

С.Т. Адлейба, А.В. Сидоров, Л.М. Когония

СПОСОБ ОПТИМИЗАЦИИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМОЙ ГИСО

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.10

УДК 616-006

С целью повышения эффективности лечения пациентов с диссеминированными формами гастроинтестинальных стромальных опухолей проведена работа по оптимизации таргетной терапии иматинибом на основе мониторинга его активных метаболитов в крови больных, а также разработан и применен на практике алгоритм индивидуализации терапии в зависимости от полученных лабораторных данных и результатов объективного обследования.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, таргетная терапия, иматиниб.

In order to increase the effectiveness of treatment of patients with disseminated forms of gastrointestinal stromal tumors, work was done to optimize targeted therapy with imatinib based on monitoring its active metabolites in patients' blood, and an algorithm for individualizing therapy was developed and applied in practice, depending on the obtained laboratory data and the results of physical examination.

Keywords: gastrointestinal stromal tumor, targeted therapy, imatinib.

Внедрение в широкую клиническую практику новых подходов в диагностике, базирующихся на современных данных молекулярной биологии, иммуногистохимического исследования, а также развитие таргетной терапии позволили разработать эффективный алгоритм лечения пациентов с мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) – наиболее распространенные саркомы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые выделены из группы мезенхимальных опухолей ЖКТ по ряду клинических и морфологических признаков [1,8,15,18].

Частота встречаемости ГИСО составляет 10-20 случаев на 1000 000 населения в год. В США ежегодно регистрируется около 5000-6000 новых случаев подобных заболеваний. Распространенность ГИСО одинакова в разных географических районах и этнических группах населения [4]. Большинство ГИСО развиваются в возрасте 50-70 лет. Во всех возрастных группах заболеваемость ГИСО одинакова у мужчин и женщин [14].

Опыт применения системной химиотерапии для лечения данной группы опухолей продемонстрировал неудовлетворительные результаты. Ни наиболее часто применяющаяся комбинация MAID, ни монокимioterapia дакарбазином и доксорубицином не были эффективны: уровень ответа, по

данным разных авторов, составлял от 0 до 27%, а медиана общей выживаемости достигала лишь 14-18 мес. [6].

По данным литературы, 80% стромальных опухолей имеют KIT мутации (экзоны 9, 11, 13, 17), 3-18% – PDGFRA мутации (экзоны 12, 14, 18), а в 12-15% случаев ГИСО мутации в генах KIT и PDGFRA отсутствуют (гены дикого типа WT) [3,5,7,14].

С 2001 г. в лечении больных ГИСО успешно применяется иматиниб, являясь лекарственным средством неoadъювантной, адъювантной терапии и препаратом первой линии неоперабельных и/или метастатических ГИСО.

В ряде случаев эффективность проводимого лечения пациентов с ГИСО снижается в связи с актуальной в настоящее время проблемой развивающейся резистентности к препарату. Несмотря на то, что первичная резистентность к иматинибу или его непереносимость имеются лишь у 15% больных ГИСО [11], у большинства пациентов, первоначально дававших ответ на таргетную терапию, заболевание прогрессирует в результате приобретенной резистентности [13]. Однако в ряде случаев причиной прогрессирования ГИСО является отнюдь не приобретенная резистентность, а факторы, препятствующие длительному непрерывному приему иматиниба, такие как несоблюдение режима лечения, псевдопрогрессирование или другие причины (например, гастрэктомия) [17, 19]. В связи с этим до перехода на терапию второй линии целесообразно обратить особое внимание на факторы прогрессирования ГИСО и исключить другие причины резистентности к иматинибу.

Было продемонстрировано, что у пациентов с ГИСО при концентрации активных метаболитов иматиниба ме-

нее 1100 нг/мл медиана времени до прогрессирования и частота объективного эффекта статистически ниже, чем у пациентов с более высокими показателями концентрации метаболитов [12].

В большинстве случаев отсутствие ответа и прогрессирование заболевания связаны со снижением терапевтической концентрации иматиниба в плазме крови, что может быть обусловлено как нарушением пациентами режима приема препарата [9,16], так и индивидуальными особенностями метаболизма иматиниба, а также приемом сопутствующих лекарственных средств, изменяющих его метаболизм [19-21]. Таким образом, мониторинг концентрации иматиниба в плазме крови позволяет врачу своевременно исключить возможные причины наблюдаемых изменений и минимизировать риски снижения эффективности препарата и ухудшения переносимости терапии.

Целью настоящего исследования являлись оценка непосредственной эффективности, анализ спектра побочных явлений, изучение возможностей оптимизации таргетной терапии больных генерализованными формами ГИСО на основе мониторинга концентрации активных метаболитов иматиниба мезилата в плазме крови пациентов.

Материалы и методы исследования. В настоящей работе проанализирована непосредственная эффективность и попытка индивидуализации лечения 23 больных диссеминированными формами ГИСО, находившихся на лечении в клинической базе кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и ГУЗ ОД №2 САО г. Москвы. Всем больным

проводилось предшествующее хирургическое лечение. Перед включением в настоящее исследование пациентам были выполнены следующие исследования: рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) и/или компьютерная/магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (КТ/МРТ), эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), электрокардиография (ЭКГ), а также морфологическое исследование послеоперационного материала (гистологическое и иммуногистохимическое исследования).

В исследование были включены 23 больных диссеминированными формами ГИСО, которым проводилась терапия иматинибом в лечебном режиме в суточной дозе 400 мг.

Соотношение мужчин и женщин составило 15/8. Средний возраст на момент проведения исследования составил 63,1 года (диапазон 35,3-78,4 года).

Перед включением в исследование участники подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России.

По локализации первичной опухоли имело место следующее распределение: у 11 (47,8%) больных опухоль располагалась в желудке, у 7 (30,4%) больных – в тонкой кишке и у 5 (21,8%) – в толстой кишке.

Объем ранее проведенного оперативного вмешательства зависел от размера, локализации опухоли и степени местной распространенности процесса.

Как отражено на рис.1, органосохраняющие операции выполнены большинству пациентов – 87,0%.

По результатам патоморфологи-

ческого исследования, ГИСО были представлены двумя гистологическими типами: веретеноклеточный – 82,6% (19 больных) и эпителиоидноклеточный – 17,4% (4 больных).

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось иммуногистохимическое исследование. Для проведения иммуногистохимического исследования использовали панель маркеров, включающих: CD117, CD34, виментин, гладкомышечный актин, десмин, S-100 протеин и Ki67. Степень экспрессии иммуногистохимических маркеров оценивали по трехбалльной шкале в зависимости от интенсивности окраски маркера. Диагноз ГИСО устанавливался при наличии экспрессии опухолевыми клетками иммуногистохимического маркера CD117 (C-KIT). В случае сомнительной реакции принимались во внимание наличие и степень экспрессии маркера CD34. По данным проведенного ИГХ исследования, экспрессия гена c-kit была выявлена в 100% опухолей. Другой маркер, позволяющий дифференцировать ГИСО, CD-34, был выявлен в 78,3% случаев, что соответствует современным данным, отраженным в специализированной литературе [5].

Генно-мутационный анализ был проведен 12 (52,2%) пациентам с диссеминированными формами ГИСО. В 11 (91,7%) случаях была выявлена мутация гена c-kit, в 1 (8,3%) – мутация гена PDGFRA. Мутации в 11-м экзоне гена c-kit выявлены в 8 (72,7%), а в 9-м экзоне – в 3 (27,3%) опухолях. Единственная мутация в гене PDGFRA локализовалась в 18 экзоне.

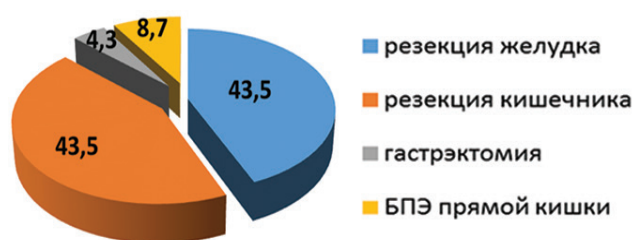


Рис.1. Объем (%) предшествующего оперативного лечения, выполненного пациентам с генерализованными формами ГИСО

Распределение метастатических очагов в зависимости от локализации было следующим: чаще всего метастазы локализовались в печени – изолированное поражение печени встречалось в 52,2% (12 больных), сочетанное с поражением брюшины – в 17,4% (4 больных). Вторичные изменения брюшины имели место в 26,1% (6 больных) случаев. Метастатические очаги в забрюшинных лимфоузлах были выявлены в 4,3% случаев (1 пациент).

Всем пациентам в лечебном режиме проводилась таргетная терапия иматинибом в суточной дозе 400 мг. В рамках проводимого исследования всем больным до начала терапии было выполнено определение концентрации иматиниба в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом tandemной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС-МС). При концентрации препарата в крови, соответствующей рамкам терапевтического диапазона (1100 нг/мг), повторные исследования не проводились. В случае же сниженной концентрации иматиниба далее проводилась коррекция дозы препарата с последующим повторным контролем определения концентрации препарата в сыворотке крови.

На рис.2 отражены общее количество всех проведенных исследований



Рис. 2. Концентрация иматиниба в плазме крови пациентов с диссеминированными формами ГИСО

концентрации иматиниба в плазме крови пациентов с диссеминированными формами ГИСО, а также кратность выполнения детекции и концентрация препарата в крови каждого из 23 больных.

Оценка эффективности лечения проводилась на основании динамических изменений, наблюдаемых при контрольной ЭГДС. УЗИ/КТ/МРТ органов брюшной полости выполнялись через 3, 6, 9 и 12 мес. В подтверждение анализа основного параметра эффективности оценивался процент пациентов с новыми метастатическими очагами. Для оценки эффективности химиотерапии использовались известные критерии ВОЗ: полная ремиссия (полная регрессия) – отсутствие всех признаков опухоли; частичная ремиссия (уменьшение опухоли более чем на 50%), стабилизация (уменьшение опухоли менее чем на 50% или увеличение не более чем на 25%), прогрессирование (увеличение опухоли более чем на 25% или появление новых очагов) [19].

Оценка спектра побочных явлений проводилась на основании жалоб пациентов и клинических данных, в том числе результатов лабораторных методов исследования.

Результаты исследования обработаны методами описательной статистики. Все вычисления проводили с помощью математических пакетов «Statistica for Windows. Release 10.0» (STATSOFT Inc.) и SAS.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов, принимавших иматиниб в терапевтической суточной дозе 400 мг, у 9 (39,1%) чел. концентрация активных метаболитов препарата не достигала терапевтического уровня (была меньше 1100 нг/мл), а у 14 (60,9%) больных – была выше (в диапазоне от 1125 до 2584 нг/мл).

Решение об индивидуализации лекарственной терапии было принято в соответствии с полученными результатами первичного исследования концентрации иматиниба в крови пациентов. Эскалация суточной дозы иматиниба до 600 мг была выполнена 3 (13,0%) пациентам, концентрация препарата в крови которых при первичном измерении (через 1 мес. от на-

чала приема препарата) была в пределах диапазона от 800 до 1099 нг/мл.

Увеличение суточной дозы препарата у 6 (26,1%) пациентов до уровня максимально рекомендованной (800 мг) было продиктовано полученными результатами, отражающими низкую концентрацию иматиниба в крови при первичном определении – от 0 до 799 нг/мл.

Через месяц после индивидуализации методики лекарственной терапии подгруппе больных с низкой плазменной концентрацией иматиниба при первичном исследовании было проведено повторное определение концентрации препарата в крови. Получены следующие результаты: у 5 (55,6%) пациентов зафиксирован уровень терапевтической концентрации иматиниба (более 1100 нг/мл), у 4 (44,4%) больных концентрация иматиниба продолжала сохраняться ниже терапевтического уровня. При проведении анализа и выявлении возможных причин снижения концентрации иматиниба ниже терапевтического уровня было выявлено, что у 2 из 4 пациентов имелась мутация в 9 экзоне гена *c-kit*, тогда как 2 других пациента самостоятельно уменьшили принимаемую суточную дозу препарата до 400 мг в связи с возникшими фармакоэкономическими трудностями в льготном обеспечении лекарственным препаратом по месту жительства. После выявления причины снижения концентрации препарата в сыворотке крови пациентам была увеличена доза препарата.

Данные, касающиеся показателей эффективности терапии иматинибом пациентов с диссеминированными формами ГИСО, представлены в таблице.

Как следует из таблицы, общая эффективность (ЧЭ+СТ) составила 82,6% (19/23 больных), прогрессирование наблюдалось у 4 (17,4%) больных.

По результатам контрольного обследования у 2 больных, получавших иматиниб в суточной дозе 400 мг, констатируется прогрессирование заболевания в виде увеличения количества метастатических очагов в печени, несмотря на достижение терапевтического уровня концентрации препарата

в плазме крови. С целью повышения эффективности и достижения ответного ответа на терапию у данных больных было решено увеличить суточную дозу препарата до 800 мг в сутки. Последующие контрольные обследования и определения концентрации активных метаболитов иматиниба в крови проводились через 1, 3 и 6 мес. По истечении 1 мес. от начала оптимизации методики лекарственной терапии у данных больных было зафиксировано увеличение остаточной концентрации иматиниба с 200 до 1980 нг/мл и с 420 нг/мл до 2458 нг/мл. Контрольные исследования органов брюшной полости – КТ/МРТ – свидетельствовали о стабилизации заболевания у данных больных: количество, размер и плотность метастатических очагов через 3, 6 мес. и при последующих контрольных обследованиях были неизменными.

Нежелательные явления, сопряженные с эскалацией суточной дозы иматиниба, наблюдались в 4 случаях, что составило 17,4% от числа всех пациентов. Три пациента (13,04%), которым была выполнена эскалация суточной дозы до максимально рекомендованной (800 мг), предъявляли жалобы на преходящие умеренные отеки и слабость, не потребовавшие лекарственной коррекции. Кроме того, данные побочные эффекты не потребовали снижения суточной дозы иматиниба в связи с незначительной степенью их выраженности.

Выводы. В настоящей работе впервые в РФ была показана возможность оптимизации эффективного применения таргетной терапии иматинибом при диссеминированных формах ГИСО. В случае сниженной концентрации иматиниба в сыворотке крови коррекция дозы приводила к повышению эффективности таргетной терапии.

Литература

1. Значение молекулярно-генетических маркеров для прогноза и лечения стромальных опухолей ЖКТ. Достижения и перспективы лекарственного лечения злокачественных опухолей / Н.Н. Мазуренко, И.С. Беляков, И.В. Цыганова [и др.] // Этюды химиотерапии III / под ред. В.А. Горбуновой. – Фармарус Принт Медиа, 2011. – С. 111-126.

The value of molecular genetic markers for the prognosis and treatment of severe gastrointestinal tumors. Achievements and prospects of drug treatment of malignant tumors / N.N. Mazurenko, I.S. Belyakov, I.V. Tsyganova [et al.] // Etudes of chemotherapy III. Ed. V.A. Gorbunova. – M., 2011. – P. 111-126.

2. Когония Л.М. Адьювантная терапия пациентов с ГИСО / Л.М. Когония, С.В. Морда-

Эффективность таргетной терапии иматинибом у пациентов с диссеминированными формами ГИСО

Эффективность терапии	Число больных	
	абсолютные значения	относительные значения, %
Частичный эффект (ЧЭ)	10	43,5
Стабилизация (СТ)	9	39,1
Прогрессирование (ПР)	4	17,4
Всего	23	100

нов, О. С. Оксенюк / Злокачественные опухоли. – 2014. – №1. – С.39-46.

Kogonia L.M. Adjuvant therapy of patients with GIST / L.M. Kogonia, S.V. Mordanov, O.S. Oхенюк // Malignant tumors. – 2014. – №1. – P.39-46.

3. Мутации генов c-kit и PDGFRA и клинико-морфологические особенности стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта / И.С. Беляков, О.А. Анурова, П.В. Снигур [и др.] // Вопр. Онкол. – 2007. – Т.53, №6. – С. 677-681.

Mutations of c-kit and PDGFRA genes and clinical and morphological features of stromal tumors of the gastrointestinal tract / I.S. Belyakov, O.A. Anurova, P.V. Snigur [et al.] // Oncology issues. – 2007. – V. 53. – №6. – P. 677-681.

4. Серяков А.П. Гастроинтестинальные стромальные опухоли / А.П. Серяков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т.20, №4. – С.49-57.

Seryakov A.P. Gastrointestinal stromal tumors / A.P. Seryakov // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2010. – V.20, №4. – P. 49-57.

5. Цыганова И.В. Морфологические особенности и критерии прогноза стромальных опухолей ЖКТ / И.В. Цыганова, О.А. Анурова, Н.Н. Мазуренко // Архив патологии. – 2011. – Т.73, №6. – С.37-42. <https://doi.org/10.17650/2313-805X.2015.2.2.29-40>

Tsyganova I.V. Morphological features and criteria for the prediction of gastrointestinal stromal tumors / I.V. Tsyganova, O.A. Anurova, N.N. Mazurenko // Pathology Archive. – 2011. – V. 73, №6. – P. 37-42.

6. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas / K. Antman, J. Crowley, S. Balcerzak [et al.] // J. Clin. Oncol. 1993;11(7): 1276-1285.

7. Antonescu C.R. Association of KIT exon 9 mutation with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT emulation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumours / C.R. Antonescu, G. Sommer, L. Sarran // Clin.Cancer Res. – 2003. – N9. – P.3329-3337. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/708596>

8. Corless C.L. Biology of gastrointestinal stromal tumors / C.L. Corless, J.A. Fletcher, M.C. Heinrich // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 9. – P.3329-3337. <https://doi.org/10.1007/s00428-010-0891-y>

9. Cross-sectional study of imatinib plasma trough levels in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: impact of gastrointestinal resection on exposure to imatinib. C. Yoo, M.H. Ryu, B.W. Kang [et al.] // Clin. Oncol. 2010; 28: 1554-1559. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.26.5785>

10. CT and PET: early prognostic indicators of response to imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor / C.H. Holdsworth, R.D. Badawi, J.B. Manola [et al.] // Am J Roentgenol. 2007; 189: 324-330. DOI:10.2214/AJR.07.2496

11. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, ST1571) in healthy subjects / A. Bolton, B. Peng, M. Hubert [et al.] – Cancer Chemother Pharmacol. – 2004 Feb;53(2): 102-106. DOI:10.1007/s00280-003-0722-9

12. Fletcher J.A. Proc. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors / J.A. Fletcher, C.L. Corless, S. Dimitrijevic // Am. Soc. Clin. Oncol. – 2003; 22: 815 (A3275).

13. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable / metastatic gastrointestinal stromal tumors / G. Demetri, Y. Wang, E. Wehrle [et al.] // J Clin

Oncol. – 2009; 27:3141-3147. DOI:10.1200/JCO.2008.20.4818

14. Kantarjian H.M. The MD Anderson Manual of Medical Oncology / H.M. Kantarjian. – 2nd. – McGraw-Hill, 2011. – ISBN 978-0-07-170106-8.

15. Miettinen M. Gastrointestinal Two hundred gastrointestinal stromal tumours: recurrence patterns and prognostic factors for survival / M. Miettinen, J. Lasota // Pol. J. Pathol. – 2003. – №54. – P.3-24.

16. Mudan S.S., Woodruff J.M., Brennan M.F. Ann. Surg. 2000. – V.231. – P.51-58. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-200001000-00008>

17. Nonadherence to imatinib treatment in patients with gastrointestinal stromal tumors; the ADAGIO study / F. Mazzeo, L. Duck, E. Joossens [et al.] // Anticancer Res. 2011;31:1407-1409.

18. Patel S. Managing progressive disease in patients with GIST: factors to consider besides acquired secondary tyrosine kinase inhibitor resistance / S. Patel // Cancer Treat Rev. 2012; 38(5): 467-72.<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.10.001>

19. Rubin B.P. Gastrointestinal stromal tumours: an update / B.P. Rubin // Histopathology. – 2006. – Vol. 48. – P.83-96.DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02291.x

20. Stromal tumours (GIST). Review on morphology, molecular pathology, prognosis and differential diagnosis // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2006. – Vol. 130 – P.1466-1477. https://doi.org/10.1007/978-88-470-5310-6_8

21. Von Mehren M. Correlations between imatinib pharmacokinetics, pharmacodynamics, adherence, and clinical response in advanced metastatic gastrointestinal stromal tumor: an emerging role for drug blood level testing? / M. Von Mehren, N. Widmer // Cancer Treat Rev 2011; 37: 291-299.Doi 10.1016/j.ctrv.2010.10.001

М.П. Кириллина, И.В. Кононова, А.К. Иванова, В.А. Воронцова, Е.Л. Лушникова ВНЕДРЕНИЕ МЕТОДА ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.11

УДК 618.146-002

Проведено сравнение цитологических результатов, полученных методом жидкостной цитологии (ЖЦ), внедренным в практику на базе лаборатории патоморфологии, гистологии и цитологии Клиники МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, и традиционным методом (ТМ). Подтверждено, что диагностическая ценность метода ЖЦ в диагностике патологии шейки матки в целом выше по сравнению с ТМ. Рекомендовано

дополнить цитологическое исследование молекулярным методом выявления вируса папилломы человека (ВПЧ-тестирование), что позволит улучшить диагностику и последующее лечение.

Ключевые слова: рак шейки матки, диагностика, жидкостная цитология, скрининг.

КИРИЛЛИНА Мария Петровна – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, зав.лаб. Клиники МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, kirillinamp@mail.ru; **КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., н.с. ЯНЦ КМП, irinakon.07@mail.ru; **ИВАНОВА Анна Константиновна** – врач КЛД (цитолог) ПАО КДЦ РБ№1-НЦМ, Клиники МИ СВФУ; **ВОРОНЦОВА Варвара Александровна** – врач акушер-гинеколог высшей квалиф. категории, отличник здравоохранения РФ, директор ООО «МАЛЕКС»; **ЛУШНИКОВА Елена Леонидовна** – д.б.н., проф., директор Института молекулярной патологии и патоморфологии ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины.

A comparison of cytological results obtained by the method of liquid-based (LBC), implemented in practice on the basis of the laboratory of pathology, histology and cytology of the Clinic of MI M.K. Ammosov NEFU, and the traditional method is done.

It has been confirmed that the diagnostic value of the liquid-based cytology method in the diagnosis of cervical pathology is generally higher compared with TM. It is recommended to supplement the cytological study with a molecular method for the detection of human papillomavirus (HPV testing), which will improve diagnosis and subsequent treatment.

Keywords: cervical cancer, diagnostics, liquid-based cytology, screening.

Актуальность. Рак шейки матки (РШМ) – одна из немногих нозологических форм злокачественных новообразований, которые удовлетворяют всем

требованиям для проведения популяционного скрининга. Это заболевание широко распространено и является важной проблемой здравоохранения,