаркома ассоциирована с неблагоприятным прогнозом, низкой эффективностью лекарственной терапии и высокими показателями летальности. Одно из перспективных направлений лечения данных опухолей – иммунотерапия, для использования которой необходимо более глубокое понимание иммунологического статуса опухоли и состава ее микроокружения.

Цель – анализ экспрессии маркеров воспалительного инфильтрата опухолевой стромы PD-L1, CD4, CD8, CD20 и PU.1 в образцах первичных опухолей дедифференцированной хондросаркомы для поиска новых мишеней прогноза и терапии, а также потенциальных предикторов ее эффективности.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы данные иммуногистохимического (ИГХ) исследования образцов опухоли, полученных от 42 пациентов с дедифференцированной хондросаркомой (18 мужчин и 24 женщин в возрасте от 24 до 94 лет; медиана – 65 лет). Исследованные образцы дедифференцированной хондросаркомы содержали 2 компонента: высокодифференцированную хондросаркому и низкодифференцированную нехрящевую саркому, представленную плеоморфной недифференцированной саркомой (n = 33), остеосаркомой (n = 6), рабдомиосаркомой (n = 2) и ангиосаркомой (n = 1). ИГХ-анализ проводили в автоматизированном режиме на ИГХ-стейнере Ventana BenchMark ULTRA (Ventana Medical Systems, США) с использованием оптимизированного протокола и антител анти-PD-L1 (клон SP142) и в ручном режиме для окраски с использованием антител к PU.1, CD4, CD8 и CD20. Оценку экспрессии PD-L1 выполняли отдельно в дедифференцированном и хондроидном компонентах клеток опухоли. Особо учитывали образцы, содержащие лимфоциты, экспрессирующие PD-L1.

Результаты. Экспрессия PD-L1 в дедифференцированном компоненте опухоли наблюдалась в 40% (17 из 42) случаев, в хондроидном компоненте – в 26% (11 из 42), в обоих компонентах опухоли – в 17% (7 из 42) образцов. Ассоциации между экспрессией PD-L1 в различных компонентах опухоли с клинико-морфологическими особенностями заболевания не установлено. При отсутствии экспрессии PD-L1 медиана выживаемости пациентов составила 68,6 месяца, тогда как при наличии экспрессии – 7,7 месяца (p = 0,096). Среднее содержание макрофагов в дедифференцированном компоненте опухоли составило 17,3 ± 12,8%, $CD4^+$-Т-клеток – 4 ± 3,5%, $CD8^+$-Т-клеток – 4 ± 2,4%, В-клеток – 6,7 ± 3,8%. Анализ ассоциации содержания иммунных клеток с клинико-морфологическими характеристиками показал: высокая инфильтрация опухоли В-клетками характерна для более ранней стадии заболевания (p = 0,045). Прогностическая значимость исследованных стромальных маркеров не выявлена, однако высокая макрофагальная инфильтрация образцов дедифференцированной хондросаркомы имела тенденцию к неблагоприятному течению заболевания (p = 0,112). Количество $PU.1^+$-клеток в строме опухоли прямо положительно коррелировало с экспрессией PD-L1 как в хондроидном (r = 0,357, p = 0,028), так и в дедифференцированном (r = 0,343, p = 0,033) компонентах опухоли, а также с содержанием Т-клеток (r = 0,402, p = 0,014).

Заключение. Полученные нами результаты ИГХ-исследования экспрессии PD-L1, CD4, CD8, CD20 и PU.1 указывают на клиническую и прогностическую значимость иммунного микроокружения дедифференцированной хондросаркомы, что открывает дополнительные перспективы для прогнозирования заболевания и разработки иммунотерапевтических подходов. Тем не менее для более точного определения клинической значимости выявленных маркеров необходимо продолжение исследований с привлечением расширенной выборки пациентов.

Ключевые слова: дедифференцированная хондросаркома, экспрессия PD-L1, CD4, CD8, CD20, PU.1, прогноз, иммунотерапия

Для цитирования: Ковалева ОВ, Булычева ИВ, Рогожин ДВ, Грачев АН, Прищеп ПЛ, Кушлинский НЕ. Иммуногистохимический анализ экспрессии PD-L1, CD4, CD8, CD20 и PU.1 в дедифференцированной хондросаркоме кости: клиническая и прогностическая значимость. Альманах клинической медицины. 2025;53(2):62–70. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-006.

Поступила 26.09.2024; доработана 20.03.2025; принята к публикации 27.03.2025; опубликована онлайн 09.04.2025

Дедифференцированная хондросаркома – редкий пример крайне агрессивного варианта мезенхимальных опухолей костей с установленными и описанными в литературе морфологическими, рентгенологическими и клиническими проявлениями. Этот вариант опухоли встречается с частотой от 1–2 до 10% случаев хондросарком и обычно диагностируется у пациентов старше 50 лет, что отличает его от остеосаркомы, поражающей преимущественно подростков и взрослых до 30 лет [1, 2]. Бифазное строение опухоли, представленное структурами классической хондросаркомы, как правило, низкой или средней степени злокачественности (low grade) в сочетании с резким переходом в высокозлокачественную (high grade) нехрящевую саркому, считается основополагающим признаком данного варианта опухоли [3]. Если классическая хондросаркома демонстрирует относительно медленный рост и ограниченную чувствительность к химио- и радиотерапии, то дедифференцированная форма, наоборот, обладает высокой склонностью к быстрому прогрессированию и метастазированию. Для лечения дедифференцированной саркомы, в отличие от ее классического варианта, часто используется лекарственная терапия, но прогноз заболевания остается крайне неблагоприятным [4].

Дедифференцированная хондросаркома формируется на фоне хондросаркомы низкой степени злокачественности в результате накопления генетических и эпигенетических нарушений, приводящих к потере контроля над клеточной дифференцировкой и пролиферацией, таких как мутации *IDH1*, *IDH2*, *TP53*; инактивация *CDKN2A*; аберрантная экспрессия MDM2 и CDK4. Эти молекулярные изменения делают дедифференцированную хондросаркому устойчивой ко многим традиционным методам лечения и объясняют ее крайне агрессивное клиническое течение [1, 5, 6]. Несмотря на достижения в области молекулярной онкологии, на сегодняшний день таргетная терапия для опухолей данного типа не разработана. Иммунное микроокружение дедифференцированной хондросаркомы отличается выраженной иммуносупрессией, хроническим воспалением и сниженной активностью противоопухолевого иммунного ответа [7]. К ключевым характеристикам относится преобладание макрофагов опухолевого микроокружения, представленных в основном М2-подтипом, который способствует подавлению иммунного ответа и ремоделированию внеклеточного матрикса. Эти макрофаги секретируют иммуносупрессорные факторы, включая антагонист рецептора интерлейкина-1, интерлейкин-10 и трансформирующий фактор роста β, создавая условия, при которых цитотоксические Т-лимфоциты ($CD8^+$) теряют способность эффективно уничтожать опухолевые клетки [8].

Регуляторные Т-клетки (Tregs) также играют важную роль в подавлении иммунного ответа, блокируя активность натуральных киллеров (NK-клеток) и $CD8^+$-Т-клеток. Высокая инфильтрация Tregs связана с неблагоприятным прогнозом многих солидных опухолей, поскольку эти клетки способствуют устойчивости опухоли к иммунному ответу, тогда как высокая инфильтрация $CD8^+$-клетками ассоциирована с благоприятным прогнозом [9, 10]. Дополнительно опухолевые клетки активно экспрессируют PD-L1, что позволяет им избегать атаки со стороны Т-клеток, подавляя их пролиферацию и активность [11]. В совокупности эти факторы создают условия, при которых дедифференцированная хондросаркома практически не поддается иммунотерапии ингибиторами контрольных точек (анти-PD-1, анти-CTLA-4), а противоопухолевый иммунный ответ остается недостаточным для борьбы с прогрессией заболевания. Имеются единичные данные о том, что некоторые методы иммунотерапии, такие как применение провоспалительных цитокинов, онколитических вакцин и адаптивный перенос активированных Т-клеток, показали эффективность в лечении пациентов с саркомами костей и мягких тканей, но не в случае дедифференцированной хондросаркомы [12, 13]. В связи с этим целью данной работы был анализ экспрессии маркеров воспалительного инфильтрата опухолевой стромы PD-L1, CD4, CD8, CD20 и PU.1 в образцах первичных опухолей дедифференцированной хондросаркомы для поиска новых мишеней прогноза и терапии, а также потенциальных предикторов ее эффективности.

Материал и методы

Ретроспективно проанализированы образцы первичных опухолей дедифференцированной хондросаркомы, полученные от 42 пациентов (18 мужчин и 24 женщин в возрасте от 24 до 94 лет; медиана – 65 лет), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2012 по 2023 г. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии

Ковалева Ольга Владимировна – д-р биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6132-9924. E-mail: ovkovaleva@gmail.com

Булычева Ирина Владиславовна – д-р мед. наук, врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7592-4249 ✉ 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация. E-mail: irena@boulytcheva.com

Рогожин Дмитрий Викторович – д-р мед. наук, зав. отделом морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0777-9152. E-mail: pathol.777@mail.ru

Грачев Алексей Николаевич – д-р биол. наук, заведующий лабораторией биологии стромальных клеток опухолей[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2137-1866. E-mail: alexei.gratchev@gmail.com

Прищеп Полина Леонидовна – аспирант, врач детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0810-8238. E-mail: paulig92@mail.ru

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель клинико-диагностической лаборатории консультативно-диагностического центра[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3898-4127. E-mail: biochimia@yandex.ru

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерации

им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (протокол от 02.09.2021). Клинические данные, включая возраст, пол, гистологический подтип дедифференцированного компонента опухоли, стадию заболевания, дифференцировку опухоли, были собраны из медицинских карт пациентов. Критерии включения в исследование: гистологически подтвержденный диагноз, наличие доступных архивных гистологических образцов, полные клинические данные. Критерии исключения: неполные данные наблюдения, неоадъювантная химиотерапия, наличие сопутствующих злокачественных новообразований.

Иммуногистохимический (ИГХ) анализ проводили в автоматизированном ИГХ-стейнере Ventana BenchMark ULTRA (Ventana Medical Systems, США) с применением оптимизированного протокола и антител анти-PD-L1 (клон SP142, Ventana Medical Systems, США) и в ручном режиме для окраски с использованием антител к PU.1 (клон 9G7, Cell Signaling Technology, США), CD4, CD8 (клон C8/144B, Dako, США) и CD20 (клон RM272, Sigma-Aldrich, США). Клетки-мишени обнаруживали с помощью универсальной системы детекции OptiView DAB IHC Detection Kit (Ventana Medical Systems, США) согласно инструкции производителя. Для контроля протокола ИГХ-исследования при окрашивании на PD-L1 использовали внутрилабораторные тканевые позитивные контроли (ткани миндалины, плаценты, немелкоклеточного рака легкого).

Оценку окрашивания проводили при помощи микроскопа Olympus BX53F (Olympus, Япония) путем определения процентного содержания исследуемых клеточных популяций. В случае PD-L1 оценку экспрессии выполняли отдельно в дедифференцированном и хондроидном компонентах клеток опухоли. Особо учитывали образцы, содержащие PD-L1-экспрессирующие лимфоциты. Все образцы были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии PD-L1.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы GraphPad Prizm 10.0. Для выбора критерия оценки статистической значимости отличия выборок проведена оценка нормальности распределения с помощью критерия Д'Агостино. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали t-критерий Стьюдента. Корреляционный анализ проводили с помощью определения коэффициента корреляции Пирсона. Анализ таблиц сопряженности осуществляли с использованием точного критерия Фишера и критерия χ^2. Для анализа выживаемости группы были сформированы относительно содержания PD-L1 в опухолевых клетках (наличие или отсутствие экспрессии) или среднего процентного содержания иммунных клеток микроокружения. Анализ выживаемости проводили с помощью построения кривых дожития по методу Каплана – Майера. Период наблюдения составил временной интервал с момента операции до смерти пациента или его последнего посещения врача. Сравнение статистической значимости различий выполняли при использовании логарифмического рангового критерия. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Микроскопическое исследование показало, что дедифференцированная опухоль состояла из 2 компонентов: высокодифференцированной хондросаркомы и низкодифференцированной нехрящевой саркомы. Наиболее часто диагностирована плеоморфная недифференцированная саркома – в 33 случаях, остеосаркома выявлена в 6 случаях, рабдомиосаркома – в 2 и ангиосаркома – в 1 наблюдении. Описание клинико-морфологических характеристик приведено в табл. 1.

Анализ экспрессии PD-L1 в образцах дедифференцированной хондросаркомы выявил следующие закономерности. Экспрессия PD-L1 в дедифференцированном компоненте опухоли наблюдалась в 40% (17 из 42) случаев, в хондроидном компоненте – в 26% (11 из 42), в обоих

Таблица 1. Характеристика пациентов с дедифференцированной хондросаркомой

Характеристика	Число наблюдений, абс.
Пол пациента:	
мужской	18
женский	24
Дифференцировка опухоли:	
G1	22
G1–2	15
G3	5
Стадия заболевания:	
II	21
III–IV	21
Дедифференцированный компонент при диагнозе:	
установлен	16
не установлен	26

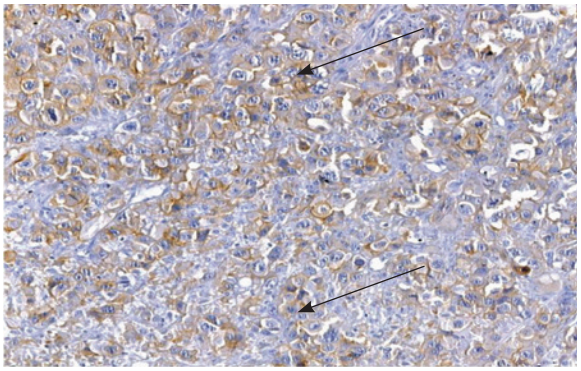


Рис. 1. Иммуногистохимический метод исследования. Положительная ядерно-цитоплазматическая экспрессия маркера PD-L1 в опухолевых клетках и опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах в полиморфноклеточном саркоматозном образце дедифференцированной хондросаркомы (стрелки). Микропрепарат (×200)

компонентах опухоли – в 17% (7 из 42) случаев. Пример иммуногистохимического окрашивания на PD-L1 представлен на рис. 1.

Анализ клинической значимости экспрессии PD-L1 показал, что ни один из изученных факторов (возраст, пол, гистологический подтип опухоли, степень дифференцировки, стадия заболевания и наличие дедифференцированного компонента опухоли на момент диагностики) не ассоциирован с экспрессией PD-L1 в дедифференцированном компоненте, хондроидном компоненте или в обоих компонентах дедифференцированной хондросаркомы (табл. 2).

Экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках, особенно в случае ее выявления в дедифференцированном компоненте опухоли, имела тенденцию к неблагоприятному прогнозу (отношение риска 3,150; p = 0,096) (табл. 3).

Таблица 2. Ассоциация экспрессии PD-L1 с клинико-морфологическими характеристиками больных дедифференцированной хондросаркомой

Характеристика, абс.*	Дедифференцированный компонент опухоли			Хондроидный компонент опухоли			Оба компонента в одном образце		
	PD-L1+	PD-L1-	p	PD-L1+	PD-L1-	p	PD-L1+	PD-L1-	p
Возраст:									
< 65 лет	6	17	0,058	5	18	0,504	2	21	0,214
> 65 лет	11	8		6	13		5	14	
Пол:									
мужской	7	11	> 0,999	5	13	> 0,999	3	15	> 0,999
женский	10	14		6	18		4	20	
Гистологический тип:									
недифференцированная саркома	13	20	0,639	8	25	0,409	5	28	0,603
остеосаркома	2	4		3	3		2	4	
рабдомиосаркома	1	1		0	2		0	2	
ангиосаркома	1	0		0	1		0	1	
Дифференцировка опухоли:									
G1	9	13	0,574	5	17	0,729	5	17	0,427
G1–2	7	8		4	11		2	13	
G3	1	4		2	3		0	5	
Стадия заболевания:									
II	7	14	0,530	5	16	> 0,999	2	19	0,409
III–IV	10	11		6	15		5	16	
Дедифференцированный компонент при установлении диагноза:									
да	6	10	> 0,999	7	9	0,070	3	13	> 0,999
нет	11	15		4	22		4	22	

PD-L1+ – наличие экспрессии PD-L1, PD-L1- – отсутствие экспрессии PD-L1

* Количество наблюдений

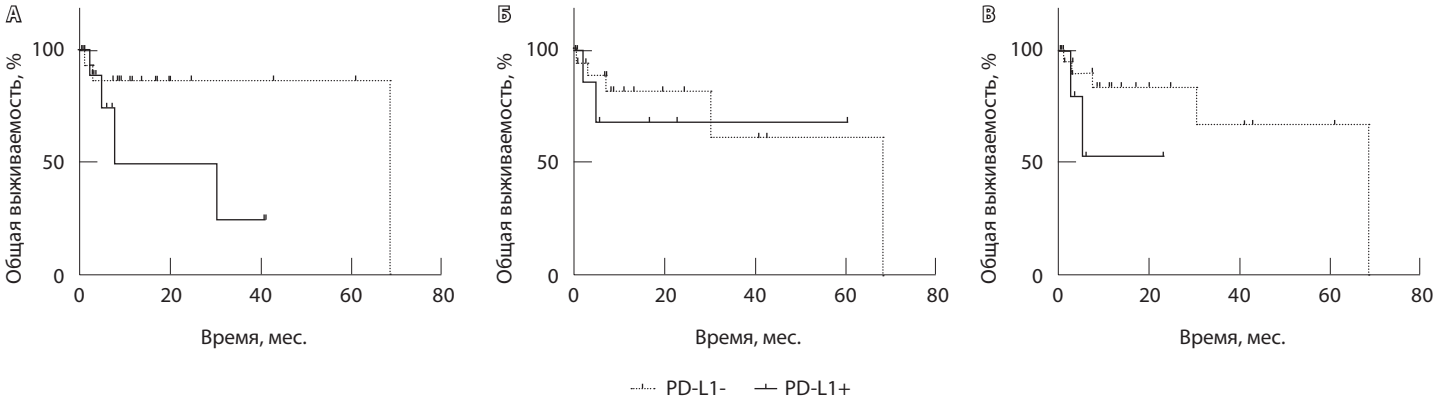


Рис. 2. Анализ прогностической значимости экспрессии PD-L1 в различных компонентах дедифференцированной хондросаркомы: общая выживаемость пациентов в зависимости от экспрессии PD-L1 в дедифференцированном (**А**), хондроидном (**Б**) и в обоих (**В**) компонентах опухоли. PD-L1- – отсутствие экспрессии PD-L1, PD-L1+ – наличие экспрессии PD-L1

В группе больных дедифференцированной хондросаркомой с отсутствием экспрессии PD-L1 медиана выживаемости составила 68,6 месяца, а в группе с наличием экспрессии данного маркера – 7,7 месяца (рис. 2).

Проведен ИГХ-анализ фенотипа клеток воспалительного инфильтрата дедифференцированного компонента исследуемых опухолей. Для выявления макрофагов в опухолевой строме использовали пан-макрофагальный маркер PU.1, для выявления Т-клеток – CD4 и CD8, а для В-клеток – CD20 (рис. 3).

Доминирующей популяцией иммунных клеток в строме дедифференцированной хондросаркомы были макрофаги. Среднее содержание макрофагов в дедифференцированном компоненте опухоли составило 17,3 ± 12,8%, $CD4^+$-Т-клеток – 4 ± 3,5%, $CD8^+$-Т-клеток – 4 ± 2,4%, В-клеток – 6,7 ± 3,8%.

Обнаружена значимая ассоциация между содержанием $CD20^+$-клеток в опухоли и стадией заболевания, а именно: более высокая инфильтрация опухоли В-клетками характерна для более ранней стадии заболевания (p = 0,045). Установлено также, что при идентификации дедифференцированного компонента опухоли на этапе установления диагноза для данного типа опухолей наблюдалась более высокая значимая инфильтрация макрофагами и В-клетками (p = 0,003 и p = 0,017 соответственно) (табл. 4). Вместе с тем прогностической значимости исследованных маркеров не выявлено (рис. 4). Однако стоит отметить, что высокая макрофагальная инфильтрация опухолей дедифференцированной хондросаркомы имеет тенденцию к неблагоприятному прогнозу течения заболевания, а медиана выживаемости пациентов отличается вдвое (30,5 месяца против 68,6 месяца) (отношение риска 3,205; p = 0,112).

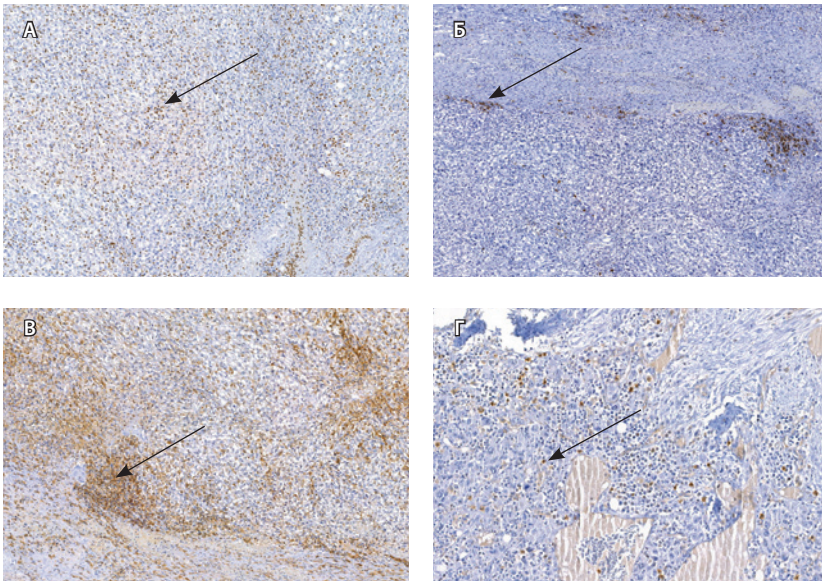


Рис. 3. Иммуногистохимический метод исследования. Экспрессия маркеров PU.1 (**А**), CD20 (**Б**), CD4 (**В**) и CD8 (**Г**) в опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах в образцах ткани дедифференцированной хондросаркомы (стрелки). Микропрепарат (×100)

Таблица 3. Статистический анализ прогностической значимости PD-L1 при дедифференцированной хондросаркоме

Высокая / низкая экспрессия PD-L1	Однофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	p
Дедифференцированный компонент	3,150	0,6230–15,93	0,096
Хондроидный компонент	1,503	0,2440–9,262	0,6143
Оба компонента в одном образце	3,122	0,3023–32,25	0,1365

ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение риска

Таблица 4. Ассоциация содержания иммунных клеток PU.1$^+$, CD4$^+$, CD8$^+$ и CD20$^+$ у пациентов с дедифференцированной хондросаркомой с учетом клинико-морфологических характеристик

Характеристика	PU.1		CD4		CD8		CD20	
	M ± SD, %	p	M ± SD, %	p	M ± SD, %	p	M ± SD, %	p
Возраст:								
< 65 лет	16,8 ± 12,2	0,790	3,7 ± 3,7	0,642	4,4 ± 2,7	0,451	6,6 ± 4,3	0,764
> 65 лет	17,9 ± 1 3,9		4,3 ± 3,3		3,7 ± 2,1		7,0 ± 3,4	
Пол:								
мужской	21,1 ± 11,2	0,086	5,3 ± 3,2	0,059	4,1 ± 2,2	0,991	7,6 ± 4,1	0,274
женский	14,1 ± 13,5		3,1 ± 3,5		4,1 ± 2,7		6,1 ± 3,5	
Гистологический тип дедифференцированного компонента:								
недифференцированная саркома	18,9 ± 13,2	0,411	4,1 ± 3,4	0,893	3,87 ± 2,2		6,8 ± 4,0	0,643
остеосаркома	11,0 ± 8,9		3,0 ± 4,4		3,75 ± 2,5		7,5 ± 2,8	
рабдомиосаркома	5*		5,0 ± 7,1		10*		7,5 ± 3,5	
ангиосаркома	10*		5*		–		2*	
Дифференцировка опухоли:								
G1	15,0 ± 12,7	0,451	3,7 ± 3,4	0,740	3,3 ± 2,1	0,110	6,5 ± 4,2	0,877
G1–2	20,7 ± 13,1		4,2 ± 3,8		5,3 ± 2,4		7,3 ± 3,7	
G3	18,0 ± 13,0		5,0 ± 3,5		3,3 ± 2,8		6,6 ± 2,8	
Стадия:								
II	18,4 ± 12,1	0,603	4,9 ± 3,4	0,138	3,7 ± 2,7	0,443	8,0 ± 4,2	0,045
III–IV	16,2 ± 13,6		3,2 ± 3,6		4,4 ± 2,1		5,3 ± 2,7	
Дедифференцированный компонент при установлении диагноза:								
да	24,6 ± 9,9	0,003	5,3 ± 3,4	0,069	4,1 ± 2,2	0,852	9,0 ± 4,4	0,017
нет	12,7 ± 12,4		3,2 ± 3,5		4,0 ± 2,6		5,7 ± 3,1	

Данные представлены в виде среднего процентного содержания клеток и стандартного отклонения (M ± SD, %)

* Абсолютные значения

Корреляционный анализ между экспрессией PD-L1 и инфильтрацией стромы опухоли иммунными клетками показал, что количество PU.1$^+$-клеток в строме опухоли прямо положительно коррелирует с экспрессией PD-L1 как в хондроидном, так и в дедифференцированном компонентах опухоли (r = 0,357, p = 0,028; r = 0,343, p = 0,033 соответственно), а также с содержанием Т-клеток (r = 0,402, p = 0,014).

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено изучению опухолевого микроокружения дедифференцированной хондросаркомы – редкой мезенхимальной опухоли с неблагоприятным прогнозом и ограниченными возможностями терапии. С учетом активного внедрения иммунотерапии в лечение солидных опухолей исследователи уделяют особое внимание анализу клеточного состава иммунного инфильтрата, поскольку он во многом определяет эффективность терапии [14]. Мы выявили экспрессию PD-L1 в дедифференцированном компоненте хондросаркомы в 40% наблюдений, а в хондроидном компоненте – в 26%, что соответствует данным литературы. Так, в исследовании M. Kostine и соавт. экспрессия PD-L1 наблюдалась в 52% образцов дедифференцированной хондросаркомы и коррелировала с инфильтрацией опухоли

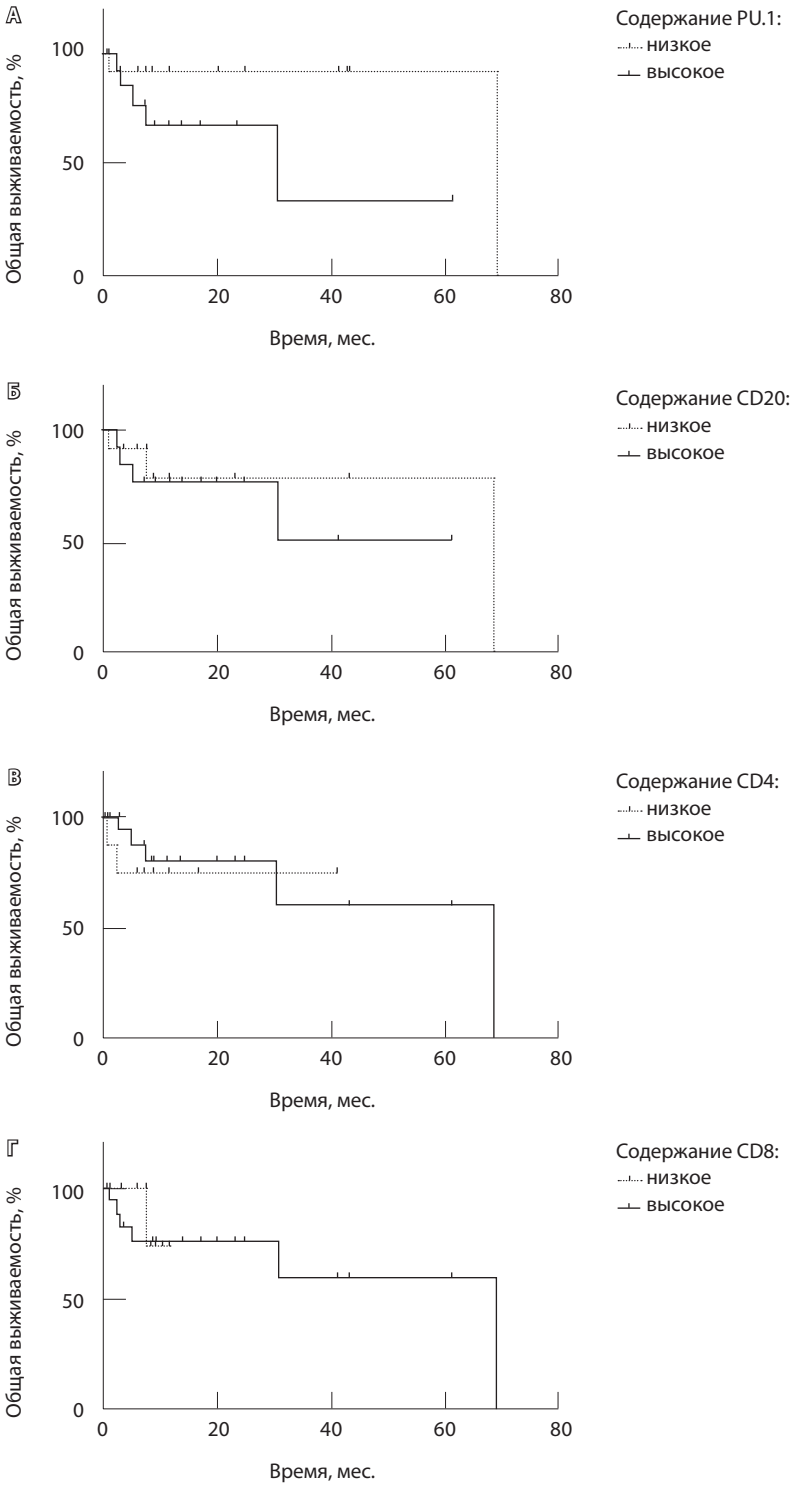


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с дедифференцированной хондросаркомой в зависимости от содержания макрофагов (**А** – PU.1), В-клеток (**Б** – CD20) и Т-клеток различных фенотипов (**В** – CD4, **Г** – CD8) в строме дедифференцированного компонента опухолей. Для анализа выживаемости группы сравнения были сформированы в зависимости от содержания иммунных клеток микроокружения выше или ниже среднего

Т-клетками [7]. R. Iseulys и соавт. проанализировали выборку из 49 пациентов с дедифференцированной хондросаркомой и обнаружили экспрессию PD-L1 в 43% опухолевых клеток [10].

Нами установлено отсутствие ассоциации между экспрессией PD-L1 в различных компонентах дедифференцированной хондросаркомы и основными клинико-морфологическими характеристиками заболевания. Анализ прогностической значимости PD-L1 показал, что экспрессия данного белка в опухолевых клетках в дедифференцированном компоненте опухоли имеет тенденцию к неблагоприятному прогнозу заболевания. Полученные нами результаты согласуются с данными исследования Y. Zhang и соавт., в котором экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках хондросарком была ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [11]. Вместе с тем аналогичные исследования, проведенные R. Iseulys и соавт., свидетельствуют о том, что экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках не всегда может служить надежным предиктором течения заболевания [10].

R. Iseulys и соавт. выдвинули гипотезу о возможной роли экспрессии PD-L1 в стромальных клетках дедифференцированной хондросаркомы как потенциального благоприятного прогностического маркера. Авторы выявили 3 образца, в которых отмечалась экспрессия PD-L1 в лимфоцитах стромы. Все пациенты с такими опухолевыми характеристиками оставались живы на момент проведения исследования. Однако, учитывая малое число наблюдений, данное предположение должно быть проверено на более объемной выборке [10]. В целом опубликованы единичные исследования, посвященные клинической значимости иммунных клеток в развитии дедифференцированной хондросаркомы [15]. Мы подтвердили данные литературы, согласно которым доминирующая популяция иммунных клеток опухолевой стромы – макрофаги [10]. Наибольшее число макрофагов в дедифференцированном компоненте опухоли выявлено в том случае, когда дедифференцированный компонент представлен недифференцированной саркомой. Отметим также, что высокая макрофагальная инфильтрация дедифференцированной хондросаркомы имела тенденцию к неблагоприятному течению заболевания, что характерно для большинства солидных опухолей [16]. В нашем исследовании содержание макрофагов в строме опухоли прямо положительно коррелировало с экспрессией PD-L1 как в хондроидном, так и в дедифференцированном компонентах опухоли, а также с содержанием Т-клеток, что может указывать на иммуногенность данных

опухолей и их потенциальную чувствительность к ингибиторам контрольных точек.

К ограничениям нашего исследования следует отнести небольшой размер выборки, ретроспективный характер работы и отсутствие информации о проводимой в дальнейшем терапии и ее эффективности.

Заключение

Проведенное нами исследование показало, что экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках дедифференцированной хондросаркомы, особенно в дедифференцированном компоненте, ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и снижением выживаемости пациентов. Анализ иммунного микроокружения выявил различное содержание макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, при этом высокая инфильтрация макрофагами может указывать на агрессивное течение опухоли. Корреляция между уровнем PU.1$^+$-клеток, экспрессией PD-L1 и инфильтрацией Т-клетками свидетельствует о сложных механизмах взаимодействия опухоли с иммунной системой. Полученные данные подчеркивают значимость экспрессии PD-L1 и макрофагальной инфильтрации в развитии дедифференцированной хондросаркомы и необходимость дальнейших исследований их роли в прогнозе и терапии заболевания.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Н.Е. Кушлинский – концепция исследования, утверждение итогового варианта рукописи; О.В. Ковалева, А.Н. Грачев – анализ полученных данных, написание текста; И.В. Булычева, Д.В. Рогожин – сбор клинического материала, гистологическое исследование опухолей, редактирование рукописи; П.Л. Прищеп – анализ историй болезни и данных литературы. 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. Zając W, Dróżdż J, Kisielewska W, Karwowska W, Dudzisz-Śledź M, Zając AE, Borkowska A, Szumera-Ciećkiewicz A, Szostakowski B, Rutkowski P, Czarnecka AM. Dedifferentiated chondrosarcoma from molecular pathology to current treatment and clinical trials. Cancers (Basel). 2023;15(15):3924. doi: 10.3390/cancers15153924.
2. Dehner CA, Maloney N, Amini B, Jennings JW, McDonald DJ, Wang WL, Chrisinger JSA. Dedifferentiated chondrosarcoma with minimal or small dedifferentiated component. Mod Pathol. 2022;35(7):922–928. doi: 10.1038/s41379-022-01008-8.
3. Liu C, Xi Y, Li M, Jiao Q, Zhang H, Yang Q, Yao W. Dedifferentiated chondrosarcoma: Radiological features, prognostic factors and survival statistics in 23 patients. PLoS One. 2017;12(3):e0173665. doi: 10.1371/journal.pone.0173665.
4. Tsukamoto S, Mavrogenis AF, Nitta Y, Righi A, Masunaga T, Honoki K, Fujii H, Kido A, Tanaka Y, Tanaka Y, Errani C. A Systematic review of adjuvant chemotherapy in localized dedifferentiated chondrosarcoma. Curr Oncol. 2024;31(1):566–578. doi: 10.3390/curroncol31010040.
5. Sakamoto A. The molecular pathogenesis of dedifferentiated chondrosarcoma. Indian J Orthop. 2014;48(3):262–265. doi: 10.4103/0019-5413.132506.
6. Walter SG, Knöll P, Eysel P, Quaas A, Gaisendrees C, Nißler R, Hieggelke L. Molecular in-depth characterization of chondrosarcoma for current and future targeted therapies. Cancers (Basel). 2023;15(9):2556. doi: 10.3390/cancers15092556.
7. Kostine M, Cleven AH, de Miranda NF, Italiano A, Cleton-Jansen AM, Bovée JV. Analysis of PD-L1, T-cell infiltrate and HLA expression in chondrosarcoma indicates potential for response to immunotherapy specifically in the dedifferentiated subtype. Mod Pathol. 2016;29(9):1028–1037. doi: 10.1038/modpathol.2016.108.
8. Zając AE, Czarnecka AM, Rutkowski P. The Role of macrophages in sarcoma tumor microenvironment and treatment. Cancers (Basel). 2023;15(21):5294. doi: 10.3390/cancers15215294.
9. Saleh R, Elkord E. FoxP3$^+$ T regulatory cells in cancer: Prognostic biomarkers and therapeutic targets. Cancer Lett. 2020;490:174–185. doi: 10.1016/j.canlet.2020.07.022.
10. Iseulys R, Anne GB, Corinne B, Gonzague DBP, Marie K, Jean-Yves B, Aurélie D. The immune landscape of chondrosarcoma reveals an immunosuppressive environment in the dedifferentiated subtypes and exposes CSFR1+ macrophages as a promising therapeutic target. J Bone Oncol. 2019;20:100271. doi: 10.1016/j.jbo.2019.100271.
11. Zhang Y, Chen Y, Papakonstantinou A, Tsagkozis P, Linder-Stragliotto C, Haglund F. Evaluation of PD-L1 expression in undifferentiated pleomorphic sarcomas, liposarcomas and chondrosarcomas. Biomolecules. 2022;12(2):292. doi: 10.3390/biom12020292.
12. Nathenson MJ, Conley AP, Sausville E. Immunotherapy: A new (and old) approach to treatment of soft tissue and bone sarcomas. Oncologist. 2018;23(1):71–83. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0025.
13. Cohen-Nowak AJ, Dressler DB, Rock A, Mojica K, Woo D, Zuckerman LM, Chow W, Agulnik M. Role of immunotherapy in chondrosarcoma: A case report and review of the literature. Ther Adv Med Oncol. 2023;15:17588359231199877. doi: 10.1177/17588359231199877.
14. Panagi M, Pilavaki P, Constantinidou A, Stylianopoulos T. Immunotherapy in soft tissue and bone sarcoma: Unraveling the barriers to effectiveness. Theranostics. 2022;12(14):6106–6129. doi: 10.7150/thno.72800.
15. Nota SPFT, Al-Sukaini A, Patel SS, Sabbatino F, Nielsen GP, Deshpande V, Yearley JH, Ferrone S, Wang X, Schwab JH. High TIL, HLA, and immune checkpoint expression in conventional high-grade and dedifferentiated chondrosarcoma and poor clinical course of the disease. Front Oncol. 2021;11:598001. doi: 10.3389/fonc.2021.598001.
16. Chen Y, Song Y, Du W, Gong L, Chang H, Zou Z. Tumor-associated macrophages: An accomplice in solid tumor progression. J Biomed Sci. 2019;26(1):78. doi: 10.1186/s12929-019-0568-z.

Almanac of Clinical Medicine. 2025; 53 (2): 62–70. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-006

Immunohistochemical analysis of PD-L1, CD4, CD8, CD20, and PU.1 expression in a dedifferentiated chondrosarcoma: the clinical and prognostic value

O.V. Kovaleva[1] • I.V. Boulytcheva[1] • D.V. Rogozhin[1] • A.N. Gratchev[1] • P.L. Prishchep[1] • N.E. Kushlinskii[1]

Background: Dedifferentiated chondrosarcoma (DDCS) is a rare and extremely aggressive variant of mesenchymal bone tumors, with a biphasic structure represented by the classical chondrosarcoma elements, usually of low or intermediate grade, combined with a sharp transition to a highly malignant (high grade) non-cartilaginous sarcoma. The DDCS is associated with a poor outcome, low effectiveness of medical therapy and high mortality rates. One of promising areas of treatment for these tumors is immunotherapy, which requires a more profound understanding of the immunological status of the tumor and composition of its microenvironment.

Aim: To analyze the expression of PD-L1, CD4, CD8, CD20 and PU.1 markers in the inflammatory infiltrate of the tumor stroma in the samples of primary DDCS to search for new treatment and prognostic targets, as well as potential predictors of treatment efficacy.

Methods: We retrospectively analyzed the results of the immunohistochemical (IHC) studies of the tumor samples obtained from 42 patients with DDCS (18 men and 24 women aged 24 to 94 years; median age 65 years). The study samples of DDCS demonstrated two components, namely, well-differentiated chondrosarcoma and poorly differentiated non-cartilaginous sarcoma represented by pleomorphic undifferentiated sarcoma (n = 33), osteosarcoma (n = 6), rhabdomyosarcoma (n = 2) and angiosarcoma (n = 1). The IHC analysis was performed in the automated mode with a Ventana Bench Mark ULTRA IHC stainer (Ventana Medical Systems, USA) using an optimized protocol and anti-PD-L1 antibodies (clone SP142) and in the manual mode for staining with anti-PU.1, CD4, CD8 and CD20 antibodies. The PD-L1 expression was assessed separately in the dedifferentiated and chondroid components of the tumor. Samples containing PD-L1 expressing lymphocytes were counted separately.

Results: PD-L1 was expressed in the dedifferentiated component of 40% of the cases (17/42), in the chondroid component of 26% of the cases (11/42), and in both components in 17% of the cases (7/42). There was no association between PD-L1 expression in different tumor components and clinical and morphological characteristics of the disease. Median survival of the PD-L1 non-expressing patients was 68.6 months, while of those with the expression 7.7 months (p = 0.096). The mean macrophage count in the dedifferentiated tumor component was 17.3 ± 12.8%, that of $CD4^+$ T-cells 4 ± 3.5%, $CD8^+$ T-cells 4 ± 2.4%, and B cells 6.7 ± 3.8%. The analysis of an association between immune cell counts and clinical and morphological characteristics showed that higher tumor infiltration with B-cells was typical for an earlier stage of the disease (p = 0.045). The stromal markers studied did not have any prognostic significance, however there was a trend towards an unfavorable course of the disease (p = 0.112) for those with high macrophagal infiltration of the DDCS samples. The $PU.1^+$ cell counts in the tumor stroma positively correlated with PD-L1 expression both in the chondroid (r = 0.357, p = 0.028) and in the dedifferentiated tumor components (r = 0.343, p = 0.033), as well as with the T cell numbers (r = 0.365, p = 0.026).

Conclusion: The results of our IHC studies on the expression of PD-L1, CD4, CD8, CD20, and PU.1 indicate the clinical and prognostic significance of the immune microenvironment of DDCS, opening additional prospects for predicting of the disease outcomes and development of immune therapies. Nevertheless, a more precise delineation of the clinical value of the identified markers requires that studies on larger patient samples should be continued.

Key words: dedifferentiated chondrosarcoma, PD-L1, CD4, CD8, CD20, PU.1 expression, prognosis, immune therapy

For citation: Kovaleva OV, Boulytcheva IV, Rogozhin DV, Gratchev AN, Prishchep PL, Kushlinskii NE. Immunohistochemical analysis of PD-L1, CD4, CD8, CD20, and PU.1 expression in a dedifferentiated chondrosarcoma: the clinical and prognostic value. Almanac of Clinical Medicine. 2025;53(2):62–70. doi: 10.18786/2072-0505-2024-53-006.

Received 26 September 2024; revised 20 March 2025; accepted 27 March 2025; published online 9 April 2025

Olga V. Kovaleva – Doctor of Biol. Sci., Senior Research Fellow, Laboratory of Regulation of Cellular and Viral Oncogenes[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6132-9924.
E-mail: ovkovaleva@gmail.com

Irena V. Boulytcheva – MD, PhD, Pathologist, Pathological Anatomy Department[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7592-4249
✉ Kashirskoe shosse, 24, Moscow, 115522, Russian Federation. E-mail: irena@boulytcheva.com

Dmitrii V. Rogozhin – MD, PhD, Head of Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0777-9152.
E-mail: pathol.777@mail.ru

Alexei N. Gratchev – Doctor of Biol. Sci., Head of Laboratory of Tumor Stromal Cell Biology[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2137-1866.
E-mail: alexei.gratchev@gmail.com

Polina L. Prishchep – Postgraduate Student, Pediatric Oncologist, Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System), Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of Russ. Acad. Med. Sci. L.A. Durnov[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0810-8238.
E-mail: paulig92@mail.ru

Nikolay E. Kushlinskii – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Scientific Director of the Clinical Diagnostic Laboratory, Consultative and Diagnostic Center[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3898-4127.
E-mail: biochimia@yandex.ru

[1] N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115522, Russian Federation

Conflict of interests

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

Authors' contribution

N.E. Kushlinskii, the research concept, approval of the final version of the manuscript; O.V. Kovaleva, A.N. Gratchev, data analysis, text writing; I.V. Boulytcheva, D.V. Rogozhin, clinical data collection, histological studies, text editing; P.L. Prishchep, analysis of the patients' medical files and literature data. All the authors have read and approved the final version of the article prior to publication, agree to be accountable for all aspects of the work, and warrant that questions related to the accuracy and integrity of all parts of the work have been appropriately reviewed and resolved by them.

Оригинальная статья

Дифференциальная диагностика опухолей надпочечников с неопределенным или злокачественным фенотипом по данным компьютерной томографии: ретроспективное исследование

Иловайская И.А.[1] • Луговская А.Ю.[1] • Глазков А.А.[1] • Бритвин Т.А.[1] • Гуревич Л.Е.[1] • Шикина В.Е.[1]

Обоснование. Компьютерная томография (КТ) считается золотым стандартом диагностики опухолей надпочечников. На основании размера и нативной плотности опухоли (КТ-фенотип) можно судить о ее злокачественном потенциале, однако диагностическая точность этих параметров нуждается в изучении. Не определено и значение клинико-анамнестических данных в дифференциальной диагностике новообразований надпочечников.

Цель – выявить дифференциально-диагностические признаки феохромоцитомы (ФХЦ), адренокортикального рака (АКР) и гормонально-неактивной опухоли надпочечника (ГНОН) у пациентов с образованием надпочечника неопределенного или злокачественного КТ-фенотипа.

Материал и методы. В одноцентровое наблюдательное ретроспективное выборочное неконтролируемое исследование включены 123 пациента с образованиями надпочечников с неопределенным (нативная плотность ≥ 10 HU либо размер опухоли ≥ 4 см) или злокачественным (нативная плотность ≥ 10 HU и размер опухоли ≥ 4 см) КТ-фенотипами, которые были прооперированы с января 2011 по декабрь 2023 г. На основании гистологического и иммуногистохимического исследований у 63 пациентов верифицирован диагноз ФХЦ, у 30 – АКР и у 30 – ГНОН. Оценивали наличие клинических проявлений, сопутствующих заболеваний, данные лабораторно-инструментальных обследований.

Результаты. Артериальная гипертензия (АГ) кризового течения доминировала во всех группах пациентов, и наличие АГ не было отличительным признаком. Тем не менее при ФХЦ превалировала АГ 3-й степени (80,9%, 51/63), и шансы выявить ФХЦ у пациентов с опухолью надпочечника и АГ 3-й степени были повышены (отношение шансов (ОШ) 5,978, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,620–13,640; p < 0,001). Для пациентов с ФХЦ были характерны головная боль (57,1%, 36/63) и учащенное сердцебиение (48,3%, 27/63), а также сопутствующая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (25,4%, 16/30). Общая слабость и боль в поясничной области оказались симптомами, типичными для большей части пациентов с АКР (63,3%, 19/30 и 60%, 18/30 соответственно) и ГНОН (56,7%, 17/30 и 73,3%, 22/30 соответственно), что отличало их от больных с ФХЦ. Показатели систолического и диастолического артериального давления, степень и характер течения АГ были сходны в группах АКР и ГНОН. Нативная КТ-плотность опухоли ≥ 10 HU и размеры более 4 см (злокачественный КТ-фенотип) отмечены в 90% (27/30) случаев АКР, 62% (39/63) – ФХЦ и 36,7% (11/30) – ГНОН; шансы выявить ГНОН при этом КТ-фенотипе низкие (ОШ 0,237, 95% ДИ 0,097–0,555; p < 0,001). Данный фенотип позволяет обнаруживать злокачественную опухоль (ФХЦ или АКР) с чувствительностью 71% и специфичностью 63,3%. Неопределенный КТ-фенотип с нативной плотностью ≥ 10 HU и размерами опухоли < 4 см отмечался одинаково часто при ФХЦ (36,5%, 23/63) и ГНОН (30%, 9/30), но значительно реже при АКР (10%, 3/30); при этом КТ-фенотипе были низкие шансы выявить АКР (ОШ 0,212, 95% ДИ 0,048–0,659; p = 0,016). Другой неопределенный КТ-фенотип с нативной плотностью < 10 HU и размерами ≥ 4 см отмечен только у 1 из 63 (1,6%) пациентов с ФХЦ и в 10 из 30 (33,3%) наблюдений ГНОН; шансы выявить при таком КТ-фенотипе злокачественную опухоль надпочечников низкие (ОШ 0,022, 95% ДИ 0,001–0,123; p < 0,001). Этот фенотип с низкой чувствительностью (33,3%), но высокой специфичностью (98,9%) говорит о наличии у пациента ГНОН.

Заключение. При злокачественном КТ-фенотипе опухоли надпочечника дифференциальная диагностика проводится между АКР и ФХЦ, при этом шансы выявить ГНОН крайне низкие. При неопределенном КТ-фенотипе опухоли надпочечника с высокой нативной плотностью образования > 10 HU и размерами < 4 см дифференциальную диагностику следует проводить в первую очередь между ФХЦ и ГНОН, в этом случае низкие шансы выявить АКР. Неопределенный КТ-фенотип опухоли надпочечника с нативной плотностью < 10 HU и размерами образования ≥ 4 см свойственен для доброкачественных ГНОН, при данном КТ-фенотипе крайне низкие шансы выявить злокачественную опухоль.

Ключевые слова: инциденталома надпочечника, феохромоцитома, адренокортикальный рак, гормонально-неактивные опухоли надпочечника, артериальная гипертензия, компьютерная томография, фенотип, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Иловайская ИА, Луговская АЮ, Глазков АА, Бритвин ТА, Гуревич ЛЕ, Шикина ВЕ. Дифференциальная диагностика опухолей надпочечников с неопределенным или злокачественным фенотипом по данным компьютерной томографии: ретроспективное исследование. Альманах клинической медицины. 2025;53(2):71–82. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-010.

Поступила 10.02.2025; доработана 08.07.2025; принята к публикации 14.07.2025; опубликована онлайн 25.07.2025

Частота случайного выявления опухолей надпочечников при проведении компьютерной томографии (КТ) составляет 1,2–1,9%, увеличившись на порядок с момента внедрения визуализационных методов диагностики в практическое здравоохранение [1–3]. Так, по данным популяционного когортного исследования, проведенного в Миннесоте (США), стандартизированные показатели заболеваемости (количество случаев на 100 тыс. человеко-лет) возросли с 4,4 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,3–8,6) в 1995 г. до 47,8 (95% ДИ 36,9–58,7) в 2017 г., в основном за счет аденом диаметром менее 40 мм у пациентов старше 40 лет [4]. Частота обнаружения новообразований надпочечников увеличивается с возрастом, но не имеет гендерных различий [1, 4]. В каждом случае требуется оценка возможного злокачественного потенциала опухоли и исключение ее гормональной активности, так как от этого зависит тактика ведения пациента [5–7].

Для дифференцировки доброкачественного и злокачественного характера опухоли надпочечника достаточно проведения КТ без внутривенного контрастного усиления с определением размера образования и его нативной плотности, измеренной в единицах Хаунсфилда (англ. Haunsfield units, HU) [5–7]. КТ-признаками, указывающими на доброкачественный характер опухоли надпочечника (доброкачественный КТ-фенотип), принято считать размеры опухоли менее 4 см и нативную плотность менее 10 HU (низкая нативная плотность). Злокачественный КТ-фенотип характеризуется размерами опухоли надпочечника 4 см и более и нативной КТ-плотностью 10 HU и выше (высокая нативная плотность), особенно в случае наличия признаков опухолевого или сосудистого тромбоза, инвазивного роста в соседние органы. Если выявляется только один из указанных признаков – либо размер опухоли 4 см и более, либо нативная плотность 10 HU и выше, это трактуется как неопределенный КТ-фенотип. Таким образом, сразу после обнаружения образования надпочечников можно классифицировать КТ-фенотип [5–7] и стратифицировать риск злокачественного процесса.

Большинство новообразований надпочечников (до 80–84%) доброкачественные и гормонально-неактивные [2, 3, 8]. Доля злокачественных опухолей надпочечников, среди которых встречаются в первую очередь феохромоцитомы (ФХЦ) и адренокортикальный рак (АКР), не превышает 20%, однако именно их лечение представляет наибольшие сложности.

Феохромоцитомы составляют 1–5% от всех опухолей надпочечников и находятся на 2-м месте по распространенности среди злокачественных образований надпочечников (после метастазов в надпочечники рака другой локализации) [2, 8, 9]. Накопленные данные о генетической природе ФХЦ, патоморфологических особенностях опухоли, метастатическом потенциале изменили трактовку заболевания: все катехоламин-продуцирующие опухоли рассматриваются как злокачественные, что отражено в последней редакции классификации нейроэндокринных опухолей и опухолей эндокринных органов Всемирной организации здравоохранения [10]. АКР – злокачественная опухоль коркового слоя надпочечников, его доля среди всех опухолей надпочечников варьирует от 0,4 до 4% [2, 3, 11]. В связи с вышесказанным особую важность приобретают вопросы ранней дифференциальной диагностики образований надпочечников и определение злокачественного потенциала опухоли. Однако исследований, сопоставляющих клинико-анамнестические данные и КТ-фенотип опухоли, недостаточно.

Цель – выявить дифференциально-диагностические признаки ФХЦ, АКР и гормонально-неактивной опухоли надпочечника (ГНОН) у пациентов с образованием надпочечника неопределенного или злокачественного КТ-фенотипа.

Материал и методы

Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное выборочное неконтролируемое исследование. В анализ включены данные медицинских карт 123 пациентов с образованиями надпочечников, которые были прооперированы с 1 января 2011 по 31 декабря 2023 г. в отделении хирургической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Протокол исследования одобрен независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 3 от 11.02.2021).

Критериями включения были возраст более 18 лет, наличие образования надпочечника размером ≥ 4 см и/или нативной плотностью ≥ 10 HU, наличие гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований, подтверждающих диагноз ФХЦ, АКР, ГНОН. Критерии исключения: отсутствие данных о нативной плотности и размерах образования надпочечника по результатам КТ-исследования, другие подтвержденные с помощью гистологического и ИГХ-исследований опухоли надпочечников или метастазы других злокачественных опухолей, отсутствие данных ИГХ-исследования послеоперационного материала.

Для анализа из медицинских карт стационарного больного (форма 003у) выбирали анамнестические данные и результаты клинического

Иловайская Ирэна Адольфовна – д-р мед. наук, доцент, руководитель отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3261-7366 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Луговская Анна Юрьевна – науч. сотр. отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5187-1602. E-mail: a.lugovskaya@monikiweb.ru

Глазков Алексей Андреевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории медико-физических исследований[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6122-0638. E-mail: aaglazkov@bk.ru

Бритвин Тимур Альбертович – д-р мед. наук, руководитель отделения эндокринной хирургии[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6160-1342. E-mail: t.britvin@gmail.com

Гуревич Лариса Евсеевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения морфологической диагностики отдела онкологии[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9731-3649. E-mail: larisgur@mail.ru

Шикина Валентина Евгеньевна – канд. мед. наук, профессор кафедры онкологии факультета усовершенствования врачей[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6672-4269. E-mail: shik-val@mail.ru

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

и лабораторно-инструментального обследования до проведения хирургического лечения. Оценивали частоту таких симптомов, как чувство учащенного сердцебиения, головная боль, потливость, бледность или покраснение лица, тошнота, рвота, запоры, боли в животе, боли в поясничной области и в области сердца, онемение рук, дрожь в теле, чувство тревоги, чувство жара, озноб, одышка, головокружение, повышение температуры тела и слабость, показатели максимального систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), характер течения артериальной гипертензии (АГ), частоту сердечных сокращений (ЧСС). Кризовым считалось течение АГ с эпизодами подъема артериального давления (АД), сопровождавшимися ухудшением самочувствия, при этом между эпизодами АД могло быть как повышенным, так и целевым – в таких случаях в анализ включали показатели максимального САД и ДАД, зафиксированные в момент криза. Степень АГ определяли по максимальным показателям САД и ДАД в соответствии с критериями Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Евразийской ассоциации кардиологов [12]. На момент оценки АД данные о проводимой антигипертензивной терапии были доступны у 44 пациентов с ФХЦ, 29 пациентов с АКР и 26 пациентов с ГНОН (рис. 1).

Проанализировано наличие сопутствующих заболеваний: нарушений углеводного обмена, узлового нетоксического зоба, медуллярного рака щитовидной железы, первичного гиперпаратиреоза, опухолей гипофиза и нейроэндокринных опухолей, хронической сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения, цереброваскулярных болезней, желчнокаменной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, мочекаменной болезни, хронического пиелонефрита, заболеваний органов дыхания, других онкологических заболеваний, аутоиммунных и хронических инфекционных заболеваний.

КТ надпочечников проводили без контрастного усиления с толщиной среза 1,25 мм, с последующей мультипланарной реконструкцией. По данным КТ оценивали расположение, размеры, нативную плотность образования надпочечника. Объем образования надпочечника рассчитывали по формуле:

Объем ($см^3$) = Длина (мм) × Ширина (мм) × Толщина (мм) × 0,0005.

Уровень экскреции свободных метанефринов и норметанефринов в суточной моче определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией, референсные значения составили: метанефрины– менее 320 мкг/сут, норметанефрины – менее 390 мкг/сут.

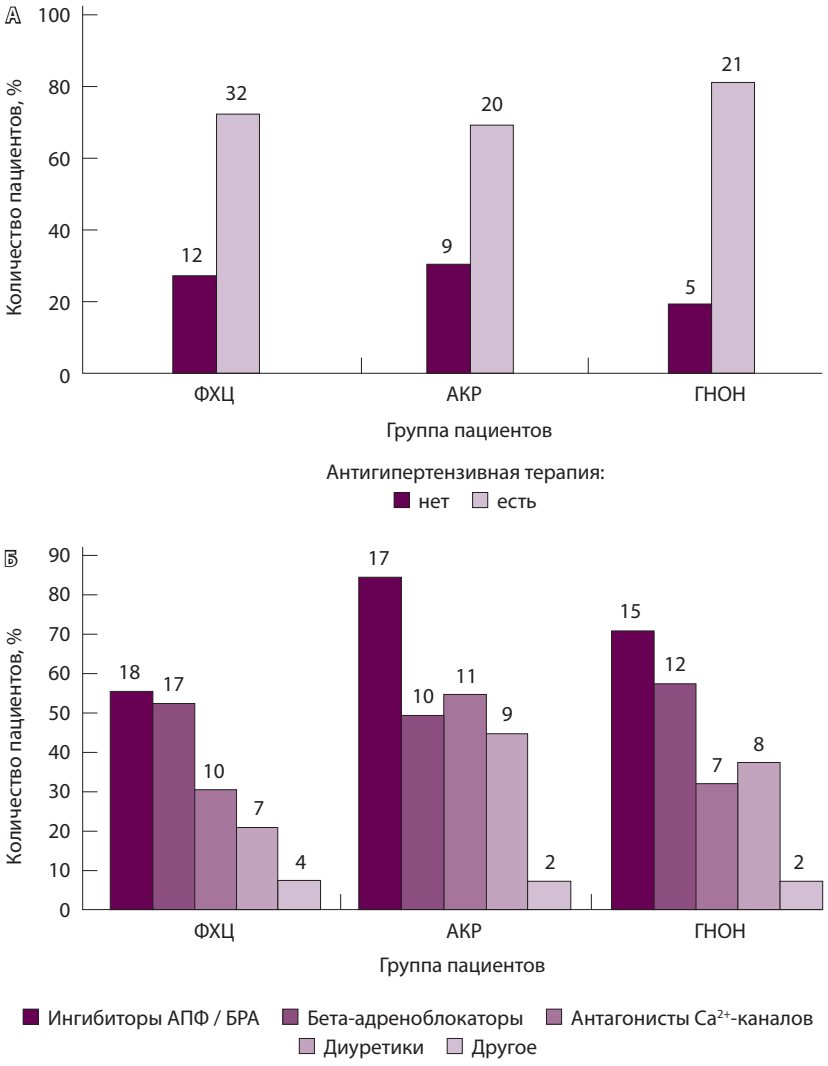


Рис. 1. Сведения об антигипертензивной терапии на момент оценки артериального давления у обследованных пациентов в зависимости от вида опухоли надпочечника: доля пациентов, получавших лечение (**А**), и частота применения различных видов антигипертензивной терапии в качестве монотерапии или в комбинации (**Б**).
Над столбцами указано абсолютное количество пациентов. АКР – адренокортикальный рак, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, ФХЦ – феохромоцитома

Процент повышения метанефринов и норметанефринов рассчитывали по формуле:

% = [(Y - ВПКЗ) / ВПКЗ] × 100,

где Y – полученный параметр, ВПКЗ – верхний предел контрольных значений (0%).

Пациенты были разделены на 3 группы исходя из верифицированного гистологического диагноза: ФХЦ (n = 63), АКР (n = 30), ГНОН (n = 30).

Расчеты проводили в программе RStudio 2024.04.2 (Posit PBC) с помощью языка R версии 4.3.3. Количественные данные представлены в виде медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль],

минимальных и максимальных значений (min-max). Для сравнения количественных переменных применяли критерий Крускала – Уоллиса с апостериорными попарными сравнениями тестом Данна с поправкой Холма – Бонферрони. Сравнение качественных признаков выполняли с помощью критерия хи-квадрат либо точного критерия Фишера. Отношение шансов (ОШ) при сравнении двух групп рассчитывали как частное от деления шансов развития исхода в одной группе к шансам развития исхода в другой, где шансами считали отношение числа исследуемых с наличием исхода к числу исследуемых с отсутствием исхода; для рассчитанного ОШ определяли 95% ДИ. Статистически значимым считали уровень p менее 0,05.

Результаты

Демографические характеристики

В исследование включены 123 пациента с опухолями надпочечников, из них 63 пациента с ФХЦ в возрасте от 22 лет до 81 года (40 женщин, 23 мужчины), 30 – с АКР в возрасте от 28 до 68 лет (23 женщины, 7 мужчин) и 30 – с ГНОН в возрасте от 27 до 79 лет (26 женщин, 4 мужчины) (табл. 1). На момент установления диагноза возраст пациентов статистически значимо различался при множественном сравнении; при попарном сравнении групп пациенты с ФХЦ и АКР были моложе пациентов с ГНОН. Статистически значимых различий в распределении пациентов по полу не отмечено.

Клиническая симптоматика

В группе ФХЦ наиболее частыми клиническими проявлениями были головная боль и чувство учащенного сердцебиения (табл. 2). Частота этих симптомов была статистически значимо выше при ФХЦ по сравнению с АКР и ГНОН, но не имела отличий в группах АКР и ГНОН. В группах АКР и ГНОН самыми распространенными симптомами были общая слабость и боль в поясничной области, которые беспокоили более половины пациентов и встречались статистически значимо чаще по сравнению с группой ФХЦ. Других статистически значимых отличий частоты симптомов между группами не выявлено (см. табл. 2).

Кардиоваскулярные проявления

АГ зафиксирована у большинства пациентов с различными опухолями надпочечников: при ФХЦ – у 58/63 (92,1%), при АКР – у 23/30 (76,7%), при ГНОН – у 24/30 (80%); различий частоты АГ в группах не отмечено (p = 0,089). Показатели САД и ДАД оказались статистически значимо выше в группе ФХЦ как при множественном сравнении, так и при попарном сравнении с группами АКР и ГНОН (p < 0,001 при критическом уровне значимости < 0,0167 для обоих сравнений), при этом показатели в группах АКР и ГНОН не отличались (рис. 2).

Доля пациентов с АГ 3-й степени также была наибольшей в группе ФХЦ как при множественном (p < 0,001), так и при попарном сравнении с группами АКР и ГНОН (p = 0,004 для обоих сравнений); различий между группами АКР и ГНОН не установлено (рис. 3А). У пациентов с неопределенным или злокачественным КТ-фенотипом опухоли надпочечника и АГ 3-й степени оказались высокие шансы выявить ФХЦ, а не АКР или ГНОН (ОШ 5,978, 95% ДИ 2,620–13,640; p < 0,001). Во всех группах преобладали пациенты с кризовым течением АГ (рис. 3Б), доля которых не имела

Таблица 1. Половозрастная характеристика

Параметр	Группа пациентов			Значение p	
	ФХЦ (n = 63) (1)	АКР (n = 30) (2)	ГНОН (n = 30) (3)	множественные сравнения	попарные сравнения
Возраст на момент установления диагноза, годы:					
Me [25Q; 75Q]	51 [43,5; 59]	50 [44; 61,5]	59,5 [50,5; 70,8]	0,015*	1–2: 0,801 1–3: 0,014 2–3: 0,055
min-max	22–81	28–68	27–79		
Пол м/ж, n (%)	40/23 (63,5/36,5)	23/7 (76,7/23,3)	26/4 (86,7/13,3)	0,054**	1–2: 0,603 1–3: 0,119 2–3: 0,603

АКР – адренокортикальный рак, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, ФХЦ – феохромоцитома

* Критерий Крускала – Уоллиса

** Критерий хи-квадрат

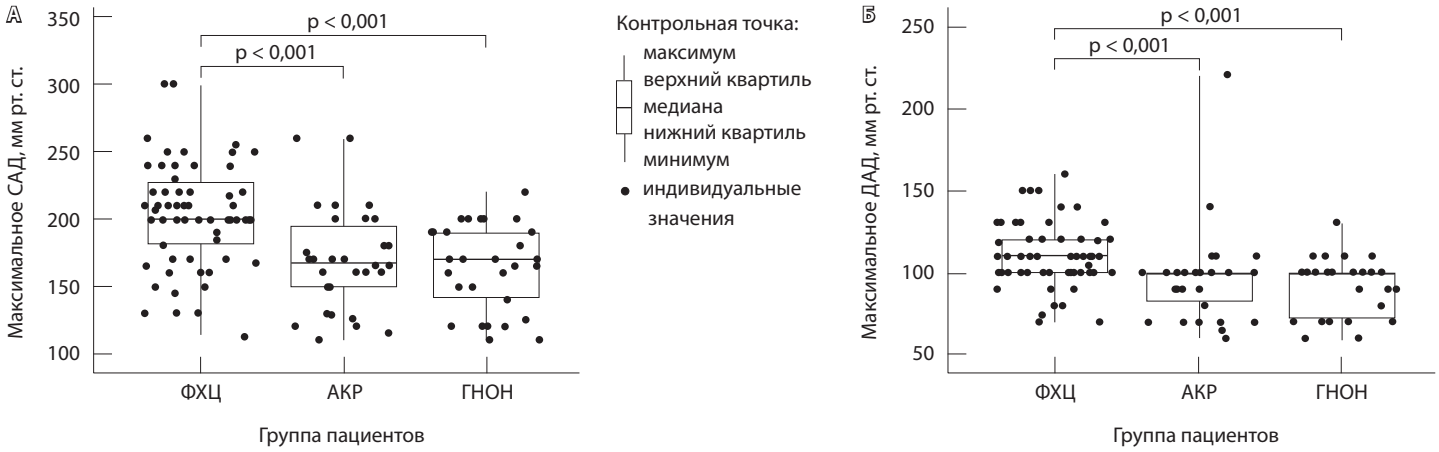


Рис. 2. Показатели максимального систолического (САД, **А**) и диастолического артериального давления (ДАД, **Б**) у обследованных пациентов в зависимости от вида опухоли надпочечника. АКР – адренокортикальный рак, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, ФХЦ – феохромоцитома

Таблица 2. Клинические проявления у обследованных пациентов в зависимости типа опухоли надпочечника

Частота признака, n (%)	Группа пациентов			Значение p (точный критерий Фишера)	
	ФХЦ (n = 63) (1)	АКР (n = 30) (2)	ГНОН (n = 30) (3)	множественные сравнения	попарные сравнения
Головная боль	36 (57,1)	9 (30)	3 (10)	< 0,001	1–2: 0,016 1–3: < 0,001 2–3: 0,062
Боль в поясничной области	12 (19)	18 (60)	22 (73,3)	< 0,001	1–2: < 0,001 1–3: < 0,001 2–3: 0,411
Общая слабость	10 (15,9)	19 (63,3)	17 (56,7)	< 0,001	1–2: < 0,001 1–3: < 0,001 2–3: 0,792
Чувство учащенного сердцебиения	21 (33,3)	4 (13,3)	3 (10)	0,016	1–2: 0,048 1–3: 0,022 2–3: 1
Боль в области сердца	3 (4,8)	1 (3,3)	2 (6,7)	0,867	–
Потливость	12 (19)	6 (20)	3 (10)	0,493	–
Бледность / покраснение лица	6 (9,5)	1 (3,3)	0	0,205	–
Головокружение	6 (9,5)	1 (3,3)	0	0,205	–
Тошнота / рвота	5 (7,9)	3 (10)	0	0,217	–
Боли в животе	5 (7,9)	2 (6,7)	3 (10)	0,913	–
Запоры	1 (1,6)	1 (3,3)	0 (0%)	0,749	–
Онемение рук	2 (3,2)	2 (6,7)	0	0,563	–
Дрожь в теле	3 (4,8)	2 (6,7)	1 (3,3)	0,862	–
Чувство тревоги	3 (4,8)	2 (6,7)	0	0,424	–
Мышечная слабость	5 (7,9)	5 (16,7)	3 (10)	0,427	–
Чувство жара	6 (9,5)	0	2 (6,7)	0,274	–
Озноб	3 (4,8)	0	0	0,424	–
Повышение температуры тела	0 (0)	1 (3,3)	0 (0)	0,483	–

АКР – адренокортикальный рак, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, ФХЦ – феохромоцитома

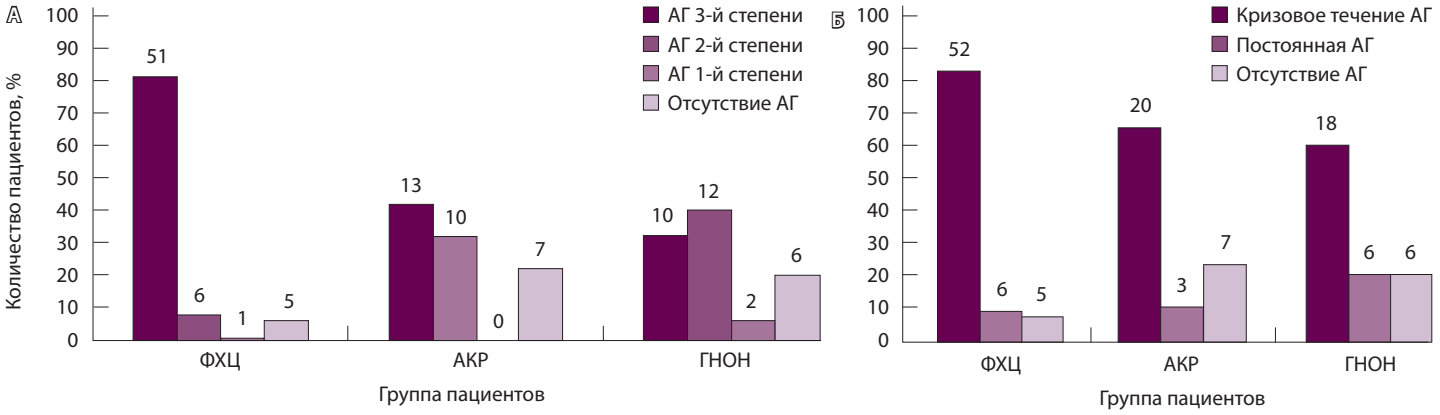


Рис. 3. Степень (**А**) и характер течения артериальной гипертензии (АГ, **Б**) в группах обследованных пациентов в зависимости от вида опухоли надпочечника. Над столбцами указано абсолютное количество пациентов. АКР – адренокортикальный рак, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, ФХЦ – феохромоцитома

статистически значимых отличий при множественном сравнении (p = 0,222).

ЧСС не различалась между группами (p = 0,058) (рис. 4). Вместе с тем доля пациентов с ЧСС > 90 уд/мин, зафиксированной при осмотре и/или по данным электрокардиографии, отличалась при множественном сравнении (p = 0,016) и была выше в группе ФХЦ (15/63, 23,8%) по сравнению с группой ГНОН (1/30, 3%) (p = 0,016), но статистически значимо не отличалась по сравнению с группой АКР (p = 0,122). Ощущение учащенного сердцебиения (как субъективная жалоба, см. табл. 1) и тахикардия с ЧСС более 90 уд/мин одновременно фиксировались у 10 пациентов с ФХЦ, у 2 – с АКР и 2 – с ГНОН. Если суммировать эти проявления, их превалирование в группе ФХЦ становится более очевидным (рис. 5).

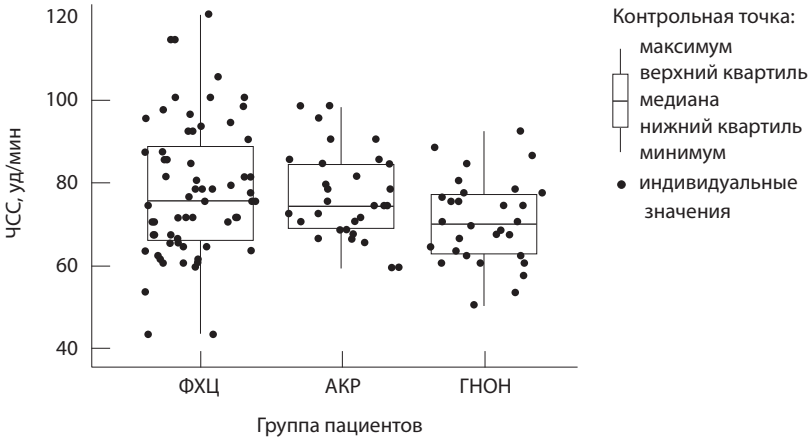


Рис. 4. Частота сердечных сокращений (ЧСС) у обследованных пациентов в зависимости от вида опухоли надпочечника. АКР – адренокортикальный рак, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, ФХЦ – феохромоцитома

Сопутствующие заболевания

Частота таких эндокринопатий, как нарушения углеводного обмена, медуллярный рак щитовидной железы, первичный гиперпаратиреоз, опухоли гипофиза и нейроэндокринные опухоли, значимо не отличалась между группами (табл. 3). Из других сопутствующих заболеваний статистически значимо различалась частота язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, которая была выше при ФХЦ по сравнению с АКР и ГНОН.

Гиперсекреция катехоламинов

В группе ФХЦ у 60/63 (95,2%) пациентов отмечено повышение уровня катехоламинов в суточной моче. Смешанный тип секреции (гиперсекреция как метанефринов, так и норметанефринов) зарегистрирован в 34/60 (56,7%) случаях, повышенный уровень только норметанефринов – у 18/60 (30%) пациентов и только метанефринов – у 8/60 (13,3%). В группе АКР повышение уровня катехоламинов (смешанный тип гиперсекреции) выявлено лишь у 1 пациента; в группе ГНОН – у 4/30 пациентов (в 2 наблюдениях было изолированное повышение уровня норметанефринов, а в 2 – смешанный тип секреции) (рис. 6).

Размер, объем и нативная плотность опухоли надпочечника по данным компьютерной томографии

Показатели размера и объема опухоли надпочечника, а также нативной плотности имели статистически значимые отличия при множественном сравнении (p < 0,001 для всех КТ-признаков). При попарном сравнении размер и объем опухоли надпочечника были статистически значимо больше в группе АКР по сравнению с группами ФХЦ и ГНОН (p < 0,001 при критическом уровне значимости < 0,0167 для обоих сравнений), однако не отличались в группах ФХЦ и ГНОН (рис. 7).

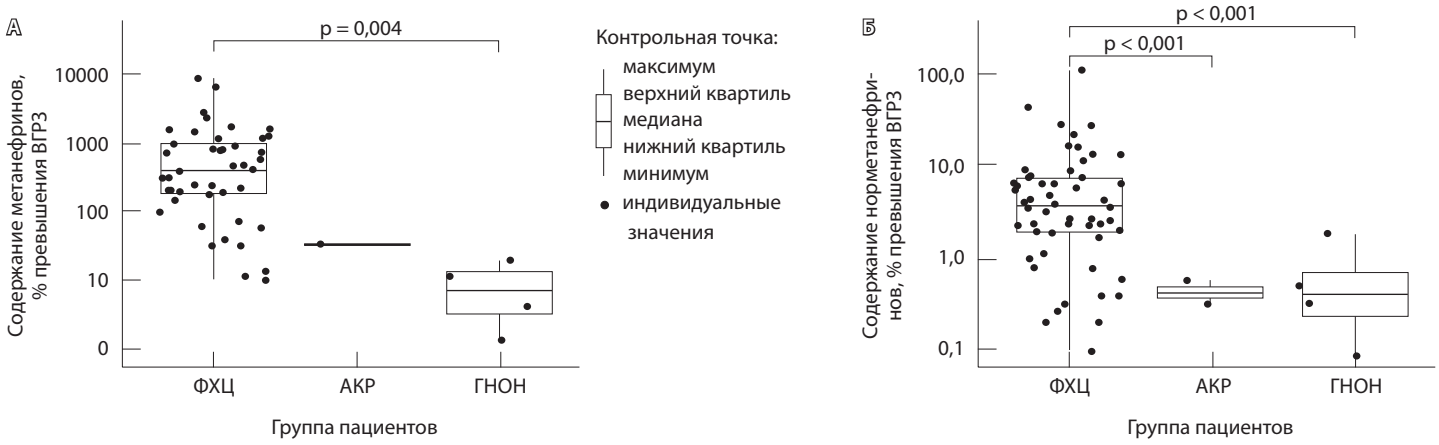


Рис. 5. Процент превышения верхней границы референсных значений (ВГРЗ) уровней метанефринов (**А**) и норметанефринов (**Б**) в суточной моче в группах обследованных пациентов в зависимости от вида опухоли надпочечника. АКР – адренокортикальный рак, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, ФХЦ – феохромоцитома

Показатели нативной плотности образований надпочечников были статистически значимо выше при ФХЦ и АКР по сравнению с ГНОН ($p < 0,001$ при критическом уровне значимости < 0,0167 для обоих сравнений). При сравнении нативной плотности ФХЦ и АКР статистически значимых различий не обнаружено (рис. 8).

Распределение типов опухоли надпочечника в зависимости от КТ-фенотипа

Злокачественный КТ-фенотип опухоли отмечен у большинства пациентов с АКР (90%) и ФХЦ (62%) и в трети случаев при ГНОН (36,7%) ($p < 0,001$ для множественного сравнения) (см. рис. 8). При АКР этот КТ-фенотип встречался статистически

Таблица 3. Сопутствующие заболевания у обследованных пациентов в зависимости от типа опухоли надпочечника

Частота признака, n (%)	Группа пациентов			Значение p (точный критерий Фишера)	
	ФХЦ (n = 63) (1)	АКР (n = 30) (2)	ГНОН (n = 30) (3)	множественные сравнения	попарные сравнения
Нарушения углеводного обмена	12 (19)	9 (30)	7 (23,3)	0,499	–
Узловой зоб	13 (20,6)	5 (16,7)	7 (23,3)	0,423	–
Первичный гиперпаратиреоз	3 (4,8)	0	0	0,232	–
Нейроэндокринные опухоли	2 (3,2)	0	0	0,498	–
Медуллярный рак щитовидной железы	1 (1,6)	0	0	1	–
Опухоли гипофиза	0	1 (3,3)	0	0,493	–
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	16 (25,4)	2 (6,7)	2 (6,7)	0,020	1–2: 0,048 1–3: 0,048 2–3: 1
Желчнокаменная болезнь	3 (4,8)	4 (13,3)	1 (3,3)	0,381	–
Мочекаменная болезнь / хронический пиелонефрит	5 (7,9)	4 (13,3)	3 (10)	0,667	–
Хроническая сердечная недостаточность	2 (3,2)	1 (3,3)	0	1	–
Цереброваскулярные заболевания	3 (4,8)	0	2 (6,7)	0,441	–
Заболевания органов дыхания	2 (3,2)	2 (6,7)	1 (3,3)	0,833	–
Онкологические заболевания	9 (14,3)	2 (6,7)	2 (6,7)	0,535	–
Аутоиммунные заболевания	1 (1,6)	2 (6,7)	1 (3,3)	0,357	–
Хронические инфекционные заболевания	1 (1,6)	1 (3,3)	0	0,746	–

АКР – адренокортикальный рак, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, ФХЦ – феохромоцитома

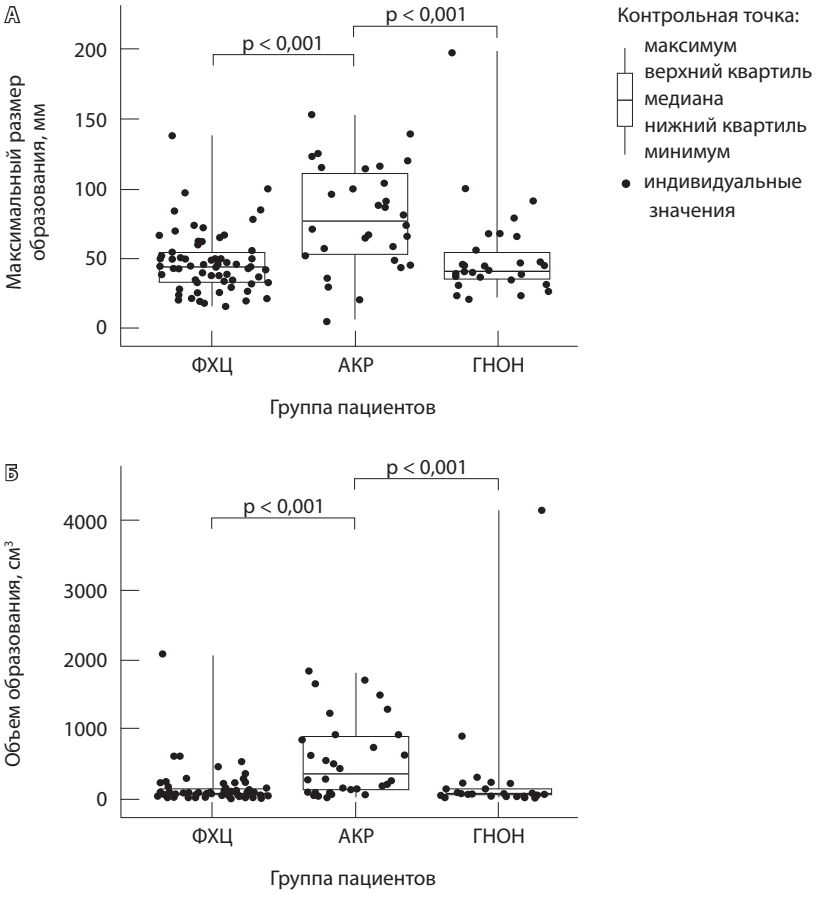


Рис. 6. Максимальные размеры (**А**) и объемы образований надпочечника (**Б**) в группах обследованных пациентов в зависимости от вида опухоли надпочечника. АКР – адренокортикальный рак, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, ФХЦ – феохромоцитома

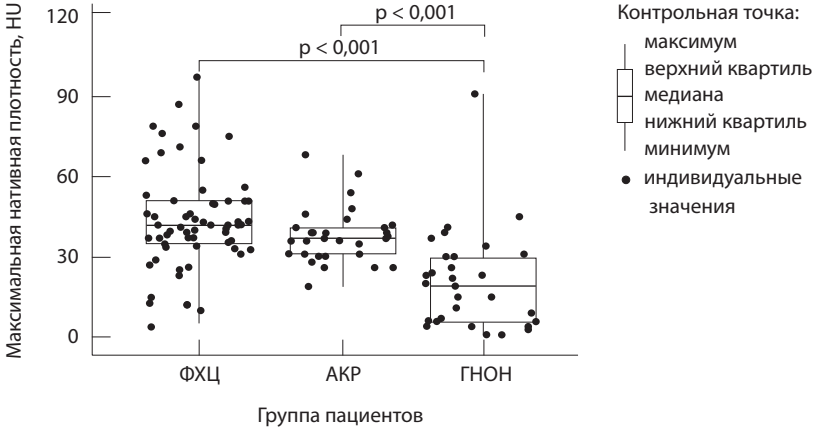


Рис. 7. Максимальная нативная плотность образования надпочечника по данным компьютерной томографии у обследованных пациентов в зависимости от вида опухоли. АКР – адренокортикальный рак, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, ФХЦ – феохромоцитома

значимо чаще, чем при ГНОН ($p < 0,001$) и ФХЦ ($p = 0,005$); при ФХЦ – статистически значимо чаще по сравнению с ГНОН ($p = 0,022$). Среди всех опухолей надпочечников со злокачественным КТ-фенотипом (39 ФХЦ, 27 АКР, 11 ГНОН) доля ГНОН составила 14,3% (8/77). При злокачественном КТ-фенотипе образования надпочечника шансы выявить ГНОН были статистически значимо низкими (ОШ 0,237, 95% ДИ 0,097–0,555; $p = 0,001$), тогда как шансы обнаружить ФХЦ или АКР – высокими (ОШ 4,22, 95% ДИ 1,803–10,333; $p = 0,001$). Злокачественный КТ-фенотип позволял обнаруживать ФХЦ или АКР с чувствительностью 71% и специфичностью 63,3%.

Неопределенный КТ-фенотип опухоли надпочечника с высокой нативной КТ-плотностью и размерами < 4 см отмечался со сходной частотой при ФХЦ и ГНОН (36,5% и 30%) и лишь у небольшой доли пациентов с АКР (10%) (см. рис. 8). Частота данного КТ-фенотипа была статистически значимо ниже при АКР по сравнению с ФХЦ ($p = 0,007$), в сравнении с ГНОН уровень значимости не достигался ($p = 0,053$), что скорее всего связано с недостатком мощности теста на данной величине различий. Шансы дифференцировать злокачественную опухоль надпочечника (ФХЦ или АКР) с ГНОН не имели статистической значимости (ОШ 0,905, 95% ДИ 0,374–2,315; $p = 0,829$), при этом шансы выявить АКР были статистически значимо низкие (ОШ 0,212, 95% ДИ 0,048–0,659; $p = 0,016$).

Другой неопределенный КТ-фенотип опухоли надпочечника – с низкой нативной КТ-плотностью и размерами ≥ 4 см – отмечен только у 1 (1,6%) пациента с ФХЦ и у 10 (33,3%) пациентов с ГНОН ($p < 0,001$) (см. рис. 8). В этой ситуации шансы выявить злокачественную опухоль надпочечника были статистически значимо низкими (ОШ 0,022, 95% ДИ 0,001–0,123; $p < 0,001$), а обнаружить ГНОН – высокими (ОШ 46, 95% ДИ 8,143–868,736; $p < 0,001$). Этот фенотип с низкой чувствительностью (33,3%), но высокой специфичностью (98,9%) говорит о наличии у пациента ГНОН.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования мы выделили клинические, анамнестические и лабораторно-инструментальные признаки, по которым можно провести дифференциальную диагностику между ФХЦ, АКР и ГНОН до хирургического лечения у пациентов со злокачественным или неопределенным КТ-фенотипом опухоли надпочечника.

К отличительным характеристикам ФХЦ, которые отмечались статистически значимо чаще по сравнению с пациентами с АКР и ГНОН,

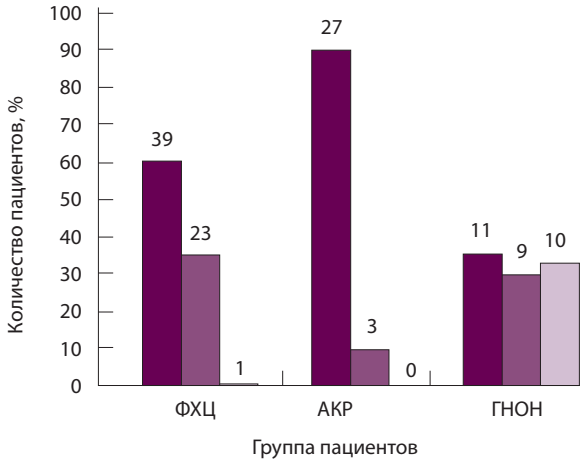


Рис. 8. Частота встречаемости КТ-признаков опухоли надпочечника у обследованных пациентов в зависимости от ее вида. Над столбцами указано абсолютное количество пациентов. АКР – адренокортикальный рак, ГНОН – гормонально-неактивные опухоли надпочечников, КТ – компьютерная томография, ФХЦ – феохромоцитома

можно отнести головную боль, ощущение учащенного сердцебиения (как субъективная жалоба) и/или тахикардию с ЧСС более 90 уд/мин, АГ 3-й степени, сопутствующую язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, высокую нативную плотность опухоли надпочечника, размеры которой могут быть и менее 4 см. Наличие АГ у большинства больных с ФХЦ зафиксировано в различных исследованиях [13–17]. В нашей работе показано, что при ФХЦ, в отличие от АКР и ГНОН, наблюдалась преимущественно АГ 3-й степени с наибольшими показателями САД и ДАД. Головная боль и учащенное сердцебиение оказались характерными признаками ФХЦ как в нашем, так и в предыдущих исследованиях [13–17], но мы не зарегистрировали высокую частоту потливости, бледности кожных покровов, головокружения. Классической триадой признаков ФХЦ считается сочетание головной боли, потливости и чувства учащенного сердцебиения у пациента с АГ [15–17], однако в нашем исследовании эта комбинация признаков отмечена только у 4 (6,3%) пациентов. Еще у 4 (6,3%) пациентов с ФХЦ полностью отсутствовали кардиоваскулярные проявления, при этом опухоли надпочечников характеризовались нативной плотностью от +26 до +38 HU и размерами менее 4 см. В клинической практике описаны случаи «молчащих» ФХЦ, которые могут быть в том числе и значительных размеров [18–20]. Нормальные уровни АД и ЧСС не исключают наличия ФХЦ у пациентов с опухолью надпочечника с высокой нативной плотностью вне зависимости от размеров образования.

Нам показалась интересной взаимосвязь ФХЦ и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Несмотря на относительно невысокую частоту язвенной болезни при ФХЦ (25,4%), сравнение с группами пациентов с другими видами опухолей надпочечников позволило выявить эту ассоциацию. Ранее были описаны случаи повышения уровня гастрина у пациентов с ФХЦ [21], есть экспериментальные работы с животными моделями, где показано стимулирующее влияние избытка катехоламинов на секрецию гастрина [22]. L. Bardram и соавт. представили 4 клинических наблюдения секреции гастрина самой ФХЦ [23]. Однако все эти публикации значительной давности – 1970–80-х годов. Полагаем, нужны исследования для уточнения ассоциации гиперкатехоламинемии и гипергастринемии, в том числе в рамках синдромов множественных эндокринных неоплазий.

Общая слабость и боли в поясничной области оказались симптомами, характерными для большей части пациентов с АКР и ГНОН, что отличало их от пациентов с ФХЦ. Показатели САД и ДАД, степень АГ, характер течения АГ были сходны в группах АКР и ГНОН, но при этом различались характеристики опухоли надпочечника: при АКР во всех случаях отмечена высокая нативная плотность опухоли надпочечника и в подавляющем большинстве наблюдений – размеры более 4 см, тогда как при ГНОН большинство опухолей имело либо низкую нативную плотность, либо размеры менее 4 см. У 5 пациентов (у 1 с АКР и у 4 с ГНОН) выявлено повышение уровней катехоламинов в суточной моче, вместе с тем степень превышения верхней границы референсных значений была значительно меньше по сравнению с ФХЦ.

Злокачественный КТ-фенотип опухоли надпочечника не всегда указывает на злокачественный морфологический характер новообразования, по данным нашего исследования чувствительность и специфичность метода составили 71 и 63,3% соответственно. Неопределенный КТ-фенотип опухоли надпочечника с нативной КТ-плотностью < 10 HU и размерами ≥ 4 см с высокой вероятностью указывает на ГНОН (специфичность 98,9%), однако ГНОН могут выявляться и при других КТ-фенотипах.

Ограничением нашего исследования следует считать его ретроспективный характер. В исследование не были включены пациенты с образованиями надпочечников другого происхождения

(например, метастазами в надпочечник опухолей другой локализации). При оценке АД не учитывалась проводимая антигипертензивная терапия, хотя доли пациентов, получавших и не получавших антигипертензивные препараты, были сопоставимы. Кроме того, в настоящем исследовании представлена смещенная выборка пациентов с ГНОН, так как не все ГНОН подлежат хирургическому лечению, а в исследование включены только прооперированные пациенты. Тем не менее в наш анализ вошли пациенты с неопределенным или злокачественным КТ-фенотипом опухоли надпочечника, что может быть поводом для активной тактики лечения. Несмотря на то что определение нативной плотности и размеров опухоли надпочечника по данным КТ считается достаточным для дифференциальной диагностики доброкачественного и злокачественного характера новообразования данной локализации [1–2], дополнительную информацию могла бы дать оценка фаз контрастирования с дальнейшим расчетом коэффициента вымывания контрастного препарата; однако контрастирование проводилось у небольшой части пациентов и даже в случае проведения не всегда было подробно отражено в заключении.

Заключение

В нашем исследовании клиническими признаками ФХЦ были АГ 3-й степени, тахикардия и/или ощущение учащенного сердцебиения, а также сопутствующая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, тогда как для АКР и ГНОН были более характерны общая слабость и боли в поясничной области.

Среди всех опухолей надпочечников со злокачественным КТ-фенотипом доля доброкачественных ГНОН составила 10,8%. При злокачественном КТ-фенотипе опухоли надпочечника дифференциальную диагностику следует проводить между АКР и ФХЦ, тогда как шансы выявить ГНОН крайне низкие.

При неопределенном КТ-фенотипе опухоли надпочечника с нативной плотностью образования > 10 HU и размерами < 4 см дифференциальная диагностика должна проводиться в первую очередь между ФХЦ и ГНОН, в этом случае низкие шансы выявить АКР. Неопределенный КТ-фенотип опухоли надпочечника с нативной плотностью < 10 HU и размерами образования ≥ 4 см свойственен доброкачественным ГНОН, при данном КТ-фенотипе крайне низкие шансы выявить злокачественную опухоль.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта программы «УМНИК-22» (в), ФГБУ «Фонд содействия развития малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям), в рамках реализации научного проекта «Разработка диагностической панели предикторов прогрессирования и метастазирования феохромоцитомы», договор № 18730ГУ/2023 от 14.09.2023 (код 0087033).

Конфликт интересов

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

Участие авторов

И.А. Иловайская – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; А.Ю. Луговская – набор клинического материала, формирование групп пациентов, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста, редактирование рукописи; А.А. Глазков – анализ полученных результатов, статистическая обработка данных, написание и редактирование рукописи; Т.А. Бритвин, Л.Е. Гуревич – набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование рукописи; В.Е. Шикина – анализ и интерпретация полученных результатов, редактирование 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. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R, Stewart PM. Adrenal incidentaloma. Endocr Rev. 2020;41(6):775–820. doi: 10.1210/endrev/bnaa008.
2. Jing Y, Hu J, Luo R, Mao Y, Luo Z, Zhang M, Yang J, Song Y, Feng Z, Wang Z, Cheng Q, Ma L, Yang Y, Zhong L, Du Z, Wang Y, Luo T, He W, Sun Y, Lv F, Li Q, Yang S. Prevalence and characteristics of adrenal tumors in an unselected screening population: A cross-sectional study. Ann Intern Med. 2022;175(10):1383–1391. doi: 10.7326/M22-1619.
3. Hanna FWF, Hancock S, George C, Clark A, Sim J, Issa BG, Powner G, Waldron J, Duff CJ, Lea SC, Golash A, Sathiavageeswaran M, Heald AH, Fryer AA. Adrenal incidentaloma: Prevalence and referral patterns from routine practice in a large UK university teaching hospital. J Endocr Soc. 2021;6(1):bvab180. doi: 10.1210/jendso/bvab180.
4. Ebbehoj A, Li D, Kaur RJ, Zhang C, Singh S, Li T, Atkinson E, Achenbach S, Khosla S, Arlt W, Young WF, Rocca WA, Bancos I. Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: A population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(11):894–902. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30314-4.
5. Бельцевич ДГ, Трошина ЕА, Мельниченко ГА, Платонова НМ, Ладыгина ДО, Шевэ А. Проект клинических рекомендаций «Инциденталома надпочечника». Эндокринная хирургия. 2021;15(1):4–26. doi: 10.14341/serg12712.
Beltsevich DG, Troshina EA, Melnichenko GA, Platonova NM, Ladygina DO, Chevais A. [Draft of the clinical practice guidelines "Adrenal incidentaloma"]. Endocrine Surgery.

2021;15(1):4–26. Russian. doi: 10.14341/serg12712.
6. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, Pelsma I, Marina L, Lorenz K, Bancos I, Arlt W, Dekkers OM. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2023;189(1):G1–G42. doi: 10.1093/ejendo/lvad066.
7. Lee JM, Kim MK, Ko SH, Koh JM, Kim BY, Kim SW, Kim SK, Kim HJ, Ryu OH, Park J, Lim JS, Kim SY, Shong YK, Yoo SJ; Korean Endocrine Society, Committee for Clinical Practice Guidelines. Clinical guidelines for the management of adrenal incidentaloma. Endocrinol Metab (Seoul). 2017;32(2):200–218. doi: 10.3803/EnM.2017.32.2.200.
8. Cyranska-Chyrek E, Szczepanek-Parulska E, Olejarz M, Ruchala M. Malignancy risk and hormonal activity of adrenal incidentalomas in a large cohort of patients from a single tertiary reference center. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(10):1872. doi: 10.3390/ijerph16101872.
9. Aggarwal S, Prete A, Chortis V, Asia M, Sutcliffe RP, Arlt W, Ronchi CL, Karavitaki N, Ayuk J, Elhassan YS. Pheochromocytomas most commonly present as adrenal incidentalomas: A large tertiary center experience. J Clin Endocrinol Metab. 2023;109(1):e389–e396. doi: 10.1210/clinem/dgad401.
10. Mete O, Asa SL, Gill AJ, Kimura N, de Krijger RR, Tischler A. Overview of the 2022 WHO classification of paragangliomas and pheochromocytomas. Endocr Pathol. 2022;33(1):90–114. doi: 10.1007/s12022-022-09704-6.
11. Libé R, Huillard O. Adrenocortical carcinoma: Diagnosis, prognostic classification and treatment of localized and advanced disease. Cancer Treat Res Commun. 2023;37:100759. doi: 10.1016/j.ctarc.2023.100759.
12. Чазова ИЕ, Чихладзе НМ, Блинова НВ, Аксенова АВ, Алексеева ТА, Амбатьелло ЛГ, Баланова ЮА, Брагина АЕ, Данилов НМ, Драпкина ОМ, Дроздова ЛЮ, Ежов МВ, Елфимова ЕМ, Жернакова ЮВ, Жиров ИВ, Кисляк ОА, Литвин АЮ, Небиеридзе ДВ, Остроумова ОД, Подзолков ВИ, Сергиенко ИВ, Сивакова ОА, Стародубова АВ, Стрюк РИ, Терещенко СН, Трушина ОЮ, Щелкова ГВ. Клинические рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) и Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) по диагностике и лечению артериальной гипертонии (2024). Системные гипертензии. 2024;21(4):5–110. doi: 10.38109/2075-082X-2024-4-5-109.
Chazova IE, Chikhladze NM, Blinova NV, Aksenova AV, Alekseeva TA, Ambatiello LG, Balanova YuA, Bragina AE, Danilov NM, Drapkina OM, Drozdova LYu, Ezhov MV, Elfimova EM, Zhernakova YuV, Zhirov IV, Kislyak OA, Litvin AYu, Nebieridze DV, Ostroumova OD, Podzolkov VI, Sergienko IV, Sivakova OA, Starodubova AV, Stryuk RI, Tereshchenko SN, Trushina OYu, Shchelkova GV. [Clinical guidelines of the Russian Medical Society on arterial Hypertension (RSH) and the Eurasian association of Cardiologists (EaC) for the diagnosis and treatment of arterial hypertension (2024)]. Systemic Hypertension. 2024;21(4):5–110. Russian. doi: 10.38109/2075-082X-2024-4-5-109.
13. Реброва ДВ, Ворохобина НВ. Клинико-эпидемиологические характеристики пациентов с феохромоцитомой и забрюшинной параганглиомой. Медицинский совет. 2024;(16):206–215. doi: 10.21518/ms2024-329.
Rebrova DV, Vorokhobina NV. [Clinical and epidemiological characteristics of patients with pheochromocytoma and retroperi-

The differential diagnosis of adrenal incidentalomas with non-benign appearence on unenhanced computed tomography: a retrospective study

I.A. Ilovayskaya[1] • A.Y. Lugovskaya[1] • A.A. Glazkov[1] • T.A. Britvin[1] • L.E. Gurevich[1] • V.E. Shikina[1]

Background: Computed tomography (CT) is considered as the gold standard for imaging the adrenal tumors. Tumor size and native density in unenhanced CT images are widely used to predict tumor malignancy, however, their diagnostic accuracy and the added value of clinical and anamnestic data remain uncertain.

Objective: To identify clinical markers that possibly could differentiate pheochromocytoma (PCC), adrenocortical cancer (ACC), and hormonally non-functioning adrenal adenoma (NAA) in patients with adrenal masses of non-benign appearance on unenhanced CT.

Methods: This was a single-center observational retrospective selective non-controlled study of 123 patients who underwent adrenalectomy between January 2011 and December 2023. All lesions showed native density ≥ 10 Hounsfield units [HU] or maximum diameter ≥ 4 cm, or both features on pre-operative CT. Histology examination confirmed 63 PCC, 30 ACC and 30 NAA. Clinical presentation, comorbidities, laboratory tests and imaging findings were reviewed.

Results: Paroxysmal type of arterial hypertension (AH) was common across all groups; its presence did not aid discrimination. AH grade 3, however, prevailed in the patients with PCC only. Patients with an adrenal mass and AH grade 3 had the high probability of PCC presence (odds ratio, OR: 5.978, 95% confidence interval, CI [2.620–13.640]; $p < 0.001$). AH grade distribution was similar in the ACC and NAA groups. Headache (57.1%), palpitations (48.3%) and a history of peptic ulcer disease (25.4%) were also characteristic of PCC. In contrast, generalized weakness and lumbar pain predominated in ACC (63.3% and 60%, respectively) and NAA (56.7% and 73.3%). Tumors with native density of ≥ 10 HU and size > 4 cm (the malignant CT phenotype) were found in 90% (27/30) of ACC, 62% (39/63) of PCC, and 36.7% (11/30) of NAA cases. This CT appearance detected a malignant lesion (PCC or ACC) with 71% sensitivity and 63% specificity, while the chance to find NAA was low (OR: 0.237, 95% CI [0.097–0.555]; $p < 0.001$). Tumors with native density ≥ 10 HU and tumor size of < 4 cm were found in similar proportions in PCC (36.5%, 23/63) and NAA (30%, 9/30) groups, indicating a low probability of ACC (OR: 0.212, 95% CI [0.048–0.659]; $p = 0.016$) and focusing the differential diagnosis on PCC versus NAA. Tumors with native density < 10 HU and size ≥ 4 cm were rare in PCC (1/63, 1.6%) and absent in ACC,

toneal paraganglioma]. Medical Council. 2024;(16):206–215. Russian. doi: 10.21518/ms2024-329.
14. Geroula A, Deutschbein T, Langton K, Masjkur J, Pamporaki C, Peitzsch M, Fliedner S, Timmers HJLM, Bornstein SR, Beuschlein F, Stell A, Januszewicz A, Prejbisz A, Fassnacht M, Lenders JWM, Eisenhofer G. Pheochromocytoma and paraganglioma: Clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. Eur J Endocrinol. 2019;181(4):409–420. doi: 10.1530/EJE-19-0159.
15. Pourian M, Mostafazadeh DB, Soltani A. Does this patient have pheochromocytoma? A systematic review of clinical signs and symptoms. J Diabetes Metab Disord. 2016;15:11. doi: 10.1186/s40200-016-0230-1.
16. Мельниченко ГА, Трошина ЕА, Бельцевич ДГ, Кузнецов НС, Юкина МЮ. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы. Эндокринная хирургия. 2015;9(3):15–33. doi: 10.14341/serg2015315-33.
Mel'nichenko GA, Troshina EA, Bel'tsevich DG, Kuznetsov NS, Yukina MYu. [Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma]. Endocrine Surgery. 2015;9(3):15–33. Russian. doi: 10.14341/serg2015315-33.
17. Блинова НВ, Иловайская ИА, Чихладзе НМ, Луговская АЮ, Бритвин ТА, Гуревич ЛЕ, Нефедова ЛН, Шикина ВЕ, Чазова ИЕ. Диагностика и ведение пациентов с феохромоцитомой/параганглиомой. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и междисциплинарной группы по диагностике и лечению нейроэндокринных опухолей. Терапевтический архив. 2024;96(7):645–658. doi: 10.26442/00403660.2024.07.202779.
Blinova NV, Ilovayskaya IA, Chikhladze NM, Lugovskaya AYu, Britvin TA, Gurevich LE, Nefedova LN, Shikina VE, Chazova IE. [Diagnosis and management of patients with pheochromocytoma/paraganglioma: Consensus of experts of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension and the Multidisciplinary Group for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors]. Ter Arkh. 2024;96(7):645–658. Russian. doi: 10.26442/00403660.2024.07.202779.
18. Machairas N, Papaconstantinou D, Papala A, Ioannidis A, Patapis P, Misiakos EP. A huge asymptomatic pheochromocytoma. Clin Case Rep. 2018;6(7):1366–1367. doi: 10.1002/ccr3.1566.
19. Shah SK, Tiwari M, Acharya S, Shah A. Asymptomatic pheochromocytoma associated with MEN syndrome and subclinical Cushing's syndrome. Int J Surg Case Rep. 2023;108:108408. doi: 10.1016/j.ijscr.2023.108408.
20. Spiro A, Usman A, Ajmal A, Hoang TD, Shakir MKM. Asymptomatic and biochemically silent pheochromocytoma with characteristic findings on imaging. Case Rep Endocrinol. 2020;2020:8847261. doi: 10.1155/2020/8847261.
21. Tatsuta M, Baba M, Itoh T. Increased gastrin secretion in patients with pheochromocytoma. Gastroenterology. 1983;84(5 Pt 1):920–923.
22. Hayes JR, Kennedy TL, Ardill J, Shanks RG, Buchanan KD. Stimulation of gastrin release by catecholamines. Lancet. 1972;1(7755):819–821. doi: 10.1016/s0140-6736(72)90802-1.
23. Bardram L, Hilsted L, Rehfeld JF. Cholecystokinin, gastrin and their precursors in pheochromocytomas. Acta Endocrinol (Copenh). 1989;120(4):479–484. doi: 10.1530/acta.0.1200479.

yet presented in 10/30 (33.3%) NAA cases. This CT phenotype is associated with low risk of malignancy (OR: 0.022, 95% CI [0.001–0.123]; p < 0.001), although insensitive (33%), it had a specificity of 98.9% for benign NAA.

Conclusion: In adrenal tumors of the malignant CT phenotype, the differential diagnosis should be made between ACC and PCC, while the presence of NAA is highly unlikely. In tumors with native density of > 10 HU and tumor size of < 4 cm, the differential diagnosis should first consider PCC and NAA, while the chance to identify ACC is low. The adrenal masses with the native density of < 10 HU and tumor size of ≥ 4 cm were strongly suggestive of benign NAA, with an exceedingly low risk of cancer.

Key words: adrenal incidentaloma, pheochromocytoma, adrenocortical carcinoma, hormonally non-functioning adrenal adenomas, arterial hypertension, computed tomography, phenotype, differential diagnostics

For citation: Ilovayskaya IA, Lugovskaya AY, Glazkov AA, Britvin TA, Gurevich LE, Shikina VE. The differential diagnosis of adrenal incidentalomas with non-benign appearence on unenhanced computed tomography: a retrospective study. Almanac of Clinical Medicine. 2025;53(2):71–82. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-010.

Received 10 February 2025; revised 8 July 2025; accepted 14 July 2025; published online 25 July.2025

Funding

The study was performed with the financial support from the UMNIK-22 Grant Program (v), the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology (the Foundation for Assistance to Innovation), within the implementation of the research project Development of the diagnostic panel for prediction of pheochromocytoma progression and metastasis, Agreement - 18730GU/2023 from 14.09.2023 (code 0087033).

Conflict of interests

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

Authors' contribution

I.A. Ilovayskaya, the study concept and design, data analysis, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; A.Y. Lugovskaya, clinical data collection, recruitment of the patient groups, analysis and interpretation of the study results, text writing and editing; A.A. Glazkov, analysis of the study results, statistical analysis, text writing and editing; T.A. Britvin, L.E. Gurevich, clinical data collection, analysis and interpretation of the study results, text editing; V.E. Shikina, analysis and interpretation of the study results, text editing. 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.

Irena A. Ilovayskaya – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Neuroendocrine Diseases, General Endocrinology Unit[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3261-7366
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Anna Y. Lugovskaya – MD, Research Fellow, Department of Neuroendocrine Diseases, General Endocrinology Unit[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5187-1602.
E-mail: a.lugovskaya@monikiweb.ru

Alexey A. Glazkov – MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Medical and Physical Research[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6122-0638. E-mail: aaglazkov@bk.ru

Timur A. Britvin – MD, PhD, Head of Department of Endocrine Surgery[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6160-1342.
E-mail: t.britvin@gmail.com

Larisa E. Gurevich – Doctor of Biol. Sci., Professor, Leading Research Fellow, Department of Morphological Diagnostics, Oncology Unit[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9731-3649.
E-mail: larisgur@mail.ru

Valentina E. Shikina – MD, PhD, Professor, Department of Oncology, Postgraduate Training Faculty[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6672-4269. E-mail: shik-val@mail.ru

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

Альманах клинической медицины. 2025; 53 (2): 83–94. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-009

Оригинальная статья

Ассоциация генетических вариантов *rs1800629 TNFα* и *rs3775291 TLR3* с развитием рака шейки матки и прогнозом выживаемости

Рогалев А.В.[1, 2] • Семикоз Н.Г.[1, 2] • Кишеня М.С.[1] • Пищулина С.В.[1]

Актуальность. В мире рак шейки матки (РШМ) занимает 4-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин. По данным на 2022 г. в Российской Федерации стандартизованные показатели заболеваемости и смертности составляют 13,8 и 4,67 случая на 100 тыс. женского населения соответственно, что ниже, чем в странах Восточной Европы (15,7 и 6,3), но выше, чем в странах Северной (8,2 и 2,2) и Западной Европы (6,6 и 2,1). В канцерогенезе РШМ ключевая роль принадлежит вирусу папилломы человека (ВПЧ). Механизмы канцерогенеза обусловлены генетическими различиями иммунорегуляторных факторов, участвующих в индукции пролиферации, инвазии и метастазирования опухолевых клеток с ослаблением иммунного контроля. Среди потенциальных иммуногенетических факторов риска развития РШМ выделяют варианты *rs1800629* гена *TNFα* и *rs3775291* гена *TLR3*, степень связи которых с РШМ отличается в зависимости от популяции и этнической группы.

Цель – определить ассоциацию генетических вариантов *-308A TNFα (rs1800629)* и *1234C/T TLR3 (rs3775291)* с развитием РШМ у пациенток Донбасского региона Российской Федерации и установить взаимосвязь данных генетических вариантов с выживаемостью.

Материал и методы. В период с февраля 2021 по декабрь 2024 г. в исследование были последовательно включены 320 пациенток (основная группа, медиана возраста – 55 [47; 64] лет) с диагнозом РШМ I–II стадии (TNM), которым ранее (с января 2005 по январь 2021 г.) в специализированном онкологическом центре проведена радикальная гистерэктомия по Вертгейму с последующей лучевой терапией, а также 200 условно здоровых женщин (медиана возраста – 55 [44,75; 63] лет), сопоставимых по возрасту ($p = 0,101$), индексу массы тела ($p = 0,513$) и статусу курения ($p = 0,586$). В обеих группах проводили диагностику ВПЧ-инфицирования шейки матки с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Генетические варианты *TNFα rs1800629* и *TLR3 rs3775291* определяли методом ПЦР с помощью тест-систем SNP-экспресс, *TNFα (-308G/A)* и *TLR3 (Leu412Phe)* (НПФ «Литех», Россия).

Результаты. Частота инфицирования ВПЧ в группе больных РШМ превышала аналогичный показатель в контрольной группе в 6,4 раза (74,1% против 11,5%, $p < 0,001$). Установлена связь РШМ с полиморфизмом *TNFα rs1800629* в кодоминантной ($\chi^2 = 8,33$; $p = 0,016$), мультипликативной ($\chi^2 = 9,12$; $p = 0,003$) и доминантной ($\chi^2 = 7,17$; $p = 0,008$) моделях; а также с полиморфизмом *TLR3 rs3775291* – в кодоминантной ($\chi^2 = 7,47$; $p = 0,025$), мультипликативной ($\chi^2 = 6,61$; $p = 0,011$) и доминантной ($\chi^2 = 7,17$; $p = 0,008$) моделях. Повышенному риску РШМ были подвержены пациентки с генотипами *AA* (отношение шансов (ОШ) 2,39, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,951–5,994) и *GA* (ОШ 1,46, 95% ДИ 0,978–2,181), *A*-аллелью (ОШ 1,66, 95% ДИ 1,192–2,311) и комбинацией генотипов *GA + AA* (ОШ 1,69, 95% ДИ 1,149–2,481) *TNFα rs1800629*. Среди пациенток с полиморфизмом *TLR3 rs3775291* повышенный риск РШМ определен у носителей генотипов *CT* (ОШ 1,42, 95% ДИ 0,995–2,031) и *TT* (ОШ 1,53, 95% ДИ 0,796–2,932), *T*-аллели (ОШ 1,43, 95% ДИ 1,088–1,878), комбинации *CT + TT* (ОШ 1,63, 95% ДИ 1,138–2,321). При комбинации генотипов *GA + AA* в сравнении с носителями *GG*-генотипа *TNFα rs1800629* при РШМ и ВПЧ-позитивном статусе отмечено снижение общей выживаемости (ОВ) ($p < 0,001$) и безрецидивной выживаемости (БРВ) ($p = 0,002$). Пятилетние ОВ и БРВ пациенток с *GG*-генотипом *TNFα rs1800629* составили 96,13 и 93,55%, а с генотипами *GA + AA* – 84,15 и 79,27% соответственно. Носительство генотипов *CT + TT* в сравнении с *CC TLR3 rs3775291* сопровождалось худшими показателями ОВ ($p = 0,039$) и БРВ ($p = 0,045$). Пятилетние ОВ и БРВ пациенток с РШМ и ВПЧ-позитивным статусом с *CC*-генотипом *TLR3 rs3775291* составили 93,94 и 91,92%, а с генотипами *CT + TT* – 90,58 и 86,23% соответственно.

Заключение. Установлена ассоциация генетических вариантов *-308G/A TNFα (rs1800629)* и *1234C/T TLR3 (rs3775291)* с развитием РШМ и прогнозом выживаемости у пациенток Донбасского региона Российской Федерации. Негативное влияние аллелей риска *A TNFα rs1800629* и *T TLR3 rs3775291* чаще определялось у пациенток с РШМ, инфицированных ВПЧ, и было связано с худшими ОВ и БРВ.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, генетический полиморфизм, *rs1800629*, *rs3775291*

Для цитирования: Рогалев АВ, Семикоз НГ, Кишеня МС, Пищулина СВ. Ассоциация генетических вариантов *rs1800629 TNFα* и *rs3775291 TLR3* с развитием рака шейки матки и прогнозом выживаемости. Альманах клинической медицины. 2025;53(2):83–94. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-009.

Поступила 02.02.2025; доработана 15.04.2025; принята к публикации 21.04.2025; опубликована онлайн 06.05.2025

Рак шейки матки (РШМ) – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у женщин. В мире РШМ занимает 4-е место в структуре как онкологической заболеваемости, так и смертности после рака молочной железы, легких и колоректального рака. По данным GLOBOCAN, в 2022 г. зарегистрирован 661 021 новый случай РШМ и 348 189 смертей от этого заболевания. Наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности отмечены в странах Африканского континента, расположенных к югу от Сахары, Южной Америки и Юго-Восточной Азии, самые низкие – в Северной Америке, Австралии и Западной Азии [1].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения Российской Федерации в 2022 г. РШМ был на 5-й позиции, уступая раку молочной железы, кожи (кроме меланомы), тела матки и ободочной кишки. В структуре женской смертности от онкологических заболеваний доля РШМ наименьшая – ниже, чем новообразований молочной железы, ободочной кишки, поджелудочной железы, желудка, трахеи, бронхов, легкого, прямой кишки, яичника, тела матки, лимфатической и кроветворной тканей. Абсолютное число впервые выявленных случаев РШМ в 2022 г. было 15 954, стандартизованный показатель заболеваемости – 13,8 случая на 100 тыс. женского населения без статистически значимой динамики за последние 10 лет [2]. Абсолютное число умерших от РШМ в 2022 г. составило 5828, стандартизованный показатель смертности – 4,67 случая на 100 тыс. женского населения со статистически значимой динамикой: снижение на 12,97% за 10 лет. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности от РШМ в Российской Федерации ниже, чем в странах Восточной Европы (15,7 и 6,3 на 100 тыс. женского населения соответственно), но выше, чем в странах Северной (8,2 и 2,2) и Западной Европы (6,6 и 2,1) [1].

Если судить по грубым показателям заболеваемости и смертности, ситуация в Донецкой Народной Республике в отношении РШМ в целом аналогична таковой в Российской Федерации. В 2019 г. грубый показатель заболеваемости РШМ в Донецкой Народной Республике составил 22,3 на 100 тыс. женского населения (22,25 на 100 тыс. в Российской Федерации), смертности – 8,8 случая на 100 тыс. женского населения (8,67 на 100 тыс. в Российской Федерации). В 2022 г. в Донецкой Народной Республике наблюдалось снижение заболеваемости РШМ до 17,2 на 100 тыс. женского населения, а смертности – до 7,0 на 100 тыс. женского населения, что могло быть обусловлено высоким уровнем миграции[1, 2].

Результаты и эффективность лечения РШМ зависят от клинической стадии заболевания. Применение радикальных методов лечения РШМ на ранних стадиях сопровождается показателями 5-летней общей выживаемости (ОВ) на уровне 92%, но на ранней стадии диагностируется только 13% новых случаев заболевания. При местнораспространенных и метастатических поражениях 5-летняя ОВ составляет 58 и 17% соответственно. При рецидивировании РШМ продолжительность жизни не превышает 13–17 месяцев [3].

Наиболее значимыми факторами, повышающими вероятность развития РШМ, считают раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров, более чем 5-летний прием пероральных контрацептивов, курение, избыточную массу тела, низкий социальный статус, а также инфекции, передаваемые половым путем, среди которых первостепенная роль отводится вирусу папилломы человека (ВПЧ) [4, 5].

Внедрение ВПЧ в базальные клетки слизистой оболочки шейки матки и клетки зоны трансформации признано ключевым звеном канцерогенеза [6]. Персистенция ВПЧ в эпителии слизистой оболочки шейки матки сопровождается хроническим воспалением, развитием дисплазии и РШМ вследствие нарушения клеточного цикла и нестабильности генома, индуцированной белками ВПЧ E5, E6 и E7. Онкопротеины ВПЧ нарушают функции опухолевых супрессоров с последующей инициацией, трансформацией и прогрессированием канцерогенеза шейки матки. Развитие РШМ на фоне ВПЧ обусловлено генетическими особенностями цитокинов, участвующих в регуляции иммунного ответа при контакте с ВПЧ. Роль цитокинов в иммунной защите обусловлена их влиянием на репликацию вируса, изменением поляризации иммунокомпетентных клеток и индукцией воспалительной реакции [7].

Среди потенциальных провоспалительных цитокинов, способствующих развитию и прогрессированию РШМ, выделяют фактор некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor α, TNFα), который влияет на пролиферацию, инвазию, опухолевый ангиогенез и метастазирование опухолевых клеток. Ген *TNFα* расположен на 6-й хромосоме (6p21.33), содержит 4 экзона и 3 интрона, связан с областью главного комплекса гистосовместимости [8]. Наиболее часто изучаемый генетический вариант *TNFα -308G/A (rs1800629)* расположен в промоторной области, регулирует транскрипцию, экспрессию гена и ассоциирован с РШМ [9].

Рогалев Артем Валериевич – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры онкологии и радиологии имени академика Г.В. Бондаря[1]; хирург-онколог онкохирургического отделения № 3[2]; ORCID: https://orcid.org/0009-0003-7781-6833. E-mail: dr.onc.art@mail.ru

Семикоз Наталия Григорьевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры онкологии и радиологии имени академика Г.В. Бондаря[1]; зав. отделом радиологии[2]; ORCID: https://orcid.org/0009-0004-9229-732X. E-mail: semicoz@interdon.net

Кишеня Мария Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., начальник отдела молекулярно-генетических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории[1]; ORCID: https://orcid.org/0009-0007-7987-4091 ✉ 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16, Российская Федерация. E-mail: maria.kishenya@gmail.com

Пищулина Светлана Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., доцент кафедры патологической физиологии им. профессора Н.Н. Транквилитати[1]. E-mail: svetlana-pishulina@mail.ru

[1] ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России; 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16, Российская Федерация

[2] Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря Минздрава Донецкой Народной Республики; 283092, г. Донецк, ул. Полоцкая, 2а, Российская Федерация

Носительство аллели *-308A TNFα* сопряжено с более высоким уровнем TNFα по сравнению с наличием аллели *-308G* [10]. При изучении генетического варианта *-308A TNFα (rs1800629)* в когорте китайских больных РШМ в сравнении со здоровыми женщинами установлена ассоциация с риском развития РШМ [11]. Вместе с тем многочисленные исследования связи между генетическим вариантом *TNFα -308G/A (rs1800629)* и развитием РШМ показали отличия в отдельных популяционных группах [12–14]. Уровень продукции TNFα зависит от генетического варианта и влияет на течение и исход заболевания [12]. Так, у тунисских пациенток носительство минорной аллели *A* в доминантной модели ассоциировано со сниженным риском РШМ [13]. В популяции женщин северо-востока Бразилии связи *TNFα -308G/A (rs1800629)* с РШМ выявлено не было [14].

Среди иммуногенетических факторов, которые оказывают влияние на восприимчивость к инфекциям репродуктивного тракта, прогрессирование хронического воспаления и развитие РШМ, выделяют толл-подобные рецепторы (англ. Toll-like receptors, TLRs) [15, 16]. TLRs расположены на плазмолемме или на внутриклеточных мембранах, распознают патогенные микроорганизмы и эндогенные молекулы, которые появляются при разрушении тканей, играя ключевую роль в иммунных реакциях, в том числе в противовирусных, опухолевых и аутоиммунных процессах с участием цитокинов [17]. Уникальной способностью защиты клеток от вирусов обладает TLR3, который выступает в роли клеточного сенсора за счет распознавания dsRNA (двухцепочечной РНК) с образованием сигнального комплекса dsRNA/TLR3 [18, 19]. Инфицирование ВПЧ эпителия шейки матки приводит к модуляции сигнализации TLR3, при этом ВПЧ ингибирует активность компонентов TLR, участвующих в активации синтеза интерферона I типа (α и β) [20–23]. Патогенетические механизмы, посредством которых TLR3 может либо участвовать в элиминации ВПЧ путем связывания с его нуклеиновыми кислотами, либо способствовать канцерогенезу шейки матки, тесно сопряжены с полиморфизмами гена *TLR3*, ответственного за синтез данного трансмембранного белка и эффективность иммунного ответа. При РШМ и ВПЧ-позитивном статусе отмечено увеличение экспрессии матричной РНК (мРНК) гена *TLR3* в эпителиальном окружении микросреды опухоли РШМ [24]. Генетические варианты *TLR3* могут изменять баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, влияя на распространение инфекции, прогрессирование хронического воспаления и злокачественного опухолеобразования [21]. Ген TLR3 расположен на 4-й хромосоме 4q35.1 и имеет 5 экзонов. Генетический вариант *1234C/T TLR3 (rs3775291)* представляет собой замену цитозина на тимин с изменением кодона аминокислот *Leu412Phe*, что приводит к снижению активности рецептора и устранению каскада иммунного взаимодействия [14]. Данные ряда исследований свидетельствуют о неоднозначных результатах [11, 15, 16] или недостаточной информации [25] в определении генетических вариантов, которые имеют значение для выявления предрасположенности и оценки прогноза развития РШМ. В России и странах Восточной Европы исследования, направленные на выяснение роли генетических вариантов *TNFα -308G/A (rs1800629)* и *1234C/T TLR3 (rs3775291)* в предрасположенности к развитию РШМ, не проводились, что указывает на актуальность изучения данных генетических полиморфизмов в популяции россиянок.

Цель работы – определить ассоциацию генетических вариантов *-308A TNFα (rs1800629)* и *1234C/T TLR3 (rs3775291)* с развитием РШМ у пациенток Донбасского региона Российской Федерации и установить взаимосвязь данных генетических вариантов с выживаемостью.

Материал и методы

В период с февраля 2021 по декабрь 2024 г. в исследование были последовательно включены 320 пациенток (основная группа) с диагнозом РШМ I–II стадии по классификации TNM (англ. tumor, nodus и metastasis – опухоль, узел, метастаз), которым с января 2005 по январь 2021 г. в Республиканском онкологическом центре им. профессора Г.В. Бондаря Минздрава Донецкой Народной Республики (РОЦ) проводили радикальную гистерэктомию по Вертгейму с последующей лучевой терапией. В контрольную группу включены 200 женщин без РШМ и других онкологических заболеваний, которые в период с февраля 2021 по декабрь 2024 г. обратились в РОЦ для медицинского профилактического осмотра.

Для проведения молекулярно-генетических исследований у пациенток основной и контрольной групп во время визитов в РОЦ (февраль 2021 – декабрь 2024 г.) образцы венозной крови собирали в пробирки с K_2ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислоты двукалиевая соль) и хранили при температуре -80 °C до проведения экстракции ДНК.

Критериями включения в основную группу были следующие: согласие на участие в исследовании; морфологическая верификация РШМ; I–II стадия РШМ (T1b2N0M0, T2aN0M0, T2bN0M0); общее состояние по шкале Карновского не ниже 70%

или шкале ECOG-WHO (англ. Eastern Cooperative Oncology Group / World Health Organization – Восточная объединенная онкологическая группа / Всемирная организация здравоохранения) 0–2 балла. Критерии исключения: выявленная ВИЧ-инфекция или вирусный гепатит (B, C); перенесенный инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев перед включением в исследование; атриовентрикулярная блокада 2-й степени, декомпенсированная сердечная недостаточность; беременность, лактация; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; аутоиммунные заболевания; наличие злокачественных опухолей иного генеза; острые инфекционные заболевания и гнойно-воспалительные процессы; зависимость от алкоголя, наркотических и психоактивных веществ; отказ от участия в исследовании.

Послеоперационная сочетанная лучевая терапия включала дистанционную лучевую терапию на ложе первичной опухоли и регионарные лимфатические узлы (разовая очаговая доза – 2 Гр, суммарная очаговая доза – 40–45 Гр) и внутриполостную гамма-терапию на брахитерапевтических аппаратах (облучали культю влагалища разовой очаговой дозой 5 Гр 2 раза в неделю до суммарной очаговой дозы 20–25 Гр). Послеоперационную (адъювантную) полихимиотерапию назначали при прогрессировании заболевания и проводили по схеме: паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенно в 1-й день + цисплатин 75 мг/м^2 внутривенно в 1-й день каждые 3 недели.

Пациенткам выполняли электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, для уточнения степени распространенности опухолевого процесса – магнитно-резонансную, компьютерную томографию органов малого таза, общеклинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови. В обеих группах учитывали демографические, антропометрические данные, историю курения, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Диагностику ВПЧ-инфицирования шейки матки проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), по результатам которой определяли ВПЧ-позитивный или ВПЧ-негативный статус.

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 4/5-1 от 04.02.2021).

Исследование генетических вариантов *-308G/A TNFα (rs1800629)* и *1234C/T TLR3 (rs3775291)* выполняли методом ПЦР. Выделение геномной ДНК из венозной крови проводили с использованием реактивов «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Россия). ПЦР осуществляли на амплификаторе IQ5 (Bio-Rad, США) с помощью реагентов SNP-экспресс, *TNFα (-308G/A)* и *TLR3 (Leu412Phe)* (НПФ «Литех», Россия).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в программе Statistica 8.0 (StatSoft, США). Генотипы и их комбинации были проанализированы с помощью критерия χ^2 Пирсона и отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для определения связи генетических маркеров с безрецидивной выживаемостью (БРВ) и ОВ использовали метод Каплана – Мейера. Сравнительный анализ выживаемости проводили при помощи лог-рангового теста. Различия при значениях $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Медиана возраста пациенток в основной группе (случаи) составила 55 [47; 64] лет, в группе контроля – 55 [44,75; 63] лет (p = 0,101). Группы не различались также по ИМТ (p = 0,513) и статусу курения (p = 0,586). Частота инфицирования ВПЧ у пациенток с РШМ была значительно выше, чем в контрольной группе (74,1% в сравнении с 11,5%, p < 0,001) (табл. 1).

Частоты генотипов *TNFα -308G/A (rs1800629)* и *1234C/T TLR3 (rs3775291)* проверены на равновесие Харди – Вайнберга в популяции случаев

Таблица 1. Факторы, связанные с риском развития рака шейки матки, в группах исследования

Характеристика	Частота, абс. (%)		p (χ^2)
	пациенты с РШМ (n = 320)	контрольная группа (n = 200)	
Курение:			
да	42 (13,1)	23 (11,5)	0,586
нет	278 (86,9)	177 (88,5)	
ИМТ:			
< 25	179 (55,9)	106 (53,0)	0,513
≥ 25	141 (44,1)	94 (47,0)	
ВПЧ:			
есть	237 (74,1)	23 (11,5)	< 0,001
нет	83 (25,9)	177 (88,5)	

ВПЧ – вирус папилломы человека, ИМТ – индекс массы тела (кг/м^2), РШМ – рак шейки матки

и контроля: χ^2 = 3,162 (p = 0,215) и χ^2 = 0,692 (p = 0,739); χ^2 = 2,58 (p = 0,287) и χ^2 = 0,159 (p = 0,965).

Для оценки ассоциации генетических вариантов *rs1800629 TNFα* и *rs3775291 TLR3* с РШМ использовали кодоминантную, мультипликативную, доминантную и рецессивную модели наследования (табл. 2).

Анализ исследуемого распределения частот генотипов и аллелей *rs1800629* гена *TNFα* между контролем и группой пациенток с РШМ показал наличие значимых различий в кодоминантной (χ^2 = 8,33; p = 0,016), мультипликативной (χ^2 = 9,12; p = 0,003) и доминантной (χ^2 = 7,17; p = 0,008) моделях, указывая на связь с развитием РШМ. В кодоминантной модели (*GG/GA/AA*) носительство генотипов *GA* и *AA* увеличивало шансы развития РШМ в 1,5 раза (ОШ 1,46, 95% ДИ 0,978–2,181) и в 2,4 раза (ОШ 2,387, 95% ДИ 0,951–5,994) соответственно. В мультипликативной модели (*G/A*) аллель *A* увеличивала шансы развития РШМ

Таблица 2. Распределение генотипов и аллелей *rs1800629* гена *TNFa* и *rs3775291* гена *TLR3* и их ассоциация с раком шейки матки

Модель наследования	Частота, абс. (%)		χ^2	p	ОШ [95% ДИ]
	пациенты с РШМ	контрольная группа			
rs1800629 гена *TNFα*					
Кодоминантная					
GG	197 (61,56)	146 (73,0)	8,33	0,016	0,592 [0,403–0,871]
GA	101 (31,56)	48 (24,0)			1,46 [0,978–2,181]
AA	22 (6,88)	6 (3,0)			2,387 [0,951–5,994]
Мультипликативная					
G	495 (77,3)	340 (85,0)	9,12	0,003	0,602 [0,433–0,839]
A	145 (22,7)	60 (15,0)			1,66 [1,192–2,311]
Доминантная					
GG	197 (61,6)	146 (73,0)	7,17	0,008	0,592 [0,403–0,857]
GA + AA	123 (38,4)	54 (27,0)			1,688 [1,149–2,481]
Рецессивная					
GG + GA	298 (93,1)	194 (97,0)	3,63	0,058	0,419 [0,167–0,959]
AA	22 (6,9)	6 (3,0)			2,387 [0,951–5,994]
rs3775291 гена *TLR3*					
Кодоминантная					
CC	128 (40,0)	104 (52,0)	7,47	0,025	0,615 [0,431–0,879]
CT	159 (49,7)	82 (41,0)			1,421 [0,995–2,031]
TT	33 (10,3)	14 (7,0)			1,528 [0,796–2,932]
Мультипликативная					
C	415 (64,8)	290 (72,5)	6,61	0,011	0,70 [0,533–0,919]
T	225 (35,2)	110 (27,5)			1,43 [1,088–1,878]
Доминантная					
CC	128 (40,0)	104 (52,0)	7,17	0,008	0,615 [0,431–0,891]
CT + TT	192 (60,0)	96 (48,0)			1,625 [1,138–2,321]
Рецессивная					
CC + CT	287 (89,7)	186 (93,0)	1,643	0,176	0,655 [0,341–1,154]
TT	33 (10,3)	14 (7,0)			1,528 [0,796–2,932]

χ^2 – критерий Пирсона, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, РШМ – рак шейки матки

в 1,66 раза (ОШ 1,66, 95% ДИ 1,192–2,311). В доминантной модели (*GG / GA + AA*) суммарное сочетание генотипов *GA + AA* увеличивало шансы развития РШМ в 1,69 раза (ОШ 1,69, 95% ДИ 1,149–2,481). Для исследованных моделей *TNFα rs1800629* закономерным был факт носительства аллели *A* в качестве фактора предрасположенности к РШМ.

Сравнение частот генотипов и аллелей *TLR3 rs3775291* позволило установить связь с РШМ по наличию значимых различий в кодоминантной (χ^2 = 7,47; p = 0,025), мультипликативной (χ^2 = 6,61; p = 0,011) и доминантной (χ^2 = 7,17; p = 0,008) моделях. В кодоминантной модели (*CC/CT/TT*) генотипы *CT* и *TT* увеличивали шансы развития РШМ в 1,4 раза (ОШ 1,421, 95% ДИ 0,995–2,031) и в 1,53 раза (ОШ 1,528, 95% ДИ 0,796–2,932) соответственно. В мультипликативной модели (*CT*) шансы развития РШМ увеличивались в 1,43 раза (ОШ 1,43, 95% ДИ 1,088–1,878) за счет носительства *T*-аллели. Доминантная модель (*CC / CT + TT*) установила увеличение шансов развития РШМ в 1,63 раза (ОШ 1,625, 95% ДИ 1,138–2,321). Наличие минорной аллели *T* гена *TLR3 rs3775291* было фактором риска РШМ.

При изучении ассоциации генетических вариантов *TNFα rs1800629* и *TLR3 rs3775291* с факторами возраста, курения, ИМТ и инфицирования ВПЧ установлено наличие связи с табакокурением (p < 0,001 для обоих полиморфизмов) и инфицированием ВПЧ (p = 0,039 и p = 0,007 соответственно) (табл. 3).

Сравнительный анализ ОВ показал статистически значимую наилучшую выживаемость у носителей генотипа *GG* в сравнении с генотипами *GA + AA* (p = 0,0003), медиана ОВ не была достигнута в обеих выборках пациенток с носительством генетических вариантов *TNFα rs1800629*. Пятилетняя ОВ пациенток с GG-генотипом составила 96,13%, а с генотипами *GA + AA* – 84,15%. Влияние минорного *AA* и гетерозиготного *GA* генотипов при РШМ и ВПЧ-позитивном статусе на снижение ОВ позволило установить негативное значение минорной аллели *A* как фактора риска развития РШМ и сокращения времени жизни при РШМ (рис. 1).

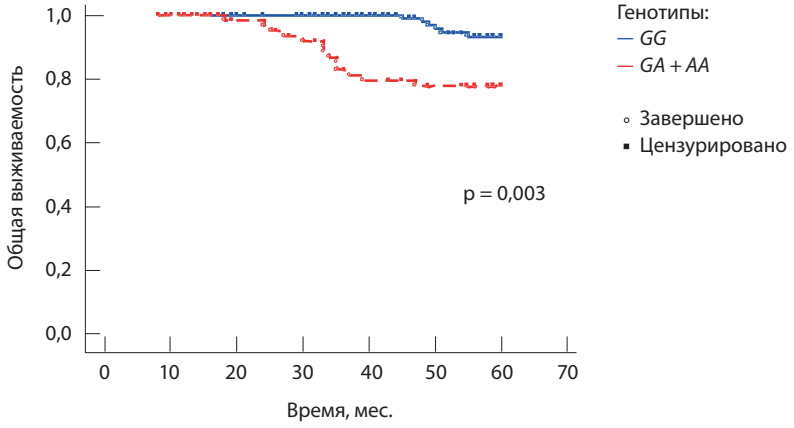
При сравнении показателей БРВ пациенток с генотипами *GG* и *GA + AA* генетических вариантов *TNFα rs1800629* при РШМ и ВПЧ-позитивном статусе определена лучшая выживаемость у носителей генотипа *GG* в сравнении с генотипами *GA + AA* (p = 0,002). Пятилетняя БРВ пациенток с генотипом *GG* составила 93,55%, с генотипами *GA + AA* – 79,27%, медиана выживаемости не была достигнута (рис. 2).

Исследование ОВ и БРВ пациенток с РШМ и ВПЧ-позитивным статусом в зависимости от носительства генетических вариантов *TLR3 rs3775291* представлено на рис. 3 и 4. Сравнение пациенток с носительством генотипов *CC* и *CT + TT* показало худшую выживаемость при наличии

Таблица 3. Ассоциации между генотипами *TNFα rs1800629* и *TLR3 rs3775291* и факторами, связанными с риском развития рака шейки матки

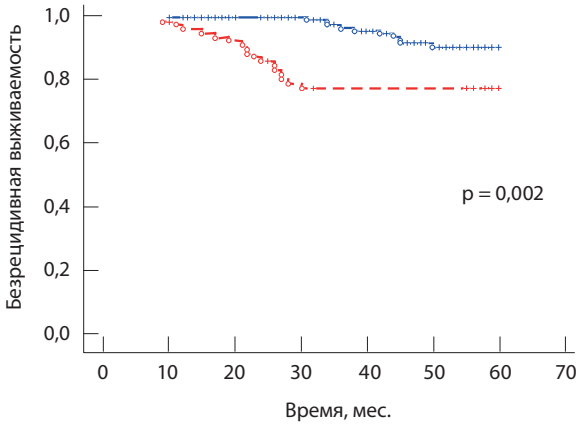
Характеристика	Частота, абс. (%)							
	rs1800629 гена *TNFα*			p (χ^2)	*rs3775291* гена *TLR3*			p (χ^2)
	GG (n = 197)	*GA* (n = 101)	*AA* (n = 22)		*CC* (n = 128)	*CT* (n = 159)	*TT* (n = 33)	
Возраст:								
≤ 55 лет	96 (48,7)	53 (52,5)	12 (54,5)	0,762	65 (50,8)	78 (49,1)	18 (54,5)	0,84
> 55 лет	101 (51,3)	48 (47,5)	10 (45,5)		63 (49,2)	81 (50,9)	15 (45,5)	
Курение:								
да	17 (8,6)	14 (13,9)	11 (50,0)	< 0,001	11 (8,6)	14 (8,8)	17 (51,5)	< 0,001
нет	180 (91,4)	87 (86,1)	11 (50,0)		117 (91,4)	145 (91,2)	16 (48,5)	
ИМТ:								
< 25	113 (57,4)	47 (46,5)	10 (45,5)	0,157	75 (58,6)	88 (55,3)	16 (48,5)	0,568
≥ 25	84 (42,6)	54 (53,5)	12 (54,5)		53 (41,4)	71 (44,7)	17 (51,5)	
ВПЧ:								
есть	155 (78,7)	69 (68,3)	13 (59,1)	0,039	99 (77,3)	121 (76,1)	17 (51,5)	0,007
нет	42 (21,3)	32 (31,7)	9 (40,9)		29 (22,7)	38 (23,9)	16 (48,5)	

χ^2 – критерий Пирсона, ВПЧ – вирус папилломы человека, ИМТ – индекс массы тела (кг/м^2)



Генотипы	Количество наблюдений, абс.						
GG							
Завершено	0	0	0	0	0	4	2
Цензурировано	0	0	9	4	30	27	79
GA + AA							
Завершено	0	0	1	4	7	1	0
Цензурировано	0	3	15	6	4	4	37

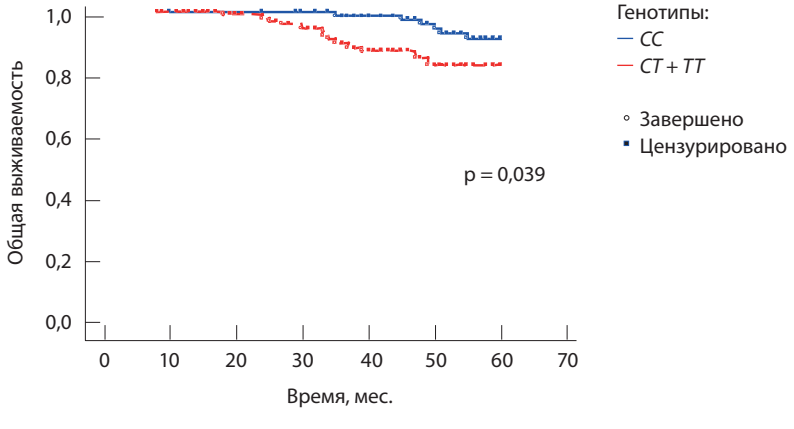
Рис. 1. Связь генотипов *TNFa rs1800629* с общей выживаемостью у больных раком шейки матки с ВПЧ-позитивным статусом



Генотипы	Количество наблюдений, абс.						
GG							
Завершено	0	0	0	0	5	5	0
Цензурировано	0	2	22	10	18	30	63
GA + AA							
Завершено	0	2	5	11	0	0	0
Цензурировано	0	1	3	3	1	0	56

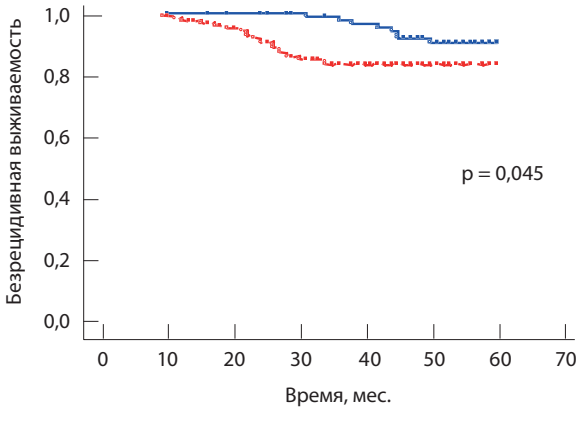
Рис. 2. Связь генотипов *TNFa rs1800629* с безрецидивной выживаемостью у больных раком шейки матки с ВПЧ-позитивным статусом

генотипов *CT + TT* со статистической значимостью (p = 0,039), медиана ОВ не была достигнута. Пятилетняя ОВ пациенток с CC-генотипом составила 93,94%, а с генотипами *CT + TT* – 90,58% (см. рис. 3). Анализ БРВ пациенток с РШМ и инфицированием ВПЧ показал худшую выживаемость при наличии генотипов *CT + TT* по сравнению с генотипом *CC* (p = 0,045) (см. рис. 4). Медиана



Генотипы	Количество наблюдений, абс.						
CC							
Завершено	0	0	0	0	1	3	2
Цензурировано	0	1	0	3	9	13	67
CT + TT							
Завершено	0	0	1	4	6	2	0
Цензурировано	0	2	26	8	27	20	42

Рис. 3. Связь генотипов *TLR3 rs3775291* с общей выживаемостью у больных раком шейки матки с ВПЧ-позитивным статусом



Генотипы	Количество наблюдений, абс.						
CC							
Завершено	0	0	0	0	3	5	0
Цензурировано	0	1	2	6	3	15	64
CT + TT							
Завершено	0	1	5	11	2	0	0
Цензурировано	0	3	19	7	16	16	58

Рис. 4. Связь генотипов *TLR3 rs3775291* с безрецидивной выживаемостью у больных раком шейки матки с ВПЧ-позитивным статусом

5-летней БРВ не была достигнута, для носителей генотипа *CC* выживаемость составила 91,92%, генотипов *CT* + *TT* – 86,23%.

Обсуждение

Проведенное исследование в популяции россиянок, проживающих в Донбасском регионе, показало, что генетические варианты *-308G/A TNFα (rs1800629)* и *1234C/T TLR3 (rs3775291)* отличались в группах больных РШМ и условно здоровых женщин. Установлена ассоциация генетических вариантов *-308G/A TNFα (rs1800629)* и *1234C/T TLR3 (rs3775291)* с развитием и прогрессированием РШМ.

Для *-308G/A TNFα (rs1800629)* статистически значимая связь с РШМ определена в кодоминантной, мультипликативной и доминантной моделях. В нашей работе показано, что носительство генотипов *GA* и *AA* в кодоминантной модели увеличивало шансы развития РШМ в 1,5 и 2,4 раза соответственно. В мультипликативной модели аллель *A* увеличивала шансы РШМ в 1,66 раза. В доминантной модели комбинация генотипов *GA* + *AA* увеличивала шансы развития РШМ в 1,69 раза. Носительство минорной аллели *A* было фактором риска предрасположенности к РШМ в исследованных моделях, что свидетельствовало об участии аллели риска *A* в механизмах канцерогенеза РШМ.

Наличие генетического варианта *-308A TNFα (rs1800629)* сопряжено с более высоким уровнем экспрессии гена *TNFα* и прогрессированием РШМ [10]. Ранее для генетического варианта *TNFα rs1800629* было доказано увеличение уровня транскрипции мРНК в 6–9 раз при наличии минорной аллели *A*, что влияло на восприимчивость к РШМ [26]. Можно предположить, что минорные генотип *AA* и аллель *A* изменяют экспрессию *TNFα* и способствуют формированию среды, благоприятствующей персистенции ВПЧ и злокачественной трансформации.

Опубликованные к настоящему времени данные о роли генетических вариантов *-308G/A TNFα (rs1800629)* в развитии и прогрессировании РШМ противоречивы. В метаанализе, объединившим 29 исследований с включением 8850 пациенток с РШМ и 9286 женщин группы контроля, показано, что генетический вариант *TNFα rs1800629* повышал риск РШМ в аллельной модели наследования (*A* против *G*: ОШ 1,277, 95% ДИ 1,104–1,477, p = 0,001) у американок и китаянок, но не имел значимых различий с контрольной группой у иранских женщин [27].

Результаты исследования женщин этнической группы Хань в провинции Шаньдун (452 пациентки с РШМ и 494 здоровые женщины) выявили значимые различия частот аллелей *TNFα rs1800629*. Частота аллели *A* оказалась значительно выше в группе пациенток с РШМ (29,9%), чем в контрольной группе (14,2%; ОШ 2,58, 95% ДИ 1,87–3,56, p < 0,01), подтверждая связь генетического варианта *-308G/A TNFα (rs1800629)* с риском развития РШМ, а аллель *A* была аллелью риска [9].

В работе китайских исследователей с включением 522 пациенток с РШМ и 550 условно здоровых женщин доказана роль *AA*-генотипа *TNFα rs1800629* в увеличении восприимчивости к РШМ за счет изменения иммунного ответа. Частота аллели *-308A* гена *TNFα* была значимо выше у пациенток с РШМ (p < 0,05) [7].

В исследовании типа «случай – контроль» с участием 509 женщин с РШМ из северного региона Португалии помимо определения связи *AA*-генотипа *TNFα rs1800629* с увеличением риска РШМ установлено, что у пациенток с генотипами *GA* + *AA* наблюдалась более высокая степень злокачественности опухоли [28]. Частота генотипов *GA* + *AA* у пациенток с III и IV стадиями, низкой дифференцировкой опухолевых клеток и метастазами в лимфатические узлы составила 28,1, 29,0 и 29,8% соответственно, что существенно выше, чем при I и II стадиях, умеренной / высокой дифференцировкой и при отсутствии метастазов в лимфатические узлы (p < 0,05).

L.Li и соавт. не выявили значимых различий в частоте генотипов *GG*, *GA*, *AA* и аллелей между группой больных РШМ и контрольной группой (p > 0,05). Генотип *AA* увеличивал риск развития РШМ в 1,46 раза (ОШ 1,46, 95% ДИ 0,32–6,67) [11].

В наше исследование были включены женщины с медианным возрастом 55 лет, при этом больные РШМ и условно здоровые участницы были сопоставимы по ИМТ и статусу курения. Однако частота инфицирования ВПЧ у пациенток с РШМ была значительно выше, чем в контрольной группе (74,1% против 11,5%, p < 0,001), что подтверждает роль ВПЧ как фактора, повышающего риск развития РШМ. В целом РШМ считается многофакторным заболеванием с достаточно длительным периодом предракового повреждения слизистой оболочки шейки матки. Несмотря на доступность визуализации при профосмотрах, сохраняются высокие показатели заболеваемости РШМ. Для стадии IA 5-летняя выживаемость составляет 97%, а для стадии IVB – 9,3% [29].

При сравнении частот генотипов и аллелей *1234C/T TLR3 (rs3775291)* в нашем исследовании установлена связь с РШМ в кодоминантной, мультипликативной и доминантной моделях. В кодоминантной модели носительство генотипов *CT* и *TT* увеличивало шансы развития РШМ в 1,4 и 1,53

раза соответственно. В мультипликативной модели шансы развития РШМ за счет наличия *T*-аллели увеличивались в 1,43 раза. Доминантная модель установила увеличение шансов развития РШМ в 1,63 раза. Носительство минорной аллели *T TLR3 rs3775291* было фактором риска РШМ.

Данные литературы о роли генетических вариантов *1234C/T TLR3 (rs3775291)* в развитии и прогрессировании РШМ ограничены. В многочисленных исследованиях доказано, что инфицирование ВПЧ повышает вероятность развития РШМ [6]. Распространение или элиминация ВПЧ тесно связаны с иммунореактивностью и генетическими полиморфизмами, ответственными за синтез регуляторных белков, участвующих в реализации иммуновоспалительного и опухоль-ассоциированного ответа [30]. Инфекция ВПЧ не является достаточным фактором, чтобы вызвать развитие РШМ, но при измененной экспрессии цитокинов, нарушениях иммунного гомеостаза может повлиять на развитие рака у пациентов. Генетический вариант *TNFα rs1800629*, изменяя экспрессию и уровень цитокина TNFα, влияет на ВПЧ-индуцированную иммунореактивность с последующим развитием РШМ [31]. Установлено, что в популяции индийских женщин ассоциация *TNFα rs1800629* с инфицированием ВПЧ была подтверждена 3-кратным увеличением частоты аллели *A* в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$) [32].

В нашей работе подтверждено, что инфицирование ВПЧ – один из значимых факторов, повышающих вероятность развития РШМ. Количество пациенток с РШМ, инфицированных ВПЧ, в 6,4 раза превышало численность женщин контрольной группы с ВПЧ-позитивным статусом ($p < 0,001$). Установлена зависимость распределения пациенток с ВПЧ-позитивным статусом и табакокурением от генотипов *TNFα rs1800629* ($p = 0,039$; $p < 0,001$), а также от генотипов *TLR3 rs3775291* ($p = 0,007$; $p < 0,001$) соответственно.

TLRs имеют большое значение в онкогенезе РШМ, выступая в качестве связующего звена врожденного и приобретенного клеточного иммунитета и регулируя воспалительный ответ при активной секреции провоспалительных цитокинов TNFα, интерлейкинов 12 и 6 [11], что доказано исследованиями ассоциации генетических вариантов *TLRs* с риском развития злокачественных новообразований различной локализации (рак молочной железы, рак предстательной железы, РШМ и др.) [13, 20]. Повышенные уровни мРНК *TLR3* указывали на участие TLR3 в канцерогенезе шейки матки [33]. В исследовании генетических вариантов *TLR3 (1377C/T)* у 200 пациенток с РШМ и 200 женщин контрольной группы из Северной Индии не определена корреляция генотипов *CT + TT* гена *TLR3* с восприимчивостью к РШМ ($p = 0,061$; ОШ 1,46, 95% ДИ 0,98–2,16) [21]. Кроме того, генетические варианты *TLR3* не имели существенного влияния в модуляции риска табакокурения у пациенток с РШМ. Исследование экспрессии гена *TLR3* выявило повышение уровня мРНК в эпителии пациенток с РШМ, что могло вызвать прогрессирование заболевания [22]. Вместе с тем по результатам генотипирования вариантов *TLR3 (1377C/T)* в популяции тунисских женщин установлена связь генотипа *C/C TLR3 (1377C/T)* с предрасположенностью к РШМ (ОШ 1,71, ДИ 1,08–2,70) [34].

TLRs, представляющие врожденную иммунную систему, – важные компоненты защиты от патогенных микроорганизмов и эндогенных структур клеточного повреждения. TLR3, как и TLR7, TLR9, обеспечивают противовирусную защиту в иммунных и эпителиальных клетках. TLR3 также экспрессируется в раковых клетках и был предложен в качестве маркера прогрессирования опухолей. Активация TLR3 может вызывать апоптоз в опухолевых клетках либо путем усиления иммунного ответа в микроокружении опухоли, либо путем прямого действия на раковые клетки, что широко используется при противораковой терапии [20]. Существует необходимость разработки стратегий вакцинации, которые включают лиганды TLR для стимуляции иммунных ответов, что делало бы раковые клетки специфическими мишенями для уничтожения, опосредованного иммунной системой. В эксперименте *in vitro* в клетках рака легких, молочной железы и толстой кишки моделировали апоптотические реакции в условиях активации TLR3 полирибоинозин-полирибоцитидиловой кислотой (Poly I:C), которая является агонистом TLR3 или аналогом вирусной двухцепочечной РНК (dsRNA) [35]. Применение данного перспективного метода лечения возможно после анализа генетических вариантов *TLR3*, для выяснения механизмов, участвующих в реализации проапоптотического пути и опухолевой регрессии.

Исследование значения генетических вариантов *-308G/A TNFα (rs1800629)* и *1234C/T TLR3 (rs3775291)* для РШМ с ВПЧ-позитивным статусом и влияния на показатели выживаемости было проведено впервые. Наилучшая ОВ отмечена у носителей генотипа *GG* в сравнении с генотипами *GA + AA* ($p = 0,0003$) *TNFα rs1800629*. Носительство *AA*- и *GA*-генотипов у пациенток с более низкими значениями ОВ свидетельствовало о негативной роли минорной аллели *A* как фактора риска развития РШМ и сокращения времени жизни при

РШМ. При сравнении показателей БРВ лучшая выживаемость отмечена у носителей генотипа *GG* в сравнении с генотипами *GA* + *AA* (p = 0,002). При носительстве генотипов *CT* + *TT TLR3 rs3775291* по сравнению с *CC*-генотипом у пациенток с РШМ и ВПЧ-позитивным статусом была показана худшая ОВ (p = 0,039). БРВ была снижена у лиц с генотипами *CT* + *TT* по сравнению с генотипом *CC* (p = 0,045). Носительство минорной аллели *T* являлось фактором риска развития РШМ, сопровождалось уменьшением времени жизни и безрецидивного периода заболевания. Сравнение наших результатов с другими исследованиями было затруднено, поскольку в литературе не обсуждаются данные ассоциации генетических вариантов *TNFα rs1800629* и *TLR3 rs3775291* с параметрами, связанными с риском развития РШМ, а также с ОВ и БРВ.

Заключение

Проведенное исследование среди населения Донбасского региона Российской Федерации может предоставить более полную информацию о роли иммуногенетических факторов врожденного и адаптивного иммунитета в этиопатогенезе РШМ. Нами установлена ассоциация генетических вариантов *-308G/A TNFα (rs1800629)* и *1234C/T TLR3 (rs3775291)* с развитием РШМ и прогнозом выживаемости. Факторами риска оказались минорные генотипы и аллели *AA*, *A TNFα rs1800629* и *TT*, *T TLR3 rs3775291*. Показана ассоциация генетических вариантов *TNFα rs1800629* и *TLR3 rs3775291* с риском развития РШМ при инфицировании ВПЧ. Снижение ОВ и БРВ при РШМ и инфицировании ВПЧ установлено при генетических вариантах *GA* + *AA TNFα rs1800629* и *CT* + *TT TLR3 rs3775291*. Данные полиморфизмы могут иметь ключевое значение при разработке программы генетического скрининга для иммунотерапии РШМ, а также могут быть использованы в качестве молекулярных маркеров для определения стратегии прогнозирования риска РШМ и инфицирования ВПЧ.

[1] Показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики за 2019–2020 гг. (статистические материалы). Донецк: Республиканский центр организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики; 2021. 170 с.

[2] Показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики за 2022–2023 гг. (статистические материалы). Донецк: Республиканский центр организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики; 2024. 180 с.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.В. Рогалев – анализ литературы, формирование групп пациентов, сбор клинического материала, анализ полученных данных, написание текста; Н.Г. Семикоз – разработка дизайна клинической части исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; М.С. Кишеня – анализ литературы, проведение молекулярно-генетических исследований методом полимеразной цепной реакции, анализ полученных результатов, статистическая обработка данных; С.В. Пищулина – проведение молекулярно-генетических исследований методом полимеразной цепной реакции, анализ полученных результатов. 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. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229–263. doi: 10.3322/caac.21834.
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, Лисичникова ИВ, ред. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. 275 с. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, Lisichnikova IV, editors. [Malignant tumors in Russiain 2022 (morbidity and mortality)]. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2023. 275 p. Russian.
3. Gopu P, Antony F, Cyriac S, Karakasis K, Oza AM. Updates on systemic therapy for cervical cancer. Indian J Med Res. 2021;154(2):293–302. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_4454_20.
4. Bhat D. The 'Why and how' of cervical cancers and genital HPV infection. Cytojournal. 2022;19:22. doi: 10.25259/CMAS_03_03_2021.
5. Ojha PS, Maste MM, Tubachi S, Patil VS. Human papillomavirus and cervical cancer: An insight highlighting pathogenesis and targeting strategies. Virusdisease. 2022;33(2):132–154. doi: 10.1007/s13337-022-00768-w.
6. Ye J, Zheng L, He Y, Qi X. Human papillomavirus associated cervical lesion: Pathogenesis and therapeutic interventions. MedComm (2020). 2023;4(5):e368. doi: 10.1002/mco2.368.

7. Du GH, Wang JK, Richards JR, Wang JJ. Genetic polymorphisms in tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 are associated with an increased risk of cervical cancer. Int Immunopharmacol. 2019;66:154–161. doi: 10.1016/j.intimp.2018.11.015.
8. Aslebahar F, Neamatzadeh H, Meibodi B, Karimi-Zarchi M, Tabatabaei RS, Noori-Shadkam M, Mazaheri M, Dehghani-Mohammadabadi R. Association of tumor necrosis factor-α (TNF-α) -308G>A and -238G>A polymorphisms with recurrent pregnancy loss risk: A meta-analysis. Int J Fertil Steril. 2019;12(4):284–292. doi: 10.22074/ijfs.2019.5454.
9. Li X, Yin G, Li J, Wu A, Yuan Z, Liang J, Sun Q. The Correlation between TNF-α promoter gene polymorphism and genetic susceptibility to cervical cancer. Technol Cancer Res Treat. 2018;17:1533033818782793. doi: 10.1177/1533033818782793.
10. Kroeger KM, Carville KS, Abraham LJ. The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription. Mol Immunol. 1997;34(5):391–399. doi: 10.1016/s0161-5890(97)00052-7.
11. Li L, Liu J, Liu C, Lu X. The correlation between TNF-α-308 gene polymorphism and susceptibility to cervical cancer. Oncol Lett. 2018;15(5):7163–7167. doi: 10.3892/ol.2018.8246.
12. Govan VA, Constant D, Hoffman M, Williamson AL. The allelic distribution of -308 tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in South African women with cervical cancer and control women. BMC Cancer. 2006;6:24. doi: 10.1186/1471-2407-6-24.
13. Zidi S, Stayoussef M, Zouidi F, Benali S, Gazouani E, Mezlini A, Yacoubi-Loueslati B. Tumor necrosis factor alpha (-238 / -308) and TNFRII-VNTR (-322) polymorphisms as genetic biomarkers of susceptibility to develop cervical cancer among Tunisians. Pathol Oncol Res. 2015;21(2):339–345. doi: 10.1007/s12253-014-9826-2.
14. Da Silva AP, Santos EUD, Costa TML, de Souza ASR, de Souza PRE, de Mascena Diniz M. IL-10 and TNF-α genes polymorphisms and the development of cervical lesions and cervical adenocarcinoma: A case-control study. Conjecturas. 2022;22(1):1275–1286. doi: 10.53660/CONJ-582-211.
15. Chen Y, Lin J, Zhao Y, Ma X, Yi H. Toll-like receptor 3 (TLR3) regulation mechanisms and roles in antiviral innate immune responses. J Zhejiang Univ Sci B. 2021;22(8):609–632. doi: 10.1631/jzus.B2000808.
16. Goto Y, Arigami T, Kitago M, Nguyen SL, Narita N, Ferrone S, Morton DL, Irie RF, Hoon DS. Activation of Toll-like receptors 2, 3, and 4 on human melanoma cells induces inflammatory factors. Mol Cancer Ther. 2008;7(11):3642–3653. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0582.
17. Patra MC, Shah M, Choi S. Toll-like receptor-induced cytokines as immunotherapeutic targets in cancers and autoimmune diseases. Semin Cancer Biol. 2020;64:61–82. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.05.002.
18. Silva MJA, Silva CS, da Silva Vieira MC, Dos Santos PAS, Frota CC, Lima KVB, Lima LNGC. The Relationship between TLR3 rs3775291 polymorphism and infectious diseases: A meta-analysis of case-control studies. Genes (Basel). 2023;14(7):1311. doi: 10.3390/genes14071311.
19. El-Zayat SR, Sibaii H, Mannaa FA. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: An overview. Bull Natl Res Cent. 2019;43:187. doi: 10.1186/s42269-019-0227-2.
20. Wang BG, Yi DH, Liu YF. TLR3 gene polymorphisms in cancer: A systematic review and meta-analysis. Chin J Cancer. 2015;34(6):272–284. doi: 10.1186/s40880-015-0020-z.
21. Pandey S, Mittal B, Srivastava M, Singh S, Srivastava K, Lal P, Mittal RD. Evaluation of Toll-like receptors 3 (c.1377C/T) and 9 (G2848A) gene polymorphisms in cervical cancer susceptibility. Mol Biol Rep. 2011;38(7):4715–4721. doi: 10.1007/s11033-010-0607-z.
22. Rai RC. Host inflammatory responses to intracellular invaders: Review study. Life Sci. 2020;240:117084. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117084.
23. Hsieh ML, Nishizaki D, Adashek JJ, Kato S, Kurzrock R. Toll-like receptor 3: A double-edged sword. Biomark Res. 2025;13(1):32. doi: 10.1186/s40364-025-00739-5.
24. Ryczek N, Łyś A, Makałowska I. The Functional meaning of 5'UTR in protein-coding genes. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2976. doi: 10.3390/ijms24032976.
25. Zidi S, Sghaier I, Gazouani E, Mezlini A, Yacoubi-Loueslati B. Evaluation of Toll-like receptors 2/3/4/9 gene polymorphisms in cervical cancer evolution. Pathol Oncol Res. 2016;22(2):323–330. doi: 10.1007/s12253-015-0009-6.
26. Tavares MC, de Lima Júnior SF, Coelho AV, Marques TR, de Araújo DH, Heráclio Sde A, Amorim MM, de Souza PR, Crovella S. Tumor necrosis factor (TNF) alpha and interleukin (IL) 18 genes polymorphisms are correlated with susceptibility to HPV infection in patients with and without cervical intraepithelial lesion. Ann Hum Biol. 2016;43(3):261–268. doi: 10.3109/03014460.2014.1001436.
27. Marzbanrad Z, Karimi-Zarchi M, Noei-Teymoordash S, Motamedinasab M, Azizi S, Noori-Ardebili S, Barahman M, Yeganegi M, Masoudi A, Alijanpour K, Aghasipour M, Aghili K, Neamatzadeh H. A Comprehensive integration of data regarding the correlation of TNF-α rs1800629 polymorphism with susceptibility to cervical cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2024;25(4):1155–1167. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.4.1155.
28. Sousa H, Oliveira S, Santos AM, Catarino R, Moutinho J, Medeiros R. Tumour necrosis factor alpha 308 G/A is a risk marker for the progression from high-grade lesions to invasive cervical cancer. Tumour Biol. 2014;35(3):2561–2564. doi: 10.1007/s13277-013-1337-3.
29. Weyl A, Illac C, Lusque A, Leray H, Vaysse C, Martinez A, Chantalat E, Motton S. Prognostic value of lymphovascular space invasion in early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(10):1493–1499. doi: 10.1136/ijgc-2020-001274.
30. Parsaeian SF, Asadian F, Karimi-Zarchi M, Setayesh S, Javaheri A, Tabatabaie RS, Dastgheib SA, Golestanpour H, Neamatzadeh H. A Meta-analysis for association of XRCC3 rs861539, MTHFR rs1801133, IL-6 rs1800795, IL-12B rs3212227, TNF-α rs1800629, and TLR9 rs352140 polymorphisms with susceptibility to cervical carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev. 2021;22(11):3419–3431. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.11.3419.
31. Liu L, Yang X, Chen X, Kan T, Shen Y, Chen Z, Hu Z. Association between TNF-α polymorphisms and cervical cancer risk: A meta-analysis. Mol Biol Rep. 2012;39(3):2683–2688. doi: 10.1007/s11033-011-1022-9.
32. Sharma V, Sonkar SC, Singhal P, Kumar A, Singh RK, Ramachandran VG, Hariprasad R, Saluja D, Bharadwaj M. Functional impact of allelic variations/haplotypes of TNF-α on reproductive tract infections in Indian women. Sci Rep. 2021;11(1):627. doi: 10.1038/s41598-020-79963-y.
33. DeCarlo CA, Rosa B, Jackson R, Niccoli S, Escott NG, Zehbe I. Toll-like receptor transcriptome in the HPV-positive cervical cancer microenvironment. Clin Dev Immunol. 2012;2012:785825. doi: 10.1155/2012/785825.
34. Zidi S, Verdi H, Yilmaz-Yalcin Y, Yazici AC, Gazouani E, Mezlini A, Atac FB, Yacoubi-Loueslati B. Involvement of Toll-like receptors in cervical cancer susceptibility among Tunisian women. Bull Cancer. 2014;101(10):E31-5. doi: 10.1684/bdc.2014.2037.
35. Muresan XM, Bouchal J, Culig Z, Souček K. Toll-like receptor 3 in solid cancer and therapy resistance. Cancers (Basel). 2020;12(11):3227. doi: 10.3390/cancers12113227.

Almanac of Clinical Medicine. 2025; 53 (2): 83–94. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-009

The association of the *TNFa* gene *rs1800629* and *TLR3* gene *rs3775291* polymorphisms with cervical cancer risk and its survival outcomes

A.V. Rogalev[1, 2] • N.G. Semikoz[1, 2] • M.S. Kishenya[1] • S.V. Pishchulina[1]

Background: Cervical cancer (CC) ranks fourth in the cancer morbidity and mortality in women. In 2022, in the Russian Federation the standardized incidence and mortality rates are 13.8 and 4.67 cases per 100 000 of the female population, respectively, which are lower than in the Eastern Europe (15.7 and 6.3), but higher that in the Northern (8.2 и 2.2) and Western Europe (6.6 и 2.1). The human papillomavirus (HPV) plays a key role in the CC carcinogenesis. The mechanisms of carcinogenesis are related to genetic variations in immunoregulatory factors involved in the induction of proliferation, invasion and metastasis of tumor cells with weakening of the immune control. Among the potential immunogenetic risk factors for the CC development, genetic variants of the *TNFa* gene *rs1800629* and the *TLR3* gene *rs3775291* have been highlighted, whose associations with CC may be different in various populations and ethnic groups.

Aim: To identify the association the -308A *TNFa (rs1800629)* and *1234C/T TLR3 (rs3775291)* genetic polymorphisms with CC development in the patients of the Donbass region of the Russian Federation and to establish the link between these genetic variants and survival.

Methods: From February 2021 to December 2024, 320 female patients (the main study group, median age 55 [47; 64] years) with CC stage I to II (TNM) were consecutively recruited to the study. From January 2005 to January 2021, all of them had undergone a radical hysterectomy (Wertheim procedure) in a specialized oncology center, followed by radiation therapy. The control group included 200 healthy women comparable by age (median age 55 [44.75; 63] years, p = 0.101), body mass index (p = 0.513) and smoking status (p = 0.586). In both groups, cervical HPV was diagnosed with polymerase chain reaction (PCR). The genetic variants of *TNFa rs1800629* and *TLR3 rs3775291* were determined by the SNP-express PCR test systems, *TNFa (-308G/A)* and *TLR3 (Leu412Phe)* (Litech, Russia).

Results: The incidence of HPV infection in the study group was more than 6.4-fold higher than in the control group (74.1% versus 11.5%, p < 0.001). There was an association between CC and the *TNFa rs1800629* polymorphism in the co-dominant (χ^2 = 8.33; p = 0.016), multiplicative (χ^2 = 9.12; p = 0.003), and dominant (χ^2 = 7.17; p = 0.008) models; and also with *TLR3 rs3775291* polymorphism in the co-dominant (χ^2 = 7.47; p = 0.025), multiplicative (χ^2 = 6.61; p = 0.011), and dominant (χ^2 = 7.17; p = 0.008) models. The patients with the *TNFa rs1800629 AA* (odds ratio [OR] 2.39, 95% confidence interval [CI)] 0.951–5.994) and *GA* genotypes (OR 1.46, 95% CI 0.978–2.181), *A* allele (OR 1.66, 95% CI 1.192–2.311), and the combination of *GA + AA* genotypes (OR 1.69, 95% CI 1.149–2.481) were at increased risk of CC. In the patients with *TLR3 rs3775291* polymorphism, an increased risk of CC was found in the *CT* (OR 1.42, 95% CI 0.995–2.031) and *TT* (OR 1.53, 95% CI 0.796–2.932) genotype carriers, in those with the *T* allele (OR 1.43, 95% CI 1.088–1.878) and the combination of *CT + TT* (OR 1.63, 95% CI 1.138–2.321). The CC HPV-positive patients with the combination of *TNFa rs1800629 GA + AA* genotypes, compared to the carriers of the *GG* genotype, had a decreased overall survival (OS) (p < 0.001) and relapse-free survival (RFS) (p = 0.002). The 5-year OS and RFS of the patients with the *TNFa rs1800629 GG* genotype were 96.13 and 93.55%, and of those with the *GA + AA* genotypes, 84.15 and 79.27%, respectively. The *TLR3 rs3775291 CT + TT* carriers, compared to *CC*, had poorer OS (p = 0.039) and RFS (p = 0.045). The 5-year OS and RFS in the HPV-positive CC patients with the *TLR3 rs3775291 CC* genotype were 93.94 and 91.92%, and in those with *CT + TT* genotypes, 90.58 and 86.23%, respectively.

Conclusion: The study has shown an association of the genetic variants *-308A TNFa (rs1800629)* and *1234C/T (rs3775291)* with the development of CC and its survival outcomes in the patients of the Donbass region of the Russian Federation. The negative effect of the risk alleles *A TNFa rs1800629* and *T TLR3 rs3775291* was more common for the CC patients infected with HPV and was associated with worse OS and RFS.

Key words: cervical cancer, human papilloma virus, genetic polymorphism, *rs1800629*, *rs3775291*

For citation: Rogalev AV, Semikoz NG, Kishenya MS, Pishchulina SV. The association of the *TNFa* gene *rs1800629* and *TLR3* gene *rs3775291* polymorphisms with cervical cancer risk and its survival outcomes. Almanac of Clinical Medicine. 2025;53(2):83–94. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-009.

Received 2 February 2025; revised 15 April 2025; accepted 21 April 2025; published online 6 May 2025

Artem V. Rogalev – MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology and Radiology named after Academician G.V. Bondar[1]; Surgeon-oncologist, Oncosurgical Department No. 3[2]; ORCID: https://orcid.org/0009-0003-7781-6833. E-mail: dr.onc.art@mail.ru

Nataliya G. Semikoz – MD, PhD, Professor, Department of Oncology and Radiology named after Academician G.V. Bondar[1]; Head of Department of Radiology[2]; ORCID: https://orcid.org/0009-0004-9229-732X. E-mail: semicoz@interdon.net

Maria S. Kishenya – MD, PhD, Senior Research Fellow, Head of Department of Molecular Genetic Testing, Central Scientific Research Laboratory[1]; ORCID: https://orcid.org/0009-0007-7987-4091 ✉ Pr. Il'icha 16, Donetsk, 283003, Russian Federation. E-mail: maria.kishenya@gmail.com

Svetlana V. Pishchulina – MD, PhD, Senior Research Fellow, Associate Professor, Department of Pathophysiology named after Professor N.N. Trankvilitati[1]. E-mail: svetlana-pishulina@mail.ru

Conflict of interests

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

Authors' contribution

A.V. Rogalev, literature analysis, patient selection, database management, data analysis, text writing; N.G. Semikoz, the study concept and design of the clinical part of the study, text editing, approval of the final version of the manuscript; M.S. Kishenya, literature analysis, molecular genetic studies, data analysis, statistical analysis; S.V. Pishchulina, molecular genetic studies, data analysis. 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] M. Gorky Donetsk State Medical University; pr. Il'icha 16, Donetsk, 283003, Russian Federation

[2] Republican Oncological Center named after professor G.V. Bondar; ul. Polotskaya 2a, Donetsk, 283092, Russian Federation

Оригинальная статья

Сравнение результатов применения регионарной химиотерапии в монорежиме и в комбинации с конформной лучевой терапией у больных высокого хирургического риска с резектабельным раком головки поджелудочной железы

Козлов А.В.[1] • Виноградова Ю.Н.[1] • Таразов П.Г.[1] • Колесников Д.С.[1] • Корытова Л.И.[1] • Попов С.А.[1] • Бутримова А.С.[1] • Гранов Д.А.[1]

Козлов Алексей Владимирович – д-р мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения ангиографии[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6878-6762 ✉ 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70, Российская Федерация. E-mail: av_kozlov@mail.ru

Виноградова Юлия Николаевна – д-р мед. наук, доцент, руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения, гл. науч. сотр., профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0938-5213. E-mail: winogradova68@mail.ru

Таразов Павел Гадельгараевич – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9190-116X. E-mail: tarazovp@mail.ru

Колесников Денис Сергеевич – врач-хирург[1]; ORCID: https://orcid.org/0009-0004-0825-7692. E-mail: kolesnikov1998.den@mail.ru

Корытова Луиза Ибрагимовна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отдела лучевых и комбинированных методов лечения[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0182-4856. E-mail: prof-korytova@mail.ru

Попов Сергей Александрович – канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением № 2[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9567-3376. E-mail: spsergey27@mail.ru

Бутримова Анастасия Сергеевна – врач-радиотерапевт[1]; ORCID: https://orcid.org/0009-0000-0717-7608. E-mail: butrim2020@gmail.com

Гранов Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8746-8452. E-mail: dmitriigranov@gmail.com

[1] ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России; 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70, Российская Федерация

Актуальность. Радикальная операция с последующей адъювантной химиотерапией – основной комбинированный метод лечения рака поджелудочной железы (РПЖ). Однако существует группа больных, которые при наличии резектабельной опухоли являются неоперабельными вследствие тяжелой сопутствующей патологии; им показано проведение паллиативного противоопухолевого лечения.

Цель – изучить безопасность и эффективность регионарной химиотерапии (РХТ) в комбинации с дистанционной лучевой терапией (ЛТ) в режиме дневного дробления дозы по сравнению с РХТ в монорежиме у больных РПЖ, которые были расценены как неоперабельные.

Материал и методы. В ретроспективный анализ включен 71 пациент с резектабельной протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы без отдаленных метастазов (T2–3N0–1M0), оценкой физического статуса по классификации Американского общества анестезиологов ASA III (пациенты с тяжелым системным заболеванием, неоперабельные), оценкой тяжести состояния по шкале ECOG 1–2 балла. Всем участникам исследования была проведена РХТ в монорежиме (в период с 2010 по 2015 г., n = 38) либо в комбинации с конформной ЛТ (в период с 2016 по 2024 г., n = 33). Катамнез отслежен по состоянию на 01.02.2025. Всем больным выполняли РХТ в виде химиоэмболизации головки поджелудочной железы суспензией гемцитабина и липиодола с последующей внутриартериальной химиоинфузией гемцитабина и оксалиплатина; проведено два и более циклов РХТ. Пациентам основной группы вторым этапом проводили 3D-конформную ЛТ в режиме дневного дробления дозы: разовая очаговая доза – 2 Гр (4 Гр в сутки) до физической суммарной очаговой дозы 50 Гр.

Результаты. Средний возраст пациентов в группе комбинированной химиолучевой терапии (n = 33) был 70 лет, в группе РХТ в монорежиме (n = 38) – 66,5 года (p = 0,8). Группы были выровнены по статусу ECOG (p = 0,6), показателям онкомаркера CA 19-9 (p = 0,6) и стадии заболевания (p = 0,6). Летальных исходов, а также нежелательных явлений выше 2-й степени по критериям NCI CTCAE, v. 5.0 в обеих группах не было. Токсические осложнения 1–2-й степени отмечены у 31 (93,9%) пациента группы РХТ + ЛТ и у 32 (84,2%) пациентов группы РХТ в монорежиме (p = 0,27); они не влияли отрицательно на объем и время лечения. Медиана времени до прогрессирования после химиолучевого лечения составила 7,8 (95% доверительный интервал (ДИ) 6,9–8,4) месяца, в группе РХТ в монорежиме – 6,0 (95% ДИ 5,2–6,3) месяца (p < 0,05); медиана общей выживаемости – 12,4 (95% ДИ 10,5–17,8) и 10,2 (95% ДИ 8,9–12,2) месяца соответственно (p = 0,006); однолетняя выживаемость – 50 и 29% соответственно (p = 0,006).

Заключение. Паллиативная комбинация РХТ с дистанционной ЛТ в режиме дневного дробления дозы у больных РПЖ является безопасным и относительно эффективным методом лечения и может рассматриваться как альтернатива операции при крайне высоком хирургическом риске.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, регионарная химиотерапия, лучевая терапия, паллиативное лечение

Для цитирования: Козлов АВ, Виноградова ЮН, Таразов ПГ, Колесников ДС, Корытова ЛИ, Попов СА, Бутримова АС, Гранов ДА. Сравнение результатов применения регионарной химиотерапии в монорежиме и в комбинации с конформной лучевой терапией у больных высокого хирургического риска с резектабельным раком головки поджелудочной железы. Альманах клинической медицины. 2025;53(2):95–105. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-008.

Поступила 14.03.2025; доработана 07.04.2025; принята к публикации 14.04.2025; опубликована онлайн 21.04.2025

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – агрессивная злокачественная опухоль с неблагоприятным прогнозом. В краткосрочной перспективе прогнозируется рост как заболеваемости РПЖ в связи с постарением населения, так и смертности от него вследствие отсутствия значимых достижений в раннем выявлении и лечении [1, 2].

Продолжительность жизни больных РПЖ с момента установления диагноза обычно не превышает 7–11 месяцев. На фоне паллиативного лечения выживаемость составляет 8–8,6 месяца, а после радикальной операции и адъювантной химиотерапии – 19–29 месяцев [3, 4]. Однако резекция опухоли поджелудочной железы в 50–60% случаев сопровождается послеоперационными осложнениями и в 2–5% – летальностью [5, 6].

В последние годы при РПЖ начали применять регионарную химиотерапию (РХТ) [7]. Этот метод широко используется при первичном и метастатическом раке печени и по сравнению с системной химиотерапией характеризуется меньшим числом нежелательных явлений, лучшей переносимостью и аналогичными показателями выживаемости [8]. У больных РПЖ с местным рецидивом после резекции поджелудочной железы или при неэффективности системной химиотерапии рекомендовано применение лучевой терапии (ЛТ) [9, 10]. Проводится все больше исследований эффективности и безопасности ЛТ при разных стадиях РПЖ. Так, в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России (ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России) имеется успешный опыт использования комбинации ЛТ и РХТ как в неоадъювантном режиме, так и у больных местнораспространенной аденокарциномой поджелудочной железы [11, 12]. Учитывая полученные нами обнадеживающие результаты лечения, мы решили применить данную методику у ослабленных пациентов с резектабельным РПЖ.

Целью настоящего исследования было изучить безопасность и эффективность РХТ в комбинации с дистанционной ЛТ в режиме дневного дробления дозы по сравнению с РХТ в монорежиме у больных РПЖ, которые были расценены как неоперабельные.

Материал и методы

С 2010 по 2024 г. в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России паллиативную РХТ провели 568 больным РПЖ. В ретроспективный анализ включали данные пациентов с резектабельной протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы, физический статус которых по классификации Американского общества анестезиологов (англ. American Society of Anesthesiologist, ASA) был оценен как ASA III (пациенты с тяжелым системным заболеванием, неоперабельные) и которым была проведена РХТ в монорежиме либо в комбинации с конформной ЛТ. Катамнез отслежен по состоянию на 01.02.2025.

Критерии включения:

- гистологическая верификация аденокарциномы поджелудочной железы;
- стадия заболевания T2–3N0–1M0 IB–IIB;
- отсутствие отдаленных метастазов;
- резектабельный РПЖ;
- отсутствие в анамнезе других злокачественных новообразований;
- оценка тяжести состояния пациента 1–2 балла по шкале ECOG (англ. Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная онкологическая группа);
- возможность динамического мониторирования пациента на всем протяжении лечения;
- проведение двух или более циклов РХТ с гемцитабином и оксалиплатином (схема GEMOX);
- выполнение конформной ЛТ в запланированном объеме до суммарной очаговой дозы (СОД) 50 Гр в случае проведения химиолучевой терапии.

Критерии исключения:

- неоперабельный пациент по причине IV класса физического статуса по классификации ASA;
- инвазия опухоли в чревный ствол, верхнюю брыжеечную или общую печеночную артерию вне зависимости от размера (стадия T4);
- наличие метастазов в 4 или более регионарных лимфоузлах (N2);
- механическая желтуха (общий билирубин > 60 мкмоль/л);
- показатели крови: гемоглобин < 90 г/л, тромбоциты < 100×10^9/л, лейкоциты > 18×10^9/л, фибриноген > 10 г/л;
- острая язва желудка и двенадцатиперстной кишки или хроническая язва желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- использование в 1-й линии других схем химиотерапии, за исключением GEMOX;
- больные со сроком наблюдения меньше 3 месяцев;
- непрослеженные случаи.

После применения критериев соответствия в анализ включены данные 71 пациента. В нашем центре в период с 2010 по 2015 г. проводилась РХТ в монорежиме – эти пациенты (n = 38) составили

группу контроля. С 2016 г. мы стали проводить РХТ и ЛТ в последовательном режиме – эти пациенты (n = 33) составили группу исследования (рис. 1).

Всем включенным в исследование пациентам выполняли РХТ (≥ 2 цикла) в виде химиоэмболизации головки поджелудочной железы суспензией гемцитабина и липиодола с последующей внутриартериальной химиоинфузией гемцитабина и оксалиплатина. В группе исследования вторым этапом после РХТ проводили ЛТ в режиме мультифракционирования: разовая очаговая доза (РОД) – 2 Гр (4 Гр в сутки) до физической СОД 50 Гр.

Для оценки распространенности опухолевого процесса и эффективности лечения всем пациентам выполняли динамическую мультиспиральную компьютерную томографию (КТ) до начала терапии, после второго цикла РХТ и после окончания ЛТ (периодичность – 8–10 недель). При прогрессировании заболевания по критериям RECIST 1.1 (англ. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – критерии оценки ответа солидных опухолей) больным назначали системную химиотерапию с применением других схем или симптоматическое лечение.

Нежелательные явления лучевой и химиотерапии оценивали по критериям NCI CTCAE, v. 5.0 (англ. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event – общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака США) [13].

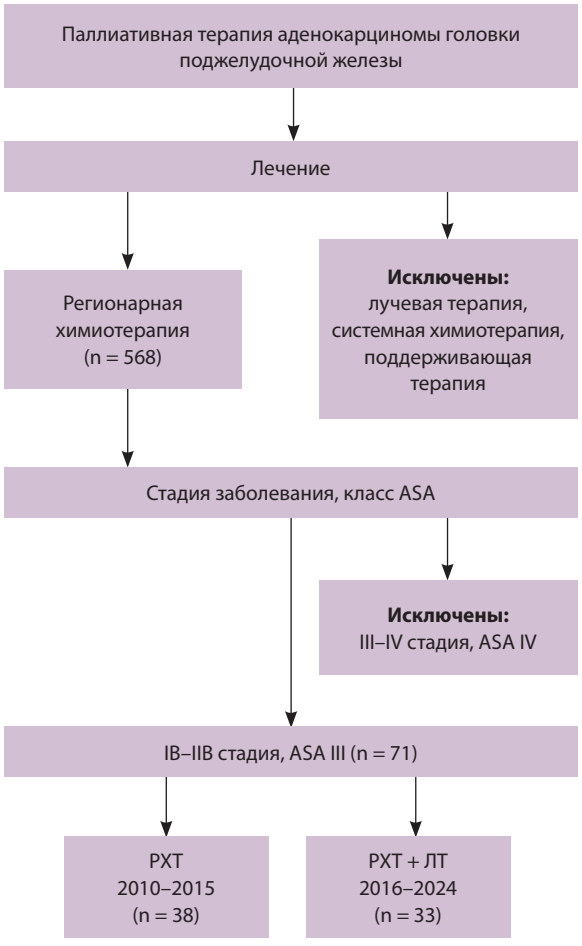


Рис. 1. Потоковая диаграмма включения пациентов в исследование. ASA – класс физического статуса по классификации Американского общества анестезиологов, РХТ – регионарная химиотерапия в монорежиме, РХТ + ЛТ – регионарная химиотерапия с последующей дистанционной лучевой терапией в режиме дневного дробления дозы

Методика проведения регионарной химиотерапии

Ангиографию выполняли, используя ангиографические комплексы Angiostar (Siemens, Германия) и Toshiba Infinix (Toshiba, Япония). Осуществляли пункцию бедренной артерии по Сельдингеру, ангиографию гепатопанкреатобилиарной зоны с инъекцией водорастворимых контрастных веществ йопромида, йогексола либо йоверсола, которые вводили автоматическим шприцем Angiomat-6000 (B. Braun, Германия).

При проведении ангиографии использовали катетеры конфигурации hook или cobra (фирм Cook и Cordis, США или Terumo, Япония) размером 5 F. На ангиограммах из верхней брыжеечной артерии и чревного ствола определяли варианты сосудистой анатомии гепатопанкреатобилиарной зоны, источники кровоснабжения поджелудочной железы, состояние воротной вены по данным возвратной портографии. Затем осуществляли ангиографию общей, собственной печеночных и гастродуоденальной артерий (ГДА) для изучения ангиографических особенностей РПЖ, исключения или подтверждения метастатического поражения печени. Определяли оптимальное место установки катетера в положение, необходимое для проведения лечебного этапа процедуры (рис. 2).

Для выполнения лечебного этапа катетер устанавливали в проксимальный отдел ГДА и медленно (для предупреждения рефлюкса по анастомозам) вводили химиоэмболизат, который готовили следующим образом: 300–600 мг/м^2 гемцитабина растворяли в смеси 1:5 дистиллированной воды и 60% водорастворимого контрастного вещества (йопромид / йогексол / йоверсол). К раствору добавляли 2–4 мл сверхжидкого липиодола и добивались образования однородной суспензии

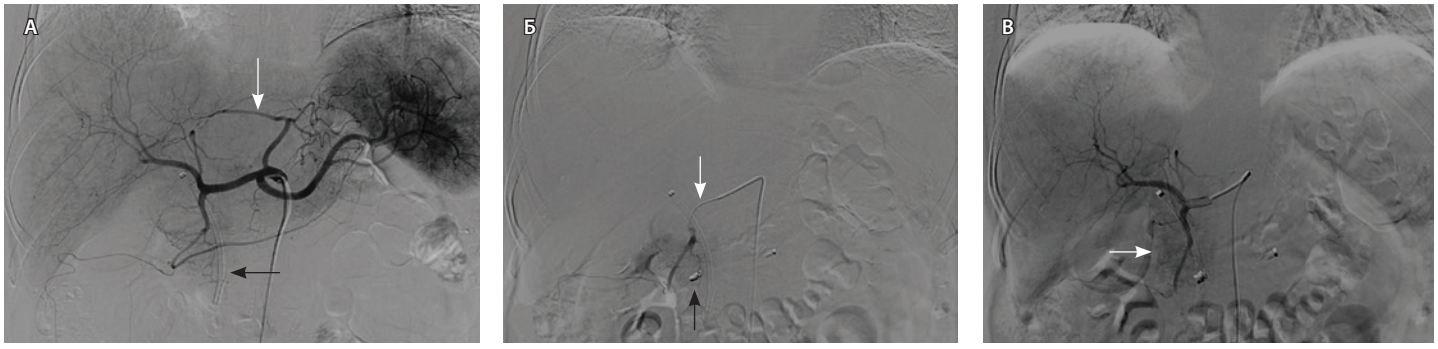


Рис. 2. Ангиограммы пациентки Ш., 67 лет, диагноз: рак головки поджелудочной железы. Механическая желтуха купирована с помощью стентирования. **А** – при целиакографии отмечается один из вариантов сосудистой анатомии: замещающая левая печеночная артерия отходит от левой желудочной артерии (белая стрелка), правая и средняя – от общей печеночной артерии; пластиковый стент (черная стрелка) определяется в проекции холедоха. **Б** – катетер cobra 5 F установлен в общую печеночную артерию; коаксиально в правую желудочно-сальниковую артерию проведен микрокатетер 2,7 F, выполнена перераспределительная эмболизация металлической спиралью (черная стрелка); следующим этапом выполнена химиоэмболизация ветвей гастродуоденальной артерии, кровоснабжающих опухоль (белая стрелка). **В** – во время контрольной ангиографии из общей печеночной артерии отмечается накопление масляного препарата в опухоли (белая стрелка)

ручным встряхиванием шприца в течение 3–5 минут. Процесс заполнения питающих сосудов опухоли химиоэмболизатом контролировали с помощью рентгеноскопии. После химиоэмболизации ГДА кончик катетера 5 F располагали в общей печеночной артерии или чревном стволе дистальнее левой желудочной артерии (для профилактики развития токсического гастрита или язвы). Пациента переводили в палату и проводили химиоинфузию: гемцитабин 1000 мг/м^2 за 30 минут и сразу после этого оксалиплатин 75 мг/м^2 за 120 минут (схема GEMOX).

Возникающий постэмболизационный синдром не считали осложнением химиоэмболизации. Этот симптомокомплекс развивался во время лечебной процедуры уже в ангиографическом кабинете и включал опоясывающие боли, тошноту, реже рвоту и повышение артериального давления. Для его купирования в процессе химиоэмболизации проводили инфузионную, спазмолитическую, кардиотропную терапию; при необходимости обезболивание ненаркотическими или реже наркотическими лекарственными препаратами. Для профилактики постэмболизационного панкреатита во время процедуры вводили октреотид 100 мкг подкожно, затем инъекции повторяли каждые 8 часов в течение суток.

Методика проведения 3D-конформной лучевой терапии

При подготовке к ЛТ выполняли КТ-топометрию брюшной полости на специализированном компьютерном томографе Toshiba Aquilion LB (Toshiba, Япония) с использованием трехмерного планирования в программе Focal/Monaco (Elekta, Великобритания). Эти данные учитывали при определении объемов облучения и критических структур.

Изоцентрический метод планирования был необходим для расчета того, чтобы фотонный пучок всегда попадал в центр опухоли при вращении источника излучения по дуге 360°. Для позиционирования больных при топометрии и дальнейшей ЛТ применяли индивидуальные фиксирующие матрасы.

Использовали объемы облучения, рекомендованные Международной комиссией измерения

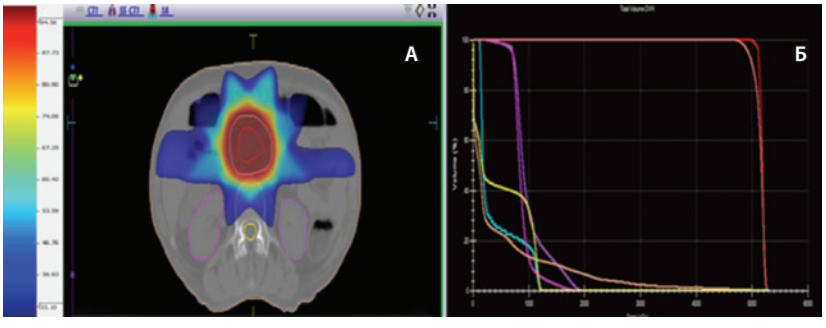


Рис. 3. Пациент П., 79 лет, диагноз: рак головки поджелудочной железы. Дозиметрический план лучевой терапии. **А** – объемы облучения (аксиальная плоскость). В клинический объем облучения (CTV, красная линия) включен истинный размер опухоли. Планируемый объем облучения (PTV, розовая линия) составляет контур с отступлением на 1 см по всем направлениям от сформированного CTV из-за погрешности смещения органов при дыхании. На шкале представлены цветовые обозначения дозного распределения. **Б** – дозо-объемные распределения на облучаемые органы и ткани: планируемый объем облучения (PTV, розовая линия), клинический объем облучения опухоли (CTV, красная линия) составляет 50 Гр; лучевая нагрузка на соседние органы не превышает стандартные ограничения: средние дозы на спинной мозг (желтая линия) < 15 Гр и на почки (два оттенка фуксии) < 20 Гр

радиации (англ. International Comission on Radiation Units and Measurement, ICRU):

- общий опухолевый объем (англ. gross tumor volume, GTV): включал визуализируемый РПЖ;
- клинический объем мишени (англ. clinical target volume, CTV): состоял из истинного размера РПЖ и зоны субклинического распространения процесса;
- планируемый объем мишени (англ. planning target volume, PTV): был больше сформированного CTV на 1,0–1,5 см по всем направлениям для нивелирования погрешности разметки и учета смещения опухоли во время дыхания.

Допустимое облучение нормальных тканей соответствовало нормам Количественного анализа эффектов нормальных тканей в клинике (англ. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic, QUANTEC, 2010). В течение первых трех сеансов облучения и далее еженедельно осуществляли контроль погрешностей укладки с использованием методики объемной рентгеновской визуализации XVI (англ. X-ray Volume Imaging).

Конформную дистанционную ЛТ проводили на линейном ускорителе Elekta Axesse (Elekta, Швеция) с энергией 6 МэВ в многопольном статическом режиме через поля сложной конфигурации. Облучение осуществляли в режиме дневного дробления дозы: РОД 2 Гр 2 раза в день с интервалом 6 часов. Всего проведено 25 сеансов, в том числе один – в последний день. Режим фракционирования: 5 раз в неделю, продолжительностью 13 дней, до физической СОД 50 Гр, что эквивалентно 62 Гр обычного облучения по линейно-квадратичной модели для α/β 2,5 Гр (рис. 3).

Этическая экспертиза

Проводимые методики были одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России (протокол № 02-10 от 27.01.2010 и протокол № 18/2015 от 23.12.2015). Выполнение диагностических и лечебных процедур, сбор данных, материала и опрос осуществляли после получения добровольного письменного согласия пациентов.

Статистический анализ

Для создания первичной базы данных больных использовали программу Microsoft Excel 2019. Статистический анализ проводили, применяя пакет программ Medcalc, версия 19.1.3 (2019) (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Нормальность распределения количественных переменных определяли с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Для установления закономерностей применяли

Таблица 1. Характеристика больных раком поджелудочной железы в группах паллиативной терапии

Характеристика	Группа терапии		Значение p
	РХТ + ЛТ (n = 33)	РХТ (n = 38)	
Пол, абс. (%):			
мужчины	18 (54,6)	22 (57,9)	0,8
женщины	15 (45,4)	16 (42,1)	
Средний возраст, лет (мин. – макс.)	70,0 (50–83)	66,5 (58–83)	0,3
Состояние по шкале ECOG, абс. (%):			
1	22 (66,7)	23 (60,5)	0,6
2	11 (33,3)	15 (39,5)	
Механическая желтуха в анамнезе, абс. (%)	24 (72,7)	31 (81,6)	0,4
Средний размер опухоли, мм	37,3 ± 1,6	41,5 ± 1,4	0,1
Размер опухоли, абс. (%):			
T2	12 (36,4)	10 (26,3)	0,4
T3	21 (63,6)	28 (73,7)	
Наличие регионарных метастазов, абс. (%):			
N0	15 (45,5)	17 (44,7)	1
N1	18 (54,5)	21 (55,3)	
Стадия заболевания, абс. (%):			
IB	5 (15,1)	3 (7,9)	0,6
IIA	12 (36,4)	16 (42,1)	
IIB	16 (48,5)	19 (50,0)	
Степень дифференцировки опухоли, абс. (%):			
G1	5 (15,2)	5 (13,1)	0,9
G2	17 (51,5)	18 (47,4)	
G3	11 (33,3)	15 (39,5)	
Уровень онкомаркера CA 19-9, абс. (%):			
< 1000 ед/мл	14 (42,4)	14 (36,8)	0,6
> 1000 ед/мл	19 (57,6)	24 (63,2)	

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Восточная объединенная онкологическая группа, РХТ – регионарная химиотерапия в монорежиме, РХТ + ЛТ – регионарная химиотерапия с последующей дистанционной лучевой терапией в режиме дневного дробления дозы

Таблица 2. Осложнения паллиативной терапии больных раком поджелудочной железы по критериям оценки степени тяжести проявления токсичности NCI CTCAE, v. 5.0

Частота осложнений (абс.)*	Группа терапии**		Значение p
	РХТ + ЛТ (n = 33), абс. (%)	РХТ (n = 38), абс. (%)	
Гематологическая токсичность 1–2-й степени (n = 53):	28 (84,8)	25 (65,8)	0,07
анемия (n = 21)	10 (30,3)	11 (29,0)	0,9
лейкопения / нейтропения (n = 31)	16 (48,5)	15 (39,5)	0,45
тромбоцитопения (n = 41)	21 (63,6)	20 (52,6)	0,35
Гастроинтестинальная токсичность 1–2-й степени (n = 21)	11 (33,3)	10 (26,3)	0,52
Всего пациентов, абс. (%)	31 (93,9)	32 (84,2)	0,27

РХТ – регионарная химиотерапия в монорежиме, РХТ + ЛТ – регионарная химиотерапия с последующей дистанционной лучевой терапией в режиме дневного дробления дозы

* У одного пациента могло быть несколько осложнений

** Данные представлены в виде абсолютного числа осложнений, в скобках указана доля пациентов, у которых развились осложнения, от общего числа больных в группе

Таблица 3. Отдаленные результаты паллиативного лечения больных раком поджелудочной железы

Критерий	Группа терапии		Значение p
	РХТ + ЛТ (n = 33)	РХТ (n = 38)	
Ответ на лечение, абс. (%):			
частичный	2 (6,0)	0 (0)	0,03
стабилизация	16 (48,5)	10 (26,3)	
прогрессирование	15 (45,5)	28 (73,7)	
Медиана времени до прогрессирования, мес. [95% ДИ]	7,8 [6,9–8,4]	6,0 [5,2–6,3]	< 0,05
Прогрессирование, абс. (%):			
локорегионарное	4 (12,1)	13 (34,2)	0,03
отдаленное метастазирование	24 (72,7)	16 (42,1)	
отсутствует / нет информации	5 (15,2)	9 (23,7)	
Однолетняя выживаемость, %	50	29	< 0,05
Медиана общей выживаемости, мес. [95% ДИ]	12,4 [10,5–17,8]	10,2 [8,9–12,2]	0,006

ДИ – доверительный интервал, РХТ – регионарная химиотерапия в монорежиме, РХТ + ЛТ – регионарная химиотерапия с последующей дистанционной лучевой терапией в режиме дневного дробления дозы

методы аналитической статистики: хи-квадрат для категориальных показателей (включая хи-квадрат Пирсона и тест Фишера), t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна – Уитни для выявления различий между двумя группами. Для оценки показателей времени до прогрессирования и общей выживаемости использовали построение таблиц дожития по Каплану – Мейеру. Сравнение этих показателей между группами осуществляли посредством лог-ранг теста. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования

Когорту исследования (n = 71) составили больные резектабельным РПЖ, стратифицированные по стадии заболевания (T2–3N0–1M0 IB–IIB), физическому статусу ASA III и тяжести состояния по шкале ECOG 1–2 балла. Средний возраст больных не превышал 70 лет; у большинства была купированная механическая желтуха, уровень онкомаркера CA 19-9 > 1000 ед/мл и соматический статус по шкале ECOG 1 балл. Обе группы терапии были выровнены по основным клинико-морфологическим характеристикам (табл. 1).

Нежелательные явления

Летальных исходов, связанных с выполнением ангиографии, не было ни в одной из групп. Не зарегистрировано также аллергических реакций на контрастные препараты и хирургических осложнений,

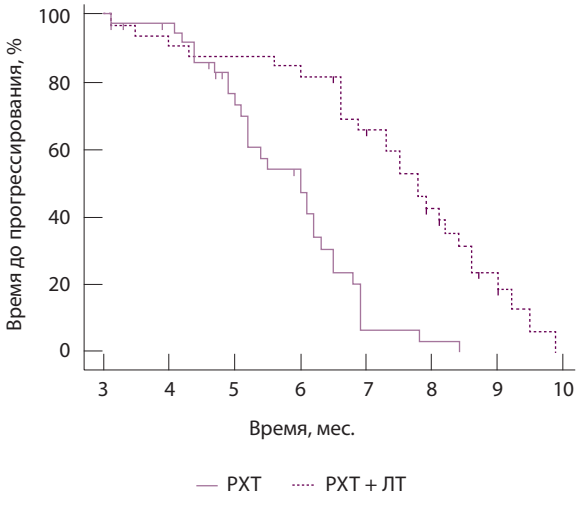


Рис. 4. Время до прогрессирования (метод Каплана – Мейера) в группах проведения регионарной химиотерапии в монорежиме (РХТ) и в комбинации с дистанционной лучевой терапией в режиме дневного дробления дозы (РХТ + ЛТ)

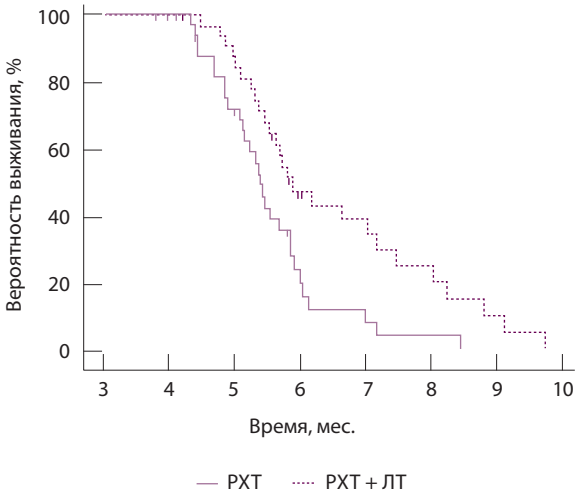


Рис. 5. Общая выживаемость (метод Каплана – Мейера) в группах проведения регионарной химиотерапии в монорежиме (РХТ) и в комбинации с дистанционной лучевой терапией в режиме дневного дробления дозы (РХТ + ЛТ)

связанных с выполнением всего эндоваскулярного этапа.

Нежелательные явления после проведенного лечения в обеих группах не превышали 2-й степени по критериям NCI CTCAE, v. 5.0. Частота осложнений химиолучевого лечения была выше, чем при РХТ в монорежиме, однако данные различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$). Гематологическая токсичность чаще всего была связана с развитием тромбоцитопении, не требовавшей коррекции. Гастроинтестинальные осложнения проявлялись в виде тошноты, рвоты, умеренной боли и устранялись с помощью инфузионной, корригирующей, симптоматической терапии (табл. 2).

Отдаленные результаты паллиативной терапии

На 01.02.2025 живы 7 (21,2%) пациентов группы химиолучевой терапии в сроки 5,1–19 месяцев (медиана – 12,1 месяца). В группе РХТ в монорежиме потеряны для наблюдения 9 (23,7%) больных в сроки 3,3–12,1 месяца (медиана – 4,8 месяца).

Ответ на лечение был лучше в группе химиолучевой терапии: стабилизация или частичный ответ достигнуты у половины больных по сравнению с четвертью пациентов группы РХТ. Медиана времени до прогрессирования, однолетняя выживаемость и медиана общей выживаемости были выше у пациентов после применения комбинации РХТ с ЛТ: 7,8 месяца, 50% и 12,4 месяца против 6,0 месяца, 29% и 10,2 месяца соответственно. Локорегионарное прогрессирование чаще возникало в группе применения РХТ в монорежиме, а диссеминация опухолевого процесса – у больных, получавших химиолучевое лечение (табл. 3, рис. 4, 5).

Обсуждение

В нашем исследовании мы получили обнадеживающие результаты паллиативного лечения ослабленных больных РПЖ с помощью комбинации РХТ и дистанционной ЛТ в режиме дневного дробления дозы. Нежелательные явления не превышали 1–2-й степени. И хотя их частота была выше в группе комбинированного лечения по сравнению с РХТ в монорежиме, тем не менее данные различия не были статистически значимыми. После химиолучевой терапии отмечена лучшая выживаемость.

Когорту исследования составили пациенты, средний возраст которых не превышал 70 лет, имеющие по шкале физического статуса ASA тяжелые системные заболевания (III класс) и тяжесть состояния по шкале ECOG 1–2 балла. Несмотря на наличие у всех больных опухоли без инвазии в магистральные артерии и отсутствие отдаленных метастазов, радикальная операция не была выполнена из-за крайне высокого риска осложнений. На онкологическом консилиуме ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России было принято решение применить РХТ, которая сопровождается меньшим

числом осложнений по сравнению с системным лечением [7, 14]. После оценки эффективности и безопасности РХТ методика была дополнена ЛТ в режиме дневного дробления дозы. Таким образом, в настоящем исследовании группы формировались последовательно, что является ограничением работы. Мы не смогли отобрать достаточное количество сопоставимых по клинико-морфологическим характеристикам пациентов, которые получали бы системную химиотерапию в комбинации с ЛТ в нашем центре, поэтому группа сравнения была составлена из пациентов, которые ранее получали РХТ в монорежиме. Теоретически мы могли бы набрать в других учреждениях группу системной химиотерапии в сочетании с ЛТ, но эти пациенты, скорее всего, отличались бы параметрами лечения от пациентов нашего центра.

Выбор метода РХТ был обусловлен следующими причинами. По сравнению с внутривенным введением химиопрепаратов РХТ характеризуется более высокими показателями клинического эффекта и частоты ответа на лечение, при этом ассоциируется с меньшей системной токсичностью благодаря снижению дозировки препаратов и увеличению временны́х промежутков между циклами [14–16]. Метаанализ 11 исследований регионарной и системной химиотерапии, в который было включено 627 больных РПЖ, показал, что на фоне РХТ отмечается более высокий частичный ответ (отношение шансов 2,23, 95% доверительный интервал 1,57–3,15) и меньшее число осложнений (отношение шансов 0,45, 95% доверительный интервал 0,33–0,63) [14]. Мы использовали РХТ в виде химиоэмболизации головки поджелудочной железы с последующей артериальной химиоинфузией. В предыдущих работах нашего центра был доказан эффект именно этой комбинации по сравнению с изолированным применением химиоэмболизации либо химиоинфузии [12].

В соответствии с рекомендациями Национального института рака США (NCI PDQ) [17] и Практическими рекомендациями Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [9], схема GEMOX может применяться в лечении больных РПЖ со статусом ECOG 0–2. Полученные нами результаты подтвердили данные других авторов, согласно которым комбинация гемцитабина с цисплатином сопровождается небольшим числом серьезных осложнений [18, 19]. Летальных исходов, связанных с проведением как РХТ в монорежиме, так и комбинированной химиолучевой терапии, не было. У большинства пациентов обеих групп были зарегистрированы нежелательные явления (93,9% в группе РХТ и 84,2% в группе РХТ + ЛТ, p = 0,27), но они не превышали 2-й степени, не требовали специального лечения и не нарушали режим терапии.

Данные литературы об эффективности химиолучевой терапии при РПЖ неоднозначны, что объясняется прежде всего отсутствием общепринятого протокола ЛТ [9, 10]. Так, в рандомизированном исследовании ECOG E4201 получено значительное увеличение медианы общей выживаемости после химиолучевого лечения больных местнораспространенным РПЖ по сравнению с монотерапией гемцитабином (11,1 месяца против 9,2 месяца, p = 0,017), однако комбинированная терапия сопровождалась бóльшим числом нежелательных явлений 4-й и 5-й степени (41% против 9%) [20]. Другое рандомизированное исследование III фазы LAP07, напротив, не показало существенной разницы в продолжительности жизни после химиолучевой терапии по сравнению с химиотерапией эрлотинибом и/или гемцитабином: медиана общей выживаемости составила 15,2 месяца против 16,5 месяца (p = 0,830). Комбинированное лечение сопровождалось снижением локорегионарного прогрессирования (32% против 46%, p = 0,03). Нежелательные явления не различались между группами, за исключением тошноты 3–4-й степени у 6 (5,9%) пациентов в группе химиолучевой терапии [21]. В нашей работе наилучший контроль первичной опухоли также был достигнут после РХТ и облучения по сравнению с РХТ в монорежиме: частота местного прогрессирования РПЖ была меньше почти в 3 раза (12% против 34%, p = 0,03). Соответственно, большинство пациентов в группе комбинированного лечения погибало от генерализации процесса.

Сочетание паллиативной РХТ с конформной ЛТ, примененное нами, позволило увеличить медиану общей выживаемости по сравнению с группой РХТ в монорежиме (12,4 месяца против 10,2 месяца соответственно, p = 0,006). Мы связываем получение этих обнадеживающих данных с мультидисциплинарным подходом в лечении такого агрессивного заболевания, как РПЖ. Самостоятельная РХТ не является высокоэффективным методом лечения, однако в режиме радиомодификации потенцирует возможности противоопухолевого воздействия. С одной стороны, режим дневного дробления дозы излучения влияет на разные этапы клеточного цикла опухоли. С другой стороны, суточное разделение лучевой нагрузки позволяет снизить продолжительность облучения, уменьшить его

токсичность и, как результат, сократить число осложнений. Эта методика используется у больных лимфомами, немелкоклеточным раком легкого, а в последнее время и при РПЖ [11, 22].

Таким образом, конформная ЛТ обладает лечебным воздействием, в определенной степени сравнимым с хирургическим этапом вмешательства. В ходе рандомизированного многоцентрового исследования PREOPANC с участием больных РПЖ сравнили предоперационную комбинацию ЛТ с системной химиотерапией гемцитабином и радикальную операцию, выполненную первым этапом. Оказалось, что результаты неоадъювантного лечения были лучше, хотя разница в медиане выживаемости оказалась всего 1,4 месяца (15,7 месяца против 14,3 месяца, p = 0,025), 5-летняя выживаемость составила 20,5 и 6,5% соответственно [23]. Эти показатели весьма близки к полученным в настоящем исследовании.

Безусловно, мы не являемся сторонниками отказа от хирургической операции у всех пациентов высокого риска: этот вопрос должен решаться мультидисциплинарной командой для каждого больного индивидуально. Однако у части крайне тяжелых пациентов или в случае отказа больного от операции подобный подход может иметь место. К очевидным недостаткам метода РХТ с последующей конформной ЛТ следует отнести низкую вероятность длительной выживаемости, к преимуществам – отсутствие летальности, осложнений и ухудшения качества жизни.

Актуальным представляется изучение комбинации системной химиотерапии и ЛТ. В случае получения положительных результатов метод имеет хорошие перспективы практического применения, так как простота схемы лечения позволяет использовать ее в большом числе учреждений. Кроме того, определенного прогресса можно ожидать по мере создания новых эффективных препаратов лекарственной химиотерапии и совершенствования методик ЛТ.

Заключение

Паллиативная комбинация РХТ с дистанционной ЛТ в режиме дневного дробления дозы у больных РПЖ является безопасным и относительно эффективным методом лечения и потенциально может быть альтернативой операции при крайне высоком хирургическом риске. Необходимо дальнейшее изучение возможностей современных методов облучения, в частности стереотаксической ЛТ, у пациентов с разными стадиями аденокарциномы поджелудочной железы.

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 содержанием настоящей статьи.

Участие авторов

А.В. Козлов – сбор и анализ данных литературы, клинического материала, написание текста; Ю.Н. Виноградова, П.Г. Таразов – концепция, дизайн и редактирование статьи; Д.С. Колесников – формирование групп пациентов, сбор и обработка материала; Л.И. Корытова – разработка дизайна проекта; С.А. Попов – разработка дизайна клинической части исследования; А.С. Бутримова – сбор и обработка материала, статистический анализ данных; Д.А. Гранов – концепция исследования, утверждение финального варианта статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, ред. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. 276 с.
Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO, editors. [Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality)]. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. 276 p. Russian.
2. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: Understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;18(7):493–502. doi: 10.1038/s41575-021-00457-x.
3. Ulanja MB, Moody AE, Beutler BD, Antwi-Amoabeng D, Rahman GA, Alese OB. Early-onset pancreatic cancer: A review of molecular mechanisms, management, and survival. Oncotarget. 2022;13:828–841. doi: 10.18632/oncotarget.28242.
4. van Dam JL, Janssen QP, Besselink MG, Homs MYV, van Santvoort HC, van Tienhoven G, de Wilde RF, Wilmink JW, van Eijck CHJ, Groot Koerkamp B; Dutch Pancreatic Cancer Group. Neoadjuvant therapy or upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Cancer. 2022;160:140–149. doi: 10.1016/j.ejca.2021.10.023.
5. Ахметзянов ФШ, Котельников АГ, Тер-Ованесов МД, Егоров ВИ, Гостюнин ТД, Карпеева ОА. Вопросы и пути их решения при панкреатодуоденальной резекции. Сибирский онкологический журнал. 2024;23(2):82–91. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-82-91.

Akhmetzyanov FSh, Kotelnikov AG, Ter-Ovanesov MD, Egorov VI, Gostyunin TD, Karpeeva OA. [Challenges during pancreatoduodenectomy and ways to overcome them]. Siberian Journal of Oncology. 2024;23(2):82–91. Russian. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-82-91.

6. Fischbach R, Peller M, Perez D, Pohland C, Gübitz R. The postsurgical pancreas. Rofo. 2024;196(10):1037–1045. English, German. doi: 10.1055/a-2254-5824.
7. Козлов АВ, Таразов ПГ. Регионарная химиотерапия у больных раком поджелудочной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(2):60–68. doi: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-60-68.
Kozlov AV, Tarazov PG. [Intra-arterial chemotherapy for pancreatic cancer]. Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy. 2021;4(2):60–68. Russian. doi: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-60-68.
8. Huang S, Cao Y, Wang R, Liu H, Wang T, Yang S. Feasibility of 125I brachytherapy combined with arterial infusion chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer. Medicine (Baltimore). 2023;102(44):e35033. doi: 10.1097/MD.0000000000035033.
9. Кудашкин НЕ, Гладков ОА, Загайнов ВЕ, Кучин ДМ, Лядов ВК, Подлужный ДВ, Покатаев ИА, Трякин АА, Федянин МЮ, Черных МВ. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли. 2024;14(3s2):404–415. doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-18.
Kudashkin NE, Gladkov OA, Zagaynov VE, Kuchin DM, Lyadov VK, Podluzhny DV, Pokataev IA, Tryakin AA, Fedyanin MYu, Chernykh MV. [Practical recommendations for the drug treatment of pancreatic cancer. RUSSCO practical recommendations, part 1.1]. Malignant tumors. 2024;14(3s2):404–415. Russian. doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-18.
10. Bouchart C, Navez J, Closset J, Hendlisz A, Van Gestel D, Moretti L, Van Laethem JL. Novel strategies using modern radiotherapy to improve pancreatic cancer outcomes: Toward a new standard? Ther Adv Med Oncol. 2020;12:1758835920936093. doi: 10.1177/1758835920936093.
11. Корытова ЛИ, Скляр ДА, Власова ЕВ, Павловский АВ, Поликарпов АА, Моисеенко ЕВ, Корытов ОВ. Оценка эффективности неоадъювантной лучевой терапии в режиме двойного дневного фракционирования у больных операбельным раком головки поджелудочной железы. Радиология – практика. 2022;(2):9–23. doi: 10.52560/2713-0118-2022-2-9-23.
Korytova LI, Sklyar DA, Vlasova EV, Pavlovskiy AV, Polikarpov AA, Moiseenko EV, Korytov OV. [Evaluation of the efficacy of neoadjuvant radiation twice a day fractionation therapy in patients with resectable pancreatic head cancer]. Radiology – practice. 2022;(2):9–23. Russian. doi: 10.52560/2713-0118-2022-2-9-23.
12. Козлов АВ, Гранов ДА, Таразов ПГ, Павловский АВ, Корытова ЛИ, Поликарпов АА, Попов СА, Розенгауз ЕВ. Внутриартериальная химиотерапия у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы. Анналы хирургической гепатологии. 2019;24(3):73–86. doi: 10.16931/1995-5464.2019373-86.
Kozlov AB, Granov DA, Tarazov PG, Pavlovskiy AV, Korytova LI, Polikarpov AA, Popov SA, Rozengauz EV. [Intra-arterial chemotherapy for advanced pancreatic cancer]. Annals of HPB Surgery. 2019;24(3):73–86. Russian. doi: 10.16931/1995-5464.2019373-86.
13. Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2021;112(1):90–92. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
14. Cao Y, Yu D, Wu Y, Zhu W. Regional intra-arterial vs. systemic chemotherapy for the treatment of advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2024;14:1197424. doi: 10.3389/fonc.2024.1197424.
15. Каприн ДА Внутриартериальная регионарная химиотерапия рака поджелудочной железы (обзор литературы). Трансляционная медицина. 2022;9(6):16–25. doi: 10.18705/2311-4495-2022-9-6-16-25.
Kaprin DA. [Intra-arterial regional chemotherapy for pancreatic cancer (review)]. Translational medicine. 2022;9(6):16–25. Russian. doi: 10.18705/2311-4495-2022-9-6-16-25.
16. Li C, Guo W, Chen S, Xu J, Li F, Wang L. Comparison of regional arterial chemotherapy and systemic intravenous chemotherapy for advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. Journal of Pancreatology. 2022;5(2):49–57. doi: 10.1097/JP9.0000000000000092.
17. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Pancreatic Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2025 Feb 12. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002–.
18. Huang C, Cheng CS, Shen Y, Chen H, Lin J, Hua Y, Feng L, Wu C, Wang P, Chen Z, Meng Z. Digital subtraction angiography-guided pancreatic arterial infusion of GEMOX chemotherapy in advanced pancreatic adenocarcinoma: A phase II, open-label, randomized controlled trial comparing with intravenous chemotherapy. BMC Cancer. 2024;24(1):941. doi: 10.1186/s12885-024-12695-8.
19. Quan Q, Wang Y, Wang F, Zhang D, Chen X, He W, Zhang B, Guo G. Real world first-line treatments and outcomes of nab-paclitaxel plus gemcitabine, mFOLFIRINOX and GEMOX in unresectable pancreatic cancer from a Chinese single institution. Curr Oncol. 2020;28(1):209–219. doi: 10.3390/curroncol28010023.
20. Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, Flynn P, Ramanathan RK, Crane CH, Alberts SR, Benson AB 3rd. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol. 2011;29(31):4105–4112. doi: 10.1200/JCO.2011.34.8904.
21. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, Borbath I, Bouché O, Shannon J, André T, Mineur L, Chibaudel B, Bonnetain F, Louvet C; LAP07 Trial Group. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: The LAP07 randomized clinical trial. JAMA. 2016;315(17):1844–1853. doi: 10.1001/jama.2016.4324.
22. Maemura K, Mataki Y, Kurahara H, Kawasaki Y, Iino S, Sakoda M, Ueno S, Arimura T, Higashi R, Yoshiura T, Shinchi H, Natsugoe S. Comparison of proton beam radiotherapy and hyper-fractionated accelerated chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. Pancreatology. 2017;17(5):833–838. doi: 10.1016/j.pan.2017.07.191.
23. Versteijne E, van Dam JL, Suker M, Janssen QP, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, Buijsen J, Busch OR, Creemers GM, van Dam RM, Eskens FALM, Festen S, de Groot JWB, Groot Koerkamp B, de Hingh IH, Homs MYV, van Hooft JE, Kerver ED, Luelmo SAC, Neelis KJ, Nuyttens J, Paardekooper GMRM, Patijn GA, van der Sangen MJC, de Vos-Geelen J, Wilmink JW, Zwinderman AH, Punt CJ, van Tienhoven G, van Eijck CHJ; Dutch Pancreatic Cancer Group. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Long-term results of the Dutch randomized PREOPANC trial. J Clin Oncol. 2022;40(11):1220–1230. doi: 10.1200/JCO.21.02233.

Comparison of the results of regional chemotherapy alone and in combination with conform radiotherapy in patients with curable pancreatic head cancer and high surgical risk

A.V. Kozlov[1] • Ju.N. Vinogradova[1] • P.G. Tarazov[1] • D.S. Kolesnikov[1] • L.I. Korytova[1] • S.A. Popov[1] • A.S. Butrimova[1] • D.A. Granov[1]

Rationale: Curative surgery with subsequent adjuvant chemotherapy is the main combination treatment for pancreatic cancer (PC). However, there is the group of patients with resectable tumors who cannot be resected due to severe comorbidities and as such are subjects for palliative anti-tumor treatment.

Aim: To evaluate safety and efficacy of regional chemotherapy (RCT) combined with distant radiation therapy (DRT) at daily dose split regimen, compared to RCT alone in PC patients assessed as inoperable.

Methods: This retrospective analysis included 71 patients with a resectable ductal adenocarcinoma of the pancreatic head without distant metastases (T2–3N0–2M0), with American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status III (a patient with severe systemic disease, inoperable), Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG) 1 to 2, who had received RCT alone from 2010 to 2015 (n = 38) or in combination with conform DRT from 2016 to 2024 (n = 33). The subsequent follow-up was censored at February 1, 2025. All patients have received RCT as chemoembolization of the pancreatic head with suspension of gemcitabine and lipiodol followed by intra-arterial infusion of gemcitabine and oxaliplatin during at least 2 cycles. At the 2nd step of treatment, the patients of the main study group received 3D conform daily split-dose DRT (single dose 2 Gy, 4 Gy daily, up to a total physical dose of 50 Gy).

Results: The mean age of the patients in the combination chemoradiation therapy group (n = 33) was 70 years, in the RCT alone group (n = 38) 66.5 years (p = 0.8). The study groups were comparable for the ECOG status (p = 0.6), CA 19-9 (p = 0.6), and disease stage (p = 0.6). There were no deaths and adverse events above NCI CTCAE, v. 5.0 grade 2 in both study groups. CTCAE v. 5.0 grade 1–2 toxicities were seen in 31 (93.9%) patients in the RCT + DRT group and in (84.2%) patients of the RCT alone group (p = 0.27), and did not affect the time schedule and dose of treatments. The median time to progression was 7.8 (95% confidence interval [CI] 6.9–8.4) months in the RCT + DRT group and 6.0 (95% CI 5.2–6.3) months in the RCT alone group (p < 0.05). The median overall survival was 12.4 (95% CI 10.5–17.8) months and 10.2 (95% CI 8.9–12.2) months, respectively (p = 0.006), and one year survival, 50% and 29%, respectively (p = 0.006).

Conclusion: The palliative combination of RCT with daily split-dose DRT is safe and relatively effective treatment and can be viewed as an alternative to surgery in the patients with high surgical risk.

Key words: pancreatic cancer, intra-arterial chemotherapy, radiation therapy, palliative treatment

For citation: Kozlov AV, Vinogradova JuN, Tarazov PG, Kolesnikov DS, Korytova LI, Popov SA, Butrimova AS, Granov DA. Comparison of the results of regional chemotherapy alone and in combination with conform radiotherapy in patients with curable pancreatic head cancer and high surgical risk. Almanac of Clinical Medicine. 2025;53(2):95–105. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-008.

Received 14 March 2025; revised 7 April 2025; accepted 14 April 2025; published online 21 April 2025

Alexey V. Kozlov – MD, PhD, Specialist in Radiology and Endovascular Surgery, Department of Angiography[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6878-6762
✉ Ul. Leningradskaya 70, poselok Pesochnyy, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation.
E-mail: av_kozlov@mail.ru

Julia N. Vinogradova – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Radiation and Combination Treatment, Chief Research Fellow, Professor, Department of Radiology, Surgery and Oncology[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0938-5213. E-mail: winogradova68@mail.ru

Pavel G. Tarazov – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Interventional Radiology and Operative Surgery[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9190-116X.
E-mail: tarazovp@mail.ru

Denis S. Kolesnikov – Surgeon[1];
ORCID: https://orcid.org/0009-0004-0825-7692.
E-mail: kolesnikov1998.den@mail.ru

Luisa I. Korytova – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Radiation and Combination Treatment[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0182-4856.
E-mail: prof-korytova@mail.ru

Sergey A. Popov – MD, PhD, Head of Surgical Department No. 2[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9567-3376. E-mail: spsergey27@mail.ru

Anastasiya S. Butrimova – Radiologist[1];
ORCID: https://orcid.org/0009-0000-0717-7608.
E-mail: butrim2020@gmail.com

Dmitrii A. Granov – MD, PhD, Professor, Academician of Russ. Acad. Sci., Scientific Director[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8746-8452.
E-mail: dmitriigranov@gmail.com

[1] Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov; ul. Leningradskaya 70, poselok Pesochnyy, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation

Conflict of interests

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

Authors' contribution

A.V. Kozlov, literature search and clinical data analysis, text writing; Ju.N. Vinogradova, P.G. Tarazov, the paper concept and design, text editing; D.S. Kolesnikov, patient recruitment, data collection and management; L.I. Korytova, project design development; S.A. Popov, design development of the clinical part of the study; A.S. Butrimova, data collection and management, statistical analysis; D.A. Granov, the study concept, 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 have been appropriately investigated and resolved.