

2. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей: руководство для врачей. СПб.: Премьер МТ, Наш Город, 2007; 352 с.

3. Тарасова, И.В. «Дирижеры» межклеточных взаимодействий – цитокины / И.В. Тарасова, // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2011. – №1(24). – С. 36-40.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ПАНИТУМУМАБ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С «ДИКИМ» ТИПОМ ГЕНА KRAS

**Патюпо Е. О.¹, Беляев А. И.¹, Каравай А. В.¹, Угляница К. Н.¹,
Астапенко Т.Г.², Чушель С. Г., Кулик О. А.²**

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь¹,
Гродненская университетская клиника²*

Актуальность. В Беларуси ежегодно выявляется около 5000 новых случаев колоректального рака (КРР) и почти половина (45%) из них диагностируется на III – IV стадиях, что снижает шансы на выживаемость и качество жизни пациентов после лечения. До начала 90-х годов 5-фторурацил (5-ФУ) оставался единственным препаратом для лечения метастатического КРР, выживаемость при этом не превышала 6 мес. В последующем использование в режимах химиотерапии оксалиплатина и иринотекана сопровождалось приростом в общей выживаемости таких пациентов до 20 мес [1].

В настоящее время очень перспективным направлением является таргетная терапия моноклональными антителами к эпидермальному фактору роста (EGFR). При многих солидных опухолях пролиферация, инвазия, метастазирование, торможение апоптоза и резистентность к химио- и лучевой терапии ассоциируются с гиперэкспрессией или наличием активирующих мутаций генов, кодирующих EGFR – известную терапевтическую мишень при некоторых онкологических заболеваниях. Рецептор EGFR – основоположник семейства 4 известных ErbB рецепторов тирозинкиназы. Моноклональные антитела к EGFR блокируют внешний для опухолевой клетки стимул, передаваемый через взаимодействия лигандов (ростовые факторы EGF, TGF- α и другие) и внеклеточного домена рецептора, тем самым блокируют активацию связанных с EGFR внутриклеточных сигнальных путей [2].

Установлено, что в 60-80% случаях колоректального рака наблюдается гиперэкспрессия гена рецептора к EGFR, что делает возможным применение моноклональных антител, блокирующих работу данного рецептора [3]. Очевидно, что ингибиторы EGFR являются одной из основных групп таргетных препаратов, используемых для лечения больных метастатическим колоректальным раком. В настоящее время для лечения колоректального рака зарегистрированы два ком-

мерчески доступных моноклональных антитела – цетуксимаб и панитумумаб, направленные на блокирование внеклеточного компонента рецептора EGFR. Обусловленное этими препаратами инактивация рецептора EGFR на поверхности клетки приводит к аресту опухолевых клеток в G1-фазе, индукции механизмов апоптоза, а также опосредованному снижению ангиогенеза, инвазивного и метастатического потенциала [4]. Стоит отметить, что на данную терапию отвечают не все пациенты. Так, например, при наличии мутации в гене KRAS терапия моноклональными антителами к EGFR неэффективна [5].

Панитумумаб – человеческое моноклональное антитело к EGFR, лиганд к внеклеточному домену EGFR, обладает очень высокой специфичностью, превосходящий по уровню аффинности естественные лиганды рецептора [6].

По результатам клинических исследований режимов химиотерапии *FOLFOX* и *FOLFIRI* в сравнении с режимами *FOLFOX* + панитумумаб и *FOLFIRI* + панитумумаб соответственно были выявлены значительные улучшения объективного эффекта терапии и медианы времени до прогрессирования при добавлении панитумумаба в обоих вариантах терапии [7].

Цель. Оценить непосредственные результаты эффективности моноклонального препарата Панитумумаб при лечении пациентов с метастатическим КРР.

Методы исследования. В не рандомизируемое, по сути пилотное, исследование включены 7 пациентов с метастатическим (диссеминированным) КРР, которым проведено комплексное лечение панитумумабом в сочетании с полихимиотерапией в онкологическом отделении №4 УЗ «Гродненская университетская клиника» в 2019-2020 годах. Среди пациентов преобладали женщины (71%) в возрасте 50-70 лет, преимущественно с поражением ободочной кишки (86%), причем у 57% опухоль локализовалась в левой половине ободочной кишки. На момент установления диагноза II стадия опухолевого процесса была выявлена у 1 пациента, III стадия у 2 пациентов и первично метастатический процесс у 4 человек. Все пациенты со II-III стадией опухолевого процесса на первом этапе были радикально оперированы в объеме R0 с последующими курсами адъювантной химиотерапии. У 1 пациента, выявленного в IV стадии заболевания, лечение начато с выполнения циторедуктивной операции с последующей химиотерапией. У оставшихся пациентов с генерализованным заболеванием изначально лечение начали с ПХТ с добавлением панитумумаба. Во всех случаях в опухолях диагностирована аденокарцинома различной степени дифференцировки. У всех пациентов были выявлены метастазы в печень, кроме того – у 2 (29%) был диагностирован канцероматоз брюшины, у одного – метастатическое поражение трех органов. Метастазы были верифицированы у всех. Критериями включения в исследование были: пациенты с первично выявленным диссеминированным или прогрессирующим в ходе лечения раком толстой кишки, объективное состояние было по шкале ECOG 0-2 балла, имевшие таргентные метастазы, с предполагаемой продолжительностью жизни > 8 недель, без клинически значимых отклонений в функциях органов и систем, и

обязательно – с «диким» типом гена KRAS в опухоли. Молекулярно-генетический анализ образцов опухоли/метастазов выполнялся в РНПЦ ОМР им Н.Н. Александрова.

При прогрессировании или при первично выявленном метастатическом КРР панитумумаб назначался (одновременно или последовательно) с проведением курсов полихимиотерапии (ПХТ) на основе фторпиримидинов в сочетании с иринотеканом или оксалиплатином. Панитумумаб применяли в стандартном режиме: 6 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 нед. Оценка эффективности лечения проводилась по результатам компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии согласно критериям RECIST-1.1 после каждых 6 недель лечения. Лечение панитумумабом проводилось непрерывно до регистрации прогрессирования заболевания или клинического ухудшения вследствие вероятной отрицательной динамики опухолевого процесса или непереносимой токсичности. При объективной прогрессии заболевания лечение препаратом прекращалось.

Результаты и их обсуждение. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 7 пациентов с метастатическим КРР препаратом моноклональных антител – панитумумабом.

Противоопухолевый эффект оценен у всех 7 пациентов. Объективный эффект (частичная регрессия) зарегистрирован у 4 (57%) пациентов, причем у 2 из них регрессия очагов опухоли достигла 70%. Стабилизация опухолевого роста зарегистрирована у 1 (14%) пациента. В 2 (29%) случаях (после 4 и 10 курсов лечения) отмечалось клиническое прогрессирование заболевания. Таким образом, более чем у 70% пациентов достигнут положительный эффект. Что касается побочных реакций, то у всех пациентов отмечались выраженные в различной степени дерматологические нарушения: акнеподобный дерматит, зуд, сыпь, сухость кожи, трещины кожи, трещины на губах, акне. Для купирования нежелательных кожных явлений проводилось антибактериальное лечение (доксциклин 100 мг внутрь), рекомендовалось ограничение инсоляции, использование солнцезащитных кремов, кремы с мочевиной. Эти мероприятия были достаточно эффективны для лечения кожных проявлений.

Выводы. 1. Полученные нами непосредственные результаты свидетельствуют, что включение панитумумаба в схемы лекарственного лечения метастатического КРР без мутации гена KRAS («дикий» тип) позволяет добиться достаточно выраженного клинического эффекта.

2. Панитумумаб обладает приемлемой кожной токсичностью – специфическим и частым осложнением этой группы препаратов, которая профилактическими мероприятиями и своевременным активным лечением в значительной степени купируется, что позволяет избежать перерывов в лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment / A. Grothey [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 1209.
2. Scaltriti, M. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy / M. Scaltriti, J. Baselga // *Clin Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12(8). – P. 5268-72.
3. Федянин, М.Ю. Потенциальные предикторы эффективности анти-EGFR-терапии при метастатическом раке толстой кишки / М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин // *Онкологическая колопроктология.* – 2013. - №2. - 21-30 с.
4. Antiepidermal growth factor receptor monoclonal and body 225 upregulates p27(KIP1) and p15(INK4B) and induces G1 arrest in oral squamous carcinoma cell line / A. Kiyota [et al.] // *Oncology.* – 2002. – Vol. 63(1). – P. 92.
5. Артамонова, Е.В. Цетуксимаб в терапии метастатического рака толстой кишки: кожная токсичность и пути решения проблемы / Е.В. Артамонова // *Онкологическая колопроктология.* – 2011. – №3. – С. 21-28.
6. Федянин, М.Ю. Таргетные препараты в терапии рака толстой кишки / М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин // *Эффективная фармакотерапия.* – 2012. – №36. – С. 30-37.
7. Владимирова, Л.Ю. Таргетная терапия анти-EGFR моноклональными антителами в лечении колоректального рака / Л.Ю. Владимирова, Н.А. Абрамова, А.Э. Сторожакова // *Злокачественные опухоли.* – 2016. – Спецвыпуск №1. – С. 91-97.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И ПРИЕМЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИНФОРМАЦИОННО-КОММУНИКАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ОБУЧЕНИЯ ИНОСТРАННЫХ УЧАЩИХСЯ

Петушок Н. Э., Наумов А. В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Ход образовательного процесса неразрывно связан с процессами, происходящими в обществе. Распространение коронавирусной инфекции привело к необходимости принятия карантинных мер и соблюдения режима дистанцирования или изоляции для сохранения здоровья. В связи с этим преподавателям учебных заведений пришлось решать проблему проведения занятий без непосредственного контакта с обучающимися в учебной аудитории. Общение в этом случае происходит с применением информационно-коммуникационных технологий (ИКТ). По функциям в организации образовательного процесса образовательные средства ИКТ классифицируют следующим образом: информационно-обучающие (электронные библиотеки, книги, периодические издания, словари, справочники, обучающие компьютерные программы, информационные системы), интерактивные (электронная почта, электронные телеконференции), поисковые