

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ *и* ОНКОЛОГИЯ

CREATIVE SURGERY *and* ONCOLOGY

ISSN 2076-3093 (Print)

ISSN 2307-0501 (Online)

Том 11, № 4, 2021
Vol. 11, No. 4, 2021

16+

[HTTP://SURGONCO.RU](http://surgonco.ru)

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Том 11, № 4, 2021

ISSN 2076-3093 (Print)
ISSN 2307-0501 (Online)

Главный редактор

Павлов Валентин Николаевич,
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО
БГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой урологии с курсом
ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, член президиума РОО
«Российское общество урологов», член Европейской ассоциации
урологов

Заместители главного редактора

Ганцев Шамиль Ханафиевич,
академик АН Республики Башкортостан, д.м.н., профессор, дирек-
тор НИИ онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведую-
щий кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической
анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Плечев Владимир Вячеславович,

академик АН Республики Башкортостан, д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России

Ответственный секретарь

Ишметов Владимир Шамильевич,
д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, заведующий
отделением сердечно-сосудистой и рентгенхирургии и отделом
рентгенхирургических методов диагностики и лечения

Состав редакционной коллегии:

А.А. Бакиров — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)
В.А. Вишневский — д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Ю.Г. Кжышковска — д.б.н., профессор (Томск, Россия;
Гейдельберг, Германия)
М.И. Коган — д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону, Россия)
В.А. Кубышкин — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
И.С. Липатов — д.м.н., профессор (Самара, Россия)
О.Н. Липатов — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)
О.Б. Лоран — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Ф.В. Моисеенко — д.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)
И.Р. Рахматуллина — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)
А.В. Самородов — д.м.н. (Уфа, Россия)
В.Ф. Семиглазов — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
(Санкт-Петербург, Россия)
М.В. Тимербулатов — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)
А.А. Фокин — д.м.н., профессор (Челябинск, Россия)
Е.Л. Чойнзонов — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск, Россия)
Вольф Ф. Виланд (Wolf F. Wieland) — Prof. Dr.
(Регенсбург, Германия)
Казуо Умегава (Kazuo Umezawa) — профессор
(Нагакуте, Япония)
Лукас М. Вессель (Lucas M. Wessel) — Prof. Dr. med.
(Гейдельберг, Германия)
Сергей А. Леонтьев (Sergey A. Leontyev) — Prof. Dr. med.
(Лейпциг, Германия)
Стефан Пост (Stefan Post) — Prof. Dr. med.
(Гейдельберг, Германия)
Ханс Ю. Шлитт (Hans J. Schlitt) — Prof., MD
(Регенсбург, Германия)
Шигуанг Джао (Shiguang Zhao) — Prof., MD-PhD (Харбин, Китай)

Редакция

Зав. редакцией Н.Р. Кобзева

Ответственный за выпуск Л.И. Баширова

Перевод Ю.К. Ксенофонтова

Секретарь Н.В. Понкратова

Дизайн и верстка О.А. Юнина

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Башкирский
государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Адрес редакции и издателя:

450008, Россия, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Пушкина, 96/98, оф. 625
тел./факс: +7 (347) 273-56-97
<http://surgonco.ru>
e-mail: csurgonco@mail.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций

Регистрационный номер ПИ № ФС 77-69907 от 29.05.2017

© ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
г. Уфа, 2009

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Volume 11, No. 4, 2021

ISSN 2076-3093 (Print)
ISSN 2307-0501 (Online)

Editor in Chief

Valentin N. Pavlov,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Urology with a Course of Advanced Professional Education, Member of the Board of the Russian Society of Urology, Member of the European Association of Urology

Deputy Chief Editor

Shamil Kh. Gantsev,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Director of the Scientific Research Institute of Oncology of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education of Bashkir State Medical University

Vladimir V. Plechev,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Head of the Department of Hospital Surgery of Bashkir State Medical University

Executive Editor

Vladimir Sh. Ishmetov,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Cardiovascular and Roentgenosurgery and the Interventional Radiology Department

Editorial Board

Anvar A. Bakirov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Vladimir A. Vishnevsky — Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Julia G. Kzhyshkowska — Dr. Sci. (Biol.), Professor (Tomsk, Russia; Heidelberg, Germany)

Mikhail I. Kogan — Dr. Sci. (Med.), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Valery A. Kubyshkin — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Igor S. Lipatov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)

Oleg N. Lipatov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Oleg B. Loran — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Fedor V. Moiseenko — Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)

Irina R. Rakhmatullina — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Aleksandr V. Samorodov — Dr. Sci. (Med.) (Ufa, Russia)

Vladimir F. Semiglasov — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Makhmud V. Timerbulatov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Aleksey A. Fokin — Dr. Sci. (Med.), Professor (Chelyabinsk, Russia)

Evgeny L. Choinzonov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Tomsk, Russia)

Wolf F. Wieland — Prof. Dr. (Regensburg, Germany)

Kazuo Umezawa — Professor (Nagakute, Japan)

Lucas M. Wessel — Prof. Dr. med. (Heidelberg, Germany)

Sergey A. Leontyev — Prof. Dr. med. (Leipzig, Germany)

Stefan Post — Prof. Dr. med. (Heidelberg, Germany)

Hans J. Schlitt — Prof., MD (Regensburg, Germany)

Shiguang Zhao — Prof., MD-PhD (Harbin, China)

Editorial office

Managing editor Natalya R. Kobzeva

Issuing editor Linara I. Bashirova

Translator Yuliana K. Ksenofontova

Secretary Natalya V. Ponkratova

Design and Artwork Olga A. Yunina

Founder of the journal

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Postal address of the editorial office

96/98 Pushkin St., of. 625, Ufa, 450008, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Tel./fax: +7 (347) 273-56-97

<http://surgonco.ru>

e-mail: csurgonco@mail.ru

The journal is registered by the Federal service for supervision in the sphere of communication, information technologies and mass communications on May 29, 2017 (Certificate of registration PI No. FS 77-69907 from 29.05.2017 — print edition)

© Bashkir State Medical University
Ufa, 2009

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В.Н. Павлов, М.В. Логинова, А.А. Измайлов, М.Ф. Урманцев**
Роль робот-ассистированной радикальной простатэктомии при раке простаты высокого риска.....271
- Л.В. Халикова, Н.Н. Шевлюк, Ш.Х. Ганцев, А.А. Халиков, И.Р. Хасанова**
Роль микроокружения в распространении опухолей яичников.....278
- С.П. Мужиков, М.Ю. Еременко, А.Г. Барышев**
Лапароскопическая адреналэктомия: принципы профилактики интраоперационных и послеоперационных осложнений.....284
- В.А. Ананьев, В.Н. Павлов, А.М. Пушкарев**
Сравнительная оценка результатов применения оригинальной хирургической методики и классических методик в лечении больных гнойным пиелонефритом.....288
- А.Ф. Нуриманшин, Р.Р. Богданов, П.И. Миронов, А.А. Хусаенова**
Генетические особенности атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов.....293
- О.В. Галимов, В.О. Ханов, В.Ш. Ишметов, Т.Р. Ибрагимов, А.Ф. Биглова, Р.С. Суфияров**
Ангиографические методы в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы300
- И.И. Лутфарахманов, С.Т. Лазарев, Н.А. Здорик, А.Д. Лифанова, А.А. Гражданкин, И.Р. Галеев, И.И. Мусин, П.И. Миронов, В.Н. Павлов**
Оценка транспорта кислорода в зависимости от вида анестезии при робот-ассистированных операциях на органах малого таза: клиническое исследование.....307
- М.С. Ермакова, С.М. Демидов, Д.А. Демидов**
Реорганизация рентгенологических исследований молочных желез для раннего выявления онкологической патологии в условиях пандемии COVID-19.....316

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Н.С. Холопова, В.Б. Венскель, Н.В. Коваленко, В.В. Жаворонкова, А.И. Иванов, А.Г. Чухнин, А.А. Климченко**
Органосохраняющее хирургическое лечение при раке мочеочника (клинический случай).....323
- Д.А. Рябчиков, С.В. Чулкова, Ф.А. Шамилов, Н.В. Чантурия, С.Д. Желтиков, Н.Н. Тупицын**
Субпопуляции интратуморальных эффекторных клеток при раке молочной железы (обзор литературы и представление собственных данных).....328
- Н.В. Коваленко, А.И. Иванов, Ш.Р. Галеев, В.В. Жаворонкова, А.Ю. Николаев, М.П. Постолов, В.А. Суворов, А.А. Климченко**
Хирургическое лечение злокачественной опухоли желудка у пациента с хронической болезнью почек на программном гемодиализе.....337

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- У.Ф. Мухаметов, С.В. Люлин, Д.Ю. Борзунов, И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли, Guang Yang**
Аллопластические и имплантационные материалы для костной пластики: обзор литературы.....343

ORIGINAL STUDIES

- Valentin N. Pavlov, Maria V. Loginova, Adel A. Izmailov, Marat F. Urmantsev
271..... Robot-Assisted Radical Prostatectomy in High-Risk Prostate Cancer
- Larisa V. Khalikova, Nikolay N. Shevlyuk, Shamil Kh. Gantsev, Airat A. Khalikov, Ilmira R. Khasanova
278..... Role of Microenvironment in Ovarian Tumourisation
- Stanislav P. Muzhikov, Marina Iu. Eremenko, Aleksandr G. Baryshev
284..... Laparoscopic Adrenalectomy: Preventive Principles in Intra- and Postoperative Complications
- Vladimir A. Anan'ev, Valentin N. Pavlov, Aleksey M. Pushkarev
288..... Comparative Assessment of Original vs. Standard Surgery Techniques in Treatment for Purulent Pyelonephritis
- Almaz F. Nurimanshin, Rinat R. Bogdanov, Petr I. Mironov, Albina A. Khusanova
293..... Genetic Traits of Brachiocephalic Atherosclerosis
- Oleg V. Galimov, Vladislav O. Khanov, Vladimir Sh. Ishmetov, Teymur R. Ibragimov, Aygul F. Biglova, Rinat S. Sufiyarov
300..... Angiographic Therapies for Diabetic Foot Syndrome
- Ildar I. Lutfarakhmanov, Sergey T. Lazarev, Nikita A. Zdorik, Alyona D. Lifanova, Alexander A. Grazhdankin, Ildar R. Galeev, Ilmur I. Musin, Pyotr I. Mironov, Valentin N. Pavlov
307..... Anaesthesia-Specific Oxygen Transport Assessment in Robot-Assisted Pelvic Surgery: a Clinical Trial
- Marina S. Ermakova, Sergey M. Demidov, Denis A. Demidov
316..... Overhaul of Radiological Mammography Check-ups for Early Malignancy Diagnosis during COVID-19 Pandemic
- CLINICAL CASE**
- Nataliya S. Kholopova, Vadim B. Venskel, Nadezhda V. Kovalenko, Viktoria V. Zhavoronkova, Alexander I. Ivanov, Alexey G. Chuhnin, Anna A. Klimchenko
323..... Organ-Preserving Surgery in Urethral Cancer (a Clinical Case)
- Denis A. Ryabchikov, Svetlana V. Chulkova, Farkhad A. Shamilov, Nail V. Chanturiya, Sergey D. Zheltikov, Nikolay N. Tupitsyn
328..... Intratumoural Effector Cell Subpopulations in Breast Cancer: a Literature Review and Own Data Report
- Nadezhda V. Kovalenko, Alexander I. Ivanov, Shamil R. Galeev, Viktoria V. Zhavoronkova, Alexey U. Nikolaev, Mikhail P. Postolov, Vladimir A. Suvorov, Anna A. Klimchenko
337..... Surgical Treatment of Gastric Malignancy in Chronic Kidney Disease Patient with Long-Term Haemodialysis
- LITERATURE REVIEW**
- Ural F. Mukhametov, Sergey V. Lyulin, Dmitry Y. Borzunov, Ilgiz F. Gareev, Ozal A. Beylerli, Guang Yang
343..... Alloplastic and Implant Materials for Bone Grafting: a Literature Review

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-271-277>



Роль робот-ассистированной радикальной простатэктомии при раке простаты высокого риска

В.Н. Павлов¹, М.В. Логинова^{1,2,*}, А.А. Измайлов^{1,2}, М.Ф. Урманцев^{1,3}

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Клиника Башкирского государственного медицинского университета, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Логинова Мария Владиславовна, e-mail: mariialoginova25@gmail.com

Аннотация

Введение. Рак простаты (РП) разделяют на различные категории риска в зависимости от прогноза заболевания у пациента. Заболевание высокого риска ранее характеризовали повышенным риском метастазирования и летального исхода, что требовало комплексного лечения. Проведя множество исследований, сделали вывод, что хирургия играет ключевую роль в лечении таких случаев, даже в качестве монотерапии. В прошлом у большинства пациентов с РП высокого риска выполнялась открытая радикальная простатэктомия (РПЭ), однако робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП) стала разумным вариантом, поскольку она обеспечивает оптимальные результаты для пациентов с РП низкого и промежуточного рисков. Отсутствуют надежные исследования для надлежащей оценки роли РАРП при РП высокого риска. Нами проведен обзор литературы и обобщены данные по функциональным и онкологическим результатам РАРП для лечения пациентов с РП высокого риска, а также проанализированы хирургические результаты лечения пациентов, находившихся на госпитализации в Клинике БГМУ с 2018 по 2021 г.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы хирургические результаты лечения пациентов с РП высокого риска, находившихся на госпитализации в Клинике БГМУ с 2018 по июнь 2021 г. Среди 540 РАРП, выполненных в клинике, у 199 пациентов в соответствии с критериями D'Amico был выявлен РП высокого риска.

Результаты и обсуждение. Средняя продолжительность операции составила 100 минут, частота переливания крови — 3,5 %. Время катетеризации мочевого пузыря — 5 дней. Среднее время госпитализации — 7,1 дня.

Заключение. РАРП может обеспечивать оптимальную терапевтическую эффективность с преимуществами в послеоперационном восстановлении у пациентов в качестве монотерапии или в качестве первого шага в мульти-модальном подходе лечения пациентов с РП высокого риска.

Ключевые слова: рак простаты, простатэктомия, робот-ассистированная радикальная простатэктомия, роботизированные хирургические операции, факторы риска, биохимический рецидив, простаты специфический антиген

Для цитирования: Павлов В.Н., Логинова М.В., Измайлов А.А., Урманцев М.Ф. Роль робот-ассистированной радикальной простатэктомии при раке простаты высокого риска. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(4):271–277. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-271-277>

Павлов Валентин Николаевич — д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН, кафедра урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0003-2125-4897

Логинова Мария Владиславовна — онкологическое отделение противоопухолевой лекарственной терапии, кафедра урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-1550-6069

Измайлов Адель Альбертович — д.м.н., доцент, кафедра урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-8461-9243

Урманцев Марат Фаязович — к.м.н., доцент, кафедра урологии с курсом ИДПО, онкологическое отделение, orcid.org/0000-0002-4657-6625

Robot-Assisted Radical Prostatectomy in High-Risk Prostate Cancer

Valentin N. Pavlov — D—Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Urology with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-2125-4897

Maria V. Loginova — Anticancer Drug Therapy Unit, Department of Urology with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-1550-6069

Adel A. Izmailov — Dr.Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Urology with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-8461-9243

Marat F. Urmantsev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Urology with a course of Advanced Professional Education, Oncology Department, orcid.org/0000-0002-4657-6625

Valentin N. Pavlov¹, Maria V. Loginova^{1,2,}, Adel A. Izmailov^{1,2}, Marat F. Urmantsev^{1,3}*

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation

³ Clinic of Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Maria V. Loginova, e-mail: mariialoginova25@gmail.com

Abstract

Background. Prostate cancer (PC) is subdivided into risk categories according to patient prognosis. High-risk disease was previously typified by a higher risk of metastasis and mortality, which implied comprehensive treatment. Manifold studies have concluded that surgery is a key measure in such cases, even as monotherapy. Open radical prostatectomy (RP) was routinely performed in most high-risk PC patients until robot-assisted radical prostatectomy (RARP) had become a reasonable choice as improving outcomes in low- and intermediate-risk PC patients. Reliable RARP assessments in high-risk PC are still lacking. The review summarises published data on functional and oncological RARP outcomes in high-risk PC patients and analyses surgical inpatient cases at the BSMU Clinic for 2018—2021.

Materials and methods. The surgical outcomes in high-risk PC inpatients were analysed retrospectively at the BSMU Clinic for 2018—June 2021. Among 540 RARPs performed, 199 PC patients were identified as high-risk in the D'Amico criteria.

Results and discussion. Mean operation time was 100 min, blood transfusion rate — 3.5 %. Bladder catheterisation time was 5 days, average hospital stay — 7.1 days.

Conclusion. RARP may facilitate optimal therapeutic efficacy and favour postoperative recovery as monotherapy or the first step in a multimodal treatment of high-risk PC patients.

Keywords: prostate cancer, prostatectomy, robot-assisted radical prostatectomy, robotic surgery, risk factors, biochemical recurrence, prostate-specific antigen

For citation: Pavlov V.N., Loginova M.V., Izmailov A.A., Urmantsev M.F. Robot-assisted radical prostatectomy in high-risk prostate cancer. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(4):271–277. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-271-277>

Введение

С улучшением диагностики раннее выявление рака простаты (РП) высокого риска значительно снизилось. До 1992 г. 34 % всех пациентов с диагнозом РП относили к группе высокого риска, в то время как в более поздних наблюдениях появились данные о его распространенности от 8,2 до 18 % [1]. Тем не менее из-за плохого прогноза этой подгруппы пациентов лечение РП высокого риска является темой постоянных дискуссий. Риск развития биохимического рецидива (БР) и специфической смертности от рака в 3,3 и 11,5 раза выше соответственно у пациентов с высоким риском по сравнению с низким риском РП [2]. По данной причине пациентов с РП высокого риска в настоящее время лечат с помощью комплексного мультимодального подхода, включающего оперативное лечение. Тем не менее в исследованиях появились доказательства, которые подтверждают хирургическое лечение в качестве монотерапии и показывают оптимальные результаты [3].

Робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП) была внедрена в последнее десятилетие и является наиболее распространенной на сегодняшний день [4]. Нами проведен анализ литературных данных по выполнению РАРП у пациентов с высоким риском РП, а также ретроспективно проанализированы хирургические результаты лечения пациентов, находившихся на госпитализации в Клинике БГМУ с 2018 по 2021 г.

Противоречия в стратификации РП высокого риска

D'Amico и его коллеги стратифицировали РП по трем категориям риска в соответствии с онкологическим исходом. К РП высокого риска относят простатоспецифический антиген (ПСА) ≥ 20 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 и клиническая стадия T2c или выше, вероятность развития БР после лечения >50 % через 5 лет. Было предложено 8 разных определений для РП высокого риска, включающих различные значения ПСА, процент основного поражения при биопсии простаты и различную клиническую стадию [5].

В Европе около 70 % урологов используют классификацию Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), которая отличается от классификации D'Amico, включая клиническую стадию T3 или выше [6]. Такая неоднородность усложняет сравнение полученных данных, которые могут иметь неоднозначные онкологические результаты из-за разного отбора пациентов. Классификации бывают подвержены предвзятости, и необходимо принимать во внимание два обстоятельства: повышение либо понижение клинической стадии заболевания, учитывая, что стадирование может быть субъективным, поскольку данные, полученные в ходе исследования, могут не совпадать у разных специалистов [7].

Радикальная простатэктомия при РП высокого риска

«Золотой стандарт» лечения РП высокого риска не определен окончательно, и в большинстве случаев применяется мультимодальный подход. Радикальная

простатэктомия часто является частью лечения, но ее роль в качестве монотерапии установлена недостаточно, поскольку в научной литературе все еще отсутствуют перспективные исследования. Тем не менее были проведены исследования с обнадеживающими результатами. В исследовании с участием 7538 пациентов Cooperberg и соавт. сделали вывод, что у пациентов, получавших хирургическое лечение в качестве монотерапии, наблюдалось значительное снижение смертности по сравнению с лучевой терапией или терапией андрогенной депривации для случаев высокого риска с клинической стадией T3a или ниже. Коэффициент риска для специфической смертности от рака составил 2,21 и 3,22 при сравнении РП с данными видами лечения соответственно [8].

Популяционное исследование, проведенное с использованием базы данных по РП, в котором было сопоставлено более 1800 пациентов с высоким риском по каждому методу лечения, выявило, что показатель смертности от РП составил 1,52. Данный показатель продемонстрировал превосходство хирургического лечения по сравнению с лучевой терапией [9].

Следует отметить важные аспекты. Во-первых, когда в качестве первого подхода выбирается хирургическое вмешательство, спасательная лучевая терапия может применяться. Возможно обратное, но выполнение РП после лучевой терапии является сложным вмешательством, за которым следует повышенная частота хирургических осложнений [10]. Во-вторых, при выполнении оперативного лечения забирается хирургический образец для гистологического исследования, который ценен для составления прогноза заболевания и необходим для определения следующего этапа лечения. В-третьих, оперативное лечение дает уникальное преимущество для пациентов с высоким риском РП — это диссекция лимфатических узлов для оценки их на наличие метастатического поражения. В данном случае РАРП является идеальным вариантом лечения РП высокого риска, предлагая оптимальные онкологические и функциональные результаты с меньшим послеоперационным болевым синдромом, более быстрым выздоровлением и даже лучшими эстетическими результатами. Обзор литературы, где проводится сравнение РАРП и открытой РПЭ, показал, что они имеют сходные клинические результаты с учетом как функциональных, так и онкологических исходов, и эти переменные в большей степени зависят от способностей хирурга, чем от хирургического подхода [11]. Таким образом, РАРП в случае РП высокого риска является разумным вариантом для квалифицированных хирургов.

Анализ онкологических результатов

Критическое мнение в отношении РАРП заключается в отсутствии тактильного интерфейса, который может способствовать получению отрицательных результатов в отношении сохранения функциональности. Визуальное улучшение трехмерного изображения и оптическое увеличение, достигаемое с помощью роботизированной системы, помогают преодолеть эту проблему.

В систематическом обзоре и метаанализе проводилась оценка состояния положительных хирургических краев при выполнении открытой радикальной РПЭ и РАРП во всех категориях риска без сравнения хирургических методов [12]. При выполнении РАРП у пациентов с РП высокого риска положительные хирургические края варьировали от 16 до 58 % [13]. Подобная неоднородность, от 18 до 48 %, наблюдалась при выполнении открытой РПЭ [14].

Текущие исследования РАРП для РП высокого риска сообщают о развитии БР от 13 до 35 % случаев [15]. Хотя в некоторых из рассмотренных статей не упоминалось об используемом ограничении ПСА, большинство рассматривало ПСА около 0,2 нг/мл в качестве маркера рецидива заболевания. Однако большинству исследований не хватает длительного наблюдения, что может объяснить расхождения в результатах. Анализ выживаемости, сравнивающий РАРП и открытую РПЭ, показал эквивалентные частоты рецидивов заболевания. В исследовании открытой РПЭ, опубликованном Waltz и соавт., с 887 случаями РП с высоким риском РП за 2, 5 и 10 лет наблюдения составил 35,2, 52,6 и 64,3 % соответственно [16]. В другом исследовании из клиники Майо показатели БР через 5 и 10 лет после открытой РПЭ составили 32 и 45 % [2]. В случае РАРП Abdollah и соавт. оценили большую когорту, включающую

1100 пациентов, и обнаружили, что 10-летняя частота без БР составляет 50,4 % [17].

Рандомизированные исследования, сравнивающие РАРП и открытую РПЭ для пациентов с высоким риском РП, отсутствуют. Существующие ретроспективные исследования, анализирующие различные хирургические подходы, обнаружили аналогичную частоту без БР для обоих видов хирургического лечения [18]. Таким образом, проанализировав существующие исследования, можно заключить, что хирургический метод не влияет на клинические результаты.

Анализ функциональных результатов

Сложная анатомия мышц малого таза и их внутреннее строение были тщательно изучены, что позволило применить несколько хирургических манипуляций во время выполнения операции для восстановления мочеиспускания. Работа в операционном поле и визуальные преимущества РАРП изначально были восприняты с энтузиазмом, так как было много положительных отзывов от хирургов, выполняющих оперативные вмешательства на роботе Da Vinci. Различные исследования продемонстрировали раннее восстановление континенции (<90 дней) после РАРП при выполнении тщательного рассечения верхушки, передней и задней реконструкции и сохранении шейки мочевого пузыря [19]. Однако проспективное исследование, анализирующее 12-месячную континенцию во всех категориях риска, выявило аналогичные результаты между РАРП и открытой РПЭ (OR: 1.08; 95 % доверительный интервал ДИ 0,87–1,34) [1]. Исследования, в которых рассматривались пациенты с высоким риском РП, продемонстрировали неоднородные результаты по континенции после РАРП.

Сохранение потенции является сложной задачей у пациентов с высоким риском, у которых более вероятно сосудисто-нервный пучок (СНП) не будет сохранен. Двустороннее щадящее лечение СНП может быть выполнено при заболеваниях, ограниченных органом, а одностороннее щадящее лечение СНП возможно у отдельных пациентов с клинической стадией РП. Jaugam и соавт. сообщили о 80 % сохранении нервов во время РАРП в когорте высокого риска, из которых 29 % были двусторонними. Показатель потенции составил 51 % за 6 месяцев наблюдения, а показатель положительного хирургического края составил 20 % [20].

Соответственно, функциональные результаты, по-видимому, зависят от навыков хирурга и характеристик популяции РП, а не от хирургического подхода.

Материалы и методы

Мы ретроспективно проанализировали нашу базу данных по РП. В таблице 1 перечислены характеристики выборки пациентов.

В наше исследование вошли пациенты с гистологически верифицированным локализованным и местнораспространенным РП. Все пациенты прошли обследование в стандартном объеме.

С 2018 по июнь 2021 г. в Клинике БГМУ было выполнено 540 РАРП, из которых у 199 пациентов в соответствии

Показатель	N
Средний возраст	64 (44–74)
Средний уровень ПСА	11,5 (1,2–61)
<10	89 (45 %)
10–20	33 (17 %)
>20	77 (38 %)
Клиническая стадия, n (%)	
≤T2c	182 (93 %)
T3a	11 (6 %)
T3b	2 (1 %)
Баллы по шкале Глисона после биопсии, n (%)	
6	36 (18 %)
7	62 (31 %)
≥8	101 (51 %)
Патолого-анатомическая стадия, n (%)	
≤T2	88 (45 %)
≥T3	106 (55 %)
Баллы по шкале Глисона после РАРП, n (%)	
6	6 (3 %)
7	154 (79 %)
≥8	35 (18 %)

Таблица 1. Характеристика выборки пациентов с РП высокого риска, получивших лечение с помощью РАРП

Table 1. Details of RARP-treated cohort of high-risk PC patients

с критериями D'Amico был выявлен РП высокого риска. Группа риска прогрессии аденокарциномы по классификации D'Amico определялась на основании стадии опухоли, уровня ПСА, индекса Глисона. Средний возраст пациентов составил 64 года. Медиана уровня ПСА была определена как 11,5 нг/мл. С уровнем ПСА менее 10 нг/мл было отобрано 89 пациентов (45 %), 10–20 нг/мл — 33 пациента (17 %), более 20 нг/мл наблюдался у 77 пациентов (38 %).

Клиническая стадия опухоли определялась на основании данных биопсии простаты, МРТ и остеосцинтиграфии. У 182 пациентов (93 %) опухоль была ограничена либо одной, либо двумя долями простаты ($\leq T2c$), клиническая стадия T3a была выставлена 11 пациентам (6 %), и со стадией T3b наблюдалось 2 пациента (1 %). 6 баллов по шкале Глисона имели 36 пациентов (18 %), 7 баллов — 62 пациента (31 %), более 8 баллов определялось у 101 пациента (51 %). С патолого-анатомической стадией $\leq T2c$ наблюдалось 88 пациентов (45 %), со стадией $\geq T3$ — 106 пациентов (55 %). После выполненной РАРП 6 баллов по шкале Глисона наблюдалось у 6 пациентов (3 %), 7 баллов — у 154 пациентов (79 %), более 8 баллов по Глисон определялось у 35 человек (18 %).

Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность РАРП составила 100 минут (диапазон: 40–180), а частота переливания крови — 3,5 %. Среднее время госпитализации — 7,1 дня. Время катетеризации мочевого пузыря — 5 дней. Тазовая лимфаденэктомия, метастатические лимфатические узлы и лимфоцеле наблюдались у 80,4, 8,1 и 3 % пациентов соответственно. Осложнения наблюдались у 12,1 % пациентов (по классификации Clavien). По нервосберегающей методике было выполнено 80,9 % случаев РАРП, а положительный хирургический край был выявлен в 25 % случаев. При медиане наблюдения 23 месяца у 31 % пациентов определялся БР (два измерения PSA $\approx 0,2$ нг/мл).

Полученные нами результаты подчеркивают тяжесть РП высокого риска, который во многих случаях требует дополнительного лечения, но результаты обнадеживают. Высокий риск развития рака у правильно отобранных для хирургического лечения пациентов предположительно не ставит под угрозу хирургические границы или биохимическую выживаемость. РП высокого риска представляет широкий спектр заболеваний в зависимости от используемого определения, но в целом он обозначает мужчин, более склонных испытывать последствия, связанные с раком, такие как прогрессирование заболевания и смерть. До начала тестирования на ПСА диагноз РП высокого риска выставлялся на основании ректального обследования, предполагающего местнораспространенный процесс [21]. Напротив, почти 70 % пациентов с высоким риском в настоящее время, имеют такой диагноз на основании оценки по шкале Глисона [22].

На сегодня нет единого определения, характеризующего всех мужчин с РП высокого риска. Клиническая стадия, оценка по шкале Глисона и ПСА могут

предсказать рецидив и прогрессирование после первичного лечения, а также смерть, связанную с раком [23].

Стратификация групп риска объединяет пациентов, имеющих схожие клинические характеристики. Yossepowitch и соавт. проанализировали восемь различных определений РП высокого риска и обнаружили различную частоту биохимических рецидивов, потребность в продолжении лечения, метастазирование и смерть; однако 10-летняя раково-специфическая смертность не превышала 11 % ни для одного отдельного определения [24]. Nguyen и соавт. изучили шесть общих определений РП высокого риска, включающих клиническую стадию, ПСА, оценку по шкале Глисона по биопсии и их комбинации, показывающие 5-летнюю выживаемость после БР. В этом исследовании она составила 36–58 %. Несмотря на значительные различия в характеристиках пациентов, показатель выживаемости после БР существенно не отличался при разных комбинациях [25].

Еще одним потенциальным преимуществом при РП высокого риска является применение ПСА, которое дает возможность избежать дополнительной терапии после лечения. Примерно половине мужчин потребуются мультимодальная терапия, проводимая либо адъювантным, либо спасительным способом. В исследовании, проведенном Yossepowitch, было установлено, что 35–76 % пациентов избегали продолжения лечения на протяжении 10 лет после РАРП [24]. Продолжительное изучение длительной системной гормональной терапии выявило множество вредных побочных эффектов, включая остеопороз, снижение либидо и эрекции, приливы, риск переломов и потенциальную сердечно-сосудистую заболеваемость [26]. Мужчины, получающие лучевую терапию при РП высокого риска, в 3,5 раза чаще проходят лечение андрогенной депривацией, чем пациенты, которым была выполнена РАРП [21]. При данном заболевании выполнение РАРП дает шанс в 70 % избежать гормональной терапии [27].

Еще одним преимуществом оперативного лечения является ожидание и значимость неопределяемого ПСА. После РАРП у полностью излеченных пациентов уровень ПСА в сыворотке крови должен снизиться до неопределяемого уровня. Чувствительность ПСА после операции дает возможность быстро оценить шансы на полное излечение пациента и контроль заболевания, позволяя на ранней стадии распознавать рецидив заболевания и при необходимости перейти к следующему этапу лечения. Кинетика ПСА после лучевой терапии менее предсказуема, что может препятствовать распознаванию рецидива в ближайшем будущем. В большом сравнительном анализе среднее время восстановления терапии после РПЭ составило 13 месяцев по сравнению с 69 месяцами после лучевой терапии [28].

Роль РАРП для РП высокого риска станет более понятна по мере того, как будут выполнены крупные исследования и появятся последующие длительные наблюдения пациентов. Независимо от подхода к лечению повышение показателей излечения для данной группы

пациентов зависит от более раннего выявления мужчин, у которых может развиваться местнораспространенное заболевание, и поддержки рандомизированных исследований новых стратегий неoadъювантного и адъювантного лечения. РАРП предлагает минимально инвазивный вариант первичного лечения РП с ранними результатами, которые на сегодняшний день выглядят аналогично открытой РПЭ.

Проведя обзор клинических исследований по РП высокого риска, можно выделить несколько моментов. На сегодня существует неоднородность в исследованиях, как правило, это связано с коротким наблюдением и отсутствием индивидуальных данных о пациентах. Общее онкологическое наблюдение за пациентами во всех исследованиях является также коротким; поэтому окончательная интерпретация данных о выживании в настоящее время невозможна. Хотя обобщенные данные кажутся сопоставимыми с открытой РПЭ, параллельных анализов нет.

Лечение РП высокого риска часто требует мультимодального подхода, тем самым обеспечивая наибольшее преимущество в долгосрочной выживаемости у пациентов с ожидаемой длительной продолжительностью жизни.

Заключение

Существующие источники, касающиеся роли РАРП при РП высокого риска, по-прежнему не дают полной информации, и среди них имеется небольшое количество исследований с высоким уровнем доказательности. Подавляющее большинство опубликованных статей включают относительно небольшое число пациентов с различными критериями РП высокого риска. Ранние данные о РАРП для РП с высоким риском представляют большой интерес, однако и предполагают, что онкологические и функциональные исходы аналогичны таковым при открытой РПЭ. Выполнение РАРП имеет неоспоримые преимущества послеоперационного восстановления.

В заключение проведенного нами исследования можно предположить, что РАРП в качестве монотерапии или в качестве первого шага мультимодального подхода обеспечивает оптимальную терапевтическую эффективность с преимуществами в послеоперационном восстановлении у пациентов с РП высокого риска. Также данный вид оперативного лечения является безопасным и эффективным вариантом для пациентов с РП высокого риска. Сохранение сосудисто-нервного пучка возможно в отдельных случаях и может улучшить функциональные результаты. Расширенная лимфаденэктомия улучшает клиническую стадию, увеличивает выявление положительных лимфатических узлов и может быть выполнена безопасно. Необходимы дальнейшие исследования для оценки долгосрочного преимущества РАРП у пациентов с РП высокого риска.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- 1 Yoo S., Lim B., Choi S.Y., You D., Kim C.S. Width of spared neurovascular bundle after robot-assisted laparoscopic prostatectomy in patients with prostate cancer: is it a reliable factor for predicting postoperative sexual outcome? *Prostate Int.* 2021;9(3):119–24. DOI: 10.1016/j.pnrl.2020.07.005
- 2 Clinckaert A., Devos G., Roussel E., Joniau S. Risk stratification tools in prostate cancer, where do we stand? *Transl Androl Urol.* 2021;10(1):12–8. DOI: 10.21037/tau-20-1211
- 3 Fahmy O., Khairul-Asri M.G., Hadi S.H.S.M., Gakis G., Stenzl A. The role of radical prostatectomy and radiotherapy in treatment of locally advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int.* 2017;99(3):249–56. DOI: 10.1159/000478789
- 4 Yaxley J.W., Coughlin G.D., Chambers S.K., Occhipinti S., Samarutunga H., Zajdlewicz L., et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: Early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet.* 2016;388(10049):1057–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30592-X
- 5 Urkmez A., Ranasinghe W., Davis J.W. Surgical techniques to improve continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Transl Androl Urol.* 2020;9(6):3036–48. DOI: 10.21037/tau.2020.03.36
- 6 Aas K., Berge V., Myklebust T.A., Fossa S.D. Comparative survival outcomes of high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy or definitive radiotherapy regimens. *Eur Urol Open Sci.* 2021;26:55–63. DOI: 10.1016/j.euro.2021.01.011
- 7 Matsuda Y., Narita S., Okubo T., Mitsuzuka K., Hatakeyama S., Koizumi A., et al. Impact of nerve-sparing status on positive surgical margin location and biochemical recurrence in patients with prostate cancer post radical prostatectomy. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(9):5341–8. DOI: 10.1245/s10434-021-10281-x
- 8 Cooperberg M.R., Vickers A.J., Broering J.M., Carroll P.R. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer.* 2010;116(22):5226–34. DOI: 10.1002/cncr.25456
- 9 Chun S.J., Kim J.H., Ku J.H., Kwak C., Lee E.S., Kim S. Comparison of radical prostatectomy and external beam radiotherapy in high-risk prostate cancer. *Radiat Oncol J.* 2021;39(3):231–8. DOI: 10.3857/roj.2021.00486
- 10 Callaris G., Marra G., Dalmasso E., Falcone M., Karnes R.J., Morlacco A., et al. Is it worth to perform salvage radical prostatectomy for radio-recurrent prostate cancer? A literature review. *World J Urol.* 2019;37(8):1469–83. DOI: 10.1007/s00345-019-02749-z
- 11 Gandaglia G., De Lorenzis E., Novara G., Fossati N., De Groote R., Dovey Z., et al. Robot-assisted radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection in patients with locally-advanced prostate cancer. *Eur Urol.* 2017;71(2):249–56. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.008
- 12 McCormick B.Z., Chery L., Chapin B.F. Contemporary outcomes following robotic prostatectomy for locally advanced and metastatic prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2021;10(5):2178–87. DOI: 10.21037/tau-20-1002
- 13 Axén E., Godtman R.A., Bjartell A., Carlsson S., Haglund E., Hugosson J., et al. Degree of preservation of neurovascular bundles in radical prostatectomy and recurrence of prostate cancer. *Eur Urol Open Sci.* 2021;30:25–33. DOI: 10.1016/j.euro.2021.06.005
- 14 Yang C.W., Wang H.H., Hassouna M.F., Chand M., Huang W.J.S., Chung H.J. Prediction of a positive surgical margin and biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy. *Sci Rep.* 2021;11(1):14329. DOI: 10.1038/s41598-021-93860-y
- 15 Takahara K., Sumitomo M., Fukaya K., Jyoudai T., Nishino M., Hikichi M., et al. Clinical and oncological outcomes of robot-assisted radical prostatectomy with nerve sparing vs. non-nerve sparing for high-risk prostate cancer cases. *Oncol Lett.* 2019;18(4):3896–902. DOI: 10.3892/ol.2019.10692
- 16 Walz J., Joniau S., Chun F.K., Isbarn H., Jeldres C., Yossepowitch O., et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2011;107(5):765–70. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09594.x
- 17 Abdollah F., Sood A., Sammon J.D., Hsu L., Beyer B., Moschini M., et al. Long-term cancer control outcomes in patients with clinically high-risk prostate cancer treated with robot-assisted radical prostatectomy: Results from a multi-institutional study of 1100 patients. *Eur Urol.* 2015;68(3):497–505. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.020
- 18 Blecher G., Almekaty K., Kalejaiye O., Minhas S. Does penile rehabilitation have a role in the treatment of erectile dysfunction following

- radical prostatectomy? F1000Res. 2017;6:1923. DOI: 10.12688/f1000research.12066.1
- 19 Kishore T.A., Kuriakose M.J., Raveendran V., Ramaprasad M.K. The impact of transition from conventional robot-assisted radical prostatectomy to retzius sparing robot-assisted radical prostatectomy: A retrospective multivariate analysis. *Indian J Urol.* 2021;37(2):140–6. DOI: 10.4103/iju.IJU_414_20
 - 20 Jayram G., Decastro G.J., Large M.C., Razmaria A., Zagaja G.P., Shalhav A.L., et al. Robotic radical prostatectomy in patients with high-risk disease: A review of short-term outcomes from a High-Volume Center. *J Endourol.* 2011;25(3):455–7. DOI: 10.1089/end.2010.0349
 - 21 Schifano N., Capogrosso P., Tutolo M., Dehò F., Montorsi F., Salonia A. How to prevent and manage post-prostatectomy incontinence: a review. *World J Mens Health.* 2021;39(4):581–97. DOI: 10.5534/wjmh.200114
 - 22 Cordes L.M., Schmidt K.T., Peer C.J., Chau C.H., Redmond E., Francis D., et al. Study to compare capsule and liquid formulations of enzalutamide after single-dose administration under fasting conditions in prostate cancer. *Oncologist.* 2021;26(9):729–e1493. DOI: 10.1002/onco.13919
 - 23 Nyarangi-Dix J.N., Tosev G., Damgov I., Reimold P., Aksoy C., Hatiboglu G., et al. Recovery of pad-free continence in elderly men does not differ from younger men undergoing robot-assisted radical prostatectomy for aggressive prostate cancer. *World J Urol.* 2019;38(2):351–60. DOI: 10.1007/s00345-019-02797-5
 - 24 Yossepowitch O., Eggener S.E., Serio A.M., Carver B.S., Bianco F.J. Jr, Scardino P.T., et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008;53(5):950–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.10.008
 - 25 Nguyen C.T., Reuther A.M., Stephenson A.J., Klein E.A., Jones J.S. The specific definition of high risk prostate cancer has minimal impact on biochemical relapse-free survival. *J Urol.* 2009;181(1):75–80. DOI: 10.1016/j.juro.2008.09.027
 - 26 Venclovas Z., Jievaltas M., Milonas D. Significance of time until PSA recurrence after radical prostatectomy without neo- or adjuvant treatment to clinical progression and cancer-related death in high-risk prostate cancer patients. *Front Oncol.* 2019;9:1286. DOI: 10.3389/fonc.2019.01286
 - 27 Stroup S.P., Moreira D.M., Chen Z., Howard L., Berger J.H., Terris M.K., et al. Biopsy detected gleason pattern 5 is associated with recurrence, metastasis and mortality in a cohort of men with high risk prostate cancer. *J Urol.* 2017;198(6):1309–15. DOI: 10.1016/j.juro.2017.07.009
 - 28 Vernooij R.W., Lancee M., Cleves A., Dahm P., Bangma C.H., Aben K.K. Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6(6):CD006590. DOI: 10.1002/14651858.CD006590.pub3

Роль микроокружения в распространении опухолей яичников

Халикова Лариса Вячеславовна — кафедра гистологии, orcid.org/0000-0003-1266-5774

Шевлюк Николай Николаевич — д.б.н., профессор, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, orcid.org/0000-0001-9299-0571

Ганцев Шамиль Ханафиевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0003-2047-963X

Халиков Айрат Анварович — д.м.н., профессор, кафедра судебной медицины, orcid.org/0000-0003-1045-5677

Хасанова Ильмира Раисовна — кафедра гистологии

Л.В. Халикова^{1,}, Н.Н. Шевлюк², Ш.Х. Ганцев¹, А.А. Халиков¹, И.Р. Хасанова¹*

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа,

² Оренбургский государственный медицинский университет, Россия, Оренбург

* **Контакты:** Халикова Лариса Вячеславовна, e-mail: anifas09@mail.ru

Аннотация

Введение. Метастазы являются грозным осложнением злокачественных новообразований, и терапия распространенной формы заболевания в большинстве случаев неэффективна. Метастазирование — многоэтапный процесс, включающий в себя отделение раковой клетки от первичной опухоли, интраваскцию, экстравазацию и инвазию опухолевой клетки в орган-мишень. Ранние этапы метастазирования хорошо изучены. Вопрос о том, как влияет микроокружение опухоли на прогрессирование и дальнейшее распространение заболевания, является дискуссионным.

Цель исследования: изучение адаптивных и реактивных свойств большого сальника при раке яичников с метастатическим поражением большого сальника на основе иммуногистохимического анализа.

Материалы и методы. Исследованы образцы тканей больших сальников 40 пациенток с верифицированным раком яичников III а и b стадий. В работе использовались методы световой микроскопии, материал фиксировали в 10 % растворе формалина, обезвоживали и заливали в парафин, окраска гематоксилином Майера и эозином. Иммуногистохимические методы исследования проводились с использованием моноклональных антител к белкам CD7, CD4, CD8, CD 68, VEGF, D2–40, CD44. Для статистической обработки данных использовали лицензионный пакет прикладных программ Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение. В результате исследований тканей большого сальника обнаружено, что в некоторых случаях формируется лейкоцитарный вал вокруг метастатического очага. В составе лейкоцитарного вала определялось большее количество CD7⁺ и CD8⁺ клеток, что, возможно, влияло на сохранение реактивных и адаптивных свойств большого сальника. Также было выявлено увеличение клеток, экспрессирующих CD44 в тех образцах больших сальников, где отсутствовал лейкоцитарный вал. Количество клеток, экспрессирующих маркеры ангиогенеза, такие как VEGF, CD34, преобладало в тканях большого сальника без лейкоцитарного вала вокруг метастатического очага.

Заключение. В тканях микроокружения опухоли могут происходить изменения, указывающие на сохранение или снижение адаптивных свойств органа, что способствует дальнейшему прогрессированию заболевания.

Ключевые слова: иммуногистохимический анализ, рак яичников, большой сальник, микроокружение опухоли, маркеры ангиогенеза, лимфоциты, молекулы клеточной адгезии

Для цитирования: Халикова Л.В., Шевлюк Н.Н., Ганцев Ш.Х., Халиков А.А., Хасанова И.Р. Роль микроокружения в распространении опухолей яичников. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(4):278–283. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-278-283>

Role of Microenvironment in Ovarian Tumourisation

Larisa V. Khalikova^{1,*}, Nikolay N. Shevlyuk², Shamil Kh. Gantsev¹, Airat A. Khalikov¹, Ilmira R. Khasanova¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

* Correspondence to: Larisa V. Khalikova, e-mail: anifas09@mail.ru

Larisa V. Khalikova —
Department of Histology, orcid.
org/0000-0003-1266-5774

Nikolay N. Shevlyuk — Dr.
Sci. (Biol.), Prof., Department
of Histology, Cytology and
Embryology, orcid.org/0000-
0001-9299-0571

Shamil Kh. Gantsev — DDr.
Sci. (Med.), Prof., Department
of Oncology with Courses
of Oncology and Patho-
logical Anatomy for Advanced
Professional Education, orcid.
org/0000-0003-2047-963X

Airat A. Khalikov — Dr. Sci.
(Med.), Prof., Department
of Forensic Medicine, orcid.
org/0000-0003-1045-5677

Ilmira R. Khasanova — De-
partment of Histology

Abstract

Background. Metastasis is a formidable complication of malignant neoplasms, with therapy not always effective in advanced malignancy. Metastasis is a multistep process involving the cancer cell detachment from primary tumour, intravasation, extravasation and invasion into the target organ. Early metastasis stages are well understood, whilst the impact of tumour microenvironment on the disease progression and advancement remains a matter of debate.

Aim. An immunohistochemical study of the adaptive and reactive properties of greater omentum with metastatic involvement in ovarian cancer.

Materials and methods. We examined greater omentum tissue samples from 40 patients with verified stage 3a and b ovarian cancers. For light microscopy, samples were fixed in 10 % formalin, dehydrated, paraffin-embedded and stained with Mayer's haematoxylin and eosin. Immunohistochemical assays used monoclonal antibodies against CD7, CD4, CD8, CD68, VEGF, D2-40 and CD44 proteins. Statistical data analysis was performed with Statistica v. 7.0 software.

Results and discussion. Analyses of the greater omentum tissues revealed cases of leucocyte-bank encapsulation of metastatic foci. Higher CD7⁺ and CD8⁺ cell counts were observed in encapsulation, possibly influencing the greater omentum reactive and adaptive properties. Higher CD44-expressing cell counts were also detected in greater omentum samples lacking encapsulation. Angiogenesis marker-expressing cells (e.g., VEGF and CD34) predominated in greater omentum tissues lacking leucocyte-bank encapsulation of metastatic foci.

Conclusion. Events in tumour microenvironment may be indicative of a preserved or reduced organ adaptivity, the latter facilitating disease progression.

Keywords: immunohistochemical assay, ovarian cancer, greater omentum, tumour microenvironment, angiogenesis markers, lymphocytes, cell adhesion molecules

For citation: Khalikova L.V., Shevlyuk N.N., Gantsev Sh.Kh., Khalikov A.A., Khasanova I.R. Role of microenvironment in ovarian tumourisation. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(4):278–283. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-278-283>

Введение

Рак яичников является одним из онкологических заболеваний женской половой системы с высокими показателями смертности и характеризуется поздней выявляемостью. Около 70 % первично выявленного рака яичника составляют III и IV стадии. Эффективность терапии рака яичника на продвинутых стадиях остается крайне низкой, несмотря на достижения современной онкологии. Анти-PDL-терапия доказала свою эффективность против многих видов рака, однако при распространенном раке яичников результаты были очень скромными [1, 2]. Метастатический процесс включает в себя инициацию, отделение раковой клетки, интравасацию, экстравазацию и колонизацию в органе-мишени. Основным местом локализации метастазов при раке яичников является большой сальник. Он регулирует перитонеальный гомеостаз [3]. Опухолевые клетки рака яичников, оказавшиеся в перитонеальной полости, имплантируются на поверхность большого сальника. Инвазия опухолевых клеток и прогрессия метастазирования тесно связаны со взаимодействием раковых клеток и опухолевого микроокружения [4–6]. Большой сальник, учитывая его клеточный состав, должен обладать противоопухолевым иммунитетом, однако в некоторых случаях опухолевые клетки могут трансформировать клетки большого сальника в свое микроокружение [7, 8]. И механизм патогенеза этой трансформации нуждается в уточнении [9]. При этом до сих пор неизвестно, каким образом клетки микроокружения опухоли участвуют в дальнейшем прогрессировании метастазирования. Более глубокое изучение изменений микроокружения опухоли и метастатических очагов поможет

в поиске новых механизмов иммуносупрессии и новых мишеней для таргетной терапии этого грозного заболевания.

Целью нашего исследования явилось изучение адаптивных и реактивных свойств большого сальника при раке яичников с метастатическим поражением большого сальника на основе иммуногистохимического анализа.

Материалы и методы

Материалом исследований явился большой сальник пациенток, полученный во время операций по поводу рака яичников IIIa стадии ($n = 40$) в Республиканском клиническом онкологическом диспансере г. Уфы. Гистологический тип опухоли во всех исследуемых группах — низкодифференцированная аденокарцинома. Возраст пациенток находился в пределах от 50 до 67 лет. Материал фиксировали в 10 % растворе формалина, обезжизняли в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Для иммуногистохимического исследования использовали моноклональные антитела к белкам CD7, CD4, CD8, CD68, VEGF, D2–40, CD34, CD44, E-cad, CD61 (табл. 1).

При разведении антител использовали разбавитель Antibody Diluent (SPRING Bioscience, США). Система детекции — Reveal Polyvalent HRP — DAB Detection System (SPRING Bioscience, США). Окраска проводилась ручным и аппаратным способом с использованием автостейнера Ventana xt.

Морфометрию структур большого сальника проводили на условной единице площади. На препаратах, окрашенных иммуногистохимическими методами, определяли количество позитивно окрашенных клеток. Для статистической обработки данных использовали лицензионный пакет прикладных программ Statistica 7.0 (Stat Soft Inc., США). Анализ соответствия вида распределения количественных признаков по закону нормальности проводили с помощью критерия Шапиро — Уилка. Сравнительный анализ групп проводился с помощью параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических методов (U-критерий Манна — Уитни). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выполнения работы было получено добровольное информированное согласие пациенток на участие в проведенном исследовании. На выполнение работы имеется разрешение локального этического комитета Оренбургского государственного медицинского университета (протокол заседания локального этического комитета № 237 от 16 октября 2019 года).

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования было отмечено, что в 66 % случаев в большом сальнике пациенток формировался лейкоцитарный вал вокруг метастатического очага (рис. 1).

Антиген (краткая характеристика)	Клон; разведение; производитель
CD 4 — маркер Т-хелперов	1F6; 1:15 Diagnostic BioSystems, США
CD 7 — маркер Т-клеток	CBC.37; 1:10; Diagnostic BioSystems, США
CD 8 — маркер цитотоксических Т-лимфоцитов	144B; 1:50; Diagnostic BioSystems, США
CD 44 — интегральный клеточный гликопротеин, играющий важную роль в межклеточных взаимодействиях, клеточной адгезии и миграции	156–3 C11; 1:50; Diagnostic BioSystems, США
CD 34 — мембранный белок, молекула клеточной адгезии, маркер эндотелиоцитов кровеносных сосудов	QBEND/10; 1:50; Diagnostic BioSystems, США
CD 61 — мембранный белок из семейства интегринов	Y2/51; 1:100; Diagnostic BioSystems, США
D240 — маркер к эндотелиоцитам лимфатических сосудов	D2–40; 1:100; Dako, Дания
CD 68 — маркер макрофагов	Kp-1; 1:20; Cell Marque, США
VEGF — фактор роста сосудов	VG1; 1:10; Diagnostic BioSystems, США
E-cadherin	36; 1:20; BioGenex, Нидерланды

Таблица 1. Мышиные моноклональные антитела для иммуногистохимического исследования
Table 1. Murine monoclonal antibodies used in immunohistochemistry

Выживаемость пациенток с наличием лейкоцитарного вала оказалась выше, чем у пациенток без вала вокруг метастатического очага ($p < 0,05$). При выполнении иммуногистохимического исследования с применением моноклональных антител было обнаружено, что количество клеток, экспрессирующих CD8, было значительно выше ($p < 0,01$) у пациенток первой группы, у них в большом сальнике выявлялся лейкоцитарный вал вокруг метастатического очага. Число клеток, окрашенных позитивно маркером CD7, было статистически значимо выше в первой группе ($p < 0,02$). По числу клеток позитивных в отношении маркеров макрофагов CD68 и лимфоцитов хелперов CD4 статистически значимых различий не выявлено (табл. 2).

Снижение содержания клеток лимфоидного ряда, таких как CD8, CD7, в окружении метастатического очага способствует опухолевому росту и приводит к прогрессированию заболевания. Количество тканевых макрофагов CD68 сохраняется при опухолевом росте, но при нарушении в работе Т-лимфоцитов, возможно, не влияет на выживаемость.

При анализе результатов, полученных путем иммуногистохимического выявления клеток, экспрессирующих маркеры ангио-, лимфангиогенеза, было выявлено, что число клеток, положительно окрашенных VEGF, выше в образцах большого сальника без лейкоцитарного вала вокруг метастатического очага ($p < 0,05$). Также количество клеток, экспрессирующих D2-40 и CD34, было статистически значимо ниже в образцах тканей большого сальника с лейкоцитарным валом вокруг метастатического очага. Это согласуется с концепцией неоангиогенеза и лимфангиогенеза, стимулируемых опухолевыми клетками для их собственного роста и прогрессирования заболевания.

Из исследованных молекул адгезии статистически значимы различия по количеству клеток, экспрессирующих CD44 ($p < 0,02$). Число позитивно окрашенных клеток выше в образцах большого сальника без лейкоцитарного вала вокруг метастатического очага.

Метастазирование — это не автономный процесс и в значительной степени зависит от тканевого микроокружения. Взаимодействие между раковыми клетками, иммунными клетками, эндотелиальными клетками может приводить к прогрессированию злокачественного роста. В литературе имеются данные, что опухолевые клетки выделяют молочную кислоту (продукт анаэробного гликолиза), участвующую в сигнальных путях, индуцирующих ангиогенез, путем экспрессии сосудистого эндотелиального фактора VEGF. Вместе с тем молочная кислота может влиять на усиление экспрессии аргиназы-1 опухоль-ассоциированными макрофагами, тем самым приводя их в активное состояние [10]. Также в литературе имеются данные исследований, показывающие, что опухоль-ассоциированные макрофаги CD68 при злокачественных новообразованиях органов головы и шеи не являются прогностически значимыми и не влияют на выживаемость по сравнению с макрофагами CD163

Маркеры	Большой сальник с лейкоцитарным валом вокруг метастатического очага	Большой сальник без лейкоцитарного вала вокруг метастатического очага	p
	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	
CD8	89,5 (77,0–100,0)	47,0 (43,0–54,0)	0,01*
CD4	10,5 (7,0–11,0)	10,0 (6,0–20,0)	0,88

Таблица 2. Содержание CD8⁺, CD7⁺ клеток в больших сальниках с лейкоцитарным валом вокруг метастатического очага и без лейкоцитарного вала

Table 2. CD8⁺ and CD7⁺ cell counts in greater omentum samples with and without leucocyte-bank encapsulation of metastatic foci

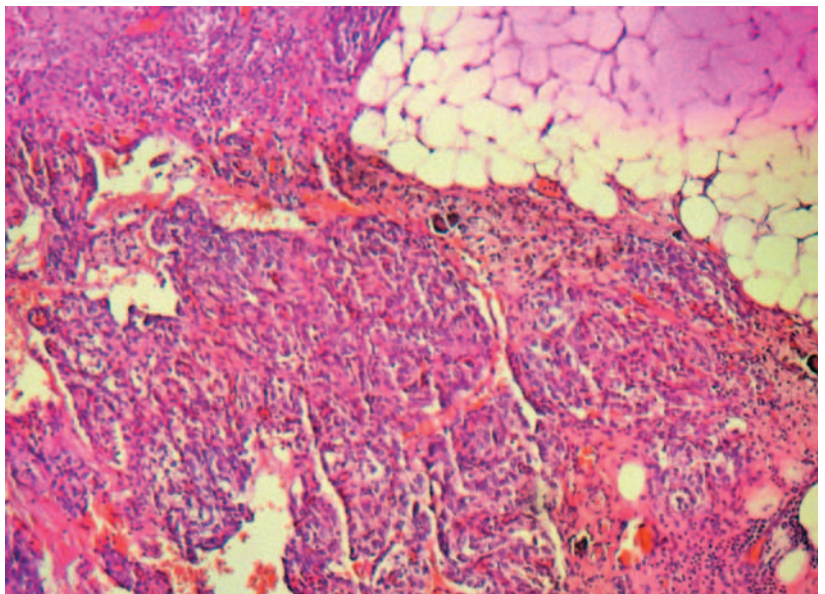


Рисунок 1. Лейкоцитарный вал вокруг метастатического очага большого сальника.

Окраска гематоксилин-эозин Майера. Увеличение $\times 100$

Figure 1. Leucocyte-bank metastatic focus encapsulation in greater omentum. Mayer's haematoxylin and eosin, 100x

[11]. Рак яичников сопровождается системной иммуносупрессией, однако пациенты с хорошим иммунным ответом имеют более высокие показатели выживаемости и демонстрируют хороший ответ на химиотерапию. В иммунном ответе участвуют Т-лимфоциты, экспрессирующие CD8 и CD4 на поверхности клеток. CD8⁺ — это цитотоксические лимфоциты, уничтожающие чужеродные антигены при помощи специфических ферментов перфорина и гранзима В. CD4⁺ клетки способны рекрутировать и активировать другие клетки, такие как макрофаги, В-лимфоциты, дендритные и иные [12].

Наличие CD8⁺ лимфоцитов коррелирует с хорошей выживаемостью [13, 14]. Результаты наших исследований подтверждают, что ткани большого сальника, пораженного метастазами, в составе которого повышается количество CD8⁺, CD7⁺ клеток, сохраняют свои реактивные свойства и могут задерживать прогрессию опухолевого роста. Также увеличение количества клеток, экспрессирующих маркеры ангио- и лимфангиогенеза, на фоне уменьшения количества клеток, экспрессирующих

CD8⁺ и CD7⁺, может указывать на снижение адаптивных свойств большого сальника, приводящих к распространению опухолевого процесса.

Увеличение количества CD44⁺ клеток в образцах большого сальника без лейкоцитарного вала вокруг метастатического очага может указывать на снижение реактивных свойств большого сальника, что приводит к имплантации большого числа опухолевых клеток на мезотелии большого сальника. Имеются исследования, доказывающие, что интегральный гликопротеид CD44, экспрессируемый на поверхности опухолевой клетки, способствует прикреплению ее к поверхности мезотелия путем секретирования матриксных металлопротеаз. Выраженная экспрессия данного белка коррелирует с плохим прогнозом [15].

Заключение

В нашем исследовании выявлено, что в 66 % случаев формировался лейкоцитарный вал вокруг метастатического очага. Формирование лейкоцитарного вала вокруг метастатического очага большого сальника может указывать на сохранение его адаптивных и реактивных свойств, которые проявляются повышением количества CD8⁺ и CD7⁺ клеток, снижением количества клеток, экспрессирующих маркеры ангиогенеза и молекулы адгезии клетки CD44. Нарушение в работе клеток Т-лимфоидного ряда и макрофагов в условиях опухолевого роста приводит к изменению микроокружения метастатического очага большого сальника, что может способствовать развитию ангио- и лимфангиогенеза и дальнейшему снижению защитных свойств большого сальника.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Westergaard M.C.W., Milne K., Pedersen M., Hasselager T., Olsen L.R., Anglesio M.S., et al. Changes in the tumor immune microenvironment during disease progression in patients with ovarian cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3828. DOI: 10.3390/cancers12123828
- Blanc-Durand F., Genestie C., Galende E.Y., Gouy S., Morice P., Pautier P., et al. Distribution of novel immune-checkpoint targets in ovarian cancer tumor microenvironment: a dynamic landscape. *Gynecol Oncol*. 2021;160(1):279–84. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.09.045
- Krishnan V., Tallapragada S., Schaar B., Kamat K., Chanana A.M., Zhang Y., et al. Omental macrophages secrete chemokine ligands that promote ovarian cancer colonization of the omentum via CCR1. *Commun Biol*. 2020;3(1):524. DOI: 10.1038/s42003-020-01246-z
- Tahmasebi Birgani M., Carloni V. Tumor microenvironment, a paradigm in hepatocellular carcinoma progression and therapy. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):405. DOI: 10.3390/ijms18020405
- Friedl P., Alexander S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity. *Cell*. 2011;147:992–1009. DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.016
- Бриллиант Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Эпителиальные кадгерины и ассоциированные с ними молекулы при инвазивном дольковом раке молочной железы. *Архив патологии*. 2017;79(1):12–8. DOI: 10.17116/ptol201779112-18
- Cao L., Hu X., Zhang Y., Sun X.T. Omental milky spots in screening gastric cancer stem cells. *Neoplasma*. 2011;58(1):20–6. DOI: 10.4149/neo_2011_01_20

- Auer K., Bachmayr-Heyda A., Sukhbaatar N., Aust S., Schmetterer K.G., Meier S.M., et al. Role of the immune system in the peritoneal tumor spread of high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget*. 2016;7(38):61336–54. DOI: 10.18632/oncotarget.11038
- Liu J., Geng X., Li Y. Milky spots: omental functional units and hotbeds for peritoneal cancer metastasis. *Tumour Biol*. 2016;37(5):5715–26. DOI: 10.1007/s13277-016-4887-3
- Colegio O.R., Chu N.Q., Szabo A.L., Chu T., Rhebergen A.M., Jairam V., et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature*. 2014;513(7519):559–63. DOI: 10.1038/nature13490
- Troiano G., Caponio V.C.A., Adipietro I., Tepedino M., Santoro R., Laino L., et al. Prognostic significance of CD68⁺ and CD163⁺ tumor associated macrophages in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2019;93:66–75. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.04.019
- Turner T.B., Buchsbaum D.J., Straughn J.M., Randall T.D., Arend R.C. Ovarian cancer and the immune system — the role of targeted therapies. *Gynecol Oncol*. 2016;142(2):349–56. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.05.007
- Santoiemma P.P., Reyes C., Wang L.P., McLane M.W., Feldman M.D., Tanyi J.L., et al. Systematic evaluation of multiple immune markers reveals prognostic factors in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2016;143(1):120–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.07.105
- Sato E., Olson S.H., Ahn J., Bundy B., Nishikawa H., Qian F., et al. Intraepithelial CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8⁺/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(51):18538–43. DOI: 10.1073/pnas.0509182102
- Nakamura K., Sawada K., Kinose Y., Yoshimura A., Toda A., Nakatsuka E., et al. Exosomes promote ovarian cancer cell invasion through transfer of CD44 to peritoneal mesothelial cells. *Mol Cancer Res*. 2017;15(1):78–92. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0191

References

- Westergaard M.C.W., Milne K., Pedersen M., Hasselager T., Olsen L.R., Anglesio M.S., et al. Changes in the tumor immune microenvironment during disease progression in patients with ovarian cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3828. DOI: 10.3390/cancers12123828
- Blanc-Durand F., Genestie C., Galende E.Y., Gouy S., Morice P., Pautier P., et al. Distribution of novel immune-checkpoint targets in ovarian cancer tumor microenvironment: a dynamic landscape. *Gynecol Oncol*. 2021;160(1):279–84. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.09.045
- Krishnan V., Tallapragada S., Schaar B., Kamat K., Chanana A.M., Zhang Y., et al. Omental macrophages secrete chemokine ligands that promote ovarian cancer colonization of the omentum via CCR1. *Commun Biol*. 2020;3(1):524. DOI: 10.1038/s42003-020-01246-z
- Tahmasebi Birgani M., Carloni V. Tumor microenvironment, a paradigm in hepatocellular carcinoma progression and therapy. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):405. DOI: 10.3390/ijms18020405
- Friedl P., Alexander S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity. *Cell*. 2011;147:992–1009. DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.016
- Brilliant Yu.M., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Epithelial cadherins and associated molecules in invasive lobular breast cancer. *Arkhiv Patologii*. 2017;79(1):12–8 (In Russ.). DOI: 10.17116/ptol201779112-18
- Cao L., Hu X., Zhang Y., Sun X.T. Omental milky spots in screening gastric cancer stem cells. *Neoplasma*. 2011;58(1):20–6. DOI: 10.4149/neo_2011_01_20
- Auer K., Bachmayr-Heyda A., Sukhbaatar N., Aust S., Schmetterer K.G., Meier S.M., et al. Role of the immune system in the peritoneal tumor spread of high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget*. 2016;7(38):61336–54. DOI: 10.18632/oncotarget.11038
- Liu J., Geng X., Li Y. Milky spots: omental functional units and hotbeds for peritoneal cancer metastasis. *Tumour Biol*. 2016;37(5):5715–26. DOI: 10.1007/s13277-016-4887-3
- Colegio O.R., Chu N.Q., Szabo A.L., Chu T., Rhebergen A.M., Jairam V., et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature*. 2014;513(7519):559–63. DOI: 10.1038/nature13490
- Troiano G., Caponio V.C.A., Adipietro I., Tepedino M., Santoro R., Laino L., et al. Prognostic significance of CD68⁺ and CD163⁺ tumor associated macrophages in head and neck squamous cell carcinoma:

- a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2019;93:66–75. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.04.019
- 12 Turner T.B., Buchsbaum D.J., Straughn J.M., Randall T.D., Arend R.C. Ovarian cancer and the immune system — the role of targeted therapies. *Gynecol Oncol.* 2016;142(2):349–56. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.05.007
- 13 Santoiemma P.P., Reyes C., Wang L.P., McLane M.W., Feldman M.D., Tanyi J.L., et al. Systematic evaluation of multiple immune markers reveals prognostic factors in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2016;143(1):120–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.07.105
- 14 Sato E., Olson S.H., Ahn J., Bundy B., Nishikawa H., Qian F., et al. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(51):18538–43. DOI: 10.1073/pnas.0509182102
- 15 Nakamura K., Sawada K., Kinose Y., Yoshimura A., Toda A., Nakatsuka E., et al. Exosomes promote ovarian cancer cell invasion through transfer of CD44 to peritoneal mesothelial cells. *Mol Cancer Res.* 2017;15(1):78–92. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0191

Лапароскопическая адреналэктомия: принципы профилактики интраоперационных и послеоперационных осложнений

Мужиков Станислав Петрович — к.м.н., кафедра хирургии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, хирургическое отделение № 2, orcid.org/0000-0002-0760-9762

Еременко Марина Юрьевна — кафедра хирургии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, orcid.org/0000-0002-9183-6393

Барышев Александр Геннадьевич — д.м.н., кафедра хирургии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, orcid.org/0000-0002-6735-3877

С.П. Мужиков^{1,2}, М.Ю. Еременко^{1,*}, А.Г. Барышев^{1,2}

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Россия, Краснодар

² Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского, Россия, Краснодар

* **Контакты:** Еременко Марина Юрьевна, e-mail: eremkamarinka@mail.ru

Аннотация

Введение. На сегодняшний день лапароскопическая адреналэктомия рассматривается как операция выбора при большинстве опухолей надпочечников, при этом частота осложнений составляет около 11 %, а летальность не превышает 1 %. Лапароскопическая техника позволяет совместить преимущества минимально инвазивной хирургии с хорошо известными отдаленными результатами традиционных открытых операций, но вместе с тем требует от хирурга навыков и понимания особенностей операции для предотвращения осложнений.

Цель исследования: сформировать принципы, позволяющие выполнить безопасно лапароскопическую адреналэктомию.

Материалы и методы. В хирургическом стационаре за период с 2016 по 2019 год прооперировано 28 пациентов с новообразованиями надпочечника, которым выполнена лапароскопическая адреналэктомия одной бригадой хирургов с соблюдением сформированных принципов.

Результаты. Все пациенты выписаны домой в удовлетворительном состоянии. Интраоперационные и послеоперационные осложнения, летальные исходы отсутствуют.

Обсуждение. Представленные данные показывают возможность использования сформированных принципов для выполнения лапароскопических адреналэктомий. Преимущество лапароскопических адреналэктомий заключается в сокращении времени выздоровления, уменьшении операционной травмы, частоты осложнений, сроков пребывания в стационаре, снижении затрат на лечение, улучшении общего самочувствия после операции и качества жизни пациентов. Сформированные принципы оказались эффективными в профилактике интраоперационных и послеоперационных осложнений у пациентов при лапароскопической адреналэктомии и привели к модернизации техники операции при левосторонней адреналэктомии.

Заключение. Разработанные принципы выполнения лапароскопической адреналэктомии позволяют повысить эффективность и безопасность лапароскопических адреналэктомий, требуют дальнейшего внедрения, оценки отдаленных результатов.

Ключевые слова: лапароскопическая адреналэктомия, новообразование надпочечника, адреналэктомия, послеоперационные осложнения, интраоперационные осложнения, малоинвазивные хирургические операции

Для цитирования: Мужиков С.П., Еременко М.Ю., Барышев А.Г. Лапароскопическая адреналэктомия: принципы профилактики интраоперационных и послеоперационных осложнений. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(4):284–287. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-284-287>

Laparoscopic Adrenalectomy: Preventive Principles in Intra- and Postoperative Complications

Stanislav P. Muzhikov^{1,2}, Marina Iu. Eremenko^{1,*}, Aleksandr G. Baryshev^{1,2}

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute, Krasnodar, Russian Federation

* **Correspondence to:** Marina Iu. Eremenko, e-mail: eremkamarinka@mail

Abstract

Background. Laparoscopic adrenalectomy is the current surgery of choice in most adrenal tumours, with a nearly 11 % complication rate and below 1 % mortality. Laparoscopy combines the advantages of minimally invasive surgery with well-known long-term prognosis of a traditional open surgery, at the same time requiring the surgeon's skill of knowing the technique and avoiding complication.

Aim. Concept definition of safe laparoscopic adrenalectomy.

Materials and methods. A total of 28 patients with adrenal neoplasms were rendered laparoscopic adrenalectomy by same surgical team under benchmark recommendations during 2016–2019.

Results. All patients have been discharged in satisfactory condition, with no intra-, postoperative complications or lethal outcomes.

Discussion. The evidence presented displays feasibility of using the benchmark principles in laparoscopic adrenalectomy surgery.

Laparoscopic adrenalectomy is superior in reducing the recovery time, surgical trauma, complication incidence, length of hospital stay, treatment cost, the improvement of overall wellbeing post-surgery and patients' quality of life. These principles proved effective to avoid intra- and postoperative complications of laparoscopic adrenalectomy and facilitated revamping of the operation technique in left-sided adrenalectomy.

Conclusion. The benchmark principles of laparoscopic adrenalectomy enable the procedure higher efficacy and safety and require further implementation and long-term assessment of the outcome.

Keywords: laparoscopic adrenalectomy, adrenal neoplasm, adrenalectomy, postoperative complication, intraoperative complication, minimally invasive surgery

For citation: Muzhikov S.P., Eremenko M.Iu., Baryshev A.G. Laparoscopic Adrenalectomy: Preventive Principles in Intra- and Postoperative Complications. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(4):284–287. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-284-287>

Stanislav P. Muzhikov —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Surgery No.1 for Advanced
Professional Education, Surgery
Unit No. 2, orcid.org/0000-0002-0760-9762

Marina Iu. Eremenko —
Department of Surgery No.1
for Advanced Professional
Education, orcid.org/0000-0002-9183-6393

Aleksandr G. Baryshev —
Dr. Sci. (Med.), Department
of Surgery No.1 for Advanced
Professional Education, orcid.org/0000-0002-6735-3877

Введение

Первые сообщения о лапароскопической адреналэктомии относятся к 1992 году [1]. Расположение надпочечников глубоко в забрюшинном пространстве требует выполнения широких доступов, травматичность которых превышает таковую основного этапа операции [2–4]. Расположение в непосредственной близости с жизненно важными органами долгое время ограничивало возможности эндоскопической хирургии. На сегодняшний день лапароскопическая адреналэктомия рассматривается как операция выбора при большинстве опухолей надпочечников, при этом частота осложнений составляет около 11 %, а летальность не превышает 1 % [5]. Целью любого лапароскопического вмешательства является снижение хирургической травмы путем отказа от выполнения лапаротомии или люмботомии [6–9]. Лапароскопическая техника позволяет совместить преимущества мини-инвазивной хирургии с хорошо известными отдаленными результатами традиционных открытых операций [10–14].

Но вместе с тем лапароскопическая адреналэктомия требует от хирурга навыков и понимания особенностей операции для превенции осложнений.

Цель исследования: сформировать принципы, позволяющие выполнить безопасно лапароскопическую адреналэктомию.

Материалы и методы

В хирургическом стационаре за период с 2016 по 2019 год прооперировано 28 пациентов с новообразованиями надпочечника, которым выполнена лапароскопическая адреналэктомия с соблюдением сформированных принципов.

В комплекс дооперационных диагностических мероприятий входило исследование гормональной активности опухоли, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Во время хирургического вмешательства использовали постоянное мониторирование пульса и артериального давления. Течение раннего послеоперационного периода оценивали по выраженности болевого синдрома с использованием 10-балльной шкалы VASH, потребности в использовании анальгетиков, в том числе наркотических, наличию осложнений, длительности пребывания в отделении реанимации и стационаре, а также путем анкетирования пациентов. Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами.

Результаты

Среди прооперированных 28 пациентов было 13 мужчин, 15 женщин. Средний возраст пациента составил 47,4 года. На этапе предоперационного обследования признаки злокачественности по данным компьютерной томографии выявлены у 1 пациента. Размер новообразования надпочечника более 5 см у 5 пациентов. Новообразование локализовалось в левом надпочечнике у 17 пациентов, в правом надпочечнике у 11 пациентов. Среднее время операции при адреналэктомии справа составило 55 минут, при левосторонней адреналэктомии 50 минут.

Кровопотеря от 30 до 50 мл, в среднем 35 мл. Показаний к гемотрансфузии не было.

Конверсий в лапаротомию не было. У данной группы пациентов отказались от рутинного дренирования брюшной полости. Постановка центрального венозного катетера и уретрального катетера выполнялась до операции у 100 % пациентов.

После операции в отделении реанимации пациенты провели в среднем $1 \pm 0,5$ койко-дня. Осложнений в послеоперационном периоде не выявлено, заживление ран проходило первичным натяжением со снятием швов через 10–14 суток после операции. Послеоперационного пареза кишечника не наблюдалось. При анализе результатов оперативного лечения пациенты в раннем послеоперационном периоде оценивали болевой синдром по 10-балльной шкале в среднем на $2,3 \pm 0,9$ балла. Послеоперационная гипотония не наблюдалась. Вертикализация пациентов и прием ими пищи проходили в первые 24 часа после операции (в среднем через 6,5 часа после операции) с учетом самочувствия. Для обезболивания использовались нестероидные противовоспалительные средства, которые вводили внутримышечно. Срок госпитализации пациентов не превышал 4 койко-дней. При индивидуальном опросе путем анкетирования 17 пациентов готовы были покинуть стационар и вернуться к привычному образу жизни через 24 часа после операции. Все пациенты выписаны домой в удовлетворительном состоянии без развития осложнений.

Сформированы принципы, позволяющие выполнить лапароскопическую адреналэктомию безопасно:

- положение пациента на боку с валиком под талией;
- фиксация верхней конечности с целью профилактики плекситов в физиологичном согнутом состоянии и дуге операционного стола;
- установка троакаров ad oculus, возможна установка первого троакара с использованием устройства Visiport;
- широкая мобилизация с открытием забрюшинного пространства, отведением селезеночного изгиба толстой кишки, хвоста поджелудочной железы, селезенки, желудка при левосторонней адреналэктомии;
- при правосторонней адреналэктомии широкая мобилизация со вскрытием забрюшинного пространства, визуализацией капсулы правой почки, широкая мобилизация нижней полой вены до впадения правой почечной вены с целью возможного damage control при профузном кровотечении;
- диссекция забрюшинного пространства с визуализацией поясничных мышц;
- достаточная мобилизация надпочечниковой вены для безопасного клипирования или перевязки;
- работа в безопасной бессосудистой зоне;
- медикаментозная подготовка к операции пациентов с гормональноактивными опухолями надпочечника;
- поиск и клипирование надпочечниковой вены до полной мобилизации надпочечника как превенция выброса избыточной дозы гормонов в кровь и сопутствующих этому осложнений;
- соблюдение принципов damage control на всех этапах;
- удаление надпочечника с окружающей клетчаткой единым блоком;

- эвакуация надпочечника из брюшной полости в контейнере;
 - послойное ушивание дефекта мышц передней брюшной стенки узловыми швами плетеным нерассасывающимся шовным материалом;
 - использование инфильтрационной анестезии раствором ропивакаина в области послеоперационных ран.
- Применение принципов Fast Track в дооперационном и раннем послеоперационном периоде:
- прием пациентом за два часа до операции сладкой жидкости;
 - отказ от клизмления пациентов;
 - объяснение пациенту всех этапов лечения;
 - отказ от использования наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде в пользу мультимодального обезболивания;
 - ранняя активация пациента через 2 часа после завершения операции;
 - прием жидкостей через 2 часа после операции, пищи через 4–6 часов;
 - отказ от рутинной антибиотикотерапии;
 - отказ от рутинного дренирования брюшной полости.

Обсуждение

Лапароскопический доступ при выполнении адреналэктомии позволит снизить болевой синдром в послеоперационном периоде, ускорить медико-социальную реабилитацию пациентов, снизить риск развития ряда осложнений или полностью их избежать [15]. Относительным противопоказанием к лапароскопической адреналэктомии является размер опухоли более 5 см [3]. Представленные данные показывают возможность расширения критериев использования лапароскопического доступа для выполнения адреналэктомии. Мнения относительно выбора доступа для адреналэктомии расходятся. Ряд авторов отдает предпочтение ретроперитонеальным доступам [5, 6], другие считают этот вопрос обсуждаемым [1, 13, 14]. Неоспоримое преимущество лапароскопических адреналэктомий заключается в сокращении времени выздоровления, уменьшении операционной травмы, частоты осложнений, сроков пребывания в стационаре, снижении затрат на лечение, улучшении общего самочувствия после операции и качества жизни пациентов. Сформированные принципы оказались эффективными в профилактике интраоперационных и послеоперационных осложнений у пациентов при лапароскопической адреналэктомии и привели к модернизации техники операции при левосторонней адреналэктомии. Ведется дальнейшее изучение отдаленных результатов применяемой новой техники операции.

Заключение

Сравнительный анализ показал преимущества использования сформированных принципов для выполнения лапароскопических адреналэктомий. Разработанные

принципы выполнения лапароскопической адреналэктомии позволяют повысить эффективность и безопасность лапароскопических адреналэктомий по сравнению со стандартным лапароскопическим вмешательством. Разработанные принципы требуют дальнейшего внедрения, оценки отдаленных результатов.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- 1 Heger P, Probst P, Huttner F. J., Gooben K., Proctor T., Muller-Stich B. P., et al. Evaluation of open and minimally invasive adrenalectomy: a systematic review and network meta-analysis. *World J Surg.* 2017;41(1):2746–57. DOI: 10.1007/s00268-017-4095-3
- 2 Alesina P.F. Retroperitoneal adrenalectomy — learning curve, practical tips and tricks, what limits wider uptake. *Gland Surg.* 2019;8(1):36–40. DOI: 10.21037/gs.2019.03.11
- 3 Vrielink O.M., Engelsman A.F., Hemmer P.H.J., de Vries J., Vorse-laars W.M.C.M., Vriens M.R., et al. Multicentre study evaluating the surgical learning curve for posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy. *Br J Surg.* 2018 Apr;105(5):544–51. DOI: 10.1002/bjs.10740
- 4 Hupe M.C., Imkamp F., Merseburger A.S. Minimally invasive approaches to adrenal tumors: an up-to-date summary including patient position and port placement of laparoscopic, retroperitoneoscopic, robot-assisted and single-site adrenalectomy. *Curr Opin Urol.* 2017;27(1):56–61. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000339
- 5 Madani A., Lee J.A. Surgical approaches to the adrenal gland. *Surg Clin North Am.* 2019;99(4):773–91. DOI: 10.1016/j.suc.2019.04.013
- 6 Christakis I., Ng C.S., Chen C., Yiin Y.H., Grubbs E.G., Perrier N.D., et al. Operation duration and adrenal gland size, but not BMI are correlated with complication rate for posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy for benign diseases. *Surgery.* 2019;165(3):637–43. DOI: 10.1016/j.surg.2018.09.044
- 7 Mihai R., Donatini G., Vidal O., Brunaud L. Volume-outcome correlation in adrenal surgery — an ESES consensus statement. *Langenbeck Arch Surg.* 2019;404(7):795–806. DOI: 10.1007/s00423-019-01827-5
- 8 Kazaure H.S., Sosa J.A. Volume-outcome relationship in adrenal surgery: A review of existing literature. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(5):101296. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101296
- 9 Zonca P., Peterja M., Varra P., Richter V., Ostruszka P. The risk of retroperitoneoscopic adrenalectomy. *Rozhl Chir.* 2017;96(3):130–3. PMID: 28433046
- 10 Kostek M., Aygun N., Uludag M. Laparoscopic approach to the adrenal masses: single-center experience of five years. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020;54(1):52–7. DOI: 10.14744/SEMB.2019.40225
- 11 Alesina P.F. Complications of minimally invasive adrenalectomy. *Chirurg.* 2015;86(1):29–32. DOI: 10.1007/s00104-014-2821-z
- 12 Lorenz K., Langer P., Niederle B., Alesina P., Holzer K., Nies Ch., et al. Surgical therapy of adrenal tumors: Guidelines from the German Association of Endocrine Surgeons (CAEK). *Langenbeck Arch Surg.* 2019;404(4):385–401. DOI: 10.1007/s00423-019-01768-z
- 13 Rowe S.P., Lugo-Fagundo C., Ahn H., Fishman E.K., Prescott J.D. What the radiologist needs to know: the role of preoperative computed tomography in selection of operative approach for adrenalectomy and review of operative techniques. *Abdom Radiol (NY).* 2019;44(1):140–53. DOI: 10.1007/s00261-018-1669-y
- 14 Azoury S.C., Nagarajan N., Young A., Mathur A., Prescott J.D., Fishman E.K., et al. Computed tomography in the management of adrenal tumors: does size still matter? *J Comput Assist Tomogr.* 2017;41(4):628–32. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000578
- 15 Di Buono G., Buscemi S., Lo Monte A.L., Geraci G., Sorce V., Citarrella R., et al. Laparoscopic adrenalectomy: preoperative data, surgical technique and clinical outcomes. *BMC Surg.* 2019;18(Suppl 1):128. DOI: 10.1186/s12893-018-0456-6

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-288-292>



Сравнительная оценка результатов применения оригинальной хирургической методики и классических методик в лечении больных гнойным пиелонефритом

Ананьев Владимир Александрович — к.м.н., урологическое отделение № 2

Павлов Валентин Николаевич — д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН, кафедра урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0003-2125-4897

Пушкарев Алексей Михайлович — д.м.н., профессор, кафедра урологии с курсом ИДПО, урологическое отделение

В.А. Ананьев^{1,*}, В.Н. Павлов², А.М. Пушкарев^{2,3}

¹ Краевая клиническая больница, Россия, Барнаул

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

*** Контакты:** Ананьев Владимир Александрович, e-mail: urologkkb@mail.ru

Аннотация

Введение. Современные хирургические малоинвазивные методики снижают травматичность оперативных вмешательств и агрессивность анестезиологического пособия, что, в свою очередь, сокращает длительность пребывания пациента в стационаре и период реабилитации.

Цель работы. Улучшение результатов хирургического лечения больных гнойным пиелонефритом путем внедрения лапароскопических методик.

Материалы и методы. В исследование вошли 80 больных гнойным пиелонефритом, прооперированных в Краевой клинической больнице в период с 2006 по 2018 г. Пациенты были разделены на две контрольные группы. 1-ю группу 40 (50 %) составили больные, прооперированные классическими методами (КМ). 2-я группа — 40 (50 %) больных, которым была применена оригинальная малоинвазивная методика (ОМ). Выявлено, что декапсуляция почки приводит к декомпрессии паренхимы и восстановлению кровообращения ее коркового слоя. Внутривенная инфузия альбумина предотвращает дальнейшее распространение гнойно-деструктивных процессов в почке.

Результаты и обсуждение. Послеоперационный период у пациентов с применением малоинвазивной методики протекал без осложнений. В первые сутки пациенты отмечали снижение болевого синдрома в области операции. При анализе данных МСКТ почек с контрастированием до и после хирургического лечения определяется восстановление кровотока почки и значимое уменьшение очагов деструкции в ней в ранние сроки. Удаления почек не проводилось за отсутствием показаний.

Заключение. Результаты лечения 40 пациентов, которым проводилась данная методика, показали ее эффективность и возможность ее применения в клинической практике.

Ключевые слова: гнойный пиелонефрит, малоинвазивные хирургические операции, эндовидеохирургия, люмботомия, послеоперационный период, альбумин, декапсуляция почки

Для цитирования: Ананьев В.А., Павлов В.Н., Пушкарев А.М. Сравнительная оценка результатов применения оригинальной хирургической методики и классических методик в лечении больных гнойным пиелонефритом. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(4):288–292. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-288-292>

Comparative Assessment of Original vs. Standard Surgery Techniques in Treatment for Purulent Pyelonephritis

Vladimir A. Ananov^{1,*}, Valentin N. Pavlov², Aleksey M. Pushkarev^{2,3}

¹ Territorial Clinical Hospital, Barnaul, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Vladimir A. Ananov, e-mail: urologkbb@mail

Vladimir A. Ananov — *Cand. Sci. (Med.), Urology Unit No. 2*

Valentin N. Pavlov — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Urology with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-2125-4897*

Aleksey M. Pushkarev — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Urology with a course of Advanced Professional Education, Urology Unit*

Abstract

Background. Modern minimally invasive surgical techniques reduce traumatism of operative interventions and aggressive anaesthesia, which accordingly shortens the patient's hospital stay and rehabilitation period.

Aim. An improvement of surgical outcomes in patients with purulent pyelonephritis via introduction of laparoscopic techniques.

Materials and methods. The study included 80 purulent pyelonephritis patients operated at the Territorial Clinical Hospital during 2006—2018. The patients were divided between two cohorts. Cohort 1 included 40 (50 %) patients operated with standard techniques (ST), cohort 2 — 40 (50 %) patients having surgery by an original minimally invasive technique (OT). Kidney decapsulation was found to outcome in parenchymal decompression and blood circulation restore in cortical layer. Intraarterial infusion of alprostadil prevents further spread of purulent-destructive processes in kidney.

Results and discussion. In patients with the minimally invasive technique, postoperative period proceeded at no complications. On day 1, the patients reported reduced pain syndrome in the surgical area. Contrast renal MSCT before and after surgery showed the recovery of renal blood flow and significant diminishing of destruction foci in short term. Nephrectomy was not performed as no-indication.

Conclusion. The treatment outcomes in 40 patients having the new surgical technique demonstrate its efficacy and applicability in clinical practice.

Keywords: purulent pyelonephritis, minimally invasive surgery, endovideo-assisted surgery, lumbotomy, postoperative period, alprostadil, renal decapsulation

For citation: Ananov V.A., Pavlov V.N., Pushkarev A.M. Comparative assessment of original vs. standard surgery techniques in treatment for purulent pyelonephritis. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(4):288–292. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-288-292>

Введение

Характер лечения больных острым пиелонефритом определяется патогенезом и особенностями клинического течения заболевания. При первичном серозном пиелонефрите показано консервативное лечение, при вторичном серозном и гнойном пиелонефрите помимо антибактериальной, противовоспалительной и дезинтоксикационной терапии необходимо хирургическое лечение [1, 2]. В последние годы отмечается рост числа больных с деструктивными формами гнойного пиелонефрита [3]. У 33 % больных развиваются гнойно-деструктивные формы, требующие срочного оперативного лечения [4]. Количество пациентов с сопутствующими заболеваниями, которым выполнение открытых операций нежелательно из-за возможности развития осложнений по сопутствующей патологии в раннем послеоперационном периоде, постоянно увеличивается [5]. В основе пиелонефрита лежит инфекционно-воспалительный процесс, протекающий в чашечно-лоханочной системе почки и ее интерстициальной ткани [6–9]. В современных отечественных клинических рекомендациях за 2019 г. при хирургическом лечении гнойного пиелонефрита предполагается открытый доступ к почке. Объем данной операции включает люмботомию справа или слева, декапсуляцию почки, вскрытие и дренирование карбункулов и абсцессов и наложение нефростомы. Проведение удаления почки рекомендуется при объеме деструкции более 2/3 паренхимы, при наличии тромбоза почечных сосудов, множественных карбункулах почки, гнойного пиелонефрита у пациента, гнойной интоксикации, токсического шока, эмфизематозном пиелонефрите [10–13].

Однако проведение нефрэктомии при наличии заболевания контралатеральной почки, как правило, приводит к развитию хронической почечной недостаточности и развитию стойкой нетрудоспособности. Недостатком открытых методик является высокая травматичность, так как:

- производится пересечение массивных мышечных слоев поясничной области на стороне поражения;
- неизбежна адинамия в раннем послеоперационном периоде, вызванная открытой операцией;
- определяется большая тяжесть послеоперационного периода и длительность заживления раны;
- в ряде случаев при обширном поражении почки гнойным процессом возникает необходимость в ее удалении [14].

Современные малоинвазивные хирургические методы снижают травматичность оперативных вмешательств и агрессивность анестезиологического пособия и сокращают длительность пребывания больного в стационаре [15].

Поводом для написания данной работы послужила неудовлетворенность результатами хирургического лечения больных гнойным пиелонефритом.

Цель исследования: улучшение показателей оперативного лечения пациентов с гнойным пиелонефритом путем внедрения видеолaparоскопических технологий.

Материал и методы

В исследовании участвовали 80 пациентов с выставленным диагнозом гнойного пиелонефрита в период с 2006 по 2018 г. Оперативное лечение проводилось по экстренным показаниям после получения результатов обследования.

Больные были разделены на две группы. 1-ю группу 40 (50 %) составили больные, прооперированные классическими методами. 2-я группа — 40 (50 %) больных, которым были применены малоинвазивные технологии. Методика включает в себя создание ретроперитонеоскопического доступа под эндотрахеальным наркозом на стороне поражения посредством установки трех троакар-ов в боковом положении пациента. Далее инструментально производится выделение почки из паранефральной клетчатки до собственной капсулы и дальнейшее ее вскрытие и иссечение (декапсуляция) большей ее части. Обработка паранефрального пространства проводится раствором хлоргексидина с последующей установкой дренажа через оптический порт. Далее производится катетеризация бедренной артерии под Rg-контролем. По проводнику вводится сосудистый катетер размером 4 Fr в основной ствол почечной артерии на стороне поражения. Проводится внутриа-териальная инфузия алпростадил-а (синтетический аналог простагландин-а E1) в течение 3 суток в дозе 60 мкг (3 ампулы), растворенного в 50,0 мл 0,9 % раствора NaCl, с помощью инфузомата. Внутриа-териальная инфузия применялась согласно инструкции данного препарата.

Снижение кровотока в почке является основным механизмом острого повреждения при пиелонефрите. Рост периферического сосудистого сопротивления обусловлен спазмом артериол коркового слоя почки, что является причиной снижения кровоснабжения паренхимы и повреждения клеток проксимального отдела канальцев. Истечение ультрафильтрата сдавливает сосуды и нарушает функции почек.

По результатам полученных данных можно сказать, что факторы, связанные с ишемией почечной ткани, являются значимыми наряду с инфекцией и нарушением оттока мочи.

Применение данной методики включает воздействие на все уровни сосудистого русла почки. Декапсуляция приводит к эффекту декомпрессии и восстановлению венозного оттока в корковом слое почки, а локальное применение алпростадил-а открывает микроциркуляторное русло, предотвращая ишемический некроз клеток канальцев. Данное исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава РФ. Протокол № 6 от 03.05.2016. Пациенты подписывали разработанное информированное согласие. Методика имеет патент № 2620756 «Способ хирургического лечения больных гнойным пиелонефритом».

Сравнивались периоперационные параметры, включая время операции, применяемое обезболивание, длительность госпитализации, объем вводимых антибактериальных препаратов, сроки активизации больных в раннем послеоперационном периоде, а также частота осложнений и успешных случаев.

Результаты и обсуждение

При сравнении исходных показателей двух исследуемых групп статистически значимых различий по возрасту, полу и степени деструкции почки не отмечено. В основном это были женщины молодого возраста с поражением левой почки (табл. 1). Что касается степени деструкции, то в большинстве своем это была апостематозная стадия в обеих группах.

Из таблицы видно, что больные, перенесшие эндовидеохирургическую методику, находились в стационаре в среднем на 6 койко-дней меньше. При этом длительность проведения обеих методик практически сопоставима по времени за исключением 20 минут на постановку эндоваскулярного катетера. Объем кровопотери при люмботомии и декапсуляции был в 2 раза выше, чем при эндоскопической методике. Подробнее в таблицах 2 и 3.

В послеоперационном периоде у больных, прооперированных собственной методикой, дренажи удалялись раньше более чем в два раза, а уровень болевого синдрома был в 2 раза меньше и практически не требовал назначения обезболивающих препаратов, что, естественно, сказывалось на ранней активизации последних.

При проведении видеоэндохирургической методики были сохранены все прооперированные почки, даже с тяжелыми степенями деструкции, чего нельзя сказать о представителях первой, контрольной группы. Конверсии во второй группе были проведены по причине развития забрюшинных гематом. В 1-й, контрольной, группе после операции умерло 2 пациента от осложнений сепсиса и полиорганной недостаточности.

Достаточно показательными были данные лабораторной динамики у оперированных больных в обеих группах. Сравнивались показатели до операции и на 10-й день послеоперационного периода.

При проведении открытых операций на 10-й день отмечается не восстановление, а даже снижение уровня исходного гемоглобина, увеличение показателей СОЭ, достаточно слабая динамика снижения лейкоцитоза и уровня фибриногена. В группе пациентов с применением малоинвазивной методики определяется увеличение гемоглобина практически до нормы, снижение СОЭ, значительное снижение уровня фибриногена, ЦРБ и полная нормализация уровня лейкоцитов в крови. Подробнее эти результаты представлены в таблицах 4 и 5.

При проведении декапсуляции почки конверсий доступа не было. Во всех случаях удалось сохранить почки. Летальных исходов не было.

Заключение

Представленная методика обладает сниженной травматичностью достижения зоны почки вследствие проведения видеохирургического доступа к ней и позволяет минимизировать повреждения окружающих тканей при проведении декапсуляции на первом этапе. Учитывая то, что в патогенезе гнойного пиелонефрита лежит деструкция окружающих тканей и возникновение тромбозов в дистальном сосудистом русле с развитием ишемии на фоне выхода протеолитических ферментов из гранул активированных лейкоцитов [16],

		1-я группа, n = 40 (%)		2-я группа, n = 40 (%)	
Возраст		43,1 (±0,71)		42,9 (±0,35)	
Сторона поражения	Слева	25	Слева	24	
	Справа	15	Справа	16	
Пол	Муж.	15	Муж.	11	
	Жен.	25	Жен.	29	
Степень деструкции	Апостемы	22	Апостемы	25	
	Карбункулы	9	Карбункулы	8	
	Абсцессы	9	Абсцессы	7	

Таблица 1. Основные характеристики больных

Table 1. Main patient profile

Таблица 1. Основные характеристики больных
Table 1. Main patient profile

		1-я группа, n = 40	2-я группа, n = 40
Сроки госпитализации (дни)		22 (±0,31)	16 (±0,28)
Время операции (мин)		50 (±0,87)	60 (± 20) (эндоваскулярный этап)
Кровопотеря (мл)		300 (±0,10)	150 (±0,74)
Количество баллов в Verbal Rating Scale в первые сутки после операции		4	2
Время стояния дренажей (дни)		5	2
Активизация больного (дни)		4	2

Таблица 2. Результаты лечения больных различными методами
Table 2. Different technique outcomes in patient treatment

		1-я группа, n = 40	2-я группа, n = 40
Конверсия		–	2
Нефрэктомия		5	0
Смерть больного		2	0

Таблица 3. Осложнения в исследуемых группах
Table 3. Complications in study cohorts

Лабораторные показатели	Сроки госпитализации		
	До операции	10-й день после операции	P ₁₋₅ ≤
Лейкоциты	12,50 (+0,92)	10,00 (+0,38)	0,001
Гемоглобин	109,00 (+0,69)	99,00 (+0,30)	0,001
Фибриноген	28,30 (+0,16)	19,30 (+0,19)	0,001
СОЭ	31,00 (+0,53)	38,90 (+0,76)	0,001
ЦРБ	332,50 (+0,23)	190,00 (+0,10)	0,001
Пресепсин	–	–	0,001

Таблица 4. Лабораторные показатели у больных после операции в 1-й группе (КМ), n = 40
Table 4. Postoperative laboratory values in cohort 1 (ST), n = 40

предложенная технология, проводимая на втором этапе методики, путем установки артериального катетера и проведения инфузии алпростатида в почку приводит

Лабораторные показатели	Сроки госпитализации		$p_{1-5} \leq$
	До операции	10-й день после операции	
Лейкоциты	14,30 (+0,92)	7,90 (+0,38)	0,001
Гемоглобин	108,00 (+0,71)	115,00 (+0,30)	0,001
Фибриноген	29,90 (+0,16)	9,10 (+0,19)	0,001
СОЭ	42,10 (+0,53)	38,30 (+0,76)	0,001
ЦРБ	302,50 (+0,23)	77,30 (+0,10)	0,001
Пресепсин	328,00 (+0,38)	76,00 (+0,24)	0,001

Таблица 5. Лабораторные показатели у больных после операции во 2-й группе (ОМ), $n = 40$
Table 5. Postoperative laboratory values in cohort 2 (OT), $n = 40$

к ликвидации внутрисосудистого тромбоза и восстановлению утраченного артериального кровотока. Применение всего комплекса предлагаемой методики способствует уменьшению тяжести течения послеоперационного периода, снижению этапа реабилитации пациентов и уменьшению количества осложнений, присущих для хирургии открытого доступа.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Борисов В.В. Диагностика и терапия инфекций мочевыводящих путей. О чем следует помнить всегда (клиническая лекция). Часть 2. Урологические ведомости. 2017;7(4):60–6. DOI: 10.17816/uroved7460-66
- Строева Д.Е., Кузьменко А.В., Кузьменко В.В. Фототерапия в комплексном лечении острого серозного неструктивного пиелонефрита. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2015;14(1):75–8.
- Учваткин Г.В., Кривошлык Д.В., Спиридонов И.С. Малоинвазивные методики в лечении гнойных форм пиелонефрита. Урологические ведомости. 2017;7(15):115–6.
- Григорьев Н.А., Зайцев А.В., Харчилава Р.Р. Острый пиелонефрит. Урология. 2017;(1–S1):19–26. DOI: 10.18565/urolog.2017.1-supplement.19-26
- Чубовский А.И. Перспективы развития малоинвазивной хирургии. Colloquium-journal. 2019;(1–1(25)):54–5.
- Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б. Эндотоксин и хроническое воспаление при хронической болезни почек: обзор. Нефрология. 2016;20(6):26–32.
- Коган М.И., Набока Ю.Л., Беджанян С.К., Митусова Е.В., Гудима И.А., Моргун П.П. и др. Информативно ли бактериологическое исследование пузырной мочи при остром обструктивном пиелонефрите? Урология. 2017;3:10–5. DOI: 10.18565/urolog.2017.3.10-15
- Vysakh A., Raji N.R., Suma D., Jayesh K., Jyothis M., Latha M.S. Role of antioxidant defence, renal toxicity markers and inflammatory cascade in disease progression of acute pyelonephritis in experimental rat model. Microb Pathog. 2017;109:189–94. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.05.047
- Yamamoto S., Ishikawa K., Hayami H., Nakamura T. Guidelines for clinical management of infectious disease 2015 — Urinary tract infection/male genital infection. J Infect Chemother. 2017;23(11):733–51. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.02.002. JAID/JSC
- Bonkat G., Pickard R., Bartoletti R., Bruyère F., Geerlings S.E., Wagenlehner F., et al. EAU Guidelines on Urological Infections [Internet]. Arnheim; 2020 [cited 2021 Nov 9]. Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2020.pdf>
- Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М., 2017.

- Choe H.S., Lee S.J., Yang S.S., Hamasuna R., Yamamoto S., Cho Y.H., et al. Guidelines for UTI and STI. Summary of the UAA-AAUS guidelines for urinary tract infections. Int J Urol. 2018;25(3):175–85. DOI: 10.1111/iju.13493
- Nana G.R., Brodie A., Akhter W., Karim O., Motiwala H. Nephroureterectomy for emphysematous pyelonephritis: An aggressive approach is sometimes necessary. A case report and literature review. Int J Surg Case Rep. 2015;10:179–82. DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.03.051
- Айвазян А.В., Войно-Ясенецкий А.М. Острые заболевания почек и мочевых путей. М., 1985.
- Tsai Y.C., Chen C.H., Hu Y.H., Er L.K., Wu C.H., Chueh S.C., et al. Factors affecting operative efficiency and post-operative convalescence in laparoendoscopic single-site (LESS) adrenalectomy. Surg Endosc. 2018;32(3):1449–55. DOI: 10.1007/s00464-017-5831-3
- Frick I.M., Shannon O., Neumann A., Karlsson C., Wikström M., Björck L. Streptococcal inhibitor of complement (SIC) modulates fibrinolysis and enhances bacterial survival within fibrin clots. J Biol Chem. 2018;293(35):13578–91. DOI: 10.1074/jbc.RA118.001988

References

- Borisov V.V. Diagnosis and therapy of urinary infections. What should always remember (clinical lecture). Part 2. Urology reports (St.-Petersburg). 2017;7(4):60–6 (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved7460-66
- Stroeve D.E., Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V. Phototherapy in treatment of acute nonobstructive pyelonephritis. System analysis and management in biomedical systems. 2015;14(1):75–8 (In Russ.).
- Uchvatkin G.V., Kryvoslyk D.V., Spiridonov I.S. Minimally invasive techniques in the treatment of gneumable forms of pyelonephritis. Urology reports (St.-Petersburg). 2017;7(15):115–6 (In Russ.).
- Grigor'ev N.A., Zaitsev A.V., Kharchilava R.R. Acute pyelonephritis. Urologia. 2017;(1–S1):19–26 (In Russ.). DOI: 10.18565/urolog.2017.1-supplement.19-26
- Chubovskiy A.I. Prospects for the development of minimally invasive surgery. Colloquium-journal. 2019;(1–1(25)):54–5 (In Russ.).
- Vatazin A.V., Zulkarnaev A.B. Endotoxin and chronic inflammation in patients with chronic kidney disease. Nephrology (Saint-Petersburg). 2016;20(6):26–32 (In Russ.).
- Kogan M.I., Naboka Yu.L., Bedzhanyan S.K., Mitusova E.V., Gudima I.A., Morgun P.P., et al. Is bacteriological testing of bladder urine informative in acute obstructive pyelonephritis? Urologia. 2017;(3):10–5 (In Russ.). DOI: 10.18565/urolog.2017.3.10-15
- Vysakh A., Raji N.R., Suma D., Jayesh K., Jyothis M., Latha M.S. Role of antioxidant defence, renal toxicity markers and inflammatory cascade in disease progression of acute pyelonephritis in experimental rat model. Microb Pathog. 2017;109:189–94. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.05.047
- Yamamoto S., Ishikawa K., Hayami H., Nakamura T. Guidelines for clinical management of infectious disease 2015 — Urinary tract infection/male genital infection. J Infect Chemother. 2017;23(11):733–51. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.02.002. JAID/JSC
- Bonkat G., Pickard R., Bartoletti R., Bruyère F., Geerlings S.E., Wagenlehner F., et al. EAU Guidelines on Urological Infections [Internet]. Arnheim; 2020 [cited 2021 Nov 9]. Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2020.pdf>
- Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Antibacterial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal clinical guidelines. Moscow, 2017 (In Russ.).
- Choe H.S., Lee S.J., Yang S.S., Hamasuna R., Yamamoto S., Cho Y.H., et al. Guidelines for UTI and STI. Summary of the UAA-AAUS guidelines for urinary tract infections. Int J Urol. 2018;25(3):175–85. DOI: 10.1111/iju.13493
- Nana G.R., Brodie A., Akhter W., Karim O., Motiwala H. Nephroureterectomy for emphysematous pyelonephritis: An aggressive approach is sometimes necessary. A case report and literature review. Int J Surg Case Rep. 2015;10:179–82. DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.03.051
- Aivazian A.V., Voyno-Yasensky A.M. Acute kidney and urinary tract diseases. Moscow; 1985 (In Russ.).
- Tsai Y.C., Chen C.H., Hu Y.H., Er L.K., Wu C.H., Chueh S.C., et al. Factors affecting operative efficiency and post-operative convalescence in laparoendoscopic single-site (LESS) adrenalectomy. Surg Endosc. 2018;32(3):1449–55. DOI: 10.1007/s00464-017-5831-3
- Frick I.M., Shannon O., Neumann A., Karlsson C., Wikström M., Björck L. Streptococcal inhibitor of complement (SIC) modulates fibrinolysis and enhances bacterial survival within fibrin clots. J Biol Chem. 2018;293(35):13578–91. DOI: 10.1074/jbc.RA118.001988

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-293-299>



Генетические особенности атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов

А.Ф. Нуриманшин^{2,*}, Р.Р. Богданов¹, П.И. Миронов¹, А.А. Хусаенова¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Клиника Башкирского государственного медицинского университета, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Нуриманшин Алмаз Флюсович, e-mail: almaz.nurimanshin@mail.ru

Нуриманшин Алмаз Флюсович — отделение анестезиологии-реанимации

Богданов Ринат Радикович — д.м.н., доцент, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО

Миронов Петр Иванович — д.м.н., профессор, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-9016-9461

Хусаенова Альбина Ауфатовна — к.п.н., доцент, отдел качества и мониторинга образования

Аннотация

Введение. Всемирная организация здравоохранения установила, что развитие атеросклероза зависит от качества и образа жизни (60 %), генетических аспектов (20 %), состояния экологии (10 %) и качества оказываемой медицинской помощи (5 %). Пути решения проблемы атеросклероза в целом и нарушение работы тех или иных ферментных систем в частности лежат в изучении генетической предрасположенности популяции к этой патологии.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 60 пациентов с целью сравнительного анализа генетической предрасположенности злокачественного течения атеросклероза брахиоцефальных сосудов на основе исследования ассоциации генов ренин-ангиотензиновой системы. Определены частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов ренин-ангиотензиновой системы.

Результаты и обсуждение. Данное исследование показало, что у пациентов с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных сосудов отмечается статистическая значимость в частоте выявления аллеля С гена AGT (ответственного за развитие ишемической болезни сердца).

Заключение. Данная работа позволяет считать, что гены системы ангиотензиногена могут быть ответственными в виде кандидатов-генов за развитие атеросклероза брахиоцефальных сосудов и ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: системный атеросклероз, ренин-ангиотензиновая система, генотип, ишемическая болезнь сердца, брахиоцефальные сосуды, генетическая предрасположенность к болезни, аллели, генетический полиморфизм

Для цитирования: Нуриманшин А.Ф., Богданов Р.Р., Миронов П.И., Хусаенова А.А. Генетические особенности атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(4):293–299. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-293-299>

Genetic Traits of Brachiocephalic Atherosclerosis

Almaz F. Nurimanshin^{2*}, Rinat R. Bogdanov¹, Petr I. Mironov¹, Albina A. Khusaenova¹

Almaz F. Nurimanshin —
Anaesthesiology and Intensive
Care Unit

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Clinic of Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Rinat R. Bogdanov — Dr. Sci.
(Med.), Assoc. Prof., Depart-
ment of Anesthesiology and
Resuscitation with a course
of Advanced Professional
Education

* **Correspondence to:** Almaz F. Nurimanshin, e-mail: almaz.nurimanshin@mail.ru

Petr I. Mironov — Dr. Sci.
(Med.), Prof., Department of
Anesthesiology and Resuscita-
tion with a course of Advanced
Professional Education, orcid.
org/0000-0002-9016-9461

Albina A. Khusaenova —
Cand. Sci. (Ped.), Assoc. Prof.,
Education Quality and Monitor-
ing Office

Abstract

Background. According to the World Health Organization, the atherosclerosis development depends on the quality of life and lifestyle (60 %), genetic (20 %), environmental factors (10 %) and quality of medical aid (5 %). The routes to defeat atherosclerosis generally and certain systemic enzyme disorders in particular pertain in research into the population genetic predispositions to this pathology.

Materials and methods. A comparative study of genetic predispositions to malignant brachiocephalic atherosclerosis analysed the renin—angiotensin system gene association in 60 patients. The renin—angiotensin system allelic and polymorphic loci haplotype frequencies have been determined.

Results and discussion. Patients with atherosclerotic brachiocephalic vascular lesions revealed a statistically significant frequency of the *AGT* gene's allele C involved in coronary heart disease development.

Conclusion. The study suggests a putative involvement of the angiotensinogen system genes in mediating the development of brachiocephalic atherosclerosis and coronary heart disease.

Keywords: systemic atherosclerosis, renin—angiotensin system, genotype, coronary heart disease, brachiocephalic vessels, morbid genetic predisposition, allele, genetic polymorphism

For citation: Nurimanshin A.F., Bogdanov R.R., Mironov P.I., Khusaenova A.A. Genetic traits of brachiocephalic atherosclerosis. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(4):293–299. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-293-299>

Введение

Атеросклероз сосудов разных бассейнов является наиболее частой причиной развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсультов и других сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к демографической катастрофе среди трудоспособного населения страны. Всемирная организация здравоохранения установила, что развитие атеросклероза зависит от качества жизни, генетических аспектов, состояния экологии и качества оказываемой медицинской помощи. Но динамика заболеваемости и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний зависят не только от таких факторов, как дислипидемии, стрессы, артериальная гипертензия, сахарный диабет [1, 2].

Предвидеть, каким образом протекает системный атеросклероз, а тем более принять решение для терапии таких пациентов пока еще остается нерешенной задачей, и знание врачом конкретных факторов риска агрессивного проявления патологии имеет большое значение для поиска правильной тактики лечения [3, 4]. Изучение развития сердечно-сосудистых заболеваний на молекулярно-генетическом уровне и идентификация пациентов высокого риска со злокачественным течением атеросклероза является определяющим направлением современной медицины.

Доказано, что развитие многофакторного заболевания напрямую ассоциировано с наличием полиморфизма генов (разновидности нормальных аллелей генов) и их взаимодействием [5, 6].

Идентификация пациентов группы риска по развитию рецидива атеросклероза брахиоцефальных сосудов после каротидной эндартерэктомии может стать одним из методов, способных повысить качество терапии [7, 8]. Выявление молекулярно-генетических маркеров, которые ответственны за развитие данной патологии, и, кроме того, знание и понимание патогенеза заболевания на генетическом уровне приведут к развитию современных терапевтических методов.

Есть достаточно публикаций, посвященных молекулярно-генетическому исследованию атеросклеротического поражения сонных артерий. А.В. Балацкий и соавт. [9] указали на ассоциацию полиморфизма генов урокиназной системы с факторами нестабильности атеросклеротических бляшек.

Публикаций по исследованию влияния мутаций генов рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на показатели липидного обмена у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) и клиническое проявление атеросклероза недостаточно, и выявление ранних маркеров и особенностей течения церебрального атеросклероза в разных возрастных группах является интересным направлением [10].

В работе Р.Б. Алиевой и соавт. [11] обнаружена прямая корреляционная связь у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией между инфарктом миокарда в анамнезе, толщиной интима-медиа комплекса сонных артерий, повышением концентрации PCSK-9 в крови и носительством аллеля G полиморфизма E670G гена PCSK-9, что позволяет использовать их

в качестве прогностических маркеров риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Доказано, что вклад полиморфизмов генов-кандидатов в процессы ремоделирования сосудистой стенки при артериальной гипертензии однозначен. Ген, кодирующий ангиотензинпревращающий фермент (АСЕ), относится к числу самых хорошо изученных генов болезни системы кровообращения. Наличие данного гена ассоциировано с развитием заболеваний системы кровообращения, таких как гипертоническая болезнь, инфаркты миокарда и головного мозга, тромбозы глубоких вен и др. [12].

Толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) является УЗИ маркером раннего атеросклероза брахиоцефальных артерий. S.-H. Juo и соавт. [13] в метаанализе показали взаимосвязь, что аллель e4 гена APOE и аллель D гена ACE связаны с увеличением ТКИМ.

Изучение взаимосвязи полиморфизма генов у пациентов с ишемической болезнью сердца с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) показало, что наличие аллеля T гена AGT и аллеля C гена AGT связано с ухудшением когнитивных функций. Вероятно, это обусловлено развитием стойкого вазоспазма, приводящего к гипоксии клеток головного мозга [14].

Таким образом, известен полиморфизм десятков генов, которые кодируют рецепторы, ферменты и гормоны разных систем, а также генов, влияющих на ремоделирование стенок сосудов, занимающих ведущее место в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [15, 16]. Все это говорит о том, что для более эффективного прогноза лечения и реабилитации данного контингента пациентов необходимо проведение генетического скрининга, по крайней мере, генов системы ангиотензиногена.

Цель исследования — проведение сравнительного анализа генетической предрасположенности у пациентов злокачественного течения атеросклероза брахиоцефальных сосудов на основе исследования ассоциации генов ренин-ангиотензиновой системы.

Материалы и методы

Исследование носило проспективный контролируемый нерандомизированный характер. В исследовании участвовали пациенты с диагнозом «Атеросклероз. Синдром Такаясу. Стеноз сонных артерий», госпитализированные в отделение сердечно-сосудистой хирургии, которым была произведена каротидная эндартерэктомия (КЭЭ). Критериями включения являлись согласие пациента на участие в исследовании; физический статус класса ASA II–ASA III. Критериями исключения были отказ пациента от участия в исследовании и физический статус класса ASA IV.

В исследовании участвовали 60 пациентов, мужчин — 54, женщин — 6, разделены на две группы — группа сравнения ($n = 30$) и основная группа ($n = 30$). В группу сравнения включены относительно здоровые пациенты, не имеющие острых и хронических заболеваний. Основная группа ($n = 30$) — пациенты, у которых диагностирован атеросклероз брахиоцефальных сосудов и были показания для каротидной эндартерэктомии.

Дооперационное обследование состояло из инструментальных методов диагностики, таких как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), УЗИ сосудов магистральных артерий головы (УЗДС МАГ) или ангиография ветвей дуги аорты.

Всем пациентам проведен осмотр неврологом, терапевтом. Среди оперированных пациентов в анамнезе ишемический инсульт был у 4 (13,3 %) человек, транзиторные ишемические атаки отмечены у 8 (26,6 %). В анамнезе у данных пациентов была и другая сопутствующая терапевтическая патология, в том числе у 20 (66,6 %) было подтверждено наличие ишемической болезни сердца, 4 (13,3 %) ранее перенесли инфаркт миокарда, у 25 (83,3 %) выявлено сочетание с гипертонической болезнью.

Генетическое исследование проводили после оперативного вмешательства. Для этого проводился забор

венозной крови 2 мл в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), и образцы ДНК выделялись из лимфоцитов периферической крови исследуемых пациентов в лаборатории.

При помощи флуориметра нового поколения Qubit 3.0 проводили качественную и количественную оценку выделенной геномной ДНК.

Амплификацию проводили с использованием наборов реагентов НПФ «Синтол», Россия. Амплификация ДНК, последующие регистрация и учет результатов ПЦР проводились на детектирующем амплификаторе Gene Amp 2700. Определялись частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфных локусов рецептора ангиотензина I (AGTR1, rs5186 (1166A/C)), ангиотензинпревращающего фермента (ACE, (Ins — Del)), рецептора ангиотензина II второго типа (AGTR2, —1332 A/G, rs1403543 (G1675 A)), ангиотензиногена (AGT, rs4762 (Thr174Met)), rs699 (M235T)), на основе ПЦР. Способы генотипирования представлены в таблице 1.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено в Центре молекулярной медицины Башкирского государственного университета, г. Уфа.

Для статистической обработки данных исследований использовался пакет программ Statistica v.6. Различия показателей между группами оценивались критерием Манна — Уитни и с помощью χ^2 -теста. Уровень $p < 0,05$ был принят как показатель статистической значимости.

Результаты и обсуждение

Проведено исследование комплекса полиморфных вариантов генов ренин — ангиотензиновой системы (рецептора ангиотензина I (AGTR1, rs5186 (1166 A/C)), АПФ (ACE, (Ins — Del)), рецептора AGT II второго типа (AGTR2, —1332 A/G, rs1403543 (G1675A)), ангиотензиногена (AGT, rs4762 (Thr174Met))).

В таблице 2 представлены данные по анализу полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE, (Ins-Del)) у исследуемых пациентов.

В результате анализа полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE, (Ins-Del)) у исследуемых пациентов наиболее часто во всех исследованных группах доминировал гетерозиготный генотип ID (группа сравнения и основная группа — 56,6 %). Гомозиготный по делеции генотип DD встречался редко и сопоставим в сравниваемых группах пациентов. Аллели I и D выявлялись примерно с постоянной частотой. Частота аллеля D (ответственного за развитие ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии) доминировала в группе сравнения (54,7 % хромосом), а в основной группе (45,2 %) все же различия не достигли степени статистической значимости.

В таблице 3 отражены данные полиморфизма гена AGT (вариант rs4762 (Thr174 Met)) у исследуемых пациентов.

При сравнении частот аллелей согласно мультипликативной модели обнаружены статистически значимые

Ген	Полиморфный локус	Способ генотипирования
AGT	Thr174Met, rs4762	ПЦР в присутствии флуоресцентных зондов
AGTR1	A1166C rs5186	ПЦР в присутствии флуоресцентных зондов
AGTR2	G1675A, rs1403543	ПЦР с флуоресцентным красителем
ACE	Определение инсерции и делеции	ПЦР с последующей амплификацией
AGTR2	A-1332G	ПЦР с последующей амплификацией

Таблица 1. Характеристика локусов генного анализа
Table 1. Properties of genetic loci analysed

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n = 30		Основная группа n = 30		P
	n	%	n	%	
Генотипы	II	11	36,6	12	40,0
	ID	17	56,6	17	56,6
	DD	2	6,8	1	3,4
Аллели	I	39	65,0	41	68,3
	D	21	35,0	19	31,7

Таблица 2. Анализ полиморфного варианта Ins-Del в гене ACE у исследуемых пациентов
Table 2. Analysis of Ins-Del polymorphic variant of ACE gene in study patients

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n = 30		Основная группа, n = 30		P
	n	%	n	%	
Генотипы	CC	12	40,0	26	86,6
	CT	10	33,3	3	10,0
	TT	8	6,7	1	3,4
Аллели	C	24	40,0	55	92,0
	T	36	60,0	5	8,0

Таблица 3. Анализ полиморфного варианта rs4762 (Thr174Met) в гене AGT
Table 3. Analysis of rs4762 (Thr174Met) polymorphic variant of AGT gene

различия между исследуемыми группами пациентов. Аллель С, ответственный за развитие ИБС, чаще встречался в основной группе (86,6 % хромосом), чем в группе сравнения (40,0 % хромосом) — $\chi^2 = 6,01$, $p = 0,01$. Это может указывать на высокую степень вероятности генетической предрасположенности к развитию мультифокального атеросклероза у пациентов основной группы.

Известно, что основным фактором риска прогрессирования ИБС является сохраняющаяся артериальная гипертензия. Аллели А/С и С/С гена ангиотензина I и аллели G/A и A/A гена ангиотензина второго типа являются генотипами, которые связаны с развитием артериальной гипертензии.

В таблице 4 представлены результаты анализа полиморфизма гена рецептора ангиотензина 1 AGTR1 (варианта rs5186 (A1166C)) у исследуемых пациентов.

Исследование полиморфизма гена рецептора ангиотензина I (варианта rs5186 (A1166C)) показало, что среди пациентов из группы сравнения и пациентов основной группы редкий аллель С полиморфного варианта rs5186 в гене AGTR1 обнаружен примерно с равной частотой, 23,4 и 26,7 % соответственно, и статистической значимости не выявлено ($p > 0,05$).

В таблице 5 представлены результаты анализа полиморфизма гена рецептора ангиотензина 2 варианта rs1403543 у исследуемых пациентов.

Сравнительный анализ гена рецептора ангиотензина 2 варианта AGTR2 rs1403543 выявил, что у пациентов группы сравнения аллель А полиморфного варианта rs1403543 в гене AGTR2 встречался не чаще (50 %), чем аллель G (50 %). Среди пациентов из основной группы реже встречается аллель А (40 %), чем аллель G (60 %). Не выявлено статистической значимости в ходе сравнения частот аллелей rs1403543 в гене AGTR2 ($p > 0,05$). Таким образом, в ходе генетического исследования ни в одной группе пациентов не было обнаружено связи злокачественного течения артериальной гипертензии, связанного с аллелем А. Таблица 6 отражает результаты полиморфизма гена рецептора ангиотензина 2 варианта A-1332G у исследуемых пациентов.

Изучение полиморфизма гена рецептора ангиотензина 2 варианта A-1332G у исследуемых пациентов показало, что аллель G исследуемого полиморфного локуса в гене AGTR2 выявлялся практически с той же частотой (51,7 %), что и аллель А (48,3 %) в группе сравнения. А в основной группе чаще встречается аллель G (56 %), чем аллель А (44 %). Достоверные различия между исследованными вариациями не выявлены во время сравнительной характеристики частот аллелей и генотипов полиморфного варианта A-1332G в гене AGTR2 ($p > 0,05$).

Проведенное нами исследование показало, что у пациентов с распространенным атеросклерозом брахиоцефальных сосудов отмечается статистическая значимость в частоте выявления аллеля С гена AGT (ответственного за развитие ишемической болезни сердца).

Некоторые авторы в своих работах приходят к выводу, что определяющим фактором риска прогрессирования распространенного атеросклероза является

некорректируемая артериальная гипертензия [17–20]. Генетическая предрасположенность к артериальной гипертензии не была выявлена у наших пациентов (путем исследования A1166C, G1675 A, A-1332G), несмотря на преобладание пациентов с гипертонической болезнью (25 пациентов из 30 страдали гипертонической болезнью).

В нашей работе был небольшой объем выборки и отсутствовала рандомизация, но в целом проделанная работа позволяет считать, что мутации гена ангиотензиногена могут быть ответственными в виде кандидатов-генов за развитие плохо корригируемого системного атеросклероза брахиоцефальных сосудов. Все это означает, что для более эффективного прогноза лечения данного контингента пациентов необходимо проведение генетического скрининга, по крайней мере, генов системы ангиотензиногена.

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n = 30		Основная группа, n = 30		p
	n	%	n	%	
Генотипы	AA	19	63,3	21	70,0
	AC	4	13,3	1	3,3
	CC	7	23,4	8	26,7
Аллели	A	42	79	43	71,7
	C	18	21	17	28,3

Таблица 4. Анализ полиморфного варианта rs5186 (A1166C) в гене AGTR1
Table 4. Analysis of rs5186 (A1166C) polymorphic variant of AGTR1 gene

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n = 30		Основная группа, n = 30		p
	n	%	n	%	
Генотипы	GG	12	40,0	17	56,6
	GA	6	20,0	2	6,8
	AA	12	40,0	11	36,6
Аллели	G	30	50,0	36	60,0
	A	30	50,0	24	40,0

Таблица 5. Анализ полиморфного варианта rs1403543 (G1675A) в гене AGTR2
Table 5. Analysis of rs1403543 (G1675A) polymorphic variant of AGTR2 gene

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n = 30		Основная группа, n = 30		p
	n	%	n	%	
Генотипы	GG	12	40,0	11	36,7
	AG	7	23,3	3	10
	AA	11	36,7	16	53,3
Аллели	G	31	51,7	25	41,7
	A	29	48,3	35	58,3

Таблица 6. Анализ полиморфного варианта A-1332G в гене AGTR2
Table 6. Analysis of A-1332G polymorphic variant of AGTR2 gene

Выводы

1. Отмечается взаимосвязь встречаемости злокачественного течения атеросклероза с носительством аллеля С гена ангиотензиногена (AGT).
2. Для прогнозирования эффективности хирургического лечения и реабилитации пациентов с системным атеросклерозом брахиоцефальных сосудов есть необходимость проведения оценки полиморфизма генов системы ангиотензиногена.
3. Для выявления лиц, склонных к развитию мультифокального атеросклероза, можно проводить скрининговое исследование и составлять генетический паспорт пациента.

Данная работа позволяет считать, что гены системы ангиотензиногена могут быть ответственными в виде кандидатов-генов за развитие атеросклероза брахиоцефальных сосудов и ишемической болезни сердца.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

1. Макеева О.А., Слепцов А.А., Кулиш Е.В., Барбараш О.Л., Мазур А.М., Прохорчук Е.Б. и др. Геномное исследование коморбидности сердечно-сосудистого континуума. *Acta Naturae*. 2015;7(3):89–99. DOI: 10.32607/20758251-2015-7-3-89-99
2. de Boer I.H., Bangalore S., Benetos A., Davis A.M., Michos E.D., Muntner P., et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273–84. DOI: 10.2337/dci17-0026
3. Paz Ocaranza M., Riquelme J.A., García L., Jalil J.E., Chiong M., Santos R.A.S., et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(2):116–29. DOI: 10.1038/s41569-019-0244-8
4. Liao X., Yang Z., Peng D., Dai H., Lei Y., Zhao Q., et al. Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta-analysis. *Genet Mol Biol*. 2014;37(3):473–9. DOI: 10.1590/s1415-47572014000400001
5. Шевелев А.Н. Влияние терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы на уровень альдостерона крови у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):67–73. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-67-73
6. Jordan J. Device-based approaches for the treatment of arterial hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(7):59. DOI: 10.1007/s11906-017-0755-9
7. Спасов А.А., Яковлев Д.С., Бригадирова А.А. Ангиотензиновые AT1-рецепторы и их лиганды (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(1):3–10. DOI: 10.30906/0023-1134-2017-51-1-3-10
8. Шамухамедова Н.Ш. Артериальная гипертензия: долговременный стресс, патогенез и медикаментозная терапия. *Colloquium-journal*. 2019;(3-2):51–2.
9. Балацкий А.В., Самоходская Л.М., Бойцов С.А., Ткачук В.А. Ассоциация молекулярно-генетических факторов с признаками нестабильности атеросклеротических поражений. *Российский кардиологический журнал*. 2018;8:32–8. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-32-38
10. Almeida S.S., Corgosinho F.C., Amorim C.E., Gregnani M.F., Campos R.M., Masquiao D.C., et al. Different metabolic responses induced by long-term interdisciplinary therapy in obese adolescents related to ACE I/D polymorphism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2017;18(2):1470320317703451. DOI: 10.1177/1470320317703451
11. Алиева Р.Б., Хошимов Ш.У., Ахмедова Ш.С., Бекметова Ф.М., Шек А.Б., Курбанов Р.Д. Влияние полиморфизма E670G гена PCSK9 на степень атеросклероза сонных артерий у больных гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в узбекской популяции. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019;3:34–7.

12. Сергутова Н.П., Гончарова Л.Н., Постнов А.Ю. Показатели жесткости сосудов в зависимости от полиморфизма генов ACE и AT2R1 у больных артериальной гипертензией в республике Мордовия. *Медицинский альманах*. 2011;3:91–5.
13. Forgo B., Medda E., Hernyes A., Szalontai L., Tarnoki D.L., Tarnoki A.D. Carotid artery atherosclerosis: a review on heritability and genetics. *Twin Res Hum Genet*. 2018;21(5):333–46. DOI: 10.1017/thg.2018.45
14. Bai Y., Wang L., Hu S., Wei Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. *Mol Cell Biochem*. 2012;361(1–2):297–304. DOI: 10.1007/s11010-011-1115-8
15. Fukuta H., Goto T., Wakami K., Ohte N. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Heart Fail Rev*. 2017;22(6):775–82. DOI: 10.1007/s10741-017-9637-0
16. Lacatta E.G. The reality of getting old. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):499–500. DOI: 10.1038/s41569-018-0068-y
17. Niu T., Chen C., Yang J. Blood pressure and the T174M and M235T polymorphisms of the angiotensinogen gene. *Ann Epidemiol*. 2014;9(4):245–53. DOI: 10.1016/s1047-2797(98)00060-x
18. Пономарева А.И., Кетова Г.Г., Компаниец О.Г. Клинико-фармакологические приоритеты в выборе блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и диуретиков у пациентов с неосложненной гипертонической болезнью. *Системные гипертензии*. 2017;14(2):75–9. DOI: 10.26442/SG29201
19. Берстнева С.В., Шаханов А.В., Янкина С.В. Гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы и факторы эндотелия, в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):420–8. DOI: 10.23888/HMJ201863420-428
20. Fajar J.K., Susanti M., Pikir B.S., Saka P., Sidarta E.P., Tamara F., et al. The association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and the risk of essential hypertension: a meta-analysis. *Egypt J Med Hum Genet*. 2019;20(1):14. DOI: 10.1186/s43042-019-0016-3

References

1. Makeeva O.A., Sleptsov A.A., Kulish E.V., Barbarash O.L., Mazur A.M., Prokhorchuk E.B., et al. Genomic study of cardiovascular continuum comorbidity. *Acta Naturae*. 2015;7(3):89–99 (In Russ.). DOI: 10.32607/20758251-2015-7-3-89-99
2. de Boer I.H., Bangalore S., Benetos A., Davis A.M., Michos E.D., Muntner P., et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273–84. DOI: 10.2337/dci17-0026
3. Paz Ocaranza M., Riquelme J.A., García L., Jalil J.E., Chiong M., Santos R.A.S., et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(2):116–29. DOI: 10.1038/s41569-019-0244-8
4. Liao X., Yang Z., Peng D., Dai H., Lei Y., Zhao Q., et al. Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta-analysis. *Genet Mol Biol*. 2014;37(3):473–9. DOI: 10.1590/s1415-47572014000400001
5. Shevelok A.N. The effect of renin-angiotensin system blockers on aldosterone levels in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):67–73 (In Russ.). DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-67-73
6. Jordan J. Device-based approaches for the treatment of arterial hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(7):59. DOI: 10.1007/s11906-017-0755-9
7. Spasov A.A., Yakovlev D.S., Brigadirova A.A. Angiotensin AT1-receptors and their ligands (review). *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2017;51(1):3–10 (In Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2017-51-1-3-10
8. Shamukhamedova N.Sh. Arterial hypertension: long-term stress, pathogenesis and medical treatment. *Colloquium-journal*. 2019;(3-2):51–2 (In Russ.).
9. Balatsky A.V., Samokhodskaya L.M., Boytsov S.A., Tkachuk V.A. association of molecular genetic factors with the signs of atherosclerotic plaques instability. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;8:32–8 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-32-38
10. Almeida S.S., Corgosinho F.C., Amorim C.E., Gregnani M.F., Campos R.M., Masquiao D.C., et al. Different metabolic responses induced by long-term interdisciplinary therapy in obese adolescents related

- to ACE I/D polymorphism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2017;18(2):1470320317703451. DOI: 10.1177/1470320317703451
- 11 Alieva R.B., Hoshimov S.U., Ahmedova Sh.S., Bekmetova F.M., Shek A.B., Kurbanov R.D. Association of the genetic polymorphism e670g of the pcsk-9 and the severity of the carotid atherosclerosis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in uzbek population. *Eurasian heart journal.* 2019;3:34–7 (In Russ.).
 - 12 Sergutova N.P., Goncharova L.N., Postnov A.Yu. The indexes of hardness of vessels depending on polymorphism of genes ACE and AT2R1 of patients with arterial hypertension of Mordovia Republic. *Medical Almanac.* 2011;3:91–5 (In Russ.).
 - 13 Forgo B., Medda E., Hernyes A., Szalontai L., Tarnoki D.L., Tarnoki A.D. Carotid artery atherosclerosis: a review on heritability and genetics. *Twin Res Hum Genet.* 2018;21(5):333–46. DOI: 10.1017/thg.2018.45
 - 14 Bai Y., Wang L., Hu S., Wei Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. *Mol Cell Biochem.* 2012;361(1–2):297–304. DOI: 10.1007/s11010-011-1115-8
 - 15 Fukuta H., Goto T., Wakami K., Ohte N. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Heart Fail Rev.* 2017;22(6):775–82. DOI: 10.1007/s10741-017-9637-0
 - 16 Lacatta E.G. The reality of getting old. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(9):499–500. DOI: 10/1038/s41569-018-0068-y
 - 17 Niu T., Chen C., Yang J. Blood pressure and the T174M and M235T polymorphisms of the angiotensinogen gene. *Ann Epidemiol.* 2014;9(4):245–53. DOI:10.1016/s1047-2797(98)00060-x.
 - 18 Ponomareva A.I., Ketova G.G., Kompaniets O.G. Clinical-pharmacological priorities in the election of blockers of the renin-angiotensin system and diuretics in patients with uncompleted hypertension. *Systemic Hypertension.* 2017;14(2):75–9 (In Russ.). DOI: 10.26442/SG29201.
 - 19 Berstneva S.V., Shakhanov A.V., Yankina S.V. Genes coding for components of renin-angiotensin system and factors of endothelium and their role in development of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2018;6(3):420–8 (In Russ.). DOI: 10.23888/HMJ201863420-428
 - 20 Fajar J.K., Susanti M., Pikir B.S., Saka P., Sidarta E.P., Tamara F., et al. The association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and the risk of essential hypertension: a meta-analysis. *Egypt J Med Hum Genet.* 2019;20(1):14. DOI: 10.1186/s43042-019-0016-3

Ангиографические методы в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы

Галимов Олег Владимирович — д.м.н., профессор, кафедра хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0003-4832-1682

Ханов Владислав Олегович — д.м.н., профессор, кафедра хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-1880-0968

Ишметов Владимир Шамилевич — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной хирургии, orcid.org/0000-0002-5527-4477

Ибрагимов Теймур Рамиз оглы — кафедра хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0001-7509-4345

Биглова Айгуль Фанилевна — кафедра хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0001-6511-9705

Суфияров Ринат Сабитович — д.м.н., профессор, кафедра хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-4624-046X

О.В. Галимов, В.О. Ханов, В.Ш. Ишметов, Т.Р. Ибрагимов, А.Ф. Биглова, Р.С. Суфияров

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Ханов Владислав Олегович, e-mail: khanovv@mail.ru

Аннотация

Введение. Целью исследования явилось улучшение результатов лечения больных с синдромом диабетической стопы с помощью контроля инвазивного давления внутри артерии при рентгенохирургических вмешательствах.

Материалы и методы. В хирургическом отделении Клиники ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава РФ за период с 2019 по 2020 г. пролечено 36 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и наличием гнойно-некротического поражения нижних конечностей. Из них 12 больных составили основную группу, в которой в комплекс лечебных мероприятий включен новый способ «Рентгенэндоваскулярное интраоперационное определение значимости стеноза артерий нижних конечностей» (Патент РФ RU 2737215 от 26.11.2020). Контрольную группу составили 24 пациента, получавших лечение без применения разработанного способа с соблюдением стандартов и рекомендаций необходимой помощи при данном заболевании.

Результаты и обсуждение. Ближайшие результаты лечения удалось оценить у всех пациентов основной и контрольной групп, вошедших в исследование. Оценка отдаленных результатов проводилась через 6, 12 и 24 месяца после выписки из стационара у 10 (83,3 %) пациентов основной группы и 19 (79,2 %) контрольной. В сроки до 2 лет конечность сохранена у 8 (66,7 %) больных с применением разработанной методики реваскуляризации и 10 (41,7 %) пациентов группы контроля ($p < 0,05$).

Заключение. Применение рентгенэндоваскулярных методов реваскуляризации конечности и способа интраоперационного определения значимости стеноза артерий нижних конечностей позволяют определить объем баллонной ангиопластики и подтвердить полноту реваскуляризации.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, ангиография, внутрисосудистое давление, рентгенохирургия, стентирование артерий, стеноз артерии, реваскуляризация

Для цитирования: Галимов О.В., Ханов В.О., Ишметов В.Ш., Ибрагимов Т.Р., Биглова А.Ф., Суфияров Р.С. Ангиографические методы в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(4):300–306. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-300-306>

Angiographic Therapies for Diabetic Foot Syndrome

Oleg V. Galimov, Vladislav O. Khanov, Vladimir Sh. Ishmetov, Teymur R. Ibragimov, Aygul F. Biglova, Rinat S. Sufiyarov

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Vladislav O. Khanov, e-mail: khanovv@mail.ru

Abstract

Background. The study aimed to improve treatment outcomes in diabetic foot syndrome patients by use of invasive pressure monitoring during arterial radiological interventions.

Materials and methods. A total of 36 patients with type 2 diabetes and purulent necrotic lesions of lower extremities have been treated at the surgery unit of Bashkir State Medical University Clinic during 2019–2020, with 12 persons forming the main cohort and receiving the measures complemented with the newly developed “X-ray endovascular intraoperative significance evaluation of lower limb arterial stenosis” technique (Patent RU 2737215 of 26.11.2020). The control cohort comprised 24 patients following pertinent standard treatment and recommendations in this pathology.

Results and discussion. Immediate treatment outcomes were evaluated by person in the main and control cohorts. Long-term outcomes were observed at 6, 12 and 24 months since hospital discharge in 10 (83.3 %) patients of the main and 19 (79.2 %) — of the control cohort. In a 2-year run, the limb was kept in 8 (66.7 %) patients having the new revascularisation technique and in 10 (41.7 %) persons of the control cohort ($p < 0.05$).

Conclusion. The use of endovascular radiology for limb revascularisation and intraoperative significance monitoring of lower limb arterial stenosis allow the volume determination of balloon angioplasty and statement of revascularisation completeness.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, angiography, intravascular pressure, radiosurgery, arterial stenting, arterial stenosis, revascularisation

For citation: Galimov O.V., Khanov V.O., Ishmetov V.Sh., Ibragimov T.R., Biglova A.F., Sufiyarov R.S. Angiographic Therapies for Diabetic Foot Syndrome. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(4):300–306. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-300-306>

Oleg V. Galimov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgical Diseases and New Technologies with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-4832-1682

Vladislav O. Khanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgical Diseases and New Technologies with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-1880-0968

Vladimir Sh. Ishmetov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hospital Surgery, orcid.org/0000-0002-5527-4477

Teymur R. Ibragimov — Department of Surgical Diseases and New Technologies with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-7509-4345

Aygul F. Biglova — Department of Surgical Diseases and New Technologies with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-6511-9705

Rinat S. Sufiyarov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgical Diseases and New Technologies with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-4624-046

Введение

Сахарный диабет (СД) занимает лидирующие позиции среди всех заболеваний в России [1–5]. Им страдает около 8 млн человек, и заболевание является одной из основных причин ранней инвалидизации и смертности больных трудоспособного возраста. При этом у 20–80 % из общего числа больных с СД встречается развитие синдрома диабетической стопы с гнойно-некротическим поражением нижних конечностей [6–10].

В настоящее время проблемы, связанные с диабетической стопой, остаются наиболее частой причиной нетравматических ампутаций конечности, лишения трудоспособности, принося высочайший ущерб здоровью, снижая качество жизни больных и требуя больших материальных затрат для лечения и реабилитации пациентов [11–14]. Одной из задач при лечении данной категории больных является восстановление кровотока к нижней конечности. С целью ее реваскуляризации в первую очередь применяются рентгенэндоваскулярные методы [15–19].

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных с синдромом диабетической стопы с помощью контроля инвазивного давления внутри артерии при рентгенохирургических вмешательствах.

Материал и методы

В хирургическом отделении Клиники ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России за период с 2019 по 2020 г. было пролечено 36 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и наличием гнойно-некротического поражения нижних конечностей (табл. 1).

Из них 12 больных составили основную группу, в которой в комплекс лечебных мероприятий включен способ «Рентгенэндоваскулярное интраоперационное определение значимости стеноза артерий нижних конечностей», а также современные патогенетически обоснованные методы хирургического лечения. Контрольную группу составили 24 пациента, получавших лечение без применения разработанного комплексного подхода. Большую часть выборки составляли лица трудоспособного возраста, что свидетельствует о социально-экономической значимости проблемы.

Характеризуя клинический материал, необходимо отметить, что длительность заболевания при СД 2-го типа в 21 (58,3 %) случае была более 10 лет. Чаще всего трофические язвы приходились на возраст 50–59 и 60–69 лет — 9 (23,1 %) и 15 (41,7 %) случаев соответственно, что обусловлено увеличением лиц пожилого возраста в общем числе больных сахарным диабетом и увеличением средней продолжительности жизни. У 29 (80,6 %) пациентов отмечался нейроишемический тип поражения нижних конечностей и у 7 (19,4 %) смешанный.

В основной группе наблюдалось резкое снижение показателя парциального напряжения кислорода в коже стопы ($T_{\text{ср. O}_2}$), его среднее значение не превышало $19,3 \pm 4,7$ мм рт. ст., что является одним из объективных признаков диабетической ангиопатии в стадии критической ишемии нижней конечности.

Учитывая вариабельность поражения сосудистого русла при сахарном диабете, мы разработали способ (Патент РФ RU 2737215 от 26.11.2020), позволяющий четко выявлять локализацию наибольшего стенотического поражения стенки сосуда и, соответственно, определять эффективность ангиопластики, необходимость дополнять ее стентированием и контролировать восстановление гемодинамики в дистальных отделах сосудистого русла. Способ выполняется во время проведения ангиографии. Основной задачей его является выполнение диагностики значимости стеноза при его условной безопасности, мобильности и способности к многократной интраоперационной воспроизводимости.

Технический результат достигается непосредственно при оперативном вмешательстве выполнением исследования в режиме реального времени, возможностью контроля после проведенных лечебных процедур в короткий промежуток времени с объективной оценкой значимости стеноза и его коррекции.

К внедрению данного способа нас побудили недостатки известных чрескожных и контактных УЗДС исследований, т.к. они имеют ограниченное использование на крупных кровеносных сосудах при «открытом» хирургическом вмешательстве на аорте, подвздошных, бедренных артериях. Нас же в большей степени интересовали меньшие по калибру артерии, а способ оценки стеноза при помощи ангиографии и компьютерной томографии с контрастированием не дает возможности определить конкретную локализацию стеноза, который приводит к ишемии конечности, при множественном поражении для более селективной баллонной ангиопластики.

Способ осуществляется следующим образом: во время проведения ангиографии в основной группе дополнительно производится измерение инвазивного давления в артериях нижних конечностей (рис. 1).

Посредством катетера с присоединенным датчиком инвазивного давления производили измерение до стенозов и после стенозов (рис. 2 А, Б).

Значимыми считались стенозы при систолическом градиенте давления >20 мм рт. ст. или при среднем градиенте >10 мм рт. ст. в сочетании со снижением резерва кровотока конечности (РКК) ниже 1,0, который определяют как отношение давления за стенозом на фоне гиперемии и давления на неизменном участке перед стенозом.

Возраст	Основная группа (n = 12)				Контрольная группа (n = 24)			
	м		ж		м		ж	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
40–49	-	-	2	16,7	2	8,3	2	8,3
50–59	2	16,7	1	8,3	2	8,3	4	16,7
60–69	2	16,7	3	25,0	4	16,7	6	25,0
70–77	1	8,3	1	8,3	1	4,2	3	12,5
Итого	5	41,7	7	58,3	9	37,5	15	62,5

Таблица 1. Распределение пациентов исследуемых групп по возрасту и полу
Table 1. Cohort structure by age and gender

До применения предложенного нами способа успехом выполнения баллонной ангиопластики артерий нижних конечностей считалось получение положительного рентгенохирургического результата, визуализируемого на контрольных снимках.

При использовании разработанного метода обязательным было сопоставление повторного измерения инвазивного давления в корригируемой артерии после баллонной ангиопластики с целью контроля успешности проведенного лечения.

Для этого также выполнялось измерение инвазивного артериального давления дистальнее и проксимальнее зоны баллонной ангиопластики. Если средний градиент между полученными давлениями составлял более 20 мм рт. ст., то это свидетельствовало о неполноценной реваскуляризации и необходимости повторной баллонной ангиопластики и возможного стентирования пораженного участка артерии. Для полной достоверности производился подсчет РКК.

Если повторная баллонная ангиопластика приводила к удовлетворительным критериям артериального давления в корригируемом участке, то выполняли стентирование зоны баллонной ангиопластики с контрольным измерением инвазивного давления в сосуде проксимальнее и дистальнее стента (рис. 3).

В результате применения предложенного метода удалось вовремя точно скорректировать объем операции и достоверно улучшить кровоснабжение конечности, увеличив показатель РКК с 0,36 до 0,95.

Результаты и обсуждение

Ближайшие результаты лечения удалось оценить у всех пациентов основной и контрольной групп, вошедших в исследование. Необходимо отметить, что оценка результатов складывалась на основании анализа динамики клинических проявлений заболевания, выраженности и нивелирования симптоматики гнойно-воспалительного процесса, как местных проявлений, так

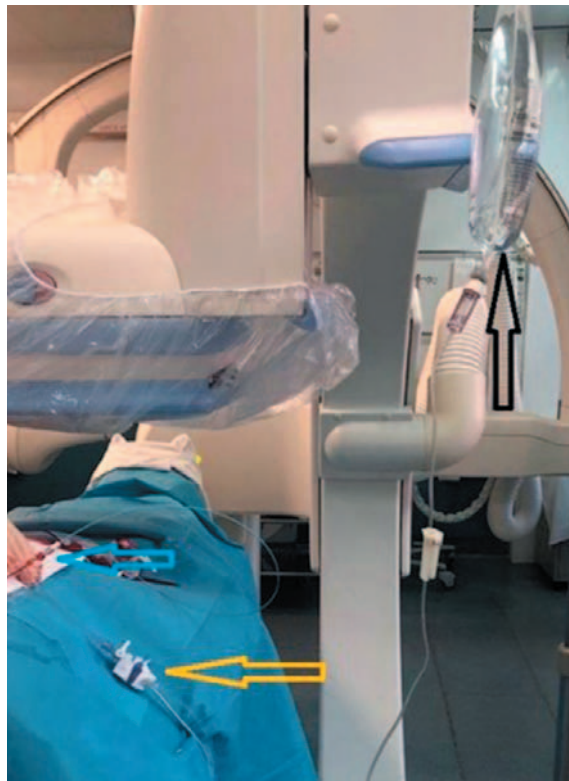


Рисунок 1. Система для измерения инвазивного давления (желтая стрелка — датчик инвазивного давления, синяя стрелка — катетер, черная стрелка — физиологический раствор с гепарином)

Figure 1. Invasive pressure monitoring appliance (invasive pressure sensor, yellow arrow; catheter, blue arrow; heparin saline, black arrow)

и системных. Оценивалась динамика лабораторных данных, а также бактериологического, цитологического и морфологического исследований.

Одним из системных показателей купирования гнойного процесса является температурная реакция. Контроль температуры тела пациентов групп сравнения

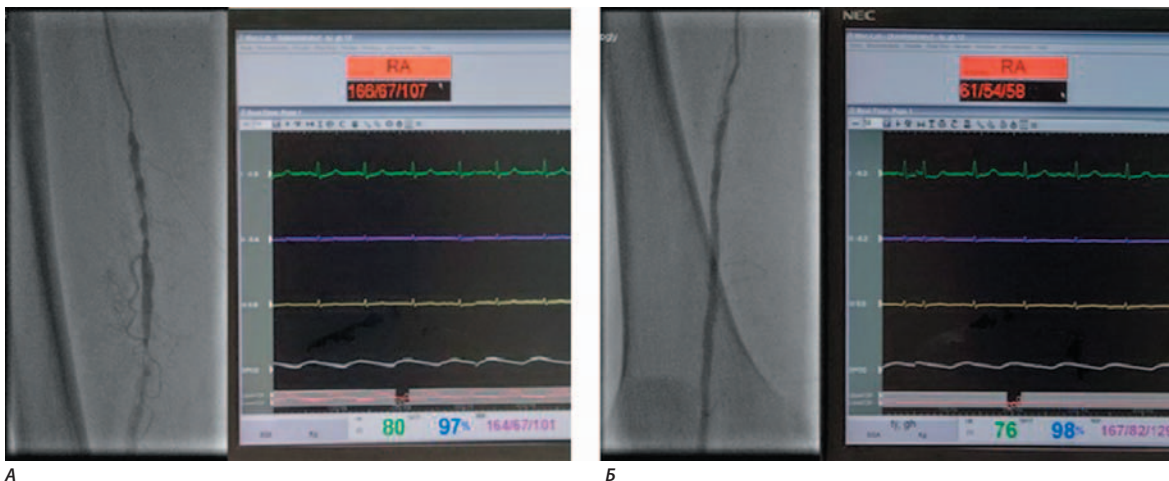


Рисунок 2. А — множественные гемодинамически значимые стенозы поверхностной бедренной артерии. Результат измерения инвазивного давления до стенозов; Б — результат измерения инвазивного давления после гемодинамически значимых стенозов (РКК у представленного случая составило 0,36)

Figure 2. А — multiple haemodynamically significant stenoses of superficial femoral artery. Pre-stenosis invasive pressure values; Б — invasive pressure after haemodynamically significant stenosis (limb blood flow reserve 0.36 in presented case)

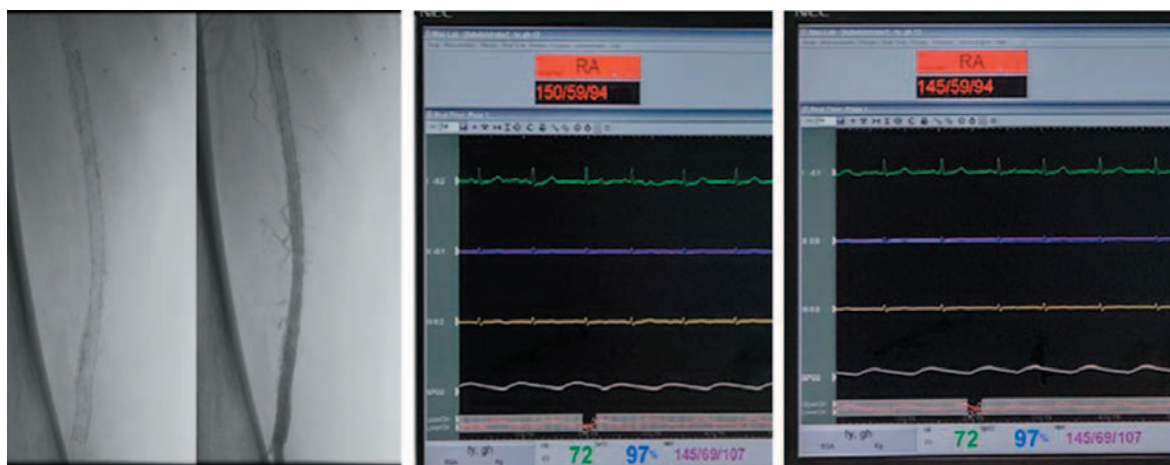


Рисунок 3. Результат стентирования зоны баллонной ангиопластики с контролем инвазивного давления до и после участка стентирования. Получен положительный ангиографический результат (РКК составил 0,95)

Figure 3. Balloon angioplasty zone stenting with invasive pressure control at both sides of stenting site. Positive angiography obtained (limb blood flow reserve 0.95)

проводился ежедневно, при необходимости по часам в течение суток. В обеих группах отмечено последовательное снижение температуры тела до нормальных цифр, при этом в основной группе ее нормализация и стабилизация отмечались в среднем на $3,0 \pm 0,9$ суток ($p < 0,01$) быстрее, чем в группе контроля.

В основной группе на 3–5-е сутки отмечено стихание явлений перифокального воспаления, снижение количества раневого экссудата. В контрольной группе эти изменения наступали только на 6–7-е сутки. Основные показатели ближайших результатов представлены в таблице 2.

В основной группе удалось увеличить скорость эпителизации на $0,9 \text{ см}^2/\text{нед.}$ ($p < 0,01$).

Комплексный подход с применением современных перевязочных покрытий, разработанного рентгенэндохирургического метода и декомпрессии нагрузки на стопу позволил уменьшить сроки лечения в среднем на $5,0 \pm 3,9$ суток ($p < 0,001$). При сравнении непосредственных результатов лечения в основной группе выявлено достоверное уменьшение ампутаций нижней конечности на уровне бедра ($p < 0,05$). Достоверно меньшим было количество некрэктомий в основной группе ($p < 0,001$) и, соответственно, меньшим оказалось число больных, которым выполнили несколько этапных операций ($p < 0,05$).

Оценка отдаленных результатов проводилась через 6, 12 и 24 месяца после выписки из стационара. Осмотр проводился в СКДЦ Клиники БГМУ. От 6 мес. до 2 лет результаты оценены у 10 (83,3 %) пациентов из основной группы и у 19 (79,2 %) контрольной.

Показатель сохранения опорной функции конечности через 6 мес. составил в основной группе 10 (83,3 %), в контрольной 17 (70,8 %) ($p < 0,001$). При этом 2 (16,7 %) пациентов основной группы и 5 (20,8 %) контрольной после осмотра в СКДЦ и проведения УЗДС были госпитализированы для определения возможности повторной реваскуляризации. При этом отмечено, что среди пациентов, использовавших декомпрессионную разгрузку стопы различными методами, рецидив получили лишь 3,9 % больных против 13,7 % человек, не следовавших рекомендациям ($p < 0,01$).

На данный период обследования 1 (8,3 %) пациент основной группы на фоне развития влажной гангрены стопы потерял конечность на уровне верхней трети бедра, в контрольной группе опорная функция утеряна в 4 (16,7 %) случаях ($p < 0,05$).

Летальный исход случился только в контрольной группе у 2 (8,3 %) пациентов вследствие сосудистых поражений других органов и систем, имеющих жизненно важное значение (ИМ, ОНМК и т. д.) ($p < 0,05$).

От 6 мес. до 1 года после рентгенэндоваскулярных вмешательств с применением разработанных методик отсутствие рецидива ишемии нижних конечностей отмечено у 8 (66,7 %) больных, проходимость сосудистого русла, в том числе в зоне коррекции, была сохранена у 13 (54,2 %) больных. К данному контрольному периоду высокая ампутация нижней конечности выполнена 2 (16,7 %) пациентам основной группы, 7 (29,2 %) контрольной ($p < 0,01$). Летальность составила в основной и контрольной группе 1 (8,3 %) и 3 (12,5 %) соответственно ($p < 0,05$).

Рецидив критической ишемии после реваскуляризации является следствием многофакторного комплекса вопросов, связанных не только с продолжающимся поражением сосудов в связи с основным заболеванием,

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Полная эпителизация	83,3 %	58,3 %
Средняя скорость эпителизации	$4,4 \pm 1,3 \text{ см}^2/\text{нед.}$	$3,5 \pm 1,15 \text{ см}^2/\text{нед.}$
Ампутация конечности	8,3 %	12,5 %
Количество некрэктомий на 1 больного	1,5	2,1
Заживление дефектов без резекционных вмешательств	16,7 %	4,2 %

Таблица 2. Показатели ближайших результатов лечения
Table 2. Immediate treatment outcomes

но и комплаентностью пациента к требованиям врача по дисциплинированному, пожизненному выполнению определенных медикаментозных назначений, питанию и образу жизни.

В сроки от 1 до 2 лет конечность сохранена у 8 (66,7 %) больных с применением методик реваскуляризации и 10 (41,7 %) пациентов группы контроля ($p < 0,05$). Уменьшение динамики количества рецидивов и ампутаций может зависеть от компенсаторных способностей сосудистого русла нижней конечности к развитию коллатерального кровообращения.

Летальность за 2 года наблюдения составила 8,3 % (1 человек) в основной группе и 16,7 % (4 пациента) в контрольной ($p < 0,05$).

Заключение

Применение рентгенэндоваскулярных методов реваскуляризации конечности и способа интраоперационного определения значимости стеноза артерий нижних конечностей позволяет определить объем баллонной ангиопластики и подтвердить полноту реваскуляризации. Внедрение разработанного способа позволило: достичь полного заживления пораженной стопы у 10 (83,3 %) пациентов основной группы; сократить в среднем количество некрэктомий с 2,1 до 1,5 операции ($p < 0,05$); увеличить среднюю скорость уменьшения площади язв на $0,90 \pm 0,87$ см²/нед. ($p < 0,01$). Применение комплексных мероприятий в хирургическом лечении СДС позволило сохранить опорную функцию нижних конечностей к выписке из стационара у 11 (91,7 %) пациентов основной группы ($p < 0,001$), сократить сроки госпитализации в среднем на $5,0 \pm 3,9$ суток ($p < 0,001$), сократить в сроки до 2 лет количество ампутаций с 58,3 до 33,3 % ($p < 0,05$) и летальность с 16,7 до 8,3 % ($p < 0,05$).

Предложенный способ позволяет с высокой точностью определить значимый стеноз артерии и возможность выбора оперативного пособия в зоне значимого стеноза, обеспечить контроль адекватности вмешательства. Способ способствует коррекции нарушения гемодинамики, что дает преимущества в его повторяемости, мобильности, доступности и объективности полученных данных. Все эти факторы оказывают существенное влияние на улучшение результатов лечения пациентов данной категории

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Джемилова З.Н., Ситкин И.И., Сергеева С.В., Грачев П.В., Линьков К.Г., Лощенов В.Б. и др. Применение метода флуоресцентной ангиографии в ближнем инфракрасном диапазоне у пациента с сахарным диабетом и критической ишемией нижней конечности. Сахарный диабет. 2018;21(4):319–24. DOI: 10.14341/DM9764
- Mohammedi K., Woodward M., Hirakawa Y., Zoungas S., Colagiuri S., Hamet P., et al. Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the ADVANCE-ON study. Cardiovasc Diabetol. 2016;15(1):129. DOI: 10.1186/s12933-016-0446-x
- Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н., Доронина Л.П. Поражения нижних конечностей при сахарном диабете. Ожирение и метаболизм. 2017;14(1):41–7. DOI: 10.14341/omet2017141-47
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(1S1):1–144. DOI: 10.14341/DM221S1
- Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39(9):763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095
- Stoberock K., Kaschwich M., Nicolay S.S., Mahmoud N., Heidemann F., Rieß H.C., et al. The interrelationship between diabetes mellitus and peripheral arterial disease — a systematic review. Vasa. 2020;1–8. DOI: 10.1024/0301-1526/a000925
- Сафаров С.Ю., Алиев М.А., Магомедов М.С., Сулейманов Ш.А., Султанова Р.С. Внедрение инновационных методов в комплексном лечении синдрома диабетической стопы. Вестник ДГМА. 2018;2:35–40.
- Neupane S., Edla S., Maidona E., Sweet M.C., Szpunar S., Davis T., et al. Long-term outcomes of patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous intervention for popliteal and infrapopliteal peripheral arterial disease. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;92(1):117–23. DOI: 10.1002/ccd.27571
- Ерошкин А.И., Кондрашин С.А., Терновой С.К., Васильев Д.Ю. КТ-ангиография нижних конечностей и КТ-перфузия стоп в диагностике, планировании и отслеживании результата реваскуляризации у пациента с синдромом диабетической стопы. REJR 2020;10(2):78–86. DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-2-78-86
- Грекова Н.М., Лебедева Ю.В., Шишменцев Н.Б., Динерман Г.В. Пути снижения частоты высоких ампутаций при сахарном диабете и прогноз для оперированной диабетической стопы. Современные проблемы науки и образования. 2017;5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26714>
- Hischke S., Rieß H.C., Bublit M.K., Kriston L., Schwaneberg T., Härter M., et al. Quality indicators in peripheral arterial occlusive disease treatment: a systematic review. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(5):738–45. DOI: 10.1016/j.ejvs.2019.06.029
- Шумилина М.В., Керен М.А., Хадзегова О.А. Индекс лодыжечного давления — первоочередной неинвазивный скрининг-тест для диагностики заболеваний артерий нижних конечностей: возможности и ограничения метода. Клиническая физиология кровообращения. 2020;17(3):183–8. DOI: 10.24022/1814-6910-2020-17-3-183-188
- Butt T., Lilja E., Örneholm H., Apelqvist J., Gottsäter A., Eneroth M., et al. Amputation-free survival in patients with diabetes mellitus and peripheral arterial disease with heel ulcer: open versus endovascular surgery. Vasc Endovascular Surg. 2019;53(2):118–25. DOI: 10.1177/1538574418813746
- Pourghaderi P., Yuquimpo K.M., Roginski Guetter C., Mansfield L., Park H.S. Outcomes following lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus and peripheral arterial disease. Ann Vasc Surg. 2020;63:259–68. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.08.084
- Белик Б.М., Чумбуридзе И.П., Штильман М.Ю., Явруян О.А., Савченко Ю.П. Комплексное лечение больных с гнойно-некротическими осложнениями при нейропатической форме синдрома диабетической стопы Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020;4:81–7. DOI: 10.17116/hirurgia202004181
- Yang S.L., Zhu L.Y., Han R., Sun L.L., Li J.X., Dou J.T. Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus. J Diabetes. 2017;9(2):133–40. DOI: 10.1111/1753-0407.12474
- Бурлева Е.П., Бабушкина Ю.В., Галимзянов Ф.В., Фоминых А.Н. Результаты дифференцированного лечения пациентов с синдромом диабетической стопы на этапе специализированной хирургической помощи. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019;5:42–51. DOI: 10.17116/hirurgia201905142
- Loja M.N., Brunson A., Li C.S., Carson J.G., White R.H., Romano P.S., et al. Racial disparities in outcomes of endovascular procedures for peripheral arterial disease: an evaluation of California hospitals, 2005–2009. Ann Vasc Surg. 2015;29(5):950–9. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.01.006
- Кавтеладзе З.А., Пюмпюлян А.Г., Ермолаев П.М., Даниленко С.Ю., Завалишин С.Е., Асатрян К.В., и др. Возможности эндоваскулярной хирургии. Эндоваскулярное лечение окклюзированных артерий голени после множественных сосудистых вмешательств. Эндоваскулярная хирургия. 2020;7(1):94–100. DOI: 10.24183/2409-4080-2020-7-1-94-100

References

- 1 Dzhemilova Z.N., Sitkin I.I., Sergeeva S.V., Grachev P.V., Linkov K.G., Loshenov V.B., et al. Near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green in diabetic patient with critical limb ischemia: a case report. *Diabetes mellitus*. 2018;21(4):319–24 (In Russ.). DOI: 10.14341/DM9764
- 2 Mohammadi K., Woodward M., Hirakawa Y., Zoungas S., Colagiuri S., Hamet P., et al. Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the ADVANCE-ON study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):129. DOI: 10.1186/s12933-016-0446-x
- 3 Tokmakova A.Yu., Egorova D.N., Doronina L.P. Foot disorders in diabetes mellitus. Obesity and metabolism. 2017;14(1):41–7 (In Russ.). DOI: 10.14341/omet2017141-47
- 4 Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L., et al. Standards of specialized diabetes care. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(1S1):1–144 (In Russ.). DOI: 10.14341/DM221S1
- 5 Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095
- 6 Stoberock K., Kaschwich M., Nicolay S.S., Mahmoud N., Heide-mann F., Rieß H.C., et al. The interrelationship between diabetes mellitus and peripheral arterial disease — a systematic review. *Vasa*. 2020;1–8. DOI: 10.1024/0301-1526/a000925
- 7 Safarov S.Yu., Aliev M.A., Aliev M.A., Magomedov M.S., Suleimanov Sh.A., Sultanova R.S. Introduction of innovative methods in the complex treatment of diabetic foot syndrome. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2018;2:35–40 (In Russ.).
- 8 Neupane S., Edla S., Maidona E., Sweet M.C., Szpunar S., Davis T., et al. Long-term outcomes of patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous intervention for popliteal and infrapopliteal peripheral arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92(1):117–23. DOI: 10.1002/ccd.27571
- 9 Eroshkin A.I., Kondrashin S.A., Ternovoy S.K., Vasilyev D.Yu. CT-angiography of the lower extremities and CT-perfusion of the feet in the diagnosis, planning and tracking of the result of revascularization in a patient with diabetic foot syndrome. *REJR*. 2020;10(2):78–86 (In Russ.). DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-2-78-86
- 10 Grekova N.M., Lebedeva Yu.V., Shishmentsev N.B., Dinerman G.V. Ways to reduce the frequency of major amputations in patients with diabetes mellitus and prognosis for diabetic foot after minor amputation. *Modern problems of science and education*. 2017;5:[about 4 p.]. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26714> (In Russ.).
- 11 Hirschke S., Rieß H.C., Bublitz M.K., Kriston L., Schwaneberg T., Härter M., et al. Quality indicators in peripheral arterial occlusive disease treatment: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(5):738–45. DOI: 10.1016/j.ejvs.2019.06.029
- 12 Shumilina M.V., Keren M.A., Khadzegova O.A. Ankle-brachial index — the primary non-invasive screening test for the diagnosis of diseases of the lower limb arteries: the possibilities and limitations of the method. *Clinical Physiology of Circulation*. 2020;17(3):183–8 (In Russ.). DOI: 10.24022/1814-6910-2020-17-3-183-188
- 13 Butt T., Lilja E., Örneholm H., Apelqvist J., Gottsäter A., Eneroth M., et al. Amputation-free survival in patients with diabetes mellitus and peripheral arterial disease with heel ulcer: open versus endovascular surgery. *Vasc Endovascular Surg*. 2019;53(2):118–25. DOI: 10.1177/1538574418813746
- 14 Pourghaderi P., Yuquimpo K.M., RoginskiGuetter C., Mansfield L., Park H.S. Outcomes following lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus and peripheral arterial disease. *Ann Vasc Surg*. 2020;63:259–68. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.08.084
- 15 Belik B.M., Chumburidze I.P., Shtilman M.Yu., Yavruyan O.A., Savchenko Yu.P. Complex treatment of patients with pyo-necrotic complications of the neuropathic form of diabetic foot syndrome. *Khirurgiya*. 2020;4:81–7 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202004181
- 16 Yang S.L., Zhu L.Y., Han R., Sun L.L., Li J.X., Dou J.T. Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2017;9(2):133–40. DOI: 10.1111/1753-0407.12474
- 17 Burleva E.P., Babushkina Yu.V., Galimzyanov F.V., Fominykh A.N. Results of differentiated treatment of patients with diabetic foot syndrome at the stage of specialized surgical care. *Khirurgiya*. 2019; 5:42–51 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia201905142
- 18 Loja M.N., Brunson A., Li C.S., Carson J.G., White R.H., Romano P.S., et al. Racial disparities in outcomes of endovascular procedures for peripheral arterial disease: an evaluation of California hospitals, 2005–2009. *Ann Vasc Surg*. 2015;29(5):950–9. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.01.006
- 19 Kavteldadze Z.A., Pyumpyulyan A.G., Ermolaev P.M., Danilenko S.YU., Zavalishin S.E., Asatryan K.V., et al. The challenge of endovascular surgery. Endovascular treatment of infrapopliteal arterial occlusions after repeated bypass surgery. *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2020;7(1):94–100 (In Russ.). DOI: 10.24183/2409-4080-2020-7-1-94-100

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-307-315>



Оценка транспорта кислорода в зависимости от вида анестезии при робот-ассистированных операциях на органах малого таза: клиническое исследование

И.И. Лутфарахманов^{1,2,*}, С.Т. Лазарев^{1,2}, Н.А. Здорик^{1,2}, А.Д. Лифанова^{1,2}, А.А. Гражданкин^{1,2}, И.Р. Галеев^{1,2}, И.И. Мусин¹, П.И. Миронов¹, В.Н. Павлов¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Клиника Башкирского государственного медицинского университета, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Лутфарахманов Ильдар Ильдусович, e-mail: lutfarakhmanov@yandex.ru

Аннотация

Введение. Робот-ассистированные операции на органах малого таза стремительно становятся способом хирургического лечения в онкологической гинекологии и урологии. Данные операции требуют специальных условий проведения (пневмоперитонеум и положение Тренделенбурга), которые неизбежно оказывают системное влияние на транспорт кислорода. Низкая доставка кислорода во время операции связана с целым рядом неблагоприятных исходов. Единое универсальное критическое значение доставки кислорода нецелесообразно, поскольку необходимо учитывать потребление кислорода. В этом исследовании изучалось влияние пневмоперитонеума и положения Тренделенбурга на транспорт кислорода у пациентов I–III функциональных классов American Society of Anesthesiologists (ASA).

Материалы и методы. Доставка, потребление, экстракция кислорода, периоперационные неблагоприятные события и вид общей анестезии были проспективно изучены у 126 взрослых пациентов.

Результаты и обсуждение. Среднее потребление кислорода составило 242 мл/мин/м², средняя доставка кислорода 612 мл/мин/м². У 54 (43 %) пациентов доставка кислорода была ниже медианы 529 мл/мин/м². У 36 (29 %) пациентов развились периоперационные неблагоприятные события. У 54 пациентов была сильная корреляция ($r > 0,500$; $p < 0,001$) между доставкой и потреблением кислорода. Уровень лактата в крови в конце операции 2,7 ммоль/л свидетельствовал о недостаточной доставке кислорода.

Заключение. Мы не обнаружили взаимосвязи между уровнем доставки кислорода и нежелательными периоперационными событиями, а также не обнаружили взаимосвязи между доставкой и потреблением кислорода в зависимости от используемого анестетика.

Ключевые слова: радикальная простатэктомия, гистерэктомия, роботизированные хирургические операции, транспорт кислорода, общая анестезия, вентиляция легких, гемодинамика, пневмоперитонеум

Для цитирования: Лутфарахманов И.И., Лазарев С.Т., Здорик Н.А., Лифанова А.Д., Гражданкин А.А., Галеев И.Р., Мусин И.И., Миронов П.И., Павлов В.Н. Оценка транспорта кислорода в зависимости от вида анестезии при робот-ассистированных операциях на органах малого таза: клиническое исследование. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(4):307–315. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-307-315>

Лутфарахманов Ильдар Ильдусович — д.м.н., профессор, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО, отделение анестезиологии и реанимации, orcid.org/0000-0002-5829-5054

Лазарев Сергей Тимофеевич — кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО, отделение анестезиологии и реанимации, orcid.org/0000-0001-7199-0724

Здорик Никита Андреевич — кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО, отделение анестезиологии и реанимации, orcid.org/0000-0002-9408-9477

Лифанова Алена Дмитриевна — кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО, отделение анестезиологии и реанимации, orcid.org/0000-0002-2534-7794

Гражданкин Александр Александрович — кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО, отделение анестезиологии и реанимации

Галеев Ильдар Рафаэлевич — кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО, отделение анестезиологии и реанимации, orcid.org/0000-0002-6831-7050

Мусин Ильнур Ирекович — к.м.н., доцент, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0001-5520-5845

Миронов Петр Иванович — д.м.н., профессор, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-9016-9461

Павлов Валентин Николаевич — д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН, кафедра урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0003-2125-4897

Anaesthesia-Specific Oxygen Transport Assessment in Robot-Assisted Pelvic Surgery: a Clinical Trial

Ildar I. Lutfarakhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Anesthesiology and Resuscitation with a course of Advanced Professional Education, Anaesthesiology and Intensive Care Unit, orcid.org/0000-0002-5829-5054

Sergey T. Lazarev — Department of Anesthesiology and Resuscitation with a course of Advanced Professional Education, Anaesthesiology and Intensive Care Unit, orcid.org/0000-0001-7199-0724

Nikita A. Zdorik — Department of Anesthesiology and Resuscitation with a course of Advanced Professional Education, Anaesthesiology and Intensive Care Unit, orcid.org/0000-0002-9408-9477

Alyona D. Lifanova — Department of Anesthesiology and Resuscitation with a course of Advanced Professional Education, Anaesthesiology and Intensive Care Unit, orcid.org/0000-0002-2534-7794

Alexander A. Grazhdankin — Department of Anesthesiology and Resuscitation with a course of Advanced Professional Education, Anaesthesiology and Intensive Care Unit

Ildar R. Galeev — Department of Anesthesiology and Resuscitation with a course of Advanced Professional Education, Anaesthesiology and Intensive Care Unit, orcid.org/0000-0002-6831-7050

Ilnur I. Musin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics and Gynecology with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-5520-5845

Pyotr I. Mironov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Anesthesiology and Resuscitation with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-9016-9461

Valentin N. Pavlov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Urology with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-2125-4897

Ildar I. Lutfarakhmanov^{1,2,}, Sergey T. Lazarev^{1,2}, Nikita A. Zdorik^{1,2}, Alyona D. Lifanova^{1,2}, Alexander A. Grazhdankin^{1,2}, Ildar R. Galeev^{1,2}, Ilnur I. Musin¹, Pyotr I. Mironov¹, Valentin N. Pavlov¹*

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Clinic of Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Ildar I. Lutfarakhmanov, e-mail: lutfarakhmanov@yandex.ru

Abstract

Background. Robot-assisted pelvic surgery rapidly becomes a choice in surgeries for gynaecological oncology and urology. These interventions require special settings (pneumoperitoneum and Trendelenburg position), which inevitably and systemically impact oxygen transport. Low oxygen delivery during surgery associates with manifold adverse outcomes. A single universal oxygen delivery threshold is impractical, as oxygen consumption must be taken into account. This study examines the effects of pneumoperitoneum and Trendelenburg position on oxygen transport in patients of ASA functional class I–III (as per American Society of Anaesthesiologists).

Materials and methods. Delivery, consumption, oxygen extraction, perioperative adverse events and type of general anaesthesia were prospectively studied in 126 adult patients.

Results and discussion. Mean oxygen consumption was 242 mL/min/m², mean oxygen delivery — 612 mL/min/m². Oxygen delivery was below median 529 mL/min/m² in 54 (43 %) patients. Perioperative adverse events developed in 36 (29 %) patients. A strong correlation ($r > 0.500$; $p < 0.001$) between oxygen delivery and consumption was observed in 54 patients. Blood lactate level of 2.7 mmol/L at surgery end was indicative of inadequate oxygen delivery.

Conclusion. No relationship was revealed between oxygen delivery and adverse perioperative events, and neither — between oxygen delivery and consumption relative to a particular anaesthetic.

Keywords: radical prostatectomy, hysterectomy, robot-assisted surgery, oxygen transport, general anaesthesia, pulmonary ventilation, haemodynamics, pneumoperitoneum

For citation: Lutfarakhmanov I.I., Lazarev S.T., Zdorik N.A., Lifanova A.D., Grazhdankin A.A., Galeev I.R., Musin I.I., Mironov P.I., Pavlov V.N. Anaesthesia-specific oxygen transport assessment in robot-assisted pelvic surgery: a clinical trial. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(4):307–315. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-307-315>

Введение

Ежегодно в мире выявляется 10,9 млн новых случаев злокачественных новообразований, из них более 850 000 новообразований женской репродуктивной сферы. Рак предстательной железы остается наиболее распространенным злокачественным новообразованием солидных органов и второй по значимости причиной смерти от рака у мужчин. Ежегодный прирост в США оценивается в более 170 000 новых случаев заболевания и более 30 000 смертей [1]. В России распространенность рака предстательной железы составляет 150 на 100 000 населения, занимая третье место после злокачественных новообразований молочной железы и тела матки [2]. Из-за широкого использования простат-специфических тестов рак диагностируется на начальных стадиях, а радикальная простатэктомия является стандартным вариантом лечения локализованного рака [3–5].

Робот-ассистированные операции на хирургической системе da Vinci (Intuitive Surgical, США) являются одним из крупнейших прорывов за последние десятилетия и представляют собой наиболее значительный прогресс в малоинвазивной хирургии. Роботизированная ассистенция обеспечивает трехмерное стабильное изображение операционного поля высокой четкости с увеличенным разрешением, что позволяет точно перемещать инструменты с семью степенями свободы, преодолевая ограничения открытой и/или лапароскопической хирургии. Робот-ассистированные операции все чаще выполняются благодаря своим многочисленным преимуществам перед открытыми операциями, включая минимальную травму тканей, меньшую кровопотерю с потребностью в гемотрансфузии, меньшее количество хирургических осложнений и более раннее послеоперационное восстановление [6–10]. В России робот-ассистированные оперативные вмешательства проводятся в городах Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург и др. С момента открытия единственного в Приволжском федеральном округе Центра роботической хирургии в Клинике Башкирского государственного медицинского университета (<http://bashgmu.ru/news/21312/>) количество операций выросло до 600 в 2020 году. Как и предыдущие хирургические методы, данная методика не лишена ограничений. Во-первых, это более длительное время хирургического вмешательства. Во-вторых, хотя многие особенности операций сходны с обычными лапароскопическими операциями, для обеспечения оптимальной визуализации операционного поля требуется специальное, 30–45°, положение Тренделенбурга и высокое, 16–18 мм рт. ст., давление пневмоперитонеума. В-третьих, забрюшинный доступ увеличивает поглощение углекислого газа, что ведет к значительным гомеостатическим последствиям.

Доставке кислорода (DO_2) во время искусственной вентиляции легких уделяется значительное внимание, поскольку это один из немногих модифицируемых факторов во время анестезии. Доставка кислорода регулирует на физиологические изменения любого компонента (концентрация гемоглобина, сатурация крови кислородом и сердечный выброс (СВ)). Когда любой из этих

факторов уменьшается, компенсация достигается за счет увеличения скорости экстракции кислорода (O_2ER) вплоть до максимальной для удовлетворения метаболических потребностей. В случае гипоксии или анемии СВ увеличивается для поддержания нормальной DO_2 , однако не существует острого компенсаторного механизма при снижении СВ. Резкое снижение DO_2 при неизменном потреблении кислорода (VO_2) компенсируется большей O_2ER , что приводит к снижению насыщения смешанной венозной крови кислородом. Пропорциональное увеличение DO_2 поддерживает соотношение DO_2/VO_2 примерно на уровне 5:1. Это соотношение достаточно велико, чтобы клеточное дыхание не зависело от кислородной поддержки, и VO_2 в основном зависело от потребности тканей в кислороде. Неспособность поддерживать соотношение DO_2/VO_2 первоначально компенсируется увеличением O_2ER и снижением содержания кислорода в смешанной венозной крови. Потребление кислорода становится зависимым от кислородной поддержки, когда соотношение DO_2/VO_2 снижается до 2:1, создавая двухфазное соотношение DO_2/VO_2 . Этот критический уровень соотношения DO_2/VO_2 соответствует максимальной O_2ER .

Когда DO_2 выходит за пределы критического уровня, возникает патологическая зависимость от снабжения кислородом по мере того, как VO_2 органами уменьшается пропорционально DO_2 . Ниже этого критического уровня DO_2 потребление снижается почти линейно с последующей гипоксией тканей. Клетки становятся почти полностью зависимыми от неэффективного анаэробного метаболизма, генерируя аденозинтрифосфат при относительно низких скоростях и при неприемлемых затратах на ацидоз, вызванный беспрепятственным гидролизом АТФ и накоплением молочной кислоты. В этот момент клетки вступают в фазу анаэробного метаболизма, и уровень лактата повышается [11–13].

Поскольку DO_2 ниже критического уровня может привести к ряду осложнений, стратегия целенаправленной перфузии направлена на поддержание DO_2 выше критического уровня, но такая цель может не быть оптимальной стратегией для каждого пациента. Критический уровень DO_2 нельзя рассматривать без VO_2 , которое зависит от характеристик пациента и дополнительных факторов, таких как вид анестезии и регулирование температуры, что приводит к различным уровням VO_2 и, следовательно, различным требованиям к DO_2 для каждого пациента. Поэтому важно исследовать взаимосвязь DO_2 , VO_2 и O_2ER в группе пациентов, перенесших робот-ассистированные операции, и определить критический уровень DO_2 . Целью нашего исследования было изучить влияние пневмоперитонеума и положения Тренделенбурга на транспорт кислорода при робот-ассистированных операциях на органах малого таза у пациентов I–III функциональных классов American Society of Anesthesiologists (ASA).

Материал и методы

Дизайн исследования — одноцентровое проспективное клиническое. Проведение исследования было одобрено

локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета, и письменное информированное согласие было получено от каждого пациента. В исследование были последовательно включены 132 пациента I–III функциональных классов ASA, которым были проведены плановые робот-ассистированные радикальные оперативные вмешательства на органах малого таза с мая 2019 по сентябрь 2021 года. Онкологические показания были следующими: рак шейки матки (17 %), рак эндометрия (14 %), рак яичников (4 %), рак матки (1 %), рак предстательной железы (64 %). Критерии исключения пациентов были следующие: возраст старше 80 лет; индекс массы тела менее 18 или выше 35 кг/м²; IV функциональный класс ASA; заболевания сердца в острой стадии либо хронические в стадии обострения: нестабильная стенокардия, недавний инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, клапанные болезни сердца; угрожающие жизни аритмии; неконтролируемая артериальная гипертензия; хронические obstructивные болезни легких или легочная гипертензия; хроническая болезнь почек. В соответствии с поставленными задачами пациенты были разделены на две группы: I — группа ингаляционной анестезии и II — группа тотальной внутривенной анестезии (TBVA).

Протокол анестезиологического обеспечения был стандартизирован для общей анестезии 2–4 об % севофлураном (Sevorane; Abbott Laboratories, Великобритания) или 5–6 об % десфлураном (Suprane; Baxter Healthcare, США), или тотальной внутривенной анестезии по целевой концентрации 2–4 мкг/мл пропофола (Propofol; Fresenius Kabi, Германия) до достижения во всех случаях величины биспектрального индекса (BIS VISTA; Aspect Medical System, США) в пределах 40–60 %. Пациентам проводился стандартный мониторинг (BSM-2351 K; Nihon Kohden, Япония, и МПР6-03-«Тритон», ООО «Тритон-Электроникс», Россия). Под контролем ультразвуковой навигации были катетеризованы две кубитальные, правая внутренняя яремная вена и лучевая артерия 20-G катетером Pulsion (Medical Systems, Германия) для газового анализа артериальной крови на анализаторе Radiometer ABL (Radiometer Medical, Дания). После преоксигенации 100 % кислородом анестезию начинали введением 2 мкг/кг фентанила (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) и 2 мг/кг пропофола (5 мкг/мл в случае тотальной внутривенной анестезии по целевой концентрации с использованием Diprifusor TCI Module; AstraZeneca, Великобритания). Интраоперационную анальгезию обеспечивали внутривенным введением фентанила со скоростью 1 мкг/кг/час. Миорелаксацию начинали болюсом рокурония бромида (ООО «ЛЭНС-Фарм», Россия) в дозе 0,6 мг/кг с последующей непрерывной инфузией 20 мг/час либо повторными болюсами 0,15 мг/кг под контролем акцелеромиографии (TOF-Watch SX; Organon, Ирландия) и прекращали за 45 минут до конца операции.

Интубацию трахеи осуществляли через рот трубкой Mallinckrodt™ (Covidien, Ирландия) № 8,0. Искусственную вентиляцию легких проводили аппаратом Datex-

Ohmeda Avance (GE Healthcare, Финляндия) кислородно-воздушной смесью 1:1 для достижения сатурации крови (SpO₂) свыше 95 % и/или парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO₂) свыше 90 мм рт. ст., конечно-экспираторного давления углекислого газа (EtCO₂) 35–45 мм рт. ст. Для контроля вдыхаемых и выдыхаемых газов, переменных вентиляции и плетизмографического насыщения кислородом использовали дыхательный монитор BSM-2351 K (Nihon Kohden Corporation, Япония). Идеальную массу тела рассчитывали по формуле: 50 + 0,91 (рост (см) — 152,4), площадь поверхности тела рассчитывали по формуле: 0,007184 × рост (см)^{0,725} × вес (кг)^{0,425} [14]. Целевая концентрация гемоглобина была 100–120 г/л. При кровопотере менее 5 % от расчетного объема крови вводили равный объем 6 % гидроксипропилаксидола, эритроцитарную массу переливали при кровопотере более 5 % от расчетного объема по усмотрению врача анестезиолога-реаниматолога. Системную гемодинамику поддерживали с максимальным уменьшением среднего артериального давления (САД) на 20 % от прединдукционной величины. Первоначально снижение САД ниже 65 мм рт. ст. корректировали с помощью болюса 200 мл кристаллоидов. В отсутствие адекватного ответа при нормоволемии использовали внутривенный болюс 50 мкг фенилэфрина или норадреналина. Температура тела перед анестезией составляла 36,4 ± 0,5 °C и поддерживалась на уровне 36,3 ± 0,5 °C в течение операции с помощью системы активного согревания внутривенной жидкости Smiths Medical ASD Inc. (США). По окончании операции пациентов экстубировали в горизонтальном положении, ясном сознании, адекватном дыхании при отсутствии или улучшении гиперемии головы и шеи и отека языка, при отсутствии или улучшении дыхательного ацидоза и при полной реверсии нервно-мышечного блока и наблюдали в течение 60 минут.

Регистрировали показатели транспорта кислорода:

$$\text{DO}_2, \text{ мл/мин} = \text{CB} \times [(1,34 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2) + (\text{PaO}_2 \times 0,031)]/100.$$

$$\text{VO}_2, \text{ мл/мин} = \text{CB} \times [1,34 \times \text{Hb} \times (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2)]/100.$$

O₂ER, % = VO₂/DO₂ × 100, где CB — сердечный выброс; Hb — концентрация гемоглобина в крови; 1,34 — константа Hufner; SaO₂ и SvO₂ — сатурация кислородом артериальной и смешанной венозной крови; 0,031 и 100 — коэффициенты пересчета.

Фиксировали длительность оперативного вмешательства; длительность и величину угла положения Тренделенбурга; величину внутрибрюшного давления; оцененную кровопотерю; внутривенное восполнение жидкости, темп мочеотделения (диурез). Регистрировали частоту периоперационных неблагоприятных событий и осложнений: гипотензия (САД <70 мм рт. ст.); гипоксемия (SpO₂ <90 %); гиперкапния (EtCO₂ >45 мм рт. ст.); гипотермия (Т_{тел} <36 °C); отсроченная экстубация трахеи. Временные точки измерения были следующими: T₁ — после наложения 15 ± 5 мм рт. ст. пневмоперитонеума и перемещения пациента в 30° положение Тренделенбурга; T₂ — после перевода

пациента в горизонтальное положение в конце операции до десуффляции газа и пробуждения.

Статистическую обработку данных выполнили с использованием программного пакета MedCalc (v 11.3.1.0, Бельгия). Нормальность распределения переменных оценивали критерием Колмогорова — Смирнова. Выборочные параметры представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение либо медиана (25–75 % межквартильный разброс); категоризованные переменные представлены как абсолютная и относительная частота; операционные характеристики представлены с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Достоверность различий между параметрическими критериями оценивали с помощью *t*-критерия Student, между непараметрическими критериями с помощью *U*-теста Mann — Whitney. Категоризованные переменные сравнивали с помощью χ^2 -теста с поправкой Yates на непрерывность или точного *φ*-теста Fisher. Различия между парными измерениями вычисляли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с поправкой Bonferroni. Силу взаимосвязи между переменными оценивали с помощью корреляционного анализа Oldham. Относительную силу взаимосвязи между фактором риска и исходом определяли как отношение рисков (ОР). Дискриминационную способность выбранного значения оценивали по площади под кривой (area under the receiver operating characteristic curve (AUC ROC)). Критическое значение двустороннего уровня значимости принимали равным 5 %.

Результаты

Мы получили данные о 126 пациентах. Шесть пациентов были исключены в процессе исследования из-за того, что у 2 пациентов развилась подкожная эмфизема и потребовалась смена режима вентиляции легких; у 2 пациентов была длительная гипотензия с потребностью в инотропной и вазопрессорной поддержке; у 2 пациентов развились острые нарушения ритма сердца. Средний возраст пациентов составил 62 года, средний ИМТ 31 кг/м². Все пациенты были I, II или III функционального класса ASA. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия, сахарный диабет, инфаркт миокарда, инсульт, хронические болезни легких и другие — были у 59,5 % пациентов (табл. 1).

Среднее время операции составило 177 мин (минимально 110 мин, максимально 310 мин), среднее время пребывания пациентов в положении Тренделенбурга 155 мин (от 90 до 270 мин). Средняя кровопотеря в периоперационном периоде составила $\approx$ 173 мл (от 50 до 300 мл). Среднее общее количество интраоперационного восполнения жидкости составило 1237 мл (от 750 до 1600 мл). Во всех случаях для возмещения вводили кристаллоидные растворы, в 6 случаях дополнительно вводили 500 мл (от 250 до 1000 мл) коллоидных растворов. Мы не обнаружили статистически значимых различий между двумя группами пациентов по длительности операции и положения Тренделенбурга, также как по внутрибрюшному давлению, углу наклона операционного стола и совокупной дозе внутривенного

Переменная	Значение
Количество пациентов	126
Возраст, лет	62,1 $\pm$ 11,6
Пол, м/ж	81/45
Рост, см	169,9 $\pm$ 5,7
Вес, кг	90,9 $\pm$ 19,0
Площадь поверхности тела, м ²	2,1 $\pm$ 0,2
ИМТ, кг/м ²	31,4 $\pm$ 6,7
Функциональный класс ASA I/II/III, n	36/46/44
Функциональный класс ASA	2,1 $\pm$ 0,8
Сопутствующие заболевания	
Артериальная гипертензия	38 (30,2)
Сахарный диабет	12 (9,5)
Хронические болезни сердца, легких, почек, печени	25 (19,8)
Индекс Charlson	
0–1	90 (71,4)
≥ 2	36 (28,6)

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов
Table 1. Demographic patient profile

Переменная	I группа	II группа	Величина <i>p</i>
Количество пациентов, n	90	36	–
Длительность операции, мин	173,3 $\pm$ 62,0	186,7 $\pm$ 37,3	0,228
Длительность положения Тренделенбурга, мин	151,1 $\pm$ 57,2	166,7 $\pm$ 41,0	0,139
Угол положения Тренделенбурга, °	22,1 $\pm$ 2,8	21,7 $\pm$ 2,3	0,449
Давление пневмоперитонеума, мм рт. ст.	16,8 $\pm$ 2,0	16,2 $\pm$ 1,3	0,099
Оцененная кровопотеря, мл	192,9 $\pm$ 82,8	116,7 $\pm$ 63,5	<0,001
Внутривенная инфузия, мл	1261 $\pm$ 301	1167 $\pm$ 240	0,097
Диурез, мл	255,6 $\pm$ 93,2	183,3 $\pm$ 63,5	<0,001
Доза фентанила, мл	8,1 $\pm$ 1,4	8,3 $\pm$ 2,3	0,553
Неблагоприятные события, n (%)	27 (30,0)	9 (25,0)	0,732

Таблица 2. Периоперационные переменные пациентов
Table 2. Perioperative patient values

анальгетика фентанила. Статистически значимая разница между группами пациентов была обнаружена по интраоперационной кровопотере и выделенной моче (табл. 2).

После наложения пневмоперитонеума и перевода пациента в положение Тренделенбурга (временная точка измерения T₁) среднее значение VO₂ составило 242 мл/мин/м², варьируя от 103 до 492 мл/мин/м², в то время как средний коэффициент O₂ER составил 21 %, варьируя от 10,8 до 36,0 %. Среднее значение DO₂ составило 612 мл/мин/м², варьируя от 390 до 974 мл/мин/м². После перевода пациента в горизонтальное положение

Временная точка измерения	Переменная					
	DO ₂ мл/мин/м ²		VO ₂ мл/мин/м ²		O ₂ ER, %	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
T ₁	655,8 ± 187,4	502,4 ± 115,5*	262,5 ± 107,3	191,8 ± 69,7*	21,8 ± 8,2	19,4 ± 6,3
T ₂	572,6 ± 68,6	595,3 ± 102,3	246,7 ± 187,4	301,3 ± 126,7	24,7 ± 12,9	24,8 ± 9,4

Примечание: * $p < 0,010$ — статистические различия между группами пациентов в пределах одной временной точки измерения.
 Note: * $p < 0,010$ - statistical differences between the groups of patients within one time point of measurement.

Таблица 3. Динамические изменения транспорта кислорода в двух временных точках измерения
 Table 3. Oxygen transport dynamics at two time points

Переменная	DO ₂ <529 мл/мин/м ²	DO ₂ ≥529 мл/мин/м ²	Величина p
Количество пациентов, n	54	72	—
Возраст, лет	65,5 ± 5,7	59,6 ± 14,0	0,004
Пол: м/ж, n	36/18	45/27	0,765
Рост, см	168,7 ± 7,0	170,6 ± 4,4	0,065
Вес, кг	88,5 ± 10,0	92,8 ± 23,5	0,210
Площадь поверхности тела, м ²	2,0 ± 0,1	2,0 ± 0,2	1,000
Индекс массы тела, кг/м ²	30,9 ± 4,3	31,8 ± 8,1	0,460
Функциональный класс ASA	2,3 ± 0,8	2,2 ± 0,8	0,489
Анестезия: ингаляционная/ТВВА, n	27/27	9/63	<0,001
FiO ₂ , %	74,8 ± 25,9	78,8 ± 10,4	0,236
Длительность операции, мин	213,0 ± 60,8	150,7 ± 36,6	<0,001
Кровопотеря, мл	147,3 ± 93,3	192,9 ± 73,4	0,003
Уровень гемоглобина, г/л	129,5 ± 13,0	126,0 ± 28,1	0,397
Количество перелитой жидкости, мл	1320 ± 267	1178 ± 292	0,006
САД, мм рт. ст.	85,7 ± 12,3	81,9 ± 12,0	0,084
Температура тела, °C	35,8 ± 0,6	36,2 ± 0,4	<0,001
DO ₂ мл/мин/м ²	451,7 ± 38,7	732,2 ± 154,4	<0,001
VO ₂ мл/мин/м ²	161,7 ± 64,4	302,8 ± 83,0	<0,001
O ₂ ER, %	19,1 ± 5,3	29,0 ± 13,7	<0,001
pH крови	7,29 ± 0,05	7,31 ± 0,05	0,028
Дефицит оснований, ммоль	-2,05 ± 1,73	-3,21 ± 1,39	<0,001
Лактат, ммоль/л	2,7 (1,5–5,0)	1,7 (1,1–2,1)	<0,001
Лактат >3 ммоль/л, n (%)	16 (29,6)	10 (13,9)	0,053

Таблица 4. Демографические характеристики и периоперационные переменные пациентов с разными уровнями доставки кислорода
 Table 4. Demographic profile and perioperative values in patients with variant oxygen delivery

в конце операции (временная точка измерения T₂) среднее значение VO₂ увеличилось до 262 мл/мин/м², варьируя от 49 до 763 мл/мин/м². Средний коэффициент O₂ER увеличился до 24 %, варьируя от 9,5 до 60 %. Среднее значение DO₂ уменьшилось до 579 мл/мин/м², варьируя от 427 до 700 мл/мин/м² (табл. 3).

54 (42,9 %) пациента имели медиану значения DO₂ менее 529 мл/мин/м², остальные 72 (57,1 %) имели медиану значения DO₂ более или равную 529 мл/мин/м². Предоперационный возраст был статистически значимо выше в группе пациентов с DO₂ <529 мл/мин/м², но рост и площадь поверхности тела статистически значимо не отличались между группами пациентов. Пациенты группы DO₂ <529 мл/мин/м² были оперированы в течение более длительного времени (213 против 150 мин), но имели меньшую кровопотерю (147 против 192 мл) и большее внутривенное возмещение жидкости (1320 против 1178 мл) в сравнении с пациентами группы DO₂ ≥529 мл/мин/м². Гемодинамика статистически значимо не отличалась (САД 81 против 85 мм рт. ст.). Несмотря на то что интраоперационные значения находились в пределах физиологических диапазонов, пациенты в группе DO₂ <529 мл/мин/м² имели статистически значимо меньшую температуру тела в конце операции (35,8 против 36,2 °C) и меньшие величины VO₂ и O₂ER в конце операции. Корреляция между DO₂ и VO₂ была сильной ($r = 0,833$; 95 % ДИ 0,728–0,900; $p < 0,001$) у пациентов группы DO₂ <529 мл/мин/м². На протяжении операции уровень лактата крови был значительно выше у пациентов группы DO₂ <529 мл/мин/м² (табл. 4). При разделении пациентов на группы DO₂ <529 мл/мин/м² и DO₂ ≥529 мл/мин/м² у 90 (71,4 %) пациентов не было периоперационных неблагоприятных событий и осложнений, тогда как у 36 (28,6 %) пациентов было от одного до двух событий. Перекрестный анализ показал отсутствие взаимосвязи между дозой кислорода и видом анестезии среди пациентов с неблагоприятными событиями (табл. 5). Анализ ROC-кривой показал площадь AUC = 0,575; 95 % ДИ 0,484–0,663; $p = 0,203$, что указывает на то, что величина DO₂ не предсказывала периоперационные неблагоприятные события и осложнения (рис. 1).

Обсуждение

Длительные робот-ассистированные операции в условиях пневмоперитонеума и положения Тренделенбурга несут в себе факторы риска, которые могут влиять на транспорт кислорода. Предыдущие исследования были сосредоточены на механике дыхания и динамике газообмена, однако результаты исследований и эффекты пневмоперитонеума и положения Тренделенбурга были противоречивыми. Основной целью нашего исследования было изучить влияние общей анестезии на транспорт кислорода у пациентов I–III функциональных классов ASA, оперируемых в условиях пневмоперитонеума и положения Тренделенбурга. Гипотеза нашего исследования состояла в том, что в зависимости от вида анестезии транспорт кислорода изменится по-разному при 25 мм рт. ст. пневмоперитонеуме и 30° положении Тренделенбурга, тем самым провоцируя или нет неблагоприятные события. Интраоперационную инфузионную терапию проводили в соответствии с рекомендациями. Строго регулируя факторы, управляемые анестезиологом, мы попытались свести к минимуму влияние этих факторов. В результате удалось оценить

неискаженное влияние пневмоперитонеума и положения Тренделенбурга на транспорт кислорода.

Задачей нашего исследования было изучить взаимосвязь между DO_2 , VO_2 и O_2ER и неблагоприятными событиями и проверить эмпирически выбранный критерий критической DO_2 . 54 (43 %) пациента имели величину DO_2 меньше 529 мл/мин/м², но в этой группе не было увеличения частоты неблагоприятных событий. Было 36 пациентов (28 %) с неблагоприятными событиями, но не было взаимосвязи DO_2 с типом анестезии. При анализе соотношения VO_2/DO_2 для каждого отдельного пациента группы $DO_2 < 555$ мл/мин/м² была положительная корреляция между DO_2 и VO_2 . Положительная корреляция между DO_2 и VO_2 у этих пациентов возникала в том числе из-за патологической зависимости от вдыхаемого кислорода.

В нашем исследовании коэффициент O_2ER находился в пределах нормы, что указывало на относительно достаточную для аэробного метаболизма DO_2 . Мы использовали соотношение VO_2 к глобальной DO_2 , стандартизированной по площади поверхности тела, т.е. коэффициент O_2ER , в качестве клинической меры эффективности VO_2 во время операций. Эффективность зависела от сочетания факторов, включая способность тканей извлекать кислород и резервную способность сердечно-сосудистой системы увеличивать DO_2 в соответствии с периферической VO_2 . Следовательно, более высокое значение коэффициента O_2ER указывало на недостаточную DO_2 или повышенное VO_2 или и то и другое. Более низкое значение коэффициента O_2ER отражало увеличение DO_2 или снижение VO_2 или и то и другое. В нашем исследовании уровень лактата крови в конце операции был выше у пациентов с низкой DO_2 , что могло быть результатом повышенного анаэробного метаболизма вследствие ишемии тканей, вызванной пневмоперитонеумом высокого давления. То, что уровень лактата крови находился в относительно физиологическом диапазоне, указывает на то, что, несмотря на сниженную DO_2 , ее было достаточно для предотвращения начала анаэробного метаболизма.

Ожидаемые нормальные значения DO_2 и VO_2 составляют у взрослых 500 и 150 мл/мин/м² соответственно [15]. Ранее были предприняты попытки определить критический уровень DO_2 у пациентов, перенесших кардиохирургические операции с искусственным кровообращением. Многофакторный регрессионный анализ определил критический порог DO_2 в 270 мл/мин/м² [16]. В другом исследовании оценили влияние максимальной DO_2 на частоту осложнений и летальность у пациентов с хроническими заболеваниями жизненно важных органов, перенесших обширные плановые операции. Показатели гемодинамики, транспорта кислорода и исходы у пациентов контрольной группы, получавших лечение для поддержания нормальных значений DO_2 , были сравнены с пациентами группы протокола, получавших лечение для поддержания «сверхнормальных» значений. Терапия в обеих группах состояла из увеличения объема инфузионной терапии и, при необходимости, добутамина для достижения целевых значений во время

Переменная	I группа	II группа	Величина p
$DO_2 < 529$ мл/мин/м ² , n (%)	9 (50,0)	9 (50,0)	<0,050
$DO_2 \geq 529$ мл/мин/м ² , n (%)	18 (100,0)	0	

Таблица 5. Анализ взаимосвязи между доставкой кислорода и видом анестезии
Table 5. Analysis of oxygen delivery vs. type of anaesthesia relationship

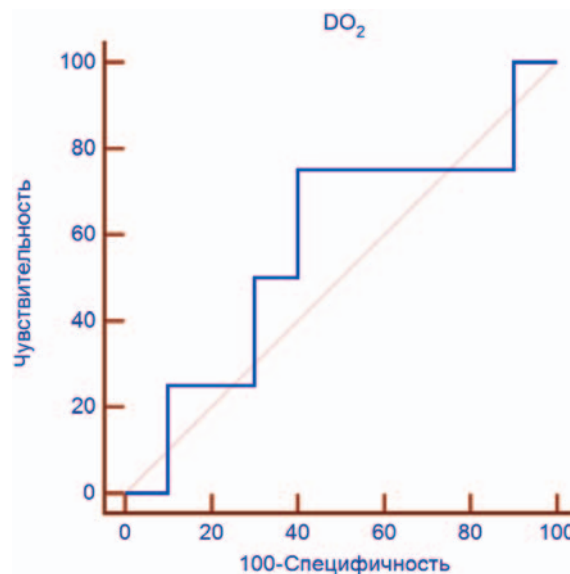


Рисунок 1. ROC-кривая доставки кислорода и неблагоприятных событий. DO_2 — доставка кислорода

Figure 1. ROC curve of oxygen delivery and adverse events. DO_2 — oxygen delivery

операции и через 24 часа после операции. У пациентов с сердечно-легочными заболеваниями частота осложнений и летальность снижалась при максимальной DO_2 [17]. Минимально инвазивный метод определения DO_2 и VO_2 с использованием измерения СВ на основе артериального давления, мобильного измерения гемоглобина и измерения артериальной и венозной сатурации был разработан в обсервационном исследовании. У пациентов, перенесших кардиоторакальные операции, определили уровень соответствия между обычным измерением DO_2 и VO_2 на основе катетера легочной артерии с использованием минимально инвазивного подхода, чтобы оценить, возможно ли внедрить менее инвазивный подход в повседневную клиническую практику [18].

Анализируя группы пациентов с различной DO_2 , мы обнаружили различия в демографических характеристиках и интраоперационных переменных пациентов. Мы не смогли рассчитать критические уровни DO_2 для пациентов в этом исследовании, так как не обнаружили взаимосвязи между DO_2 и неблагоприятными событиями, а также не обнаружили патологической взаимосвязи между FiO_2 , DO_2 и VO_2 . Большой разброс значений от 51 до 356 мл/мин/м² свидетельствует, что VO_2 представляет собой высоковариабельный

фактор, зависящий от множества элементов, следовательно, целевое значение перфузии выше критического уровня не может гарантировать надлежащую DO_2 для всех пациентов. Индексирование DO_2 на площадь поверхности тела пациента учитывало различия в телосложении, но не учитывало различия в возрасте. Кроме того, потребность в кислороде во время операций зависела не только от характеристик пациента, но и от таких факторов, как вид анестезии и регулирование температуры тела.

Мониторинг VO_2 не рекомендован и не входит в периоперационные гемодинамические алгоритмы, направленные на оптимизацию доставки кислорода в робот-ассистированной хирургии. Оценки периоперационных изменений VO_2 являются неопределенными и имеют ограниченную ценность в хирургической популяции высокого риска.

В проспективном обсервационном исследовании пациентов II–IV функционального класса ASA, которым была проведена открытая операция на верхней части живота под комбинированной эпидуральной и общей анестезией, исследовали изменение VO_2 после индукции анестезии и дальнейшие изменения во время и после операции в отношении DO_2 и расчетного коэффициента O_2ER с помощью рутинного мониторинга. В сравнении с исходными измерениями в состоянии бодрствования VO_2 снизилось в среднем на 34 % после индукции анестезии и на 24 % через 2 часа после операции. Доставка кислорода во время анестезии снизилась в среднем на 37 %. Расчетный коэффициент O_2ER не изменился интраоперационно, но увеличился после операции до 31 %. Таким образом, актуальность этих изменений требует дальнейшей оценки в отношении результатов и гемодинамических вмешательств [19]. Метаанализ 32 исследований показал статистически значимое уменьшение VO_2 после индукции анестезии на 33 мл/мин/м². Метаанализ 8 исследований показал статистически значимое увеличение VO_2 в послеоперационном периоде в сравнении с интраоперационными значениями на 42 мл/мин/м². То есть общая анестезия уменьшила VO_2 , но в послеоперационном периоде данное значение увеличилось, превышая базовый уровень [20]. Таким образом, вариабельность VO_2 свидетельствует о том, что у каждого пациента есть индивидуальные потребности в кислороде, что свидетельствует о полезности индивидуальной цели DO_2 вместо общего уровня DO_2 выше критического.

Наше исследование имело следующие ограничения. Во-первых, пациенты не имели тяжелых легочных заболеваний, не страдали ожирением ($ИМТ \geq 35$ кг/м²) и имели функциональный класс ASA не выше III, поэтому изменения транспорта кислорода во время операций имели меньшее клиническое значение. Также исследуемая популяция состояла из небольшого числа возрастных пациентов без грубой сердечно-сосудистой патологии. Во-вторых, мы оценили СВ неинвазивно. Хотя СВ может быть более важным в предотвращении гипоперфузии тканей, чем САД, его измерение с использованием катетеризации легочной артерии или чреспищеводной эхокардиографии

требует высококвалифицированного врача и является инвазивной и трудной процедурой в повседневной рутинной практике. Поэтому мы измерили СВ проще и менее агрессивно. В-третьих, для стабилизации гемодинамики во время операции мы использовали вазоактивные лекарственные средства короткого действия, что могло иметь некоторые эффекты на транспорт кислорода.

Заключение

Мы не обнаружили взаимосвязи между уровнем доставки кислорода и нежелательными периоперационными событиями, а также не обнаружили взаимосвязи между доставкой и потреблением кислорода в зависимости от используемого анестетика.

Вариабельность потребления кислорода свидетельствует о том, что у каждого пациента могут быть индивидуальные целевые значения доставки кислорода, поэтому желательно персонализировать оценку кислородного статуса пациентов. Для этой цели можно использовать оценку уровня лактата артериальной крови, соотношение венозного и артериального углекислого газа.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer Clin. 2019*;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551
- 2 Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018.
- 3 Carroll P.H., Mohler J.L. NCCN Guidelines Updates: prostate cancer and prostate cancer early detection. *J Natl Compr Canc Netw. 2018*;16(5s):620–3. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0036
- 4 Mottet N., Bellmunt J., Bolla M., Briers E., Cumberbatch M.G., De Santis M., et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol. 2017*;71(4):618–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003
- 5 Sanda M.G., Cadeddu J.A., Kirkby E., Chen R.C., Crispino T., Fontanarosa J., et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part II: Recommended approaches and details of specific care options. *J Urol. 2018*;199(4):990–7. DOI: 10.1016/j.juro.2018.01.002
- 6 Díaz F.J., de la Peña E., Hernández V., López B., de La Morena J.M., Martín M.D., et al. Optimization of an early discharge program after laparoscopic radical prostatectomy. *Actas Urol Español. 2014*;38(6):355–60. DOI: 10.1016/j.acuro.2013.12.004
- 7 Health Quality Ontario. Robotic surgical system for radical prostatectomy: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser. 2017*;17(11):1–172. PMID: 28744334
- 8 Kordan Y., Barocas D.A., Altamar H.O., Clark P.E., Chang S.S., Davis R., et al. Comparison of transfusion requirements between open and robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int. 2010*;106(7):1036–40. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09233.x
- 9 Novara G., Ficarra V., Rosen R.C., Artibani W., Costello A., Eastham J.A., et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol. 2012*;62(3):431–52. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.044
- 10 Saito J., Noguchi S., Matsumoto A., Jinushi K., Kasai T., Kudo T., et al. Impact of robot-assisted laparoscopic prostatectomy on the management of general anesthesia: efficacy of blood withdrawal during a steep Trendelenburg position. *J Anesth. 2015*;29:487–91. DOI: 10.1007/s00540-015-1989-9
- 11 Tanczos K., Molnár Z. The oxygen supply-demand balance: a monitoring challenge. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2013*;27(2):201–7. DOI: 10.1016/j.bpa.2013.06.001

- 12 Erdmann W, Kunke S. Oxygen diffusion: an enzyme-controlled variable parameter. *Adv Exp Med Biol.* 2014;812:33–41. DOI: 10.1007/978-1-4939-0620-8_5
- 13 Bojan M., Gioia E., Di Corte F., Berkia I., Tourneur T., Tourneur L., et al. Lower limit of adequate oxygen delivery for the maintenance of aerobic metabolism during cardiopulmonary bypass in neonates. *Br J Anaesth.* 2020;S0007-0912(19)31024-4. DOI: 10.1016/j.bja.2019.12.034
- 14 Linares-Perdomo O., East T.D., Brower R., Morris A.H. Standardizing predicted body weight equations for mechanical ventilation tidal volume settings. *Chest.* 2015;148(1):73–8. DOI: 10.1378/chest.14-2843
- 15 Wolff C.B., Green D.W. Clarification of the circulatory patho-physiology of anaesthesia — implications for high-risk surgical patients. *Int J Surg.* 2014;12(12):1348–56. DOI: 10.1016/j.ijssu.2014.10.034
- 16 Smoor R.M., van Dongen E.P.A., Verwijmeren L., Schreurs I.A.A.M., Vernooij L.M., van Klei W.A., et al. Critical oxygen delivery threshold during cardiopulmonary bypass in older cardiac surgery patients with increased frailty risk. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;ezab396. DOI: 10.1093/ejcts/ezab396
- 17 Lobo S.M., Salgado P.F., Castillo V.G., Borim A.A., Polachini C.A., Palchetti J.C., et al. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 2000;28(10):3396–404. DOI: 10.1097/00003246-200010000-00003
- 18 Burtman D.T.M., Stolze A., Genaamd Dengler S.E.K., Vonk A.B.A., Boer C. Minimally invasive determinations of oxygen delivery and consumption in cardiac surgery: an observational study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(3):1266–72. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.06.042
- 19 Jakobsson J., Norén C., Hagel E., Kalman S., Barthia E. Peri-operative oxygen consumption revisited: An observational study in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2021;38(1): 4–12. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001302
- 20 Jakobsson J., Vadman S., Hagel E., Kalman S., Barthia E. The effects of general anaesthesia on oxygen consumption: A meta-analysis guiding future studies on perioperative oxygen transport. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019;63(2): 144–53. DOI: 10.1111/aas.13265
- 7 Health Quality Ontario. Robotic surgical system for radical prostatectomy: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2017;17(11):1–172. PMID: 28744334
- 8 Kordan Y., Barocas D.A., Altamar H.O., Clark P.E., Chang S.S., Davis R., et al. Comparison of transfusion requirements between open and robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int.* 2010;106(7):1036–40. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09233.x
- 9 Novara G., Ficarra V., Rosen R.C., Artibani W., Costello A., Eastham J.A., et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(3):431–52. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.044
- 10 Saito J., Noguchi S., Matsumoto A., Jinushi K., Kasai T., Kudo T., et al. Impact of robot-assisted laparoscopic prostatectomy on the management of general anesthesia: efficacy of blood withdrawal during a steep Trendelenburg position. *J Anesth.* 2015;29:487–91. DOI: 10.1007/s00540-015-1989-9
- 11 Tanczos K., Molnár Z. The oxygen supply-demand balance: a monitoring challenge. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27(2):201–7. DOI: 10.1016/j.bpa.2013.06.001
- 12 Erdmann W, Kunke S. Oxygen diffusion: an enzyme-controlled variable parameter. *Adv Exp Med Biol.* 2014;812:33–41. DOI: 10.1007/978-1-4939-0620-8_5
- 13 Bojan M., Gioia E., Di Corte F., Berkia I., Tourneur T., Tourneur L., et al. Lower limit of adequate oxygen delivery for the maintenance of aerobic metabolism during cardiopulmonary bypass in neonates. *Br J Anaesth.* 2020;S0007-0912(19)31024-4. DOI: 10.1016/j.bja.2019.12.034
- 14 Linares-Perdomo O., East T.D., Brower R., Morris A.H. Standardizing predicted body weight equations for mechanical ventilation tidal volume settings. *Chest.* 2015;148(1):73–8. DOI: 10.1378/chest.14-2843
- 15 Wolff C.B., Green D.W. Clarification of the circulatory patho-physiology of anaesthesia — implications for high-risk surgical patients. *Int J Surg.* 2014;12(12):1348–56. DOI: 10.1016/j.ijssu.2014.10.034
- 16 Smoor R.M., van Dongen E.P.A., Verwijmeren L., Schreurs I.A.A.M., Vernooij L.M., van Klei W.A., et al. Critical oxygen delivery threshold during cardiopulmonary bypass in older cardiac surgery patients with increased frailty risk. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;ezab396. DOI: 10.1093/ejcts/ezab396
- 17 Lobo S.M., Salgado P.F., Castillo V.G., Borim A.A., Polachini C.A., Palchetti J.C., et al. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 2000;28(10):3396–404. DOI: 10.1097/00003246-200010000-00003
- 18 Burtman D.T.M., Stolze A., Genaamd Dengler S.E.K., Vonk A.B.A., Boer C. Minimally invasive determinations of oxygen delivery and consumption in cardiac surgery: an observational study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(3):1266–72. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.06.042
- 19 Jakobsson J., Norén C., Hagel E., Kalman S., Barthia E. Peri-operative oxygen consumption revisited: An observational study in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2021;38(1): 4–12. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001302
- 20 Jakobsson J., Vadman S., Hagel E., Kalman S., Barthia E. The effects of general anaesthesia on oxygen consumption: A meta-analysis guiding future studies on perioperative oxygen transport. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019;63(2): 144–53. DOI: 10.1111/aas.13265

References

- 1 Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551
- 2 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. State of cancer care for population in Russia in 2017. Moscow: P.A. Gertsen Moscow Research Oncology Institute — branch of the National Medical Research Center for Radiology; 2018. (In Russ.).
- 3 Carroll P.H., Mohler J.L. NCCN Guidelines Updates: prostate cancer and prostate cancer early detection. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(5s):620–3. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0036
- 4 Mottet N., Bellmunt J., Bolla M., Briers E., Cumberbatch M.G., De Santis M., et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part I: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol.* 2017;71(4):618–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003
- 5 Sanda M.G., Cadeddu J.A., Kirkby E., Chen R.C., Crispino T., Fontanarosa J., et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/AS-TRO/SUO Guideline. Part II: Recommended approaches and details of specific care options. *J Urol.* 2018;199(4):990–7. DOI: 10.1016/j.juro.2018.01.002
- 6 Díaz F.J., de la Peña E., Hernández V., López B., de la Morena J.M., Martín M.D., et al. Optimization of an early discharge program after laparoscopic radical prostatectomy. *Actas Urol Español.* 2014;38(6):355–60. DOI: 10.1016/j.acuro.2013.12.004

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-316-322>



Реорганизация рентгенологических исследований молочных желез для раннего выявления онкологической патологии в условиях пандемии COVID-19

Ермакова Марина Сергеевна — отделение рентгенодиагностики

Демидов Сергей Михайлович — д.м.н., профессор, кафедра онкологии и лучевой диагностики

Демидов Денис Александрович — к.м.н., доцент, кафедра онкологии и лучевой диагностики

М.С. Ермакова^{1,*}, С.М. Демидов², Д.А. Демидов²

¹ Свердловский областной онкологический диспансер, Россия, Екатеринбург

² Уральский государственный медицинский университет, Россия, Екатеринбург

* **Контакты:** Ермакова Марина Сергеевна, e-mail: sosed-marina87@rambler.ru

Аннотация

Введение. В статье представлены данные о количестве исследований на стационарных маммографах, скрининговых исследованиях в амбулаторно-поликлинических условиях, а также на передвижном маммографе по всей Свердловской области.

Цель исследования: изучить рациональность и организацию рентгенологических исследований молочных желез (на примере маммографии) для раннего выявления онкологической патологии в условиях пандемии COVID-19

Материалы и методы. В рамках исследования на базе ГАУЗ СО «СООД» рентгенодиагностического отделения был проведен анализ рациональности и организации использования неинвазивных методов диагностики на примере рентгеновского исследования молочной железы (маммографии) в Свердловской области в 2019 и 2020 годах. В основу исследования легли статистические данные о заболеваемости злокачественными новообразованиями молочной железы населения Свердловской области за 2019 и 2020 годы.

Результаты. Согласно данным отчетов, количество скрининговых исследований в амбулаторно-поликлинических условиях в 2020 году значительно уменьшилось в сравнении с 2019 годом в связи с пандемией коронавирусной инфекции и введением запрета на проведение профосмотров, скринингов. Количество скрининговых исследований на передвижном маммографе в 2020 году в сравнении с 2019 годом возросло более чем в 2 раза.

Обсуждение. В условиях пандемии коронавируса COVID-19 программы скрининга продолжали работать. Врачи следовали локальным инструкциям, при этом полностью соблюдая рекомендации по ограничению распространения инфекции SARS-CoV-2. За счет увеличения объема скрининговых маммографических исследований на передвижном маммографе удалось выполнить годовой план обследований, но показатели выявляемости злокачественных новообразований молочной железы несколько снизились в 2020 году в сравнении с 2019 годом.

Заключение. На примере маммографических исследований, проведенных ГАУЗ СО «СООД» в 2019 и 2020 годах, мы видим рациональность и хорошую организацию рентгеновских исследований молочных желез (маммографии) в Свердловской области. С учетом эпидемиологической ситуации по коронавирусной инфекции наблюдается хорошая тенденция к увеличению количества исследований, выявлению злокачественных новообразований молочных желез и, следовательно, снижению смертности среди женского населения Свердловской области.

Ключевые слова: злокачественные новообразования молочной железы, маммография, плотность молочной железы, скрининг, смертность, когортный анализ, неинвазивная диагностика

Для цитирования: Ермакова М.С., Демидов С.М., Демидов Д.А. Реорганизация рентгенологических исследований молочных желез для раннего выявления онкологической патологии в условиях пандемии COVID-19. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(4):316–322. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-316-322>

Overhaul of Radiological Mammography Check-ups for Early Malignancy Diagnosis during COVID-19 Pandemic

Marina S. Ermakova^{1,*}, Sergey M. Demidov², Denis A. Demidov²

¹ Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary, Ekaterinburg, Russian Federation

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

* **Correspondence to:** Marina S. Ermakova, e-mail: sosed-marina87@rambler.ru

Marina S. Ermakova —
Department of Diagnostic
Radiology

Sergey M. Demidov — Dr.
Sci. (Med.), Prof., Department
of Oncology and Diagnostic
Radiology

Denis A. Demidov — Cand.
Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Department of Oncology and
Diagnostic Radiology

Abstract

Background. The article reports the number of examinations with stationary mammography systems, in outpatient screenings, as well as in a mobile mammography survey across the Sverdlovsk Region.

Aim. A study of expedience and design of radiological breast check-ups (exemplified by mammography) for early cancer diagnosis under the COVID-19 pandemic situation.

Materials and methods. A survey based at the Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary's Department of Diagnostic Radiology analysed the expedience and design of non-invasive diagnostic procedures in a case study of breast X-ray check-ups (mammography) in the Sverdlovsk Region during 2019–2020. The survey used the Sverdlovsk Region population statistics on breast malignancy incidence for 2019–2020.

Results. According to reports, the number of outpatient screening surveys significantly decreased in 2020 vs. 2019 due to the coronavirus pandemic and effective ban on screenings and medical check-ups. The mobile mammography screening numbers increased more than twice in 2020 vs. 2019.

Discussion. Screening measures continued during the COVID-19 pandemic. Clinicians adhered to local guidelines, while fully complying with the recommendations to contain SARS-CoV-2 infection.

The growth of mobile mammography screenings enabled completion of the annual check-up plan, however, the breast malignancy detection rate slightly dropped in 2020 compared to 2019.

Conclusion. Mammography screenings at the Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary in 2019–2020 demonstrate the expedience and good organisation of breast radiological check-ups (mammography) in Sverdlovsk Region. Accounting for the epidemiological state of coronavirus infection, a positive trend is evident towards growing examinations and improved breast malignancy detection, which lowers mortality accordingly among the female population of Sverdlovsk Region.

Keywords: breast malignancy, mammography, breast density, screening, mortality, cohort analysis, non-invasive diagnosis

For citation: Ermakova M.S., Demidov S.M., Demidov D.A. Overhaul of radiological mammography check-ups for early malignancy diagnosis during COVID-19 pandemic. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(4):316–322. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-316-322>

Введение

Рентгеновская маммография является основным методом исследования для выявления доклинических форм рака, обладая самыми высокими показателями чувствительности и специфичности. Вместе с тем маммография значительно дополнила диагностические возможности клинического метода и является основным способом профилактического (скринингового) обследования женщин [1–3].

Американское онкологическое сообщество по борьбе с раком рекомендует выполнять первую маммографию в 35–39 лет, повторять — в возрасте 40–49 лет с интервалом 1–2 года, а после 50 лет проводить маммографию ежегодно.

Л. Д. Линденбратен и соавт. рекомендуют первую маммографию проводить в 40 лет, при отсутствии патологии повторные маммографии выполнять в 45 лет и далее с интервалом 2 года [4, 5].

С учетом эффективности и стоимости более приемлемым является двухлетний интервал скрининговых маммографий. Считается, что эффективнее и выгоднее обследовать в 2 раза больше женщин с частотой в 2 года, чем ежегодно — в 2 раза меньшее число лиц. Важными преимуществами маммографии являются выявление внутрипротоковых образований и возможность обнаружения микрокальцинатов при отсутствии солидного компонента. Чувствительность метода колеблется от 46,2 до 76,9 %.

Многие авторы отмечают невысокую специфичность и точность метода (37–56 %) при проведении дифференциального диагноза между доброкачественным и злокачественным процессами [6].

Наиболее обсуждаемы следующие недостатки маммографии:

- малая эффективность при выраженной диффузной мастопатии или при обследовании женщин с плотным фоном железистой ткани молочной железы (МЖ) (в молодом возрасте, при гормонозаместительной терапии);
- трудности изучения ретромаммарного пространства;
- низкая информативность в выявлении узловых образований на фоне инфильтративных и рубцовых изменений;
- частая необходимость дополнительных диагностических процедур (диагностическая маммография, УЗИ, различные виды биопсий);
- значительное число ложноположительных и ложноотрицательных заключений.

Главной задачей в сохранении жизни женщин является как можно раннее выявление новообразований молочных желез [7, 8]. Понятно, что такую задачу можно решить только путем многократно повторяющегося самоконтроля молочных желез. Самыми пригодными для этого сегодня являются методы лучевой диагностики [9]. Однако общепринятые технологии методов лучевой диагностики (рентгенографическая флюорография, маммография, компьютерная томография и ультразвуковое сканирование) непригодны для многократного бытового применения из-за своей низкой безопасности и высокой стоимости, а технология инфракрасной термографии имеет высокую безопасность, но неудобна,

поскольку требует от 0,5 до 1,0 часа на одно исследование [10, 11].

У женщин молодого возраста с помощью маммографии не удастся обнаружить от 10 до 40 % пальпируемых РМЖ. Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) занимает особую позицию ввиду частого развития в молодом возрасте, повышенного риска метастазирования, определения запущенных стадий при постановке диагноза, неблагоприятных прогнозов болезни и ограниченных лечебных опций. Пациентки с ТНРМЖ являются частыми носителями мутаций BRCA1/2, и, учитывая высокую частоту экспрессии PD-1 и PD-L1 в BRCA1/2-мутированных опухолях, наличие информации о такой наследственной патологии имеет большое клиническое значение. Наличие мутаций BRCA1/2 ассоциируется с большим количеством CD3⁺ и CD8⁺ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов по сравнению с гомологично-репаративными интактными опухолями [12]. Наследственная предрасположенность, которая передается из поколения в поколение, является причиной 10–15 % случаев рака. РМЖ обычно связан с наследственной предрасположенностью [13, 14].

Существенным отрицательным последствием скрининговых маммографий является произвольное увеличение заболеваемости РМЖ в контингентах, охваченных соответствующими обследованиями.

До 25 % выявленных при маммографии опухолей можно отнести к разряду «сверхдиагностики», которая увеличивает стоимость скрининга, усложняет оценку программ, но не приносит пользу пациентке, так как выявленное заболевание не угрожает ее здоровью. Многочисленные биопсии, обусловленные скрининговой маммографией, выявляют доброкачественные изменения и не являются необходимыми.

Материалы и методы

В рамках исследования на базе ГАУЗ СО «СООД» рентгенодиагностического отделения был проведен анализ рациональности и организации использования неинвазивных методов диагностики на примере рентгеновского исследования молочной железы (маммографии) в Свердловской области в 2019 и 2020 годах. В основу исследования легли статистические данные о заболеваемости злокачественными новообразованиями молочной железы населения Свердловской области за 2019 и 2020 годы. В исследование вошли данные женщин, проживающих на территории всей Свердловской области, в том числе в г. Екатеринбурге, в возрасте от 30 до 87 лет. Более половины исследуемых являются жителями области.

Результаты

По данным, взятым из отчетов рентгенодиагностического отделения ГАУЗ СО «СООД», в 2019 году было выполнено 6268 маммографических исследований, 1037 скрининговых исследований в амбулаторно-поликлинических условиях, а также 3045 исследований на передвижном маммографе. В результате в 2019 году

Показатели		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
1. Выявлено ЗНО, всего		15 403	14 922	15 407	15 840	15 429	16 699	16 800	16 937	17 001	18 160	18 639	18 625	19 149
2. Выявлено ЗН молочной железы		1 671	1 533	1 593	1 819	1 856	1 865	1 834	1 895	1 867	1 866	1 968	1 859	1 976
3. % от общего кол-ва женщин с ЗНО		21,5	19,4	19,9	21,5	21,2	20,1	20,1	20,5	20,2	18,7	19,4	18,3	18,9
4. Выявлено на профосмотрах (%)		24,9	26,5	25,8	21,1	23,3	31,5	47,5	41,6	45,6	39,3	37,8	42,8	37,5
5. Морфологическая верификация диагноза (%)		97,4	95,0	95,8	96,6	94,6	87,1	99,5	97,0	97,1	99,8	99,7	100,0	100,0
6. 1–2-я стадия (%)		60,6	64,2	70,2	69,9	22,7/1 49,5	21,5/1 51,6	22,3/1 49,0	25,0/51,5	22,9/49,9	24,2/44,6	25,6/42,7	23,6/49,1	23,1/49,2
7. 3-я стадия (%)		23,5	23,2	17,8	19,3	19,4	17,7	12,9	15,3	19,5	17,6	22,9	20,2	19,1
8. 4-я стадия (%)		15,9	12,7	11,6	5,8	8,3	8,8	8,4	7,7	7,2	8,9	8,8	6,9	6,9
9. Летальность на первом году с момента установления диагноза (%)		12,9	9,9	11,0	9,6	8,7	6,9	7,0	8,2	5,6	8,5	7,0	6,7	7,0
10. Находились под наблюдением на конец года (абсолютное число) с ЗНО молочной железы		13 842	13 650	15 039	15 137	14 437	14 900	15 487	16 579	17 481	18 576	19 549	20 296	20 945
11. Структура, удельный вес (%) от общего числа состоящих на учете на конец года		18,1	17,6	18,9	18,7	17,6	17,9	18,2	18,8	19,1	19,1	19,3	19,0	18,6
12. Состоит на учете 5 лет и более (%)		53,9	57,1	55,2	55,9	55,6	58,9	59,9	59,8	54,5	55,4	63,1	61,1	64,7
13. Структура, удельный вес (%) от общего числа состоящих на учете на конец года 5 лет и более		19,1	18,2	18,3	19,0	17,7	20,1	19,6	20,0	18,7	18,6	21,4	20,4	21,8
14. Заболеваемость (ИП на 100,0 тыс. жен. нас.)		67,0	64,8	67,1	76,6	66,5	80,2	79,2	80,5	81,4	79,8	83,9	79,4	84,4
15. Количество умерших из состоящих на учете от ЗН молочной железы		713	710	663	753	761	702	578	735	671	627	657	705	651
16. Смертность (ИП на 100,0 тыс. жен. нас.)		28,6	28,4	27,9	22,3	20,1	30,2	24,7	31,4	28,7	26,8	28,0	30,1	27,8
17. Число больных, взятых на учет и закончивших специальное лечение		1 177	1 043	1 095	1 186	1 288	1 175	1 106	1 118	1 198	1 155	1 019	1 215	953
18. Структура методов лечения:														
хирургический (%)		23,5	20,1	26,2	26,6	37,9	28,7	30,3	29,0	29,1	37,0	60,1	42,4	59,5
лучевой		1,7	1,5	1,6	1,1	2,1	—	—	—	—	—	—	—	—
лекарственный		—	—	—	—	4,4	—	—	—	—	—	—	—	—
комбинированный		73,7	76,4	69,5	70,1	54,8	68,9	69,7	71,0	70,9	62,9	39,9	57,5	40,5
химиолучевой		1,1	1,9	2,7	2,3	3,8	2,4	—	—	—	—	—	—	—

Таблица 1. Статистические данные по заболеваемости с 2007 по 2019 год
Table 1. Incidence statistics for 2007–2019

было выявлено 1976 случаев злокачественных новообразований молочной железы (табл. 1).

В 2020 году согласно данным, взятым из отчетов рентгенодиагностического отделения ГАУЗ СО «СООД», было выполнено 24354 маммографических исследований, в амбулаторно-поликлинических условиях 536 скрининговых исследований, а также на передвижном маммографе 7120 исследований. Важно отметить, что количество скрининговых исследований в амбулаторно-поликлинических условиях в 2020 году значительно уменьшилось в сравнении с 2019 годом в связи с пандемией коронавирусной инфекции и введением запрета на проведение профосмотров, скринингов.

Количество скрининговых исследований на передвижном маммографе в 2020 году в сравнении с 2019 годом возросло более чем в 2 раза. Сотрудники ГАУЗ СО «СООД», несмотря на то что передвижной маммограф не работал из-за пандемии почти 6 месяцев, за следующие 6 месяцев выполнили годовой план обследований.

По справочным материалам, взятым из организационно-методического отдела ГАУЗ СО «СООД», в результате в 2020 году было выявлено 1837 случаев злокачественных новообразований молочной железы (табл. 2).

Обсуждение

В конце 2019 года в Китайской Народной Республике выявлена новая коронавирусная инфекция. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии COVID-19 [15].

Возбудителю было дано временное название 2019-nCoV. Всемирная организация здравоохранения присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции — SARS-CoV-2 [16–18].

Быстро распространяющаяся пандемия COVID-19 повлияла на все сферы повседневной жизни, включая медицинскую помощь. Особенно у онкологических больных в связи с иммуносупрессией на фоне специфического лечения данная инфекция может вызывать серьезные осложнения [19, 20].

Оказание помощи пациентам во время этого кризиса является сложной задачей. Важно учитывать то, что пациентки с раком молочной железы находятся в группе риска по осложненному течению COVID-19 [21]. Универсального подхода к оказанию помощи во время пандемии COVID-19 не существует.

В условиях пандемии коронавируса COVID-19 в ГАУЗ СО «СООД» программы скрининга продолжали работать. Врачи следовали локальным инструкциям, при этом полностью соблюдая рекомендации по ограничению распространения инфекции SARS-CoV-2. Основными принципами оказания медицинской помощи в условиях пандемии стали минимизация времени ожидания, реорганизация зон контакта с пациентом для достижения максимального физического дистанцирования, нацеленность на быстрое и безопасное

выполнение диагностических неинвазивных методов диагностики. Это позволило не только сохранить объем скрининговых маммографических исследований, но и увеличить их объем. Удалось выполнить годовой план обследований, но показатели выявляемости злокачественных новообразований молочной железы несколько снизились в 2020 году в сравнении с 2019 годом.

Заключение

На примере маммографических исследований, проведенных ГАУЗ СО «СООД» в 2019 и 2020 годах, мы видим рациональность и хорошую организацию рентгеновских исследований молочных желез (маммографии) в Свердловской области. С учетом эпидемиологической ситуации по коронавирусной инфекции наблюдается хорошая тенденция к увеличению количества исследований, выявлению злокачественных новообразований молочных желез и, следовательно, снижению смертности среди женского населения Свердловской области.

В перспективе хотелось бы внедрить в скрининговую программу томосинтез молочных желез с целью повышения диагностической точности лучевого исследования молочных желез при незначительном увеличении времени и эффективной дозы, сокращения количества подозрительных в отношении рака молочной железы узловых образований, не определяющихся при обзорной маммографии (в том числе мультифокальное или мультицентрическое поражение при раке молочной железы). За счет внедрения томосинтеза можно уменьшить количество пункционных биопсий.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Абзалова К.Б., Дергилев А.П., Егоров А.Б. Возможности магнитно-резонансной маммографии в дифференциальной диагностике образований молочной железы у женщин молодого возраста. Радиология — практика. 2018;5:6–14.
- 2 Алиева Г.С., Корженкова Г.П., Колядина И.В. Предсказательная ценность цифровой маммографии, ультразвукового исследования и их комбинации в диагностике раннего рака молочной железы. Современная онкология. 2019;21(3):38–45. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190550
- 3 Esmaili M., Ayyoubzadeh S.M., Javanmard Z., R Niakan Kalhori S. A systematic review of decision aids for mammography screening: Focus on outcomes and characteristics. Int J Med Inform. 2021;149:104406. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2021.104406
- 4 Линденбрaten Л.Д., Бурдина Б.Г., Пинхосевич Л.М. Маммография. М.: Видар, 1997. 135 с.
- 5 Васильев А.Ю., Буромский И.В., Павлова Т.В., Мануйлова О.О. Сравнительный контентный анализ нормативных документов, регламентирующих проведение рентгеновской маммографии в Российской Федерации. Российский медицинский журнал. 2019;25(5–6):256–8. DOI: 10.18821/0869-2106-2019-25-5-6-256-258
- 6 Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы: клинико-экспериментальные исследования. Вопросы онкологии. 2016;62(2):208–13.
- 7 Гадельшина А.А., Герасимова Н.Н. Мониторинг тепловизионного изображения подмышечной области в норме и после кратковременного охлаждения или нагревания. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016;11(5):891–95.

Показатели	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
1. Выявлено ЗНО, всего	14922	15407	15840	15429	16699	16800	16937	17001	18160	18639	18625	19149	18147
2. Выявлено ЗН молочной железы	1533	1593	1819	1856	1865	1834	1895	1867	1866	1968	1859	1976	1837
3. % от общего кол-ва женщин с ЗНО	19,4	19,9	21,5	21,2	20,1	20,1	20,5	20,2	18,7	19,4	18,3	18,9	18,8
4. Выявлено на профосмотрах (%)	26,5	25,8	21,1	23,3	31,5	47,5	41,6	45,6	39,3	37,8	42,8	37,5	32,5
5. Морфологическая верификация диагноза (%)	95,0	95,8	96,6	94,6	87,1	99,5	97,0	97,1	99,8	99,7	100,0	100,0	95,2
6. 1–2-я стадия (%)	64,2	70,2	69,9	22,7/49,5	21,5/51,6	22,3/49,0	25,0/51,5	22,9/49,9	24,2/44,6	25,6/42,7	23,6/49,1	23,1/49,2	22,5/47,1
7. 3-я стадия (%)	23,2	17,8	19,3	19,4	17,7	12,9	15,3	19,5	17,6	22,9	20,2	19,1	22,2
8. 4-я стадия (%)	12,7	11,6	5,8	8,3	8,8	8,4	7,7	7,2	8,9	8,8	6,9	6,9	7,8
9. Летальность на первом году с момента установления диагноза (%)	9,9	11,0	9,6	8,7	6,9	7,0	8,2	5,6	8,5	7,0	6,7	7,0	5,5
10. Находились под наблюдением на конец года (абсолютное число) с ЗНО молочной железы	13650	15039	15137	14437	14900	15487	16579	17481	18576	19549	20296	20945	20987
11. Структура, удельный вес (%) от общего числа состоящих на учете на конец года	17,6	18,9	18,7	17,6	17,9	18,2	18,8	19,1	19,1	19,3	19,0	18,6	17,7
12. Состоит на учете 5 лет и более (%)	57,1	55,2	55,9	55,6	58,9	59,9	59,8	54,5	55,4	63,1	61,1	64,7	64,2
13. Структура, удельный вес (%) от общего числа состоящих на учете на конец года 5 лет и более	18,2	18,3	19,0	17,7	20,1	19,6	20,0	18,7	18,6	21,4	20,4	21,8	19,5
14. Заболеваемость (ИП на 100,0 тыс. жен. нас.)	64,8	67,1	76,6	66,5	80,2	79,2	80,5	81,4	79,8	83,9	79,4	84,4	78,8
15. Количество умерших из состоящих на учете от ЗН молочной железы	710	663	753	761	702	578	735	671	627	657	705	651	686
16. Смертность (ИП на 100,0 тыс. жен. нас.)	28,4	27,9	22,3	20,1	30,2	24,7	31,4	28,7	26,8	28,0	30,1	27,8	29,4
17. Число больных, взятых на учет и закончивших специальное лечение	1043	1095	1186	1288	1175	1106	1118	1198	1155	1019	1215	953	689
18. Структура методов лечения:													
хирургический (%)	20,1	26,2	26,6	37,9	28,7	30,3	29,0	29,1	37,0	60,1	42,4	59,5	62,3
лучевой	1,5	1,6	1,1	2,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
лекарственный	—	—	—	4,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—
комбинированный	76,4	69,5	70,1	54,8	68,9	69,7	71,0	70,9	62,9	39,9	57,5	40,5	37,7
химиолучевой	1,9	2,7	2,3	3,8	2,4	—	—	—	—	—	—	—	—

Таблица 2. Статистические данные по заболеваемости с 2008 по 2020 год
Table 2. Incidence statistics for 2008–2020

- 8 Гадельшина А.А. Инфракрасная термография в условиях температурного контрастирования молочных желез как способ повышения скорости и эффективности диагностики новообразований. *Электронный научно-образовательный вестник здоровье и образование в XXI веке*. 2016;18(7):1–5.
- 9 Ураков А.Л. Инфракрасная термография и тепловая томография в медицинской диагностике: преимущества и ограничения. *Электронный научно-образовательный вестник здоровье и образование в XXI веке*. 2013;15(11):45–51.
- 10 Ураков А.Л., Гадельшина А.А., Герасимова Н.Н., Уракова Т.В. Экспресс-метод инфракрасной диагностики состояния молочных желез в бытовых условиях. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;7(6):996–98.
- 11 Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В. Инфракрасный самоконтроль молочных желез. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;7(2):217–20.
- 12 Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И., Пушкарев А.В., Меньшиков К.В., Пушкарев В.А. и др. Уровень опухолеинфильтрирующих лимфоцитов и PD-статус как возможные прогностические маркеры выживаемости и эффективности терапии при трижды негативном раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2016;16(1):65–70. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-65-70
- 13 Zhang K., Zhou J., Zhu X., Luo M., Xu C., Yu J., et al. Germline mutations of PALB2 gene in a sequential series of Chinese patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;166(3):865–73. DOI: 10.1007/s10549-017-4425-z
- 14 García-Hernández M.L., Uribe-Uribe N.O., Espinosa-González R., Kast W.M., Khader S.A., Rangel-Moreno J. A unique cellular and molecular microenvironment is present in tertiary lymphoid organs of patients with spontaneous prostate cancer regression. *Front Immunol*. 2017;8:563. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00563
- 15 Ганцев Ш.Х., Липатов О.Н., Меньшиков К.В. Возможности хирургического лечения рака вульвы в условиях пандемии COVID-19. *Креативная хирургия и онкология*. 2020;10(4):264–9. DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-4-264-269
- 16 Kannan S., Shaik Syed Ali P., Sheeza A., Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) — recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(4):2006–11. DOI: 10.26355/eurrev_202002_20378
- 17 Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- 18 Novel coronavirus pneumonia emergency response epidemiology team. 2020. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41:145–51. DOI: 10.3760/cma.j.is sn.0254-6450.2020.02.003
- 19 Каприн А.Д., Гамеева Е.В., Рошин Д.О., Костин А.А., Алексеева Г.С., Хороненко В.Э. и др. Ремоделирование онкологической службы в условиях пандемии COVID-19 в федеральном научном центре 1-го уровня. *Исследования и практика в медицине*. 2020;7(2):10–21. DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-2-16
- 20 Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019.
- 21 Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). М.: Минздрав РФ; 2020. 236 с.
- ing: Focus on outcomes and characteristics. *Int J Med Inform*. 2021;149:104406. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2021.104406
- 4 Lindenbraten L.D., Burdina B.G., Pinkhosevich L.M. *Mammography*. Moscow: Vidar; 1997. 135 p. (In Russ.).
- 5 Vasil'ev A.Yu., Buromskiy I.V., Pavlova T.V., Manuylova O.O. The comparative content analysis of the normative documents governing the X-ray mammography in the Russian Federation. *Russian Medical Journal*. 2019;25(5–6):256–258 (In Russ.). DOI: 10.18821/0869-2106-2019-25-5-6-256-258
- 6 Semiglazov V.F. Breast cancer: clinical and experimental research. *Problems in oncology*. 2016;62(2):208–13 (In Russ.).
- 7 Gadelshina A.A., Gerasimova N.N. Monitoring thermal imaging image the axillary region in norm and after a brief cooling or heating. *International Journal Applied and Fundamental Research*. 2016;11(5):891–95 (In Russ.).
- 8 Gadelshina A.A. Infrared thermography in the conditions of temperature contrasting of mammary glands as the way of rising of rate and efficiency of diagnostics of neoplasms. *Electronic scientific-educational journal. Health and education in the twenty-first century*. 2016;18(7):1–5 (In Russ.).
- 9 Urakov A.L. Infrared thermography and thermal tomography in medical diagnostics: advantages and limitations. *Electronic scientific-educational journal. Health and education in the twenty-first century*. 2013;15(11):45–51 (In Russ.).
- 10 Urakov A.L., Gadelshina A.A., Gerasimova N.N., Urakova T.V. Express-method for infrared diagnostics of lacteal glands in the domestic environment. *International Journal Applied and Fundamental Research*. 2016;7(6):996–98 (In Russ.).
- 11 Urakov A.L., Urakova N.A., Urakova T.V. Infrared self-control mammary glands. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;7(2):217–20 (In Russ.).
- 12 Nasretdinov A.F., Sultanbaeva N.I., Musin S.I., Pushkarev A.V., Menshikov K.V., Pushkarev V.A., et al. Level of tumor-infiltrating lymphocytes and PD status as potential prognostic markers of survival and therapy effectiveness in triple-negative breast cancer. *Tumors of female reproductive system*. 2020;16(1):65–70 (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-65-70
- 13 Zhang K., Zhou J., Zhu X., Luo M., Xu C., Yu J., et al. Germline mutations of PALB2 gene in a sequential series of Chinese patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;166(3):865–73. DOI: 10.1007/s10549-017-4425-z
- 14 García-Hernández M.L., Uribe-Uribe N.O., Espinosa-González R., Kast W.M., Khader S.A., Rangel-Moreno J. A unique cellular and molecular microenvironment is present in tertiary lymphoid organs of patients with spontaneous prostate cancer regression. *Front Immunol*. 2017;8:563. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00563
- 15 Gantsev S.Kh., Lipatov O.N., Menshikov K.V. Possibilities of Surgical Treatment of Vulva Cancer in the Context of the COVID-19 Pandemic. *Creative surgery and oncology*. 2020;10(4):264–9 (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-4-264-269
- 16 Kannan S., Shaik Syed Ali P., Sheeza A., Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) — recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(4):2006–11. DOI: 10.26355/eurrev_202002_20378
- 17 Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- 18 Novel coronavirus pneumonia emergency response epidemiology team. 2020. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41:145–51. DOI: 10.3760/cma.j.is sn.0254-6450.2020.02.003
- 19 Kaprin A.D., Gameeva E.V., Roshchin D.O., Kostin A.A., Alekseeva G.S., Khoronenko V.E., et al. Remodeling the cancer service in the context of the COVID-19 pandemic at the Federal research center of the 1st level. *Research and Practical Medicine Journal*. 2020;7(2):10–21 (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-2-1
- 20 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (ed.) State of cancer care for population in Russia in 2018. M.-P.A Gertsen Moscow Research Oncology Institute — branch of the National Medical Research Center for Radiology; 2019 (In Russ.).
- 21 Temporary methodological recommendations: prevention, diagnosis and management of a novel coronavirus infection (COVID-19). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 236 p. (In Russ.).

References

- 1 Abzalova K.B., Dergilev A.P., Egorov A.B. The possibility of magnetic resonance mammography in the differential diagnosis of breast tumors in young women. *Radiology — Practice*. 2018;5:6–14 (In Russ.).
- 2 Alieva G.S., Korzhenkova G.T., Kolyadina I.V. The predictive value of digital mammography, breast ultrasound and their combination in the diagnosis of early breast cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2019;21(3):38–45 (In Russ.) DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190550
- 3 Esmaeili M., Ayyoubzadeh S.M., Javanmard Z., R Niakan Kalhori S. A systematic review of decision aids for mammography screen-

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-323-327>



Органосохраняющее хирургическое лечение при раке мочеточника (клинический случай)

Н.С. Холопова^{2*}, В.Б. Венскель², Н.В. Коваленко^{1,2}, В.В. Жаворонкова^{1,2}, А.И. Иванов^{1,2}, А.Г. Чухнин¹, А.А. Климченко¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, Волгоград, Россия

* **Контакты:** Холопова Наталья Сергеевна, e-mail: kholopovans@mail.ru

Аннотация

Введение. Злокачественные новообразования мочеточника, несмотря на низкую частоту встречаемости, являются одними из самых агрессивных опухолей. Преобладание мышечно-инвазивных и метастатических форм на момент установления диагноза, а также высокая частота рецидивов заставляют придерживаться наиболее радикальных подходов к лечению. В то же время высокая распространенность опухолей данной локализации среди пациентов пожилого и старческого возраста и высокие показатели послеоперационных осложнений открывают вопрос об органосохраняющем лечении.

Целью представления данного клинического случая является определение возможности такого подхода при лечении рака мочеточника.

Материалы и методы. В работе представлен опыт лечения пациента старческого возраста с сопутствующей хронической болезнью почек на базе онкоурологического отделения ГБУЗ «ВОКОД». Учитывая такие факторы, как возраст, наличие сопутствующей патологии, гистологические характеристики опухоли, было выполнено малоинвазивное органосохраняющее оперативное вмешательство в объеме лапароскопической резекции мочеточника с уретероцистостомией.

Результаты и обсуждение. В послеоперационном периоде проводилась оценка состояния почечной функции в виде проведения динамической нефросцинтиграфии, а также контроль креатинина крови. С целью исключения рецидива и прогрессирования были выполнены контрольная цисто- и уретероскопия и контрастное КТ-исследование интересующих областей.

Заключение. Отсутствие данных о рецидиве или прогрессировании заболевания при контрольном обследовании указывает на онкологическую безопасность применения органосохраняющих операций у данной категории пациентов. В пользу такого подхода выступают также ближайшие и отдаленные результаты в виде улучшения показателей почечной функции и сохранении качества жизни пациента на высоком уровне.

Ключевые слова: уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей, рак мочеточника, низкая степень злокачественности, переходо-клеточная карцинома, органосохраняющее лечение, лапароскопия

Для цитирования: Холопова Н.С., Венскель В.Б., Коваленко Н.В., Жаворонкова В.В., Иванов А.И., Чухнин А.Г., Климченко А.А. Органосохраняющее хирургическое лечение при раке мочеточника (клинический случай). Креативная хирургия и онкология. 2021;11(4):323–327. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-323-327>

Холопова Наталья Сергеевна — поликлиническое отделение, orcid.org/0000-0002-1529-4780

Венскель Вадим Брониславович — онкологическое отделение хирургических методов лечения № 4 (онкоурология), orcid.org/0000-0002-0684-674X

Коваленко Надежда Витальевна — к.м.н., кафедра онкологии, гематологии и трансплантологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМФО), orcid.org/0000-0002-0759-0889

Жаворонкова Виктория Викторовна — к.м.н., кафедра онкологии, orcid.org/0000-0002-3403-7931

Иванов Александр Игоревич — к.м.н., кафедра онкологии, orcid.org/0000-0001-9293-2611

Чухнин Алексей Геннадьевич — к.м.н., кафедра онкологии, гематологии и трансплантологии Института непрерывного медицинского образования (НМФО), orcid.org/0000-0002-5124-6604

Климченко Анна Андреевна — студентка 5-го курса, orcid.org/0000-0001-8265-3360

Organ-Preserving Surgery in Urethral Cancer (a Clinical Case)

Nataliya S. Kholopova —
Outpatient Unit, orcid.
org/0000-0002-1529-4780

Vadim B. Venskel — *Oncology Department of Surgical Techniques No. 4 (oncurology), orcid.org/0000-0002-0684-674X*

Nadezhda V. Kovalenko —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Oncology, Haematology and
Transplantation, Institute of
Continuing Medical and Phar-
maceutical Education, orcid.
org/0000-0002-0759-0889

Viktoria V. Zhavoronkova —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Oncology, orcid.org/0000-
0002-3403-7931

Alexander I. Ivanov — *Cand.
Sci. (Med.), Department of
Oncology, orcid.org/0000-0001-
9293-2611*

Alexey G. Chuhrin — *Cand.
Sci. (Med.), Department of
Oncology, Haematology and
Transplantation, Institute of
Continuing Medical and Phar-
maceutical Education, orcid.
org/0000-0002-5124-6604*

Anna A. Klimchenko — *Grad-
uate Student (5th year), orcid.
org/0000-0001-8265-3360*

Nataliya S. Kholopova^{2}, Vadim B. Venskel², Nadezhda V. Kovalenko^{1,2}, Viktoria V. Zhavoronkova^{1,2}, Alexander I. Ivanov^{1,2}, Alexey G. Chuhrin¹, Anna A. Klimchenko¹*

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

² Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, Volgograd, Russian Federation

***Correspondence to:** Nataliya S. Kholopova, e-mail: kholopovans@mail

Abstract

Background. Despite low incidence, malignant urethral neoplasms are among the most aggressive tumours. Prevalence of muscle-invasive and metastatic cancer at diagnosis, as well as a high relapse rate compel adherence to the most radical treatment. At the same time, the high incidence of urethral tumours in elderly and senile patients and high postoperative complication rates warrant the development of organ-preserving treatment.

Aim. A case description to verify the organ-preserving treatment applicability in urethral cancer.

Materials and methods. We report the treatment experience in a senile patient with concomitant chronic kidney disease at the Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary's Oncurology Unit. Accounting for the age, concomitant pathology and tumour histology factors, a minimally invasive organ-preserving surgical intervention was performed as laparoscopic urethral resection with ureterocystoneostomy.

Results and discussion. Renal function was assessed in postoperative period with dynamic nephroscintigraphy and blood creatinine monitoring. Control cysto-, ureteroscopy and contrast-enhanced CT scanning in areas of interest were performed to rule out relapse and progression.

Conclusion. No report of disease relapse or progression at follow-up indicates the oncological safety of organ-preserving surgery in this patient category. This approach also gains support from immediate and long-term outcomes of the patient's improved renal function and sustained good quality of life.

Keywords: upper tract urothelial cancer, urethral cancer, low-grade malignancy, transitional cell carcinoma, organ-preserving treatment, laparoscopy

For citation: Kholopova N.S., Venskel V.B., Kovalenko N.V., Zhavoronkova V.V., Ivanov A.I., Chuhrin A.G., Klimchenko A.A. Organ-preserving surgery in urethral cancer (a clinical case). *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(4):323–327. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-323-327>

Введение

Новообразования мочеточника являются наиболее редкими среди уротелиальных опухолей и составляют 1–2 % всех новообразований почек и верхних мочевых путей. Это одна из наиболее агрессивных опухолей, что подтверждается следующими фактами: на момент установления диагноза 60 % этих опухолей представлены инвазивными формами, 7 % пациентов имеют метастазы, тогда как при раке мочевого пузыря инвазивные формы встречаются лишь в 15–25 % случаев [1]. Рецидив переходной-клеточной карциномы в мочевом пузыре встречается у 30–50 % пациентов, страдающих уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей [2], в то время как рецидив в лоханке с контралатеральной стороны — в 2–6 % случаев [2, 3]. Опухоли мочеточника чаще всего развиваются в его дистальном отделе (68 %), реже — в средней (20,3 %) и верхней (9,4 %) третях, 2,3 % составляют пациенты с поражением всего мочеточника [4]. Наиболее часто рак верхних мочевыводящих путей встречается в возрастной группе 70–90 лет, при этом он в 3 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин [5]. Плоскоклеточный рак является наиболее редким гистологическим вариантом, еще реже встречается аденокарцинома, на которую приходится менее 1 % всех опухолей данной локализации [6, 7].

К наиболее распространенным симптомам уротелиального рака верхних мочевыводящих путей относится макро- или микрогематурия, которая встречается в 70–80 % случаев [8]. Опухоль циркулярно поражает стенку мочеточника, суживая ее просвет, что приводит к нарушению оттока мочи из почки и развитию гидронефроза. На компьютерной томографии или УЗИ выявляются признаки гидронефроза, метастазы в регионарные лимфоузлы и внутренние органы. Дифференциальную диагностику следует проводить с рентгеногегативным камнем мочеточника или кровяным сгустком. При экзифитном росте опухоли, характерном для переходноклеточного рака, при помощи экскреторной урографии или компьютерной томографии с контрастированием можно выявить дефект наполнения и контурирование контраста по стенкам новообразования — симптом «змеиного жала». Точность диагностики при уретеропиелоскопии с биопсией достигает 90 %, а чувствительность компьютерной томографии с контрастированием — 67–100 %. Эффективность цитологического исследования мочи зависит от степени дифференцировки опухоли и колеблется от 20 до 60 % [9].

Независимо от расположения опухоли в верхних мочевыводящих путях золотым стандартом в лечении уротелиального рака данной локализации является радикальная нефроуретерэктомия с резекцией мочевого пузыря. Это хирургическое вмешательство связано с относительно высокими показателями осложнений и смертности, особенно в возрастной группе 70–90 лет, которая наиболее часто подвергается этому заболеванию [10, 11]. Однако существует органосохраняющий подход, который позволяет сохранить мочевыводящие пути при уротелиальном раке и снизить количество послеоперационных осложнений. Применение его

при немышечноинвазивных опухолях низкого потенциала злокачественности уменьшает риск осложнений, связанных с радикальной хирургией, без ущерба для онкологических результатов и функции почек. Для органосохраняющего лечения существуют абсолютные (почечная недостаточность, единственная функционирующая почка) и элективные (при функционирующей контралатеральной почке) показания при немышечноинвазивных высокодифференцированных опухолях. Выбор метода зависит как от технических ограничений, так и от анатомического расположения опухоли и опыта хирурга. Среди органосохраняющих методов выделяют эндоскопическое удаление опухоли и сегментарную резекцию мочеточника [12, 13]. Дистальная уретерэктомия с формированием уретероцистонеоанастомоза рекомендована для опухолей низкого риска, локализованных в дистальном отделе мочеточника, которые нельзя полностью удалить эндоскопически, и для опухолей высокого риска при необходимости органосохраняющего подхода для сохранения функции почек [14]. Сегментарная резекция мочеточника обеспечивает адекватный гистологический материал для стадирования и определения степени дифференцировки опухоли в случае сохранения ипсилатеральной почки [15]. Таким образом, органосохраняющее лечение является предпочтительным вариантом для пациентов с низким риском при схожих онкологических результатах по сравнению с радикальной нефроуретерэктомией.

Материалы и методы

Пациентка Х., 1940 года рождения (80 лет), поступила в онкоурологическое отделение ГБУЗ «ВОКОД» 06.07.2020 г. с жалобами на эпизодически возникающую гематурию. Ухудшение самочувствия отмечала в течение двух месяцев с постепенного нарастания вышеуказанных симптомов. При обследовании по месту жительства выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, где заподозрено наличие новообразования левого мочеточника. Пациентка была направлена на дообследование и лечение в ГБУЗ «ВОКОД». На компьютерной томографии с внутривенным контрастированием было выявлено новообразование нижней трети левого мочеточника с характеристиками злокачественности, а также наличие уретерогидронефроза слева. При проведении динамической нефросцинтиграфии выявлено снижение секреторной активности обеих почек. В рамках подготовки к оперативному лечению пациентке проведено обследование.

Эзофагогастродуоденоскопия: хронический гастродуоденит.

Консультация кардиолога: ИБС. Кардиосклероз. Н2 а. Гипертоническая болезнь 2, риск 4. Противопоказаний к оперативному лечению со стороны органов сердечно-сосудистой системы не выявлено.

Компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза с контрастированием: КТ — картина ЗНО нижней трети левого мочеточника, уретерогидронефроза слева. Атеросклероз аорты и ее крупных ветвей. Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника.

Компьютерная томография органов грудной клетки: данных за вторичное поражение легких не выявлено.

Динамическая нефросцинтиграфия: значительно замедлено выведение препарата правой почкой (секреторная функция сохранена). Резко снижена секреторно-выделительная активность левой почки, кривая приближается к изостенурическому типу. Захват препарата левой почкой в 3 раза меньше, чем правой. Функциональный вклад левой почки 40,1 %.

Электрокардиография: Синусовый ритм с ЧСС 88 ударов в минуту. Вертикальная ЭОС. ГЛЖ. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Эхокардиография: атеросклероз аорты. Кальциноз аортального клапана 1-й степени. Минимальная аортальная регургитация, ускорение кровотока на аортальном клапане.

Гистологическое заключение: папиллярная уротелиальная опухоль низкой степени злокачественности G1.

В лабораторных показателях обращали на себя внимание признаки постгеморрагической анемии легкой степени (уровень гемоглобина 99 г/л), высокий уровень креатинина крови (147 мкмоль/л, СКФ 21 мл/мин/1,73 кв. м), на основании чего в сопутствующий диагноз выставлена хроническая болезнь почек 3 Б стадии.

Учитывая сниженную функцию контралатеральной почки, возраст пациентки, наличие сопутствующей почечной недостаточности, принято решение об органосохраняющем лечении. 08.07.2020 г. в плановом порядке выполнена лапароскопическая резекция нижней трети левого мочеточника с уретероцистонеостомией.

Техника операции

После обработки операционного поля выполнен разрез в левой верхней точке Калька, установлен лапаропорт для оптической камеры. Выполнена инсуффляция газа в брюшную полость. При ревизии — отдаленных метастазов не выявлено. Под визуальным контролем выполнена установка трех лапаропортов. Рассечена брюшина по левому боковому каналу, выделен левый мочеточник. Последний расширен до 2,0 см, в нижней трети определяется внутрипросветное образование протяженностью до 4,0 см плотноэластической консистенции. Мочеточник мобилизован до юкставезикального отдела. Резецирован участок мочеточника с резекцией стенки мочевого пузыря с отступом 1,0 см от края опухоли без вскрытия просвета. Границы резекции отправлены на срочное гистологическое исследование — без роста опухоли. Мочеточник интубирован стентом 5 Sn. Сформирован уретероцистонеоанастомоз узловыми швами. Контроль на гемостаз и инородные тела. Препарат извлечен с помощью EndoBag. Раны послойно ушиты. Кровопотеря составила 150 мл. Время операции — 115 мин.

Ближайший послеоперационный период на фоне сопроводительной терапии протекал без осложнений.

При плановом гистологическом исследовании получен ответ: папиллярная уротелиальная карцинома мочеточника G1 с инвазией в субэпителиальную соединительную ткань; границы резекции — без опухоли.

На 6-е сутки выполнен ультразвуковой контроль: при обзорном осмотре брюшной полости,

забрюшинного пространства и малого таза признаков наличия свободной жидкости, а также ее патологических осумкований не выявлено. Отмечается умеренное расширение чашечек левой почки, лоханка не расширена. На 7-е сутки выполнена внутривенная урография, на которой на 5-й минуте визуализируется правая почка, а на 10-й минуте левая в виде плохо различимой нефрограммы. С 5-й минуты справа контрастируется расширенная чашечно-лоханочная система, на уровне L2–3. Мочеточник визуализируется справа, расширен. Слева отмечается стент, проксимальный конец которого находится на уровне L2–3 в проекции лоханки левой почки, дистальный конец скручен кольцом в мочевом пузыре. Признаков экстравазации контрастного вещества не выявлено. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с контрольным показателем креатинина крови 85 мкмоль/л.

9.09.2020 пациентка госпитализирована повторно для проведения контрольных обследований, удаления стента мочеточника. При контрольной цистоскопии слизистая мочевого пузыря без патологии, стент мочеточника удален. На компьютерной томограмме с контрастированием картина состояния после резекции левого мочеточника с уретероцистонеостомией слева, с появлением сужения просвета верхней трети левого мочеточника — органический стеноз. В остальном КТ-картина прежняя, без признаков рецидива и прогрессирования заболевания. Выполнена динамическая нефросцинтиграфия. Умеренно замедлено выделение препарата правой почки (секреторная функция сохранена), также умеренно снижена секреторная активность левой почки. Функциональный вклад левой почки 46,3 %. При контрастном КТ-сканировании других областей отдаленных метастазов не выявлено.

Результаты и обсуждение

В рамках раннего послеоперационного периода отмечена положительная динамика с уменьшением цифр креатинина, восстановления уродинамики слева. Креатинин на 7-е сутки — 85 мкмоль/л. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства выполнено на 5-е сутки послеоперационного периода, где отмечается умеренное расширение чашечек левой почки и отсутствие расширения лоханки, отмечаемого до операции. Контрольная цисто- и уретероскопия выполнена 10.09.2020 г., данных за рецидивный опухолевый рост не выявлено. Контрольная компьютерная томография выполнена 11.12.2020 г.: картина состояния после резекции левого мочеточника с уретероцистонеостомией, без признаков рецидива и прогрессирования. Динамическая нефросцинтиграфия выполнена 12.12.2020 г.: функциональный вклад правой почки 53,7 %, левой почки — 46,3 %.

Несмотря на отсутствие достоверной верификации злокачественности процесса до хирургического вмешательства, оперативное лечение выполнено в радикальном объеме в соответствии с онкологическими принципами. Органосохраняющая методика в данном случае позволила нивелировать проявления почечной

недостаточности, сохранить и улучшить функцию почки на стороне поражения. Гистологическое исследование операционного материала показало наличие так называемой low-grade, low-stage опухоли, применение органосохраняющей методики при лечении которых не противоречит клиническим рекомендациям.

Закключение

Представленный клинический случай демонстрирует возможность применения органосохраняющего хирургического подхода у пациентов с раком мочеоточника, позволяет оценить его онкологическую безопасность и значимость для пациентов со сниженной функцией контралатеральной почки. Ближайшие и отдаленные результаты лечения выступают в пользу данной хирургической тактики. При лечении пациентов с уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей предпочтительным является применение индивидуального подхода с учетом таких факторов, как возраст пациента, функциональные показатели контралатеральной почки, наличие сопутствующей патологии. Поддержание баланса между онкологическими принципами и стремлением сохранить и улучшить качество жизни пациента позволяет добиться хороших результатов лечения.

Информированное согласие. Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей: Клинические рекомендации: МКБ С65, С66. Возрастная группа: взрослые, дети. М., 2020.
- 2 Тайлаков Б.Б., Давранов А.Ж., Алибекова Б.С., Абдикаримов А.М., Рутжанулы И. Хирургическая тактика при злокачественных опухолях верхних мочевыводящих путей. Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2014; 3:179–81.
- 3 Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», 2020.
- 4 Geavlete P.A. (ed.) Percutaneous surgery of the upper urinary tract. Handbook of endourology. Elsevier; 2016.
- 5 Боковой С.П., Зверев Ю.А. Опухоли мочеоточника. Сложные клинические случаи. Урологические ведомости. 2019;9(2):47–52. DOI: 10.17816/uoved9247-52
- 6 Geavlete P.A. (ed.) Retrograde ureteroscopy. Handbook of endourology. Elsevier; 2018.
- 7 Нестеров С.Н., Ханалиев Б.В., Косарев Е.И., Бонетский Б.А., Барсегян А.Г. Васкуляризованные кожные лоскуты при пластике гипоспадий, протяженных стриктур и облитераций уретры у мужчин. Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. 2018;3(13):50–4. DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.96.68.011
- 8 Kim M.H., Yuk H.D., Jeong C.W., Kwak C., Kim H.H., Ku J.H. Estimated glomerular filtration rate as a prognostic factor in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a systematic review and meta-analysis. J Clin Med. 2021;10(18):4155. DOI: 10.3390/jcm10184155
- 9 Soualhi A., Rammant E., George G., Russell B., Enting D., Nair R., et al. The incidence and prevalence of upper tract urothelial carcinoma: a systematic review. BMC Urol. 2021;21(1):110. DOI: 10.1186/s12894-021-00876-7
- 10 Волкова М.И., Матвеев В.Б., Медведев С.В., Носов Д.А., Хмелевский Е.В., Черняев В.А. Клинические рекомендации

по диагностике и лечению больных с опухолями верхних мочевыводящих путей. М., 2014.

- 11 Zhao F., Qi N., Zhang C., Xue N., Li S., Zhou R., et al. Impact of surgical wait time on survival in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma with hydronephrosis. Front Oncol. 2021 5;11:698594. DOI: 10.3389/fonc.2021.698594
- 12 Farrow J.M., Kern S.Q., Gryzinski G.M., Sundaram C.P. Nephron-sparing management of upper tract urothelial carcinoma. Investig Clin Urol. 2021;62(4):389–98. DOI: 10.4111/icu.20210113
- 13 Kenigsberg A.P., Meng X., Ghandour R., Margulis V. Oncologic outcomes of radical nephroureterectomy (RNU). Transl Androl Urol. 2020;9(4):1841–52. DOI: 10.21037/tau.2019.12.29
- 14 Seisen T., Peyronnet B., Dominguez-Escrig J.L., Bruins H.M., Yuan C.Y., Babjuk M., et al. Oncologic outcomes of kidney-sparing surgery versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review by the EAU non-muscle invasive bladder cancer guidelines panel. Eur Urol. 2016;70(6):1052–68. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.014
- 15 Wang M., Ren X., Wang G., Sun X., Tang S., Zhang B., et al. Construction of a survival prediction model for high- and low-grade UTUC after tumor resection based on "SEER database": a multicenter study. BMC Cancer. 2021;21(1):999. DOI: 10.1186/s12885-021-08742-3

References

- 1 Upper tract urothelial cancer: clinical guidelines: ICD C65, C66. Age group: adults, children. Moscow, 2020 (In Russ.).
- 2 Tailakov B.B., Davranov A.Zh., Alibekova B.S., Abdikarimov A.M., Rutzhanuly I. Surgical management of malignant tumors of the upper urinary tract. Herald of Almaty State Institute of Advanced Medical Education. 2014;3:179–81 (In Russ.).
- 3 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. State of cancer care for population in Russia in 2020. Moscow: P.A. Gertsen Moscow Research Oncology Institute — branch of the National Medical Research Center for Radiology, 2020.
- 4 Geavlete P.A. (ed.) Percutaneous surgery of the upper urinary tract. Handbook of endourology. Elsevier; 2016.
- 5 Bokovoj S.P., Zverev Y.A. Ureteral tumors. Complex clinical cases. Urology reports. 2019;9(2):47–52 (In Russ.). DOI: 10.17816/uoved9247-52
- 6 Geavlete P.A. (ed.) Retrograde ureteroscopy. Handbook of endourology. Elsevier; 2018.
- 7 Nesterov S.N., Khanaliev B.V., Kosarev E.I., Bonetsky B.A., Barshegyan A.G. Vascularized cutaneous flaps by plastics of hypospadias, expanded structures and urethra obliterations in men. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2018;3(13):50–4 (In Russ.). DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.96.68.011
- 8 Kim M.H., Yuk H.D., Jeong C.W., Kwak C., Kim H.H., Ku J.H. Estimated glomerular filtration rate as a prognostic factor in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a systematic review and meta-analysis. J Clin Med. 2021;10(18):4155. DOI: 10.3390/jcm10184155
- 9 Soualhi A., Rammant E., George G., Russell B., Enting D., Nair R., et al. The incidence and prevalence of upper tract urothelial carcinoma: a systematic review. BMC Urol. 2021;21(1):110. DOI: 10.1186/s12894-021-00876-7
- 10 Volkova M.I., Matveev V.B., Medvedev S.V., Nosov D.A., Khmelevsky E.V., Chernyaev V.A. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with tumors of the upper urinary tract. Moscow, 2014 (In Russ.).
- 11 Zhao F., Qi N., Zhang C., Xue N., Li S., Zhou R., et al. Impact of surgical wait time on survival in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma with hydronephrosis. Front Oncol. 2021 5;11:698594. DOI: 10.3389/fonc.2021.698594
- 12 Farrow J.M., Kern S.Q., Gryzinski G.M., Sundaram C.P. Nephron-sparing management of upper tract urothelial carcinoma. Investig Clin Urol. 2021;62(4):389–98. DOI: 10.4111/icu.20210113
- 13 Kenigsberg A.P., Meng X., Ghandour R., Margulis V. Oncologic outcomes of radical nephroureterectomy (RNU). Transl Androl Urol. 2020;9(4):1841–52. DOI: 10.21037/tau.2019.12.29
- 14 Seisen T., Peyronnet B., Dominguez-Escrig J.L., Bruins H.M., Yuan C.Y., Babjuk M., et al. Oncologic outcomes of kidney-sparing surgery versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review by the EAU non-muscle invasive bladder cancer guidelines panel. Eur Urol. 2016;70(6):1052–68. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.014
- 15 Wang M., Ren X., Wang G., Sun X., Tang S., Zhang B., et al. Construction of a survival prediction model for high- and low-grade UTUC after tumor resection based on "SEER database": a multicenter study. BMC Cancer. 2021;21(1):999. DOI: 10.1186/s12885-021-08742-3



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-328-336>

Субпопуляции интратуморальных эффекторных клеток при раке молочной железы (обзор литературы и представление собственных данных)

Рябчиков Денис Анатольевич — д.м.н., хирургическое отделение № 16, orcid.org/0000-0003-2670-236

Чулкова Светлана Васильевна — к.м.н., доцент, лаборатория иммунологии гемопоза, кафедра онкологии и лучевой терапии, orcid.org/0000-0003-4412-5019

Шамилов Фархад Азерович — к.м.н., хирургическое отделение № 16

Чантурия Наили Валерьевна — кафедра онкологии факультета дополнительного профессионального образования, хирургическое отделение № 16, orcid.org/0000-0001-7903-6417

Желтиков Сергей Дмитриевич — кафедра онкологии факультета дополнительного профессионального образования, хирургическое отделение № 16, orcid.org/0000-0002-5292-5924

Тупицын Николай Николаевич — д.м.н., профессор, лаборатория иммунологии гемопоза, orcid.org/0000-0003-3966-128X

Д.А. Рябчиков^{1,*}, С.В. Чулкова^{1,2}, Ф.А. Шамилов¹, Н.В. Чантурия^{1,3}, С.Д. Желтиков^{1,3}, Н.Н. Тупицын¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Россия, Москва

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. И.И. Пирогова, Россия, Москва

³Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Россия, Москва

* **Контакты:** Рябчиков Денис Анатольевич, e-mail: dr.denisr@mail.ru

Аннотация

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным новообразованием у женщин в мире. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике РМЖ и новейшие лекарственные режимы лечения, остается еще целый ряд нерешенных задач, связанных с развитием опухолевой резистентности и, как следствие, прогрессированием заболевания. Одним из факторов, определяющих устойчивость опухоли к современным методам лечения, является ее способность уклоняться от иммунного ответа. Поэтому на сегодняшний день учеными всего мира достаточно много внимания уделяется изучению механизмов взаимодействия опухоли с иммунной системой организма.

Известно, что микроокружение опухоли вносит значительный вклад в формирование характера данного взаимодействия. Частью микроокружения опухоли являются иммунные клетки, которые могут быть опухоль-ассоциированными макрофагами, супрессорными клетками миелоидного происхождения, опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами. Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, представлены В-, Т-, NK-клетками, локализация которых и их субпопуляционный состав в опухоли могут иметь разное прогностическое и клиническое значение. Плотность инфильтрации отдельными видами эффекторных клеток до химиотерапии служит важным предиктором выживаемости больных. Иными словами, присутствие субпопуляций эффекторных лимфоцитов в опухоли характеризует степень напряженности противоопухолевого иммунного ответа и может определять успешность лекарственного лечения.

В данном исследовании проанализированы уровни инфильтрации CD3, CD4, CD20, CD38 лимфоцитами при нескольких молекулярных подтипах РМЖ. Иммунофенотипирование опухоли проведено на криостатных срезах методом иммунофлуоресценции (микроскоп Zeiss (Axioskop, Германия)). Проанализированы 96 образцов люминального РМЖ (37 (38,5 %) — подтип А; 52 (54,2 %) — В-Her2-негативный подтип; 7 (7,3 %) — В-Her2-позитивный подтип) и нелюминального РМЖ (3 (14,3 %) — HER2⁺ подтип; 18 (85,7 %) — трижды негативный подтип). Оценивались характер инфильтрации и выраженность экспрессии антигенов. Анализ уровня инфильтрации субпопуляциями лимфоцитов установил, что при люминальном РМЖ выраженность инфильтрации меньше, чем при других подтипах, однако достоверной связи не обнаружено.

Ключевые слова: рак молочной железы, молекулярные подтипы, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, эффекторные лимфоциты, иммунофлуоресцентный анализ, иммунофенотипирование

Для цитирования: Рябчиков Д.А., Чулкова С.В., Шамилов Ф.А., Чантурия Н.В., Желтиков С.Д., Тупицын Н.Н. Субпопуляции интратуморальных эффекторных клеток при раке молочной железы (обзор литературы и представление собственных данных). Креативная хирургия и онкология. 2021;11(4):328–336. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-328-336>

Intratumoural Effector Cell Subpopulations in Breast Cancer: a Literature Review and Own Data Report

Denis A. Ryabchikov^{1,*}, Svetlana V. Chulkova^{1,2}, Farkhad A. Shamilov¹, Nailiy V. Chanturiya^{1,3}, Sergey D. Zheltikov^{1,3}, Nikolay N. Tupitsyn¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russian Federation

² I.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

*Correspondence to: Denis A. Ryabchikov, e-mail: dr.denisr@mail.ru

Denis A. Ryabchikov — Dr. Sci. (Med.), Department of Surgery No. 16, orcid.org/0000-0003-2670-236

Svetlana V. Chulkova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Laboratory of Haematopoiesis Immunology, Department of Oncology and Radiotherapy, orcid.org/0000-0003-4412-5019

Farkhad A. Shamilov — Cand. Sci. (Med.), Department of Surgery No. 16

Nailiy V. Chanturiya — Department of Oncology for Advanced Professional Education, Department of Surgery No. 16, orcid.org/0000-0001-7903-6417

Sergey D. Zheltikov — Department of Oncology for Advanced Professional Education, Department of Surgery No. 16, orcid.org/0000-0002-5292-5924

Nikolay N. Tupitsyn — Dr. Sci. (Med.), Prof., Laboratory of Haematopoiesis Immunology, orcid.org/0000-0003-3966-128X

Abstract

Breast cancer (BC) is most prevalent female malignancy worldwide. Despite advances in BC diagnosis and progress in drug therapy, a series of challenges associated with emergent tumour resistance causing the disease escalation still remain. Immune evasion is among the driving forces of tumour resistance against modern treatments, which promotes world-active research into the mechanisms of tumour—immune interaction.

Tumour microenvironment is known to contribute greatly to the nature of this interaction. Immune cells are constitutive of tumour microenvironment as tumour-associated macrophages, myeloid-derived suppressor cells and tumour-infiltrating lymphocytes. Tumour-infiltrating lymphocytes are represented by B-, T- and NK-cells, which localisation and subpopulation structure in tumour may possess a prognostic and clinical significance. The infiltration density by certain effector cell types prior to chemotherapy is an important predictor of patient survival. Putting otherwise, the presence of effector lymphocyte subpopulations in tumour defines the strength of antitumour immunity and may establish the success of drug treatment.

This study analysed the infiltration levels of CD3, CD4, CD20 and CD38 lymphocytes in several molecular BC subtypes. Tumour immunophenotyping was performed in cryosectioning and immunofluorescence assays with a ZEISS AXIOSKOP microscope, Germany. We analysed 96 luminal BC (37 subtype A (38.5 %), 52 B-Her2-negative subtype (54.2 %), 7 B-Her2-positive subtype (7.3 %)) and non-luminal BC samples (3 HER2⁺ subtype (14.3 %), 18 triple-negative subtype (85.7 %)). The infiltration and antigen expression patterns have been assessed. Analyses of tumour-infiltrating subpopulations revealed lower infiltration in luminal BC vs. other subtypes, albeit at no significance.

Keywords: breast cancer, molecular subtypes, tumour-infiltrating lymphocytes, effector lymphocytes, immunofluorescent assay, immunophenotyping

For citation: Ryabchikov D.A., Chulkova S.V., Shamilov F.A., Chanturiya N.V., Zheltikov S.D., Tupitsyn N.N. Intratumoural Effector Cell Subpopulations in Breast Cancer: a Literature Review and Own Data Report. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(4):328–336. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-328-336>

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее распространенная злокачественная опухоль у женщин. В 2020 году в мире выявлено около 2,2 млн новых случаев РМЖ [1]. В России в 2019 году зарегистрировано 74 490 новых случаев, что составляет 20,9 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин [2]. Показатели смертности от РМЖ за последние годы снизились. Это обусловлено как ранней диагностикой, так и совершенствованием подходов в лекарственной терапии. Благодаря фундаментальным исследованиям в области биологии рака стало известно, что большинство злокачественных опухолей являются довольно гетерогенными, а их клиническое течение зависит от многих параметров, включая экспрессию различных онкогенов, разнообразных маркеров клетками первичной и метастатической опухоли — стволовых и адгезионных факторов, рецепторов роста и стероидных гормонов и др. [3–9]. Эти маркеры определяют различные свойства опухолевой клетки и многие из них важны при выборе лечебной тактики. Анализ их экспрессии позволяет оценить пролиферативный потенциал опухоли, установить ее гормонозависимость, определить чувствительность к таргетной, иммунотерапии и химиотерапии. Надо сказать, что предсказание эффективности лекарственной терапии является одной из главных задач в лечении РМЖ. На современном этапе выбор лекарственных средств и режимов терапии РМЖ должен основываться на биологических свойствах опухоли конкретного больного, что обуславливает индивидуальный терапевтический подход [10–15]. Поэтому на сегодняшний день для лучшего понимания молекулярных механизмов опухоли и более точного определения подтипов РМЖ важным становится разработка инновационных

диагностических стратегий, учитывающих не только фенотип опухоли, но и особенности ее микроокружения, что влияет на качество противоопухолевого иммунного надзора [16, 17].

Широко известно, что иммунная система для надзора за опухолью использует разнообразные клеточные и гуморальные факторы, которые в тесном симбиозе обеспечивают индукцию и реализацию противоопухолевого ответа [18]. В иммунном противоопухолевом ответе участвуют клетки как врожденного, так и приобретенного иммунитета, созревание и обучение которых проходит в центральных и периферических иммунорегуляторных органах [18–22]. Известно, что эффективность противоопухолевого ответа определяется существующим балансом различных популяций эффекторных иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль, роль которых может меняться в зависимости от факторов опухолевой среды [23–25]. Иммунные клетки представлены опухоль-ассоциированными макрофагами, супрессорными клетками миелоидного происхождения, опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами, среди которых подавляющее большинство составляют Т-клетки (рис. 1) [26–29]. Популяция Т-лимфоцитов неоднородна, присутствие тех или иных видов Т-клеток может вести либо к подавлению опухолевого роста, либо к прогрессии опухоли [30]. Поэтому изучение фенотипа Т-лимфоцитов при разных видах рака, в том числе при молекулярно-биологических подтипах РМЖ, вызывает большой интерес.

Интраопухолевые Т-лимфоциты

Эффекторы противоопухолевого иммунитета, к которым относятся Т-клетки, широко изучаются уже многие десятилетия. Их роль впервые была

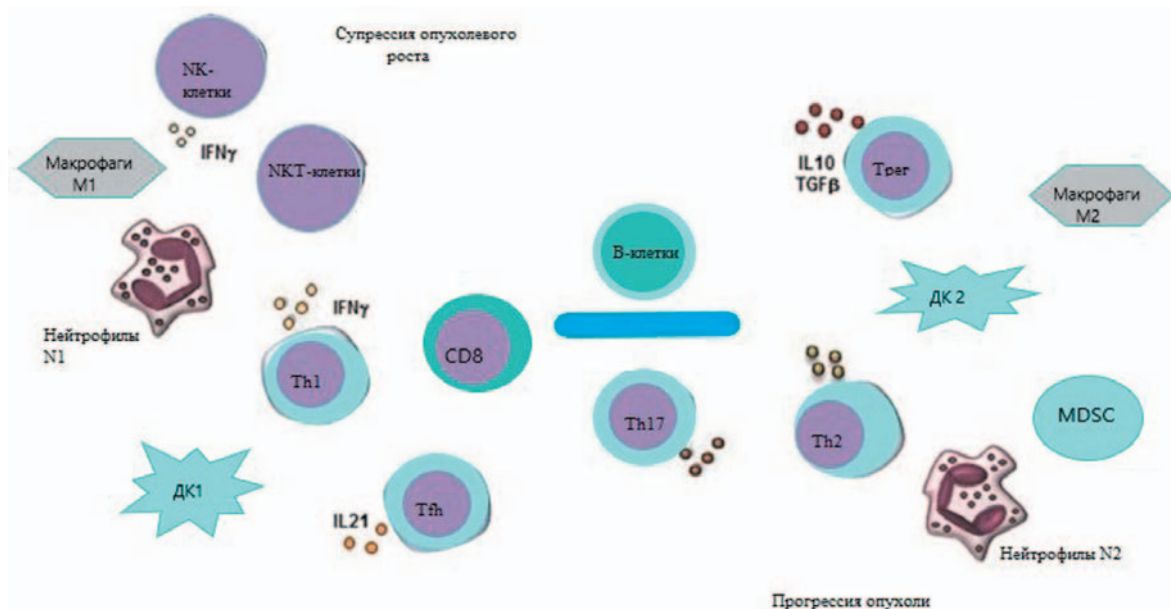


Рисунок 1. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (Th — Т-хелперы, CD8 — Т-супрессоры, ДК — дендритные клетки, MDSC — супрессорные клетки миелоидного происхождения, NKT — натуральные Т-клетки киллеры, Treg — регуляторные Т-клетки)

Figure 1. Tumour-infiltrating lymphocytes. (Th, T-helpers; CD8, T-suppressors; ДК, dendritic cells; MDSC, myeloid-derived suppressor cells; NKT, natural killer T-cells; Tper, regulatory T-cells)

продемонстрирована на мышинных моделях. Показано, что индуцированные ультрафиолетовым облучением злокачественные опухоли отторгаются у здоровых мышей, тогда как в отсутствие Т-клеток наблюдается их продолженный рост. Получены доказательства важной роли Т-клеток в противоопухолевом иммунном ответе у человека [10]. В эксперименте установлено, что Т-лимфоциты, выделенные из опухоли или полученные из крови больных раком, *in vitro* реагируют с аутологичными опухолевыми клетками. Положительные ответы на химиотерапию у больных раком с распространенными стадиями в половине случаев получены благодаря использованию адаптивного переноса опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов, экспансия которых предварительно достигнута *in vitro*.

Многочисленные исследования по изучению инфильтрации опухоли Т-клетками, продемонстрировали, что общее количество инфильтрирующих опухоль Т-клеток не влияет на прогноз РМЖ [10]. Важную роль имеет инфильтрация опухоли субпопуляциями Т-лимфоцитов и в первую очередь цитотоксическими Т-клетками (CD8⁺) [18]. Следует отметить, что инфильтрирующие опухоль Т-клетки изучаются многими учеными и до сих пор нет единого мнения в отношении роли отдельных субпопуляций в клиническом течении разных видов злокачественных новообразований. Показано, что выраженное содержание цитотоксических Т-клеток (CD8⁺) в строме опухоли ассоциируется с лучшей выживаемостью, тогда как О. Kawai и соавт. утверждают, что только перитуморальная инфильтрация коррелирует с выживаемостью больных [31, 32]. Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8⁺), несомненно, эффективно опосредуют противоопухолевый иммунный ответ, и именно поэтому первоначально пристальное внимание уделяли преимущественно этой субпопуляции Т-клеток. В ходе исследований инфильтрирующих опухоль лимфоцитов обнаружилось, что они представлены не только CD8⁺ клетками, но и другими иммунными клетками, а также что их локация может иметь важное клиническое значение [33].

Характер инфильтрации опухоли. Клиническое значение интратуморальных лимфоцитов

На сегодняшний день установлено, что опухоль-инфильтрирующие Т-лимфоциты могут играть разнонаправленную роль: они могут подавлять опухолевый рост или способствовать прогрессии опухоли путем создания в микроокружении благоприятных условий и поддержания иммунорезистентных опухолевых клонов [33]. Инфильтрирующие опухоль лимфоциты могут располагаться в строме опухоли — это так называемые стромальные лимфоциты, или в опухолевых островках [31].

При разных молекулярно-биологических подтипах РМЖ содержание опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов может различаться. В нескольких исследованиях установлено, что опухоли с отсутствием экспрессии рецепторов гормонов или с выраженной экспрессией

рецептора пролиферативной активности Ki67 характеризуются выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Высокая плотность опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов также отмечена при трижды негативном РМЖ. Выявлена корреляция количества опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов с наличием опухолевых стволовых клеток и экспрессией маркеров эпителиально-мезенхимального перехода [34].

Большинство опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов представлено Т-лимфоцитами, в то время как В-лимфоциты встречаются реже [34, 35]. Наиболее изученными субпопуляциями являются зрелые Т-клетки (CD3⁺), цитотоксические CD8⁺ клетки и Т-хелперы (CD4⁺). Gobert и соавт. сообщают о присутствии в перитуморальных лимфоцитарных инфильтратах иммуносупрессивной субпопуляции Т-лимфоцитов — Foxp3⁺ клеток, что коррелирует с присутствием зрелых CD3⁺ клеток и дендритных клеток [36].

Интересные данные представлены в работе А. Cimino-Mathews, в которой сравнивается содержание и субпопуляционный состав инфильтрирующих опухоль лимфоцитов в первичной опухоли и метастатических очагах у 15 больных РМЖ. Оказалось, что инфильтрация CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, Foxp3⁺ и CD20⁺ клетками была менее выражена в метастатическом очаге по сравнению с первичной опухолью [34].

Фенотип инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов имеет некоторые отличия в сравнении с популяциями лимфоцитов периферической крови. Зрелые CD3⁺ клетки имеют повышенную экспрессию маркеров активации CD69 и HLA-DR, а также рецепторов хемокинов (CCR4, CCR5 и CXCR3) [36].

Значительная доля исследований посвящена изучению прогностической роли опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов в лечении РМЖ. Поскольку современная лекарственная терапия включает иммуноотропные и таргетные препараты, предсказание их эффективности может быть крайне полезно [37]. Так, в исследовании Kawai и соавт. показано, что содержание опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов до начала терапии было значительно выше у тех больных, у которых впоследствии регистрировался полный ответ на лечение [31]. Это было подтверждено и другими исследователями: в 40 % случаев достигнут полный ответ на лечение у больных РМЖ с выраженной инфильтрацией опухоли лимфоцитами [38, 39].

М. Оно и соавт. изучили выраженность опухолевой инфильтрации у больных трижды негативным РМЖ, которые получали неоадьювантную химиотерапию. Выявлена статистически значимая связь между полным ответом на проводимое лечение и количеством опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов [40].

В большинстве исследований изучение инфильтрации лимфоцитами выполняется без учета субпопуляционного состава, хотя это может иметь большое значение, поскольку позволит стратифицировать больных в разные группы с различным клиническим исходом. В работе, включающей больных РМЖ, получавших лечение антрациклином и таксанами, оценили отдельные

популяции лимфоцитов. Оказалось, что полный ответ на лечение коррелировал с выраженным содержанием в опухоли субпопуляций CD3⁺ клеток [41]. Только у пациентов с высокими уровнями CD3⁺ клеток адъювантная терапия на основе антрациклинов была связана с увеличением безрецидивной выживаемости.

Другими исследователями в ходе многофакторного анализа показано, что выраженная инфильтрация опухоли Foxp3⁺, CD8⁺, CD4⁺ клетками была связана с полным ответом на лечение [42]. Однако только инфильтрация CD8⁺ клетками, по данным проведенного анализа, является независимым прогностическим фактором [39, 42]. Прогностическая значимость опухолю-инфильтрирующих лимфоцитов была также подтверждена проспективно у более чем 300 больных РМЖ, включенных в исследование PREDICT, проводимое в рамках проекта Gerag Quinto. Однофакторный анализ установил, что полный ответ на лекарственную терапию коррелировал с выраженной инфильтрацией опухоли стромальными лимфоцитами, тогда как многофакторный анализ показал, что с полным ответом на лечение коррелировало присутствие выраженной пропорции интратуморальных лимфоцитов [43].

Возможность проведения биопсии опухоли до и после лечения у больных РМЖ, получающих неoadъювантную химиотерапию, дает уникальную возможность сравнения состава инфильтрирующих опухоль субпопуляций. Вместе с тем в случае наличия полного ответа на лечение провести данный анализ затруднительно, поскольку отсутствует достаточное количество материала [44]. В своей работе R.D. Schreiber и соавт. изучили образцы РМЖ после завершения неoadъювантной химиотерапии [33]. Установлена выраженная инфильтрация опухолевой ткани лейкоцитами миелоидного происхождения, включая нейтрофилы и тучные клетки. При этом отмечено, что инфильтрирующие опухоль лимфоциты имели активированный фенотип, наблюдалось более высокое соотношение CD8⁺/CD4⁺ и экспрессия гранзима [33].

Интересные данные получены группой ученых под руководством М. Оно. Авторы обнаружили, что увеличение содержания интратуморальных CD3⁺, стромальных CD3⁺ или CD56⁺ клеток, а также CD83⁺, CD1a⁺ дендритных клеток у больных РМЖ сопровождается снижением экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и снижением количества моноцитов CD68⁺ [40].

Субпопуляционный состав инфильтрирующих опухоль лимфоцитов у больных РМЖ, которые получали неoadъювантную химиотерапию, изучался также Ladoire и соавт. [45, 46]. В исследование были включены 56 больных. Авторы установили, что полный ответ на лечение был связан со значительным снижением пропорции Foxp3⁺ клеток, в то время как инфильтрация опухоли CD3⁺ и CD8⁺ клетками оставалась прежней. Также исследователи отметили, что выраженная инфильтрация CD8⁺ клетками и низкое содержание Foxp3⁺ клеток в опухолевой ткани после окончания лечения коррелировали с улучшением отдаленных

результатов у больных РМЖ, что согласуется с данными анализа Seo A.N., которые указывают, что инфильтрация CD8⁺ клетками является независимым прогностическим фактором полного ответа на лечение [42].

Похожие результаты получены Liu и соавт., которые сообщили о связи между полным ответом на лечение и отсутствием в опухолевой ткани больных РМЖ интратуморальных Foxp3⁺ клеток [47]. Сохранение инфильтрации опухоли Foxp3⁺ клетками у больных после лечения ассоциировалось с плохим прогнозом, что также показано и другими исследователями [47, 48].

Проведенное исследование по изучению Foxp3⁺ клеток у больных местнораспространенным РМЖ выявило, что, несмотря на высокую частоту полных ответов на лечение у пациентов с выраженной инфильтрацией Foxp3⁺ клетками до химиотерапии, общая выживаемость у них более короткая, чем у пациентов с невыраженной инфильтрацией данной популяцией клеток. Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что плотность инфильтрации Foxp3⁺ клетками до химиотерапии была самым сильным предиктором выживаемости [49].

Таким образом, проведенные за последние десятилетия исследования субпопуляций лимфоцитов в ткани опухоли определенно расширили представления о противоопухолевом иммунном ответе и привели к более глубокому пониманию патогенетических взаимодействий организма и опухоли.

Собственное наблюдение

В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Блохина МЗ РФ изучение субпопуляций лимфоцитов в опухоли ведется довольно давно. В недавней работе изучены соотношения субпопуляций зрелых Т-лимфоцитов (CD3), хелперных лимфоцитов (CD4), В-лимфоцитов (CD20), активированных лимфоцитов (CD38) при люминальном и других молекулярных подтипах РМЖ. Исследование проведено у 96 больных люминальным РМЖ. У 37 (38,5 %) из них верифицирован подтип А; у 52 (54,2 %) — В-Her2-негативный подтип; у 7 (7,3 %) — В-Her2-позитивный подтип. В группу сравнения мы включили опухолевые образцы 21 больной: у 3 (14,3 %) из них верифицирован HER2⁺ подтип РМЖ; у 18 (85,7 %) — трижды негативный подтип РМЖ. Иммунофенотипирование опухоли проводилось на криостатных срезах методом иммунофлуоресценции. Криостатные срезы, помещенные на предметные стекла, фиксировали в течение 10 мин в ацетоне при температуре +4 °С. Затем отмывали в среде 199 (pH 7,2–7,4) и наносили моноклональные антитела. Инкубировали 30 минут, повторно отмывали и наносили ФИТЦ-меченные F(ab)₂-фрагменты антисыворотки. После инкубации и отмывания препараты консервировали 50 % глицерином на физиологическом растворе. Готовые препараты закрывали покровными стеклами. Учет реакции выполняли на люминесцентном микроскопе Zeiss (Axioskop, Германия). Результаты исследования приведены в таблице 1.

Оценка выраженности инфильтрации зрелыми CD3⁺ лимфоцитами показала, что при люминальном РМЖ почти в 70 % ($n = 40$) образцов определялись единичные инфильтрирующие опухоль CD3⁺ клетки, в то время как в 60,0–66,7 % HER2⁺ и трижды негативных опухолей отмечалось их умеренное или выраженное количество, однако статистически значимых различий не получено. Инфильтрация CD4⁺ клетками при люминальном подтипе также была незначительна (67,8 %, $n = 40$), и только треть образцов (32,2 %, $n = 19$) демонстрировали умеренную/выраженную степень инфильтрации. Инфильтрация плазматическими клетками (CD38⁺) и В-клетками (CD20⁺) имела схожий характер: в подавляющем количестве анализируемых образцов опухоли (60–100 %) при всех молекулярных подтипах антигенпозитивные клетки либо отсутствовали, либо были единичными. Таким образом, выполненный анализ уровня инфильтрации субпопуляциями CD3⁺, CD4⁺, CD38⁺, CD20⁺ лимфоцитов установил, что при люминальном раке выраженность инфильтрации меньше, чем при других подтипах, однако достоверной связи не обнаружено.

Заключение

РМЖ является гетерогенной злокачественной опухолью, характеризующейся экспрессией различных рецепторов и многообразием интратуморальных иммунных реакций, определяющих его клиническое течение и прогноз. Расширение представлений о роли опухолеинфильтрирующих лимфоцитов при РМЖ является важным этапом на пути понимания взаимодействия опухоли и иммунной системы, что может внести вклад в совершенствование подходов иммунотерапии.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5. DOI: 10.1002/ijc.33588
- 2 Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.; 2019.
- 3 Crabtree J.S., Miele L. Breast cancer stem cells. *Biomedicine*. 2018;6(3):77. DOI: 10.3390/biomedicine6030077
- 4 Чулкова С.В., Тулицын Н.Н., Джуманазаров Т.М., Палладина А.Д., Купрышина Н.А., Чернышева О.А. и др. Обнаружение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных немелкоклеточным раком легкого. *Российский биотерапевтический журнал*. 2020;19(3):29–37. DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-3-29-37
- 5 Wimberly H., Brown J.R., Schalper K., Haack H., Silver M.R., Nixon C., et al. PD-L1 expression correlates with tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(4):326–32. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0133
- 6 Чулкова С.В., Маркина И.Г., Антипова А.С., Грищенко Н.В., Пустынский И.В., Егорова А.В. и др. Роль стволовых опухолевых клеток в канцерогенезе и прогнозе меланомы. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2018;18(4):100–16.
- 7 Рябчиков Д.А., Абдуллаева Э.И., Дудина И.А., Чулкова С.В., Денчик Д.А., Чхикадзе Н.В. и др. Роль микро-РНК в

Количество лимфоцитов	Подтип РМЖ					
	люминальный		HER2 ⁺		трижды негативный	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
CD3						
Отсутствуют / единичные	40	65,6	1	33,3	4	40,0
Умеренное / выраженное	21	34,4	2	66,7	6	60,0
Всего	61	100	3	100	10	100
CD4						
Отсутствуют / единичные	40	67,8	1	33,3	4	40,0
Умеренное / выраженное	19	32,2	1	66,7	6	60,0
Всего	59	100	3	100	10	100
CD20						
Отсутствуют / единичные	56	94,9	3	100	8	80,0
Умеренное / выраженное	3	5,1			2	20,0
Всего	59	100	3	100	10	100
CD38						
Отсутствуют / единичные	49	81,7	3	100	6	60,0
Умеренное / выраженное	11	18,3			4	40,0
Всего	60	100	3	100	10	100

Таблица 1. Инфильтрация CD3, CD4, CD38, CD20 лимфоцитами при люминальном и других молекулярных подтипах РМЖ

Table 1. Infiltration by CD3, CD4, CD38 and CD20 lymphocytes in luminal and other breast cancer molecular subtypes

- канцерогенезе и прогнозе злокачественных новообразований молочной железы. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2018;18(2):5.
- 8 Чулкова С.В. Биомаркеры стволовых клеток желудка. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2018;21(10):11–7. DOI: 10.29296/25877313-2018-10-02
- 9 Chernysheva O., Markina I., Demidov L., Kupryshina N., Chulkova S., Palladina A., et al. Bone marrow involvement in melanoma. Potentials for detection of disseminated tumor cells and characterization of their subsets by flow cytometry. *Cells*. 2019;8(6):627. DOI: 10.3390/cells8060627
- 10 Mao Y., Qu Q., Chen X., Huang O., Wu J., Shen K. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152500. DOI: 10.1371/journal.pone.0152500
- 11 Титов К.С., Казаков А.М., Барышникова М.А., Рябчиков Д.А., Чулкова С.В., Зарьянов Д.А. Некоторые молекулярные и иммунологические факторы прогноза трижды негативного рака молочной железы. *Онкогинекология*. 2019;4(32):26–34. DOI: 10.52313/22278710_2019_4_26
- 12 Рябчиков Д.А., Воронников И.К., Талипов О.А., Чулкова С.В., Логинов В.И., Снеговой А.В. и др. Микро-РНК и их роль в патогенезе и диагностике рака молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2020;8:12–5. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-8-12-15
- 13 Liu X., Feng D., Liu D., Wang S., Yu X., Dai E., et al. Dissecting the origin of breast cancer subtype stem cell and the potential mechanism of malignant transformation. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165001. DOI: 10.1371/journal.pone.0165001
- 14 Zhou J., Chen Q., Zou Y., Chen H., Qi L., Chen Y. Stem cells and cellular origins of breast cancer: updates in the rationale, controversies, and therapeutic implications. *Front Oncol*. 2019;9:820. DOI: 10.3389/fonc.2019.00820
- 15 Чулкова С.В., Рябчиков Д.А., Дудина И.А., Казаков А.М., Егорова А.В., Титов К.С. и др. Перспективы использования микро-РНК в качестве диагностических и прогностических

- маркеров меланомы. Российский биотерапевтический журнал. 2019;18(4):51–6.
- 16 Denkert C., von Minckwitz G., Darb-Esfahani S., Lederer B., Heppner B.I., Weber K.E., et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):40–50. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X
 - 17 Рябчиков Д.А., Безнос О.А., Дудина И.А., Воротников И.К., Денчик Д.А., Чулкова С.В. и др. Диссемированные опухолевые клетки у пациентов с люминальным раком молочной железы. Российский биотерапевтический журнал. 2018;17(1):53–7. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-53-57
 - 18 Chang R.B., Beatty G.L. The interplay between innate and adaptive immunity in cancer shapes the productivity of cancer immunosurveillance. *J Leukoc Biol.* 2020;108(1):363–76. DOI: 10.1002/JLB.3MIR0320-475R
 - 19 Gerada Ch., Ryan K.M. Autophagy, the innate immune response and cancer. *Mol Oncol.* 2020;14(9):1913–29. DOI: 10.1002/1878-0261.12774
 - 20 Чулкова С.В., Стилиди И.С., Глухов Е.В., Гривцова Л.Ю., Неред С.Н., Тупицын Н.Н. Селезенка — периферический орган иммунной системы. Влияние спленэктомии на иммунный статус. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2014;25(1–2(94)):21–5.
 - 21 Sonnenberg G.F., Hepworth M.R. Functional interactions between innate lymphoid cells and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(10):599–613. DOI: 10.1038/s41577-019-0194-8
 - 22 Чулкова С.В., Шолохова Е.Н., Грищенко Н.В., Рябчиков Д.А., Гривцова Л.Ю., Базин И.С. и др. Ключевая роль популяций В1-лимфоцитов в иммунном ответе у больных раком желудка. Российский биотерапевтический журнал. 2018;17(4):64–70.
 - 23 Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci.* 2008;13:453–61. DOI: 10.2741/2692
 - 24 Chaudhary B., Elkord E. Regulatory T cells in the tumor microenvironment and cancer progression: role and therapeutic targeting. *Vaccines (Basel).* 2016;4(3):28. DOI: 10.3390/vaccines4030028
 - 25 Kim J.H., Kim B.S., Lee S.K. Regulatory T cells in tumor microenvironment and approach for anticancer immunotherapy. *Immune Netw.* 2020;20(1):e4. DOI: 10.4110/in.2020.20.e4
 - 26 Gu-Trantien C., Loi S., Garaud S., Equeter C., Libin M., de Wind A., et al. CD4⁺ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival. *J Clin Invest.* 2013;123(7):2873–92. DOI: 10.1172/JCI67428
 - 27 Grzywa T.M., Sosnowska A., Matryba P., Rydzynska Z., Jasinski M., Nowis D., et al. Myeloid cell-derived arginase in cancer immune response. *Front Immunol.* 2020;11:938. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00938
 - 28 Zhao X., Qu J., Sun Y., Wang J., Liu X., Wang F., et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in breast cancer: a meta-analysis of the literature. *Oncotarget.* 2017;8(18):30576–86. DOI: 10.18632/oncotarget.15736
 - 29 Gao G., Wang Z., Qu X., Zhang Z. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2020;20(1):179. DOI: 10.1186/s12885-020-6668-z
 - 30 Shang B., Liu Y., Jiang S.J., Liu Y. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3⁺ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:15179. DOI: 10.1038/srep15179
 - 31 Kawai O., Ishii G., Kubota K., Murata Y., Naito Y., Mizuno T., et al. Predominant infiltration of macrophages and CD8(+) T Cells in cancer nests is a significant predictor of survival in stage IV nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2008;113(6):1387–95. DOI: 10.1002/cncr.23712
 - 32 Hornychova H., Melichar B., Tomsova M., Mergancova J., Urminska H., Ryska A. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast carcinoma. *Cancer Invest.* 2008;26(10):1024–31. DOI: 10.1080/07357900802098165
 - 33 Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011;331(6024):1565–70. DOI: 10.1126/science.1203486
 - 34 Cimino-Mathews A., Ye X., Meeker A., Argani P., Emens L.A. Metastatic triple-negative breast cancers at first relapse have fewer tumor-infiltrating lymphocytes than their matched primary breast tumors: a pilot study. *Hum Pathol.* 2013;44(10):2055–63. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.03.010
 - 35 Ruffell B., Au A., Rugo H.S., Esserman L.J., Hwang E.S., Coussens L.M. Leukocyte composition of human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(8):2796–801. DOI: 10.1073/pnas.1104303108
 - 36 Gobert M., Treilleux I., Bendriss-Vermare N., Bachelot T., Goddard-Leon S., Arfi V., et al. Regulatory T cells recruited through CCL22/CCR4 are selectively activated in lymphoid infiltrates surrounding primary breast tumors and lead to an adverse clinical outcome. *Cancer Res.* 2009;69(5):2000–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2360
 - 37 Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S., Heinzmann D., Lum B., Kim S.B., et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo) adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):869–78. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7
 - 38 Denkert C., Loibl S., Noske A., Roller M., Müller B.M., Komor M., et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):105–13. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.7370
 - 39 Mahmoud S.M., Paish E.C., Powe D.G., Macmillan R.D., Grainge M.J., Lee A.H., et al. Tumor-infiltrating CD8⁺ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):1949–55. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.5037
 - 40 Ono M., Tsuda H., Shimizu C., Yamamoto S., Shibata T., Yamamoto H., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(3):793–805. DOI: 10.1007/s10549-011-1554-7
 - 41 West N.R., Milne K., Truong P.T., Macpherson N., Nelson B.H., Watson P.H. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011;13(6):R126. DOI: 10.1186/bcr3072
 - 42 Seo A.N., Lee H.J., Kim E.J., Kim H.J., Jang M.H., Lee H.E., et al. Tumour-infiltrating CD8⁺ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer. *Br J Cancer.* 2013;109(10):2705–13. DOI: 10.1038/bjc.2013.634
 - 43 Oda N., Shimazu K., Naoi Y., Morimoto K., Shimomura A., Shimoda M., et al. Intratumoral regulatory T cells as an independent predictive factor for pathological complete response to neoadjuvant paclitaxel followed by 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(1):107–16. DOI: 10.1007/s10549-012-2245-8
 - 44 Issa-Nummer Y., Darb-Esfahani S., Loibl S., Kunz G., Nekljudova V., Schrader I., et al. Prospective validation of immunological infiltrate for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer — a substudy of the neoadjuvant GeparQuinto trial. *PLoS One.* 2013;8(12):e79775. DOI: 10.1371/journal.pone.0079775
 - 45 Ladoire S., Mignot G., Dabakuyo S., Arnould L., Apetoh L., Rébé C., et al. In situ immune response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer predicts survival. *J Pathol.* 2011;224(3):389–400. DOI: 10.1002/path.2866
 - 46 Li Y., Tang J., Pan D.X., Sun L.D., Chen C., Liu Y., et al. Versatile imaging and therapeutic platform based on dual-band luminescent lanthanide nanoparticles toward tumor metastasis inhibition. *ACS Nano.* 2016;10(2):2766–73. DOI: 10.1021/acsnano.5b07873
 - 47 Liu J., Huang L., Tian X., Chen X., Shao Y., Xie F., et al. Magnetic and fluorescent Gd₂O₃:Yb³⁺/Ln³⁺ nanoparticles for simultaneous upconversion luminescence/MR dual modal imaging and NIR-induced photodynamic therapy. *Int J Nanomedicine.* 2016;12:1–14. DOI: 10.2147/IJN.S118938
 - 48 Zhou Y., Shao N., Aierken N., Xie C., Ye R., Qian X., et al. Prognostic value of tumor-infiltrating Foxp3⁺ regulatory T cells in patients with breast cancer: a meta-analysis. *J Cancer.* 2017;8(19):4098–105. DOI: 10.7150/jca.21030
 - 49 Demir L., Yigit S., Ellidokuz H., Erten C., Somali I., Kucukzeybek Y., et al. Predictive and prognostic factors in locally advanced breast cancer: effect of intratumoral FOXP3⁺ Tregs. *Clin Exp Metastasis.* 2013;30(8):1047–62. DOI: 10.1007/s10585-013-9602-9

References

- 1 Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 2021 Apr 5. DOI: 10.1002/ijc.33588
- 2 Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow; 2019 (In Russ.).
- 3 Crabtree J.S., Miele L. Breast cancer stem cells. *Biomedicines.* 2018;6(3):77. DOI: 10.3390/biomedicines6030077
- 4 Chulkova S.V., Tupitsyn N.N., Djumanazarov T.M., Palladina A.D., Kupryshina N.A., Chernysheva O.A., et al. Detection of disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with non-small cell lung cancer. *Russian Journal of Biotherapy.* 2020;19(3):29–37 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-3-29-37

- 5 Wimberly H., Brown J.R., Schalper K., Haack H., Silver M.R., Nixon C., et al. PD-L1 expression correlates with tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(4):326–32. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0133
- 6 Chulkova S.V., Markina I.G., Antipova A.S., Grishchenko N.V., Pustynsky I.V., Egorova A.V., et al. The role of stem tumor cells in carcinogenesis and the forecast of melanoma. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii.* 2018;18(4):100–16 (In Russ.).
- 7 Ryabchikov D.A., Abdullaeva E.I., Dudina I.A., Chulkova S.V., Denchik D.A., Chkhikvadze N.V., et al. The role of micro-RNA in cancerogenesis and breast cancer prognosis. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii.* 2018;18(2):5 (In Russ.).
- 8 Chulkova S.V. Stomach cancer stem cell biomarkers. problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(10):11–7 (In Russ.). DOI: 10.29296/25877313-2018-10-02
- 9 Chernysheva O., Markina I., Demidov L., Kupryshina N., Chulkova S., Palladina A., et al. Bone marrow involvement in melanoma. Potentials for detection of disseminated tumor cells and characterization of their subsets by flow cytometry. *Cells.* 2019;8(6):627. DOI: 10.3390/cells8060627
- 10 Mao Y., Qu Q., Chen X., Huang O., Wu J., Shen K. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(4):e0152500. DOI: 10.1371/journal.pone.0152500
- 11 Titov K.S., Kazakov A.M., Baryshnikova M.A., Ryabchikov D.A., Chulkova S.V., Zaryanov D.A. Some molecular and immunologic prognostic factors of triple negative breast cancer. *Gynecologic Oncology.* 2019;4(32):26–34 (In Russ.). DOI: 10.52313/22278710_2019_4_26
- 12 Ryabchikov D.A., Vorotnikov I.K., Talipov O.A., Chulkova S.V., Loginov V.I., Snegovoy A.V., et al. MicroRNA and their role in pathogenesis and diagnosis of breast cancer. *Medical alphabet.* 2020;8:12–5 (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-8-12-15
- 13 Liu X., Feng D., Liu D., Wang S., Yu X., Dai E., et al. Dissecting the origin of breast cancer subtype stem cell and the potential mechanism of malignant transformation. *PLoS One.* 2016;11(10):e0165001. DOI: 10.1371/journal.pone.0165001
- 14 Zhou J., Chen Q., Zou Y., Chen H., Qi L., Chen Y. Stem cells and cellular origins of breast cancer: updates in the rationale, controversies, and therapeutic implications. *Front Oncol.* 2019;9:820. DOI: 10.3389/fonc.2019.00820
- 15 Chulkova S.V., Ryabchikov D.A., Dudina I.A., Kazakov A.M., Egorova A.V., Titov K.S., et al. The prospects for the use of microrna as diagnostic and prognostic melanoma biomarkers. *Russian Journal of Biotherapy.* 2019;18(4):51–6 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-51-56
- 16 Denkert C., von Minckwitz G., Darb-Esfahani S., Lederer B., Hepner B.L., Weber K.E., et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):40–50. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X
- 17 Ryabchikov D.A., Beznos O.A., Dudina I.A., Vorotnikov I.K., Denchik D.A., Chulkova S.V., et al. Disseminated tumor cells of luminal breast cancer patients. *Russian Journal of Biotherapy.* 2018;17(1):53–7 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-53-57
- 18 Chang R.B., Beatty G.L. The interplay between innate and adaptive immunity in cancer shapes the productivity of cancer immunosurveillance. *J Leukoc Biol.* 2020;108(1):363–76. DOI: 10.1002/JLB.3MIR0320-475R
- 19 Gerada Ch., Ryan K.M. Autophagy, the innate immune response and cancer. *Mol Oncol.* 2020;14(9):1913–29. DOI: 10.1002/1878-0261.12774
- 20 Chulkova S.V., Stilidi I.S., Glukhov E.V., Grivtsova L.Yu., Nered S.N., Tupitsyn N.N. The spleen as a peripheral immunity organ. Splenectomy effect on the immunity status. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center.* 2014;25(1–2(94)):21–25 (In Russ.).
- 21 Sonnenberg G.F., Hepworth M.R. Functional interactions between innate lymphoid cells and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(10):599–613. DOI: 10.1038/s41577-019-0194-8
- 22 Chulkova S.V., Sholokhova E.N., Grishchenko N.V., Ryabchikov D.A., Grivtsova L.Yu., Bazin I.S., et al. The role of B-1 lymphocytes in antitumor immunity in patients with gastric cancer. *Russian Journal of Biotherapy.* 2018;17(4):64–70 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-64-70
- 23 Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci.* 2008;13:453–61. DOI: 10.2741/2692
- 24 Chaudhary B., Elkord E. Regulatory T cells in the tumor microenvironment and cancer progression: role and therapeutic targeting. *Vaccines (Basel).* 2016;4(3):28. DOI: 10.3390/vaccines4030028
- 25 Kim J.H., Kim B.S., Lee S.K. Regulatory T cells in tumor microenvironment and approach for anticancer immunotherapy. *Immune Netw.* 2020;20(1):e4. DOI: 10.4110/in.2020.20.e4
- 26 Gu-Trantien C., Loi S., Garaud S., Equeter C., Libin M., de Wind A., et al. CD4⁺ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival. *J Clin Invest.* 2013;123(7):2873–92. DOI: 10.1172/JCI67428
- 27 Grzywa T.M., Sosnowska A., Matryba P., Rydzynska Z., Jasinski M., Nowis D., et al. Myeloid cell-derived arginase in cancer immune response. *Front Immunol.* 2020;11:938. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00938
- 28 Zhao X., Qu J., Sun Y., Wang J., Liu X., Wang F., et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in breast cancer: a meta-analysis of the literature. *Oncotarget.* 2017;8(18):30576–86. DOI: 10.18632/oncotarget.15736
- 29 Gao G., Wang Z., Qu X., Zhang Z. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2020;20(1):179. DOI: 10.1186/s12885-020-6668-z
- 30 Shang B., Liu Y., Jiang S.J., Liu Y. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3⁺ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:15179. DOI: 10.1038/srep15179
- 31 Kawai O., Ishii G., Kubota K., Murata Y., Naito Y., Mizuno T., et al. Predominant infiltration of macrophages and CD8⁺ T Cells in cancer nests is a significant predictor of survival in stage IV nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2008;113(6):1387–95. DOI: 10.1002/cncr.23712
- 32 Hornychova H., Melichar B., Tomsova M., Mergancova J., Urmanska H., Ryska A. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast carcinoma. *Cancer Invest.* 2008;26(10):1024–31. DOI: 10.1080/07357900802098165
- 33 Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011;331(6024):1565–70. DOI: 10.1126/science.1203486
- 34 Cimino-Mathews A., Ye X., Meeker A., Argani P., Emens L.A. Metastatic triple-negative breast cancers at first relapse have fewer tumor-infiltrating lymphocytes than their matched primary breast tumors: a pilot study. *Hum Pathol.* 2013;44(10):2055–63. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.03.010
- 35 Ruffell B., Au A., Rugo H.S., Esserman L.J., Hwang E.S., Coussens L.M. Leukocyte composition of human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(8):2796–801. DOI: 10.1073/pnas.1104303108
- 36 Gobert M., Treilleux I., Bendriss-Vermare N., Bachelot T., Goddard-Leon S., Arfi V., et al. Regulatory T cells recruited through CCL22/CCR4 are selectively activated in lymphoid infiltrates surrounding primary breast tumors and lead to an adverse clinical outcome. *Cancer Res.* 2009;69(5):2000–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2360
- 37 Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S., Heinzmann D., Lum B., Kim S.B., et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):869–78. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7
- 38 Denkert C., Loibl S., Noske A., Roller M., Müller B.M., Komor M., et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):105–13. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.7370
- 39 Mahmoud S.M., Paish E.C., Powe D.G., Macmillan R.D., Grainge M.J., Lee A.H., et al. Tumor-infiltrating CD8⁺ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):1949–55. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.5037
- 40 Ono M., Tsuda H., Shimizu C., Yamamoto S., Shibata T., Yamamoto H., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(3):793–805. DOI: 10.1007/s10549-011-1554-7
- 41 West N.R., Milne K., Truong P.T., Macpherson N., Nelson B.H., Watson P.H. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011;13(6):R126. DOI: 10.1186/bcr3072
- 42 Seo A.N., Lee H.J., Kim E.J., Kim H.J., Jang M.H., Lee H.E., et al. Tumour-infiltrating CD8⁺ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer. *Br J Cancer.* 2013;109(10):2705–13. DOI: 10.1038/bjc.2013.634

- 43 Oda N., Shimazu K., Naoi Y., Morimoto K., Shimomura A., Shimoda M., et al. Intratumoral regulatory T cells as an independent predictive factor for pathological complete response to neoadjuvant paclitaxel followed by 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(1):107–16. DOI: 10.1007/s10549-012-2245-8
- 44 Issa-Nummer Y., Darb-Esfahani S., Loibl S., Kunz G., Nekljudova V., Schrader I., et al. Prospective validation of immunological infiltrate for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer — a substudy of the neoadjuvant GeparQuinto trial. *PLoS One.* 2013;8(12):e79775. DOI: 10.1371/journal.pone.0079775
- 45 Ladoire S., Mignot G., Dabakuyo S., Arnould L., Apetoh L., Rébé C., et al. In situ immune response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer predicts survival. *J Pathol.* 2011;224(3):389–400. DOI: 10.1002/path.2866
- 46 Li Y., Tang J., Pan D.X., Sun L.D., Chen C., Liu Y., et al. Versatile imaging and therapeutic platform based on dual-band luminescent lanthanide nanoparticles toward tumor metastasis inhibition. *ACS Nano.* 2016;10(2):2766–73. DOI: 10.1021/acsnano.5b07873
- 47 Liu J., Huang L., Tian X., Chen X., Shao Y., Xie F., et al. Magnetic and fluorescent Gd₂O₃:Yb³⁺/Ln³⁺ nanoparticles for simultaneous upconversion luminescence/MR dual modal imaging and NIR-induced photodynamic therapy. *Int J Nanomedicine.* 2016;12:1–14. DOI: 10.2147/IJN.S118938
- 48 Zhou Y., Shao N., Aierken N., Xie C., Ye R., Qian X., et al. Prognostic value of tumor-infiltrating Foxp3+ regulatory T cells in patients with breast cancer: a meta-analysis. *J Cancer.* 2017;8(19):4098–105. DOI: 10.7150/jca.21030
- 49 Demir L., Yigit S., Ellidokuz H., Erten C., Somali I., Kucukzeybek Y., et al. Predictive and prognostic factors in locally advanced breast cancer: effect of intratumoral FOXP3+ Tregs. *Clin Exp Metastasis.* 2013;30(8):1047–62. DOI: 10.1007/s10585-013-9602-9.

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-337-342>



Хирургическое лечение злокачественной опухоли желудка у пациента с хронической болезнью почек на программном гемодиализе

Н.В. Коваленко^{1,2}, А.И. Иванов^{1,2}, Ш.Р. Галеев³, В.В. Жаворонкова^{1,2}, А.Ю. Николаев³, М.П. Постолов^{1,2}, В.А. Суворов^{2,*}, А.А. Климченко¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, Волгоград

² Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, Россия, Волгоград

³ Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова (филиал), Россия, Волжский

* **Контакты:** Суворов Владимир Александрович, e-mail: oncologist.suvorov@gmail.com

Аннотация

Введение. Рак желудка является 5-й по частоте встречаемости злокачественной опухолью в мире. Результаты лечения данной неоплазии в значительной степени определяются коморбидностью. Пациенты с терминальной почечной недостаточностью на фоне хронической болезни почек до внедрения в клиническую практику программного гемодиализа не могли рассчитывать на проведение специализированного лечения онкологического заболевания.

Цель работы: презентация клинического случая успешной работы мультидисциплинарной команды онкологов и трансплантологов по периперационной терапии и хирургическому вмешательству у пациента на программном гемодиализе.

Материалы и методы. В публикации представлен клинический случай, иллюстрирующий возможности хирургического лечения пациента со злокачественным новообразованием желудка на программном гемодиализе.

Результаты и обсуждение. Специализированное онкологическое лечение пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в проведении программного гемодиализа, является сложной мультидисциплинарной задачей. Оно возможно в условиях стационаров, обладающих возможностью проведения программного гемодиализа в различных режимах. План лечения таких пациентов должен составляться мультидисциплинарной командой специалистов, поскольку наличие хронической болезни почек влияет на выбор класса препаратов, их доз и режима введения. Кроме того, эти пациенты нуждаются в лабораторном (контроль кислотно-щелочного баланса, гемоглобина, уровней электролитов, креатинина и мочевины) и клиническом мониторинге (динамика массы тела, баланс жидкости и т. д.).

Заключение. Изучение особенностей периперационного ведения пациентов со злокачественными опухолями желудка и хронической болезнью почек на программном гемодиализе является перспективным направлением совместной работы онкологов и трансплантологов. Необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении с накоплением и анализом базы данных пациентов с подобными сложными факторами коморбидности.

Ключевые слова: рак желудка, программный гемодиализ, хроническая болезнь почек, клинический случай, коморбидность, периперационная медицина, хирургический клиренс

Для цитирования: Коваленко Н.В., Иванов А.И., Галеев Ш.Р., Жаворонкова В.В., Николаев А.Ю., Постолов М.П., Суворов В.А., Климченко А.А. Хирургическое лечение злокачественной опухоли желудка у пациента с хронической болезнью почек на программном гемодиализе. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(4):337–342. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-337-342>

Коваленко Надежда Витальевна — к.м.н., кафедра онкологии, гематологии и трансплантологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМФО), orcid.org/0000-0002-0759-0889

Иванов Александр Игоревич — к.м.н., кафедра онкологии, orcid.org/0000-0001-9293-2611

Галеев Шамиль Ринатович — к.м.н., orcid.org/0000-0002-1192-3685

Жаворонкова Виктория Викторовна — к.м.н., доцент, кафедра онкологии, orcid.org/0000-0002-3403-7931

Николаев Алексей Юрьевич — хирургическое отделение филиала, orcid.org/0000-0002-8957-4419

Постолов Михаил Петрович — к.м.н., кафедра онкологии, orcid.org/0000-0001-9953-7286

Суворов Владимир Александрович — онкологическое отделение хирургических методов лечения № 5, orcid.org/0000-0002-9114-6683

Климченко Анна Андреевна — студентка 5-го курса, <https://orcid.org/0000-0001-8265-3360>

Surgical Treatment of Gastric Malignancy in Chronic Kidney Disease Patient with Long-Term Haemodialysis

Nadezhda V. Kovalenko — Cand. Sci. (Med.), Department of Oncology, Haematology and Transplantology, Institute of Continuous Medical and Pharmaceutical Education, orcid.org/0000-0002-0759-0889

Alexander I. Ivanov — Cand. Sci. (Med.), Department of Oncology, orcid.org/0000-0001-9293-2611

Shamil R. Galeev — Cand. Sci. (Med.), orcid.org/0000-0002-1192-3685

Viktoria V. Zhavoronkova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Oncology, orcid.org/0000-0002-3403-7931

Alexey U. Nikolaev — Branch Surgery Department, orcid.org/0000-0002-8957-4419

Mikhail P. Postolov — Cand. Sci. (Med.), Department of Oncology, orcid.org/0000-0001-9953-7286

Vladimir A. Suvorov — Oncology Department of Surgical Techniques No. 5, orcid.org/0000-0002-9114-6683

Anna A. Klimchenko — Graduate Student (5th year), <https://orcid.org/0000-0001-8265-3360>

Nadezhda V. Kovalenko^{1,2}, Alexander I. Ivanov^{1,2}, Shamil R. Galeev³, Viktoria V. Zhavoronkova^{1,2}, Alexey U. Nikolaev³, Mikhail P. Postolov^{1,2}, Vladimir A. Suvorov^{2,}, Anna A. Klimchenko¹*

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

² Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, Volgograd, Russian Federation

³ Branch of Shumakov National Medical Research Centre for Transplantology and Artificial Organs, Volzhskiy, Russian Federation

* **Correspondence to:** Vladimir A. Suvorov, e-mail: oncologist.suvorov@gmail.com

Abstract

Background. Gastric cancer is the world 5th top malignancy, with treatment success largely conditioned by comorbidity. Patients with end-stage renal failure developed with chronic kidney disease could not expect a specialty cancer treatment before the advent of long-term haemodialysis.

Aim. A case description of successful perioperative therapy and surgery in a long-term haemodialysis patient performed by a multi-specialty team of oncologists and transplantologists.

Materials and methods. We case-illustrate surgical treatment options in a gastric cancer patient with long-term haemodialysis.

Results and discussion. A specialty oncological treatment of end-stage renal failure patients requiring long-term haemodialysis is a complex multidisciplinary task feasible in hospitals equipped for different haemodialysis regimens. The treatment plan should be laid out by a multi-specialty team, as chronic kidney disease influences the choice of the drug class, dosage and administration mode. Moreover, such patients need laboratory (control of acid-base balance, haemoglobin, electrolytes, creatinine and urea) and clinical (body weight, liquid balance, etc.) monitoring.

Conclusion. Perioperative management studies in gastric cancer and chronic kidney disease-comorbid patients under long-term haemodialysis is a promising area of combining effort in oncology and transplantation science. Further research is needed in this topic for data enrichment and analysis in complex comorbidity patients.

Keywords: gastric cancer, long-term haemodialysis, chronic kidney disease, clinical case, comorbidity, perioperative medicine, surgical clearance

For citation: Kovalenko N.V., Ivanov A.I., Galeev Sh.R., Zhavoronkova V.V., Nikolaev A.U., Postolov M.P., Suvorov V.A., Klimchenko A.A. Surgical treatment of gastric malignancy in chronic kidney disease patient with long-term haemodialysis. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(4):337–342. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-337-342>

Введение

Лечение рака желудка (РЖ), являющегося пятой по частоте встречаемости в мире злокачественной опухолью, остается одной из важнейших проблем в клинической онкологии и хирургии [1].

Ежегодно в РФ регистрируют около 39 тыс. новых случаев РЖ и более 34 тыс. больных умирают от этого заболевания. Мужчины заболевают в 1,3 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст старше 70 лет [2]. При проведении лечения на ранней стадии РЖ 5-летняя выживаемость может достигать 90–98 % [3, 4]. РЖ встречается в 14,29 % среди всех злокачественных опухолей у пациентов на программном гемодиализе (ПГД) [5]. Публикации об успешном лечении больных с ранним РЖ на фоне проведения ПГД [4, 6, 7] декларируют положительные результаты. Реализация радикального хирургического лечения у больных ранним РЖ с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), находящихся на ПГД, представляется возможной, а отказ в оперативном лечении видится недостаточно обоснованным.

При планировании оперативного лечения пациентам с терминальной стадией ХБП, находящимся на ПГД, необходимо создать мультидисциплинарную команду специалистов с разработкой индивидуализированного алгоритма лечебно-диагностического воздействия. Кроме того, логичным и целесообразным представляется проведение лечения больного в многопрофильном специализированном стационаре с возможностью выполнения ПГД в любое время [7].

Актуальность изучаемой проблемы обусловлена необходимостью повышения эффективности диагностики и улучшения результатов хирургического лечения рака желудка у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией.

Цель: представление клинического случая, иллюстрирующего возможность хирургического лечения пациента со злокачественным новообразованием (ЗНО) желудка и хронической болезнью почек на ПГД.

Материалы и методы

Клиническое наблюдение

Пациент М., 65 лет, обратился в ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» в декабре 2020 года.

Из анамнеза известно, что с начала декабря, после перенесенной вирусной пневмонии, больной терял в весе, появилось снижение аппетита, нарастание слабости, периодическая тошнота и рвота после приема пищи.

Из семейного анамнеза установлено, что отец пациента страдал ЗНО толстого кишечника, а сестра отца — ЗНО молочной железы.

Пациенту выполнена ЭГДС, в ходе которой заподозрено ЗНО антрального отдела желудка. В анализах крови выявлено увеличение количества азотистых шлаков. После дообследования констатирована хроническая болезнь почек С5 Д, и 14.01.2021 пациенту сформирована артериовенозная фистула в области левого предплечья, начато проведение ПГД.

Параллельно с проведением ПГД пациенту реализовано стандартное обследование в поликлинике ГБУЗ «ВОКОД», верифицирована аденокарцинома антрального отдела желудка cT1N0M0G1, st. IA. На мультидисциплинарном консилиуме принято решение о выполнении субтотальной дистальной резекции желудка с D2-лимфодиссекцией в условиях ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» с периоперационным проведением ПГД.

Разработан и реализован индивидуальный план ведения пациента с ранним РЖ, находящегося на ПГД.

1. Пациенту в плановом порядке накануне операции выполнена процедура гемодиализа, после сеанса проведена стандартная подготовка кишечника и профилактики тромбоэмболических осложнений («Эниксум» 0,2 мл п/к за 12 часов до операции, эластическая компрессия нижних конечностей утром в день операции).
2. Утром следующего дня пациент подан в операционную для хирургической операции. Выполнена субтотальная дистальная резекция желудка по Бальфуру с лимфодиссекцией в объеме D2. Длительность оперативного вмешательства составила 120 мин. Объем кровопотери — 100 мл. Изображение макропрепарата представлено на рисунке 1.

3. После операции пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, длительность искусственной вентиляции легких составила 120 мин.



Рисунок 1. Макропрепарат удаленных 4/5 желудка с опухолью, клетчаткой и лимфатическими узлами в моноблоке

Figure 1. Resected 4/5 stomach with tumour, tissue and lymph nodes in single monoblock, total specimen

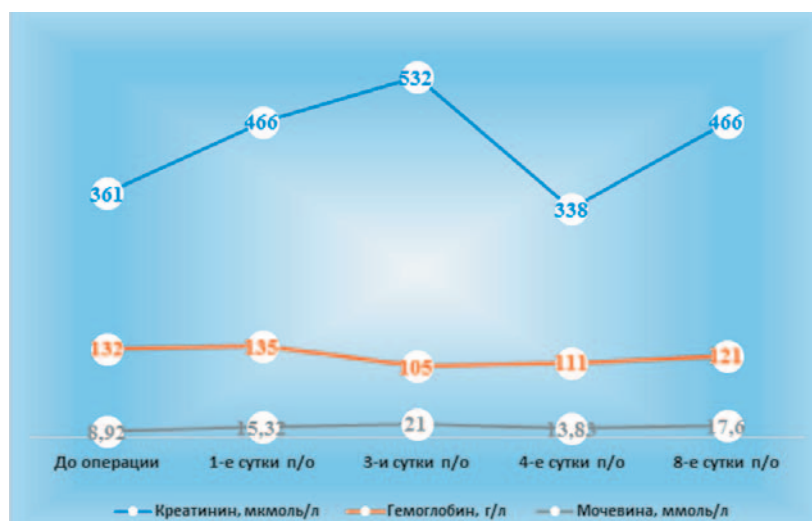


Рисунок 2. Динамика уровня креатинина и гемоглобина в послеоперационном периоде
Figure 2. Postoperative creatinine and haemoglobin dynamics

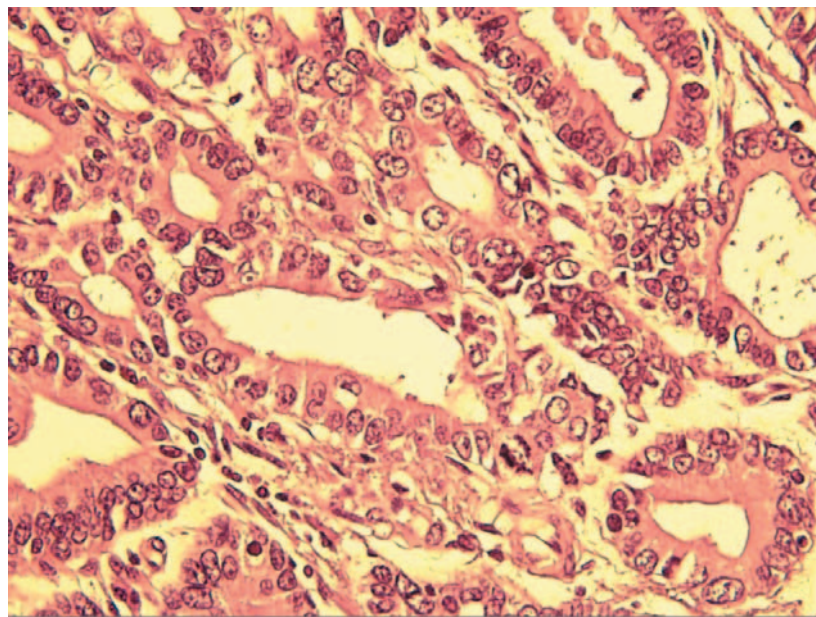


Рисунок 3. Микропрепарат опухоли желудка, увеличение $\times 400$
Figure 3. Microsection of gastric tumour, ob. $\times 400$

Проводили контроль общего анализа крови, уровня мочевины и креатинина, кислотно-щелочного состояния с коррекцией по мере необходимости.

4. На 3-и послеоперационные сутки проведен сеанс ПГД в связи с ростом креатинина до 532 мкмоль/л. Возобновлено питание *per os*. Удалены дренажи, назогастральный зонд.

5. На 6-е послеоперационные сутки проведен сеанс ПГД в течение 250 минут.

6. На 8-е сутки после операции пациент выписан из стационара.

Динамика уровня креатинина, гемоглобина и мочевины представлена на рисунке 2.

По данным планового гистологического исследования: поверхностно распространяющаяся высоко-

дифференцированная аденокарцинома желудка кишечного типа, G1, без лимфоваскулярной и периневральной инвазии, без метастазов в лимфатические узлы (рис. 3).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Заключительный диагноз: C16.3 Злокачественное новообразование преддверия привратника pT1N0M0, st. IA. Операция 27.05.2021: Расширенная субтотальная дистальная резекция желудка по Бальфуру с D2-лимфодиссекцией.

Сопутствующий диагноз: N18.5 Хроническая болезнь почек; C5 Д Z49.1 Программный гемодиализ с 14.01.2020; 21 I77.0 Артериовенозная фистула в нижней трети левого предплечья 21.01.2021; I12.0 Гипертоническая болезнь III ст., достигнутая артериальная нормотензия, риск 4; I25.1 ИБС; Кардиосклероз H1, ФК 2.

Пациент выписан для дальнейшего наблюдения у районного онколога.

10.06.2021 в условиях ГБУЗ «ВОКОД» проведена мультидисциплинарная врачебная комиссия, в ходе которой принято решение о динамическом наблюдении пациента ввиду ранней стадии процесса и высокой степени дифференцировки опухоли.

При контрольном обследовании через 1 месяц жалоб не предъявляет, питание полностью восстановлено. Проводятся регулярные сеансы ПГД.

Результаты и обсуждение

Специализированное онкологическое лечение пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в проведении ПГД, является сложной мультидисциплинарной задачей, требующей особых клинических и организационных подходов [8]. Вероятность возникновения злокачественной опухоли у пациентов на ПГД выше, чем в общей популяции [8–10].

Корейские авторы проанализировали национальную базу данных на предмет поиска пациентов, находящихся на постоянном ПГД. Они выявили 7,82 % (1124/14382) диагностированных случая злокачественных опухолей у данной группы больных за период 14 лет [5]. Пациенты, находящиеся на ПГД, в большинстве своем характеризуются выраженной коморбидностью [11].

В отношении пациентов с РЖ неоднократно публиковались данные о повышенном риске послеоперационных осложнений и худших отдаленных результатах при ПГД, нежели в когортах пациентов без проведения диализа [6, 12–14].

Y. Otani и соавт. [6] сравнили 2 группы пациентов, которым проведено хирургическое лечение РЖ: в основной группе ($n = 12$) пациентам проводился ПГД, в контрольной ($n = 39$) нет. Частота послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo [15] была выше в основной группе. 5-летняя выживаемость у пациентов без ПГД составила 69,2 %, в то же время у пациентов с ПГД — 22,2 %. Авторы сообщают о статистически значимо более высоком периоперационном риске у пациентов, которым предстоит хирургическое лечение РЖ на фоне ПГД. Несмотря на разницу в общей выживаемости,

авторы не обнаружили статистически значимых отличий групп по частоте рецидивов рака в период наблюдения за пациентами.

S. Matsumoto и соавт. изучили непосредственные и отдаленные результаты лечения рака желудка у пациентов с ХБП [13] в декомпенсированной ($n = 49$, из которых 21 на ПГД), субкомпенсированной ($n = 128$) и компенсированной ($n = 798$) формах. По их данным, частота несостоятельности анастомоза и внутрибрюшных абсцессов у пациентов с суб- и декомпенсированной формами ХБП была статистически значимо выше, чем у пациентов контрольной группы. Общая 3-летняя выживаемость в группе пациентов с декомпенсированной ХБП была статистически значимо ниже, чем у пациентов 2 других групп, и составила 48,6 % против 80,9 и 85,0 % соответственно.

Организация специализированного онкологического вмешательства у пациента на ПГД должна учитывать режим проведения диализа, а также возможность его выполнения в экстренном порядке на послеоперационном этапе. Вполне закономерен вывод о том, что реализация хирургической помощи таким пациентам возможна в условиях специализированных стационаров, обладающих возможностью проведения ПГД в различных режимах.

План лечения пациентов с онкологическим заболеванием и терминальной стадией ХБП должен составляться мультидисциплинарной командой специалистов, поскольку наличие ХБП влияет на выбор класса препаратов (при проведении анестезиологического пособия), их доз (например, при антибиотикопрофилактике) и режима введения (до сеанса ПГД или сразу после). Кроме того, эти пациенты нуждаются в лабораторном (контроль КЩС, гемоглобин, уровней электролитов, креатинина и мочевины) и клиническом мониторинге (динамика массы тела, баланс жидкости и т. д.).

Заключение

Изучение особенностей периоперационного ведения пациентов со злокачественными опухолями желудка и ХБП на ПГД является перспективным направлением совместной работы онкологов и трансплантологов. Реализация специализированного онкохирургического воздействия силами мультидисциплинарной команды в условиях профильного учреждения с возможностью проведения ПГД до и после операции — единственный шанс больного быть радикально излеченным без фатальных нарушений азотистого баланса.

Необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении с накоплением и анализом базы данных пациентов с подобными сложными сопутствующими заболеваниями.

Информированное согласие. Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Благодарность. Авторы выражают благодарность администрации ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» и НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В. И. Шумакова Минздрава России за организацию обследования пациента, подготовки и проведения совместной операции.

Список литературы

- 1 Warsing R., Syarifuddin E., Marhamah, Lusikooy R.E., Labeda I., Sampetoding S., et al. Association of clinicopathological features and gastric cancer incidence in a single institution. *Asian J. Surg.* 2021. Epub 2021 Jun 3.
- 2 Абдуллаев А.Г., Аллавердиев А.К., Бесова Н.С., Бяхов М.Ю., Горбунова В.А., Давыдов М.И. и др. Рак желудка. Клинические рекомендации. М., 2018. Режим доступа: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_zheludka_pr2018.pdf
- 3 Ludwig K., Möller D., Bernhardt J. Surgical management for early stage gastric cancer. *Chirurg.* 2018;89(5):347–57. DOI: 10.1007/s00104-017-0541-x
- 4 Norero E., Vargas C., Achurra P., Ceroni M., Mejia R., Martinez C., et al. Survival and perioperative morbidity of totally laparoscopic versus open gastrectomy for early gastric cancer: analysis from a single Latin American centre. *Arq Bras Cir Dig.* 2019;32(1):e1413. DOI: 10.1590/0102-672020180001e1413
- 5 Myung J., Choi J.H., Yi J.H., Kim I. Cancer incidence according to the National Health Information Database in Korean patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis. *Korean J Intern Med.* 2020;35(5):1210–9. DOI: 10.3904/kjim.2018.400
- 6 Otani Y., Okabayashi T., Shima Y., Shibuya Y., Ozaki K., Iwata J., et al. Safety and efficacy of the surgical management of hemodialysis patients with gastric cancer. *Acta Med Okayama.* 2017;71(4):333–9. DOI: 10.18926/AMO/55310
- 7 Шестаков А.Л., Никода В.В., Боева И.А., Шахбанов М.Э., Марченко Т.В., Зайцев А.Ю. и др. Вопросы безопасности хирургического лечения пациента с ранним раком желудка, находящегося на программном гемодиализе: клиническое наблюдение. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2021;9(1):99–106. DOI: 10.33029/2308-1198-2021-9-1-99-106
- 8 Butler A.M., Olshan A.F., Kshirsagar A.V., Edwards J.K., Nielsen M.E., Wheeler S.B., et al. Cancer incidence among US Medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996–2009. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(5):763–72. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.12.013
- 9 Lin H.F., Li Y.H., Wang C.H., Chou C.L., Kuo D.J., Fang T.C. Increased risk of cancer in chronic dialysis patients: a population-based cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(4):1585–90. DOI: 10.1093/ndt/gfr464
- 10 Chen D.P., Davis B.R., Simpson L.M., Cushman W.C., Cutler J.A., Dobre M., et al. Association between chronic kidney disease and cancer mortality: A report from the ALLHAT. *Clin Nephrol.* 2017;87(1):11–20. DOI: 10.5414/CN108949
- 11 Какех М.А., Шогенова А.Р., Бекижева Л.Р., Аттаева М.Ж., Арамисова Р.М., Камбачокова З.А. и др. Коморбидность у больных на программном гемодиализе. Трудный пациент. 2019;17(4):20–22. DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10025
- 12 Palamuthusingam D., Johnson D.W., Hawley C.M., Pascoe E., Sivalingam P., Fahim M. Perioperative outcomes and risk assessment in dialysis patients: current knowledge and future directions. *Intern Med J.* 2019;49(6):702–10. DOI: 10.1111/imj.14168
- 13 Matsumoto S., Takayama T., Wakatsuki K., Tanaka T., Migita K., Nakajima Y. Short-term and long-term outcomes after gastrectomy for gastric cancer in patients with chronic kidney disease. *World J Surg.* 2014;38(6):1453–60. DOI: 10.1007/s00268-013-2436-4
- 14 Choi Y.K., Ahn J.Y., Na H.K., Jung K.W., Kim D.H., Lee J.H., et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial neoplasm in chronic kidney disease patients: propensity score-matched case-control analysis. *Gastric Cancer.* 2019;22(1):164–71. DOI: 10.1007/s10120-018-0848-4
- 15 Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–13. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae

References

- 1 Warsinggih R., Syarifuddin E., Marhamah, Lusikooy R.E., Labeda I., Sampetoding S., et al. Association of clinicopathological features and gastric cancer incidence in a single institution. *Asian J. Surg.* 2021. Epub 2021 Jun 3.
- 2 Abdullaev A.G., Allahverdiev A.K., Besova N.S., Byahov M.Y., Gorbunova V.A., Davidov M.I., Davidov M.I., et al. Stomach cancer. Clinical guidelines. Moscow, 2018. Available from: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_zheludka_pr2018.pdf (In Russ.).
- 3 Ludwig K., Möller D., Bernhardt J. Surgical management for early stage gastric cancer. *Chirurg.* 2018;89(5):347–57. DOI: 10.1007/s00104-017-0541-x
- 4 Norero E., Vargas C., Achurra P., Ceroni M., Mejia R., Martinez C., et al. Survival and perioperative morbidity of totally laparoscopic versus open gastrectomy for early gastric cancer: analysis from a single Latin American centre. *Arq Bras Cir Dig.* 2019;32(1):e1413. DOI: 10.1590/0102-672020180001e1413
- 5 Myung J., Choi J.H., Yi J.H., Kim I. Cancer incidence according to the National Health Information Database in Korean patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis. *Korean J Intern Med.* 2020;35(5):1210–9. DOI: 10.3904/kjim.2018.400
- 6 Otani Y., Okabayashi T., Shima Y., Shibuya Y., Ozaki K., Iwata J., et al. Safety and efficacy of the surgical management of hemodialysis patients with gastric cancer. *Acta Med Okayama.* 2017;71(4):333–9. DOI: 10.18926/AMO/55310
- 7 Shestakov A.L., Nikoda V.V., Boyeva I.A., Shahbanov M.E., Marchenko T.V., Zaytsev A.Yu., et al. Questions of safety of surgical treatment of a patient with early stomach cancer on programmed haemodialysis. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2021;9(1):99–106 (In Russ.). DOI: 10.33029/2308-1198-2021-9-1-99-106
- 8 Butler A.M., Olshan A.F., Kshirsagar A.V., Edwards J.K., Nielsen M.E., Wheeler S.B., et al. Cancer incidence among US Medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996–2009. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(5):763–72. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.12.013
- 9 Lin H.F., Li Y.H., Wang C.H., Chou C.L., Kuo D.J., Fang T.C. Increased risk of cancer in chronic dialysis patients: a population-based cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(4):1585–90. DOI: 10.1093/ndt/gfr464
- 10 Chen D.P., Davis B.R., Simpson L.M., Cushman W.C., Cutler J.A., Dobre M., et al. Association between chronic kidney disease and cancer mortality: A report from the ALLHAT. *Clin Nephrol.* 2017;87(1):11–20. DOI: 10.5414/CN108949
- 11 Kakekh M., Shogenova A.R., Bekizheva L.R., Attaeva M.Zh., Aramisova R.M., Kambachokova Z.A., et al. Comorbidity in patients on programmed hemodialysis. *Difficult Patient.* 2019;17(4):20–22 (In Russ.). DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10025
- 12 Palamuthusingam D., Johnson D.W., Hawley C.M., Pascoe E., Sivalingam P., Fahim M. Perioperative outcomes and risk assessment in dialysis patients: current knowledge and future directions. *Intern Med J.* 2019;49(6):702–10. DOI: 10.1111/imj.14168
- 13 Matsumoto S., Takayama T., Wakatsuki K., Tanaka T., Migita K., Nakajima Y. Short-term and long-term outcomes after gastrectomy for gastric cancer in patients with chronic kidney disease. *World J Surg.* 2014;38(6):1453–60. DOI: 10.1007/s00268-013-2436-4
- 14 Choi Y.K., Ahn J.Y., Na H.K., Jung K.W., Kim D.H., Lee J.H., et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial neoplasm in chronic kidney disease patients: propensity score-matched case-control analysis. *Gastric Cancer.* 2019;22(1):164–71. DOI: 10.1007/s10120-018-0848-4
- 15 Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–13. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-343-353>



Аллопластические и имплантационные материалы для костной пластики: обзор литературы

У.Ф. Мухаметов¹, С.В. Люлин³, Д.Ю. Борзунов⁴, И.Ф. Гареев^{2*}, О.А. Бейлерли², Guang Yang⁵

¹ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Медицинский центр «Кармель», Россия, Челябинск

⁴ Уральский государственный медицинский университет, Россия, Екатеринбург

⁵ Первый аффилированный госпиталь Харбинского медицинского университета, Китай, провинция Хэйлунцзян, Харбин

* **Контакты:** Гареев Ильгиз Фанилевич, e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru

Аннотация

Восстановление костных дефектов, вызванных травмой, инфекциями, опухолями или врожденными генетическими нарушениями, является важной проблемой в современной медицине, которая обычно требует использования материалов для костной пластики. При этом аутологичная кость, или аутотрансплантат, по-прежнему считается «золотым стандартом» и наиболее эффективным методом для восстановления костных дефектов и регенерации костной ткани. Однако при всех преимуществах костной аутотрансплантации имеется ряд проблем, связанных с ограниченным объемом донорского материала, болями в зоне забора имплантатов и опасностью возникновения возможных осложнений (несращений, отторжений трансплантатов, инфекции, ятрогенных переломов, тромбозов артериовенозных шунтов при применении микрохирургической техники и т.д.). Поэтому имеется необходимость в разработке улучшенных биоматериалов, которые бы максимально соответствовали характеристикам аутотрансплантатов. В связи с этим наряду с рациональным выбором новых хирургических методик актуальным становится выбор оптимальных имплантационных материалов. Оценка остеокондуктивных и остеоиндуктивных свойств современных остеопластических материалов является одним из направлений исследований по поиску оптимальных имплантов для лечения пациентов с костными дефектами в челюстно-лицевой хирургии, нейрохирургии и травматологии и ортопедии. При этом данные биоматериалы можно комбинировать с аллопластическим материалом, в результате чего может быть разработан имплант, который удовлетворяет требованиям по остеокондукции, остеоиндукции и остеогенезу. Аналитический обзор доступной литературы посвящен современному состоянию проблемы применения аллопластических имплантационных материалов, что, по нашему мнению, может послужить основой для разработки инновационных заменителей костных ауто- и аллотрансплантатов.

Ключевые слова: костная пластика, имплантационные материалы, дефект, остеокондукция, остеоиндукция, остеогенез, биосовместимые материалы

Для цитирования: Мухаметов У.Ф., Люлин С.В., Борзунов Д.Ю., Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Yang Guang. Аллопластические и имплантационные материалы для костной пластики: обзор литературы. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(4):343–353. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-343-353>

Мухаметов Урал Фаритович — к.м.н., отделение травматологии и ортопедии

Люлин Сергей Владимирович — д.м.н., отделение хирургии позвоночника и нейрохирургии, orcid.org/0000-0002-2549-1059

Борзунов Дмитрий Юрьевич — д.м.н., профессор, кафедра травматологии и ортопедии, orcid.org/0000-0003-3720-5467

Гареев Ильгиз Фанилевич — Ph.D, Центральная научно-исследовательская лаборатория, orcid.org/0000-0002-4965-0835

Бейлерли Озал Арзуман оглы — Ph.D, Центральная научно-исследовательская лаборатория, orcid.org/0000-0002-6149-5460

Guang Yang — Ph.D., профессор, кафедра нейрохирургии, orcid.org/0000-0002-7173-1914

Alloplastic and Implant Materials for Bone Grafting: a Literature Review

Ural F. Mukhametov — *Cand. Sci. (Med.), Trauma and Orthopaedic Unit*

Sergey V. Lyulin — *Dr. Sci. (Med.), Department of Spine Surgery and Neurosurgery, orcid.org/0000-0002-2549-1059*

Dmitry Y. Borzunov — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Traumatology and Orthopaedics, orcid.org/0000-0003-3720-5467*

Ilgiz F. Gareev — *MD Ph.D., Central Research Laboratory, orcid.org/0000-0002-4965-0835*

Ozal A. Beylerli — *MD Ph.D., Central Research Laboratory, orcid.org/0000-0002-6149-5460*

Guang Yang — *MD Ph.D., Prof., Department of Neurosurgery, orcid.org/0000-0002-7173-1914*

Ural F. Mukhametov¹, Sergey V. Lyulin³, Dmitry Y. Borzunov⁴, Ilgiz F. Gareev^{2}, Ozal A. Beylerli², Guang Yang⁵*

¹ G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ Medical Centre "Carmel", Chelyabinsk, Russian Federation

⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁵ First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, China

* **Correspondence to:** Ilgiz F. Gareev, e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru

Abstract

Bone reconstruction after trauma, infection, tumour or congenital genetic disorder is an important subject of modern medicine usually relying on bone grafting materials. Autologous bone or autograft is still considered the "gold standard" most effective in bone defect reconstruction and osseous regeneration. Having the advantages of autografting, a series of issues remain related to a limited donor material, painful graft taking and the risk of putative complications (nonunions, graft rejection, infection, iatrogenic fractures, post-microsurgery arteriovenous shunt thrombosis, etc.). Therefore, improved biomaterials are demanded to adequately meet the autograft criteria. Choosing optimal graft materials becomes relevant, aside to the rationale of selecting new surgical techniques. The osteoconductive and osteoinductive property evaluation in modern osteoplastic materials comprises a research avenue into optimal graft development for osseous correction in maxillofacial surgery, neurosurgery, traumatology and orthopaedics. Such biomaterials can be combined with alloplastic grafts to attain the required properties of osteoconduction, osteoinduction and osteogenesis. This analytic literature review focuses on current state-of-the-art in alloplastic grafting that, in our opinion, grounds the progress of auto- and allograft innovative development.

Keywords: bone grafting, implant materials, defect, osteoconduction, osteoinduction, osteogenesis, biocompatible materials

For citation: Mukhametov U.F., Lyulin S.V., Borzunov D.Y., Gareev I.F., Beylerli O.A., Yang G. Alloplastic and implant materials for bone grafting: a literature review. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(4):343–353. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-343-353>

Введение

Восполнение костных дефектов, вызванных травмой, инфекцией, опухолями и врожденными нарушениями, ведущими к аномальному развитию костной ткани, является важной задачей современной челюстно-лицевой хирургии, нейрохирургии, травматологии и ортопедии. Регенерация костной ткани также требуется при восстановлении целостности позвоночника и дефектах, вызванных остеолитом, резорбцией костной ткани по периферии имплантатов [1, 2]. Для ликвидации таких костных дефектов требуется костно-пластический материал.

Применение аутологичной кости, или аутотрансплантата (т.е. получение кости от самих пациентов), до сих пор считается «золотым стандартом» в костно-пластической хирургии и наиболее эффективным методом регенерации кости, поскольку способствует формированию костной ткани на месте дефекта за счет создания матрицы (остеоиндукция) и способности к дифференцировке локальных стволовых клеток в клетки костной ткани (остеоиндукция) без какого-либо связанного иммунного ответа [3, 4]. При аутологичной костной пластике свежая кортикальная или трабекулярная кость или их комбинация пересекаются из одного участка тела пациента, например гребня подвздошной кости [5]. В то же время аутотрансплантация имеет значительные недостатки, как, например, ограничение запаса костной ткани или болезненность донорского участка в послеоперационном периоде [5]. Эти недостатки можно преодолеть, используя аллотрансплантат, трансплантированную кортикальную/трабекулярную кость или деминерализованный костный матрикс из донорской ткани. Аллогенный костный трансплантат, обычно извлекаемый из отделов таза трупов или из удаленных головок бедренной кости при первичной тотальной замене тазобедренного сустава, обладает остеоиндуктивностью, а при использовании в свежемороженом или деминерализованном виде

имеет ограниченную остеоиндуктивность [5–7]. Один из недостатков, связанных с аллотрансплантацией, — это риск передачи инфекции [7]. Различия в методах подготовки трансплантата приводят к несогласованности, иммунному ответу, переломам и несращению из-за различий в качестве кости у донора и пациента.

Использование аллопластических материалов или синтетических трансплантатов направлено на преодоление недостатков использования аутологичных и аллогенных костных трансплантатов. Натуральная кость служит моделью для разработки аллопластических материалов, которые пытаются имитировать минеральный состав костной ткани или структуру взаимосвязанных стоек губчатой кости. Способность к быстрой васкуляризации (ангиогенез) со стороны костных трансплантатов является важной для быстрого и долгосрочного успешного остеогенеза [8]. Ангиогенез регулируется множеством факторов роста, в частности фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), которые продуцируются воспалительными и мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) [9]. Аллопластические материалы не содержат клеток в трансплантате и обычно нуждаются в большем времени на васкуляризацию и создание матрикса по сравнению с аутогенными трансплантатами губчатой кости [10]. Также существуют различные стратегии добавления остеоиндуктивных свойств к костным заменителям, например путем добавления костных морфогенетических белков (BMPs) или стволовых клеток [11]. Остеоиндукция, по-видимому, оптимизирована в аллопластических материалах, имитирующих не только структуру кости, но и химический состав костной ткани. Аллопластические материалы сочетают в себе остеоиндуктивные и остеоиндуктивные свойства, и есть ряд исследований, показывающих обнадеживающие результаты для их применения в клинической практике [12, 13]. Тем не менее есть другие исследования, клинические и экспериментальные, с противоречивыми результатами. В таблице 1 приведены

Свойства	Описание
Остеоиндукция	Это процесс, при котором плюрипотентные мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и остеопрогениторные клетки активируются после воздействия различных молекул с целью дифференцировки в остеобласты. Этот каскад клеточных событий опосредуется рядом факторов роста и дифференцировки, наиболее важные из которых относятся к суперсемейству трансформирующих факторов роста- β (TGF- β), включая костные морфогенетические белки (BMPs)
Остеокондукция	Это способность трансплантата благодаря его микроскопическому и/или макроскопическому каркасу (матриксу) способствовать процессу регенерации, усиливая внутреннюю миграцию и сосудистую инфильтрацию клеточных элементов, участвующих в формировании костной ткани (МСК, остеобласты, остеокласты и т.д.), и позволяя индуцировать ангиогенез. Однако остеоиндукция эффективна только в том случае, если и остеоиндуктивные вещества, и остеогенные элементы присутствуют в одной и той же области
Остеогенез	Процесс представляет собой фактическое образование новой костной ткани из МСК или остеопрогениторных клеток, происходящих из живых клеток трансплантата (аутотрансплантата) или клеток хозяина. МСК явно играют косвенную роль, поскольку они действуют как источник предшественников остеобластов, которые отвечают за анаболическую часть гомеостатического баланса, а также регулируют остеокластогенез посредством экспрессии рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) и системы остеопротегерина (OPG). Различные «наборы» молекулярных медиаторов взаимодействуют с локальными и циркулирующими клетками для координации каскада заживления: факторы воспаления (интерлейкин 1 (IL-1) и интерлейкин 6 (IL-6)), митогены (TGF- β , инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), BMP) и ангиогенные факторы (фактор роста эндотелия сосудов (VEGF))

Таблица 1. Характеристика свойств костных трансплантатов и их заменителей
Table 1. Bone graft and their substitute properties

характеристики костных трансплантатов и их заменителей [14–17]. Целью данной статьи является обзор различных групп аллопластических материалов с точки зрения их остеоиндуктивных и остеокондуктивных свойств, о которых сообщалось в последнее время.

Свойства идеального материала для костной пластики

Как уже было сказано, текущим «золотым стандартом» восстановления костных дефектов по-прежнему является применение аутологичной кости. Эти трансплантаты, само собой разумеется, гистосовместимы и неиммуногенны и обладают всеми свойствами, необходимыми для восстановления костных дефектов. В частности, аутоотрансплантаты обладают необходимыми компонентами для достижения остеиндукции, остеогенеза и остеокондукции [3, 4]. Однако аутоотрансплантаты требуют вторичной хирургической процедуры на месте сбора ткани, что может привести к таким осложнениям, как травма донорского участка, болезненность, деформация и рубцевание [18]. Кроме того, сбор и имплантация аутоотрансплантатов — дорогостоящая процедура, которая также связана с высокими хирургическими рисками, такими как кровотечение, инфекционные осложнения, тромбоз артериовенозных шунтов. При этом аутоотрансплантаты могут не подходить для замещения, когда на место дефекта требуется большое количество кости [18]. В лечении пациентов с дефектами черепно-лицевой области аутоотрансплантаты играют второстепенную роль, поскольку их широко заменяют аллотрансплантаты (например, в США) и ксенотрансплантаты крупного рогатого скота (например, в Европе) [19].

Для выполнения такого рода хирургического вмешательства, как восстановление костных дефектов, необходима пористая структура материала, способная поддерживать образование новых и здоровых трехмерных тканей. Попытки определить идеальный остеозамещающий материал предпринимались уже 30 лет назад [20]. Остеозамещающие материалы должны соответствовать определенным требованиям для достижения своей цели. Во-первых, взаимосвязанная пористость с адекватным размером пор должна обеспечивать диффузию веществ и продуктов жизнедеятельности клеток (продукты обмена) по всему материалу. Обычно минимальный размер пор составляет около 100 мкм. Однако рекомендуется размер пор >300 мкм для обеспечения ангиогенеза и образования новой костной ткани. Второе требование — это поверхность, которая обеспечивает прорастание сосудов, активизацию прикрепления, миграции и пролиферации остеогенных клеток. Третье — это адекватная механическая прочность на сжатие и эластичность, позволяющая поглощать нагрузку от окружающих твердых и мягких тканей в открытых дефектах. Четвертое — это контролируемая биоразлагаемость, которая обеспечивает резорбцию во время процесса ремоделирования тканей, сохраняя при этом объем дефекта для прорастания костной ткани. И последнее требование — достаточная

стабильность размеров, позволяющая адаптировать материал к месту дефекта [21, 22].

Аллопластические материалы для костной пластики

Несмотря на обширные исследования, проведенные за последние десятилетия, в использовании остеозамещающих материалов при восстановлении дефектов костной ткани, ни один из доступных в настоящее время биоматериалов не обладает всеми желательными характеристиками, которые должен иметь идеальный трансплантат: высоким остеиндуктивным и ангиогенным потенциалами, биологической безопасностью, низким уровнем заболеваемости (осложнений) пациентов, высокой стабильностью объема, легкой доступностью на рынке, длительным сроком хранения и разумными производственными затратами. Данные проблемы, связанные с трансплантацией, вызвали интерес к синтетически улучшенным остеозамещающим материалам или аллопластическим материалам. Об этом также свидетельствует рост публикационной активности по данной проблеме [23, 24]. Несоответствие между большим количеством лабораторных исследований новых материалов и небольшим количеством клинических исследований очевидно. В таблице 2 приведены различные группы аллопластических и имплантационных материалов: природные и синтетические биоразлагаемые полимеры, керамика (включая биостекла), металлы и композиты. У всех этих материалов есть как достоинства, так и недостатки [25–30]. Например, кальций-фосфатная керамика, самый популярный имплантационный материал, из-за ее химического сходства с минералами костей обычно имеет хорошую биосовместимость, остеокондуктивность, низкую стоимость и доступность. Однако данный тип биоматериала хрупкий по сравнению с костью, обладает непредсказуемой скоростью биоразлагаемости *in vivo* и имеет ограниченную остеиндуктивность [27].

Имплантационные материалы на основе полимеров

Полимеры представляют собой довольно обширную категорию с уникальными характеристиками (физическими, механическими и химическими), которые отличаются от характеристик других аллопластических материалов. Полимеры, используемые сегодня, можно разделить на природные и синтетические, и они также могут быть разлагаемыми (например, полимер на основе молочной кислоты или сополимер молочной кислоты и гликолевой кислоты (PLGA)) или неразлагаемыми [25]. К коммерческим аллопластическим материалам на основе полимеров относятся Healos (DePuy Orthopaedics, Inc, Варшава, Индиана, США) — натуральный полимерно-керамический композит, состоящий из коллагеновых волокон, покрытых гидроксипатитом, который показан для спондилодеза; и Cortoss, представляющий собой инъекционный полимерный продукт, предназначенный для участков, несущих нагрузку [31].

Тип биоматериала	Пример	Преимущества	Недостатки
Полимеры	Натуральные Белки: коллаген, фибрин, желатин и фиброин. Полисахариды: гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, целлюлоза, крахмал, альгинат, агароза, хитозан, пуллулан и декстран	Биоразлагаемость, биосовместимость, биоактивность и неограниченный источник (некоторые из их)	Низкая механическая прочность, высокая скорость деградации и большое количество вариаций от партии к партии
	Синтетические Полигликолевая кислота (PGA), полимолочная кислота (PLA), поликапролактон (PCL), поли-D, L-лактид-ко-гликолид (PLGA) и поли-(2-гидроксиэтилметакрилат) (pHEMA)	Биоразлагаемость, биосовместимость и универсальность	Низкая механическая прочность, высокая локальная концентрация кислотных продуктов разложения
Керамика	Биостекла и стеклокерамика Силикатные биоактивные стекла (45 C5, 13–93) и боратные/боросиликатные биоактивные стекла (13–93B2, 13–93B3, Pyrex®)	Остеоиндуктивность (в зависимости от структурных и химических свойств)	Низкая прочность на излом, ломкость и скорость деградации трудно предсказать
	Оксидная керамика Керамический оксид алюминия (Al ₂ O ₃)	Остеоиндуктивность (в зависимости от структурных и химических свойств)	Низкая прочность на излом, ломкость и скорость деградации трудно предсказать
	Фосфат кальция (CaP) Кораллин или синтетический гидроксиапатит (HA), силикатзамещенный кораллин, β-трикальций фосфат (β-TCP), дигидрат дикальцийфосфата (DCPD)	Биосовместимость, биоразлагаемость, биоактивность и остеокондуктивность	Низкая прочность на излом, ломкость и скорость деградации трудно предсказать
Металлы	Титан и его сплавы, тантал, нержавеющая сталь, магний и его сплавы	Хорошая биосовместимость и отличные механические свойства (высокая прочность и износостойкость, пластичность)	Отсутствие прилегания тканей, коррозия и риск токсичности из-за выделения ионов металлов
Композиты	Кальций-фосфатные покрытия на металлах, кораллин/поли- (D, L-лактид) и кораллин/хитозан-желатин	Хорошая биосовместимость и отличные механические свойства (высокая прочность и износостойкость, пластичность)	Отсутствие прилегания тканей, коррозия и риск токсичности из-за выделения ионов металлов

Таблица 2. Преимущества и недостатки аллопластических и имплантационных материалов для костной пластики, используемых для восстановления и регенерации костной ткани

Table 2. Pros and cons of alloplastic and implantable bone grafts for osseous reconstruction and regeneration

Природные полимеры

Природные полимеры (коллаген, фибрин, желатин, крахмал, гиалуроновая кислота или хитозан) обладают хорошей биосовместимостью и высокой биоразлагаемостью, поскольку они составляют структурный нативный внеклеточный матрикс (ВКМ) тканей. Природные полимеры биоактивны, поскольку они могут взаимодействовать с тканями хозяина [32]. Электроспиннинг природных полимеров для создания аналогов ВКМ является перспективным направлением исследований в области разработки биомиметиков [33].

Коллаген — один из самых перспективных биоматериалов с множеством вариаций биомедицинского применения, такими как системы доставки лекарств (например, наночастицы для доставки генов) и создания биосовместимых матриц для систем культивирования клеток [25]. Доказана остеокондуктивность коллагеновых каркасов: анионные коллагеновые матрицы способны восстанавливать костную ткань в месте дефекта *in vivo*, таким образом демонстрируя формирование новой костной ткани [34]. Однако об остеоиндуктивности коллагена или других природных полимеров еще не сообщалось. Большим недостатком природных полимеров является недостаточная механическая прочность и высокие показатели деградации. Таким образом, они часто используются в композитах

или химически модифицированы для улучшения механических свойств и скорости деградации [25, 32].

Синтетические полимеры

Синтетические полимеры обладают большой универсальностью, поскольку могут иметь пористость, размер пор >300 мкм, биоразлагаемость, и т.д. [32]. Чаще всего используются α-гидроксикислоты, такие как полигликолевая кислота (PGA) и полимолочная кислота (PLA), и поликапролактон (PCL) [32, 33]. Продуктами распада этих полимеров являются гликолевая кислота и молочная кислота, которые естественным образом содержатся в организме человека и поэтому удаляются естественными путями метаболизма. Использование PLGA, который представляет собой сополимер, образованный PLA и PGA, для регенерации костной ткани широко изучено и одобрено для клинического использования Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) [35]. Основным недостатком синтетических полимеров являются их плохие механические свойства, даже когда они имеют форму стержней или сплошных винтов. Другой потенциальный недостаток — высокие локальные концентрации кислотных продуктов деградации, которые могут влиять на дифференцировку клеток на каркасах *in vitro* и могут вызвать воспалительную реакцию *in vivo* [36].

На сегодняшний день существует единственный синтетический полимер, показавший хорошие результаты в плане остеоиндуктивности, — это поли-гидрокси-этилметакрилат, или поли-НЭМА [37]. Об образовании подкожной кости при имплантации поли-НЭМА свиньям сообщили Винтер и Симпсон еще в 1969 году. Годом позже Винтер описал такой же остеоиндуктивный эффект поли-НЭМА, подкожно имплантированной крысам [37, 38]. Интересно, что в обоих случаях поли-НЭМА кальцинировалась после имплантации, но до того, как можно было бы идентифицировать какую-либо дифференцировку клеток.

Имплантационные материалы на основе керамики

Аллопластические материалы на основе керамики в основном синтезируются с помощью процесса с контролируемой температурой, известного как «спекание», которое дает возможность изменять структуру, пористость и способность к биологической деградации [33]. Кроме того, керамика может минимизировать риск заражения и передачи инфекций, а также увеличить срок хранения и доступность имплантируемых биоматериалов. Однако по сравнению с тем же аллотрансплантатом гребня подвздошной кости керамика более хрупкая, существует возможность возникновения нестабильности кортикальных имплантатов, а также имеет низкую прочность на сжатие [39]. Материалы на основе кальция, такие как фосфат кальция (СаР), трикальцийфосфат, сульфат кальция, кораллин или синтетический гидроксипатит (НА), кремнийзамещенный фосфат кальция и биостекла, в основном используются в качестве остеозамещающих материалов с остеокондуктивными свойствами [29]. Хотя пористость керамики может способствовать адгезии, пролиферации и дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в остеобласты, однако высокая степень пористости керамики ограничивает механическую прочность и скорость резорбции. В последнее время применение керамики и связанных с ней каркасов увеличилось при хирургических вмешательствах на позвоночнике, и, в частности, они используются в качестве удлинителя костного трансплантата при артродезе поясничного отдела позвоночника, что приводит к увеличению скорости спондилодеза на 86,4 % [40]. Кроме того, НА является наиболее распространенным аллопластическим материалом на основе керамики, которая может служить отличным переносчиком остеогенных клеток и факторов роста и способствовать восстановлению и регенерации костной ткани [41]. Таким образом, в присутствии подходящего фактора роста НА также может играть как остеокондуктивную, так и остеиндуктивную роль во время восстановления дефектов костной ткани.

Фосфат кальция (СаР)

Кальций-фосфатная керамика напоминает биоминералы, где СаР естественным образом находится в организме в составе костей или зубов. Основными свойствами,

которыми обладает СаР, являются превосходная биосовместимость, биоразлагаемость и остеокондуктивность [42]. Было показано, что материалы СаР способны образовывать биоактивный слой апатита на своих поверхностях, тем самым улучшая остеointegrацию [43]. Другой причиной хорошей остеointegrации, продемонстрированной этими материалами *in vivo*, является то, что природные цитокины и адгезивные белки, такие как фибронектин, способны связываться с материалами СаР [43]. Белки и цитокины адсорбируются на поверхности каркаса и обеспечивают матрицу для прикрепления клеток. Как правило, материалы СаР не обладают свойством остеиндуктивности, поскольку они не могут образовывать кость *de novo*. Однако Zhang и др. в своем исследовании продемонстрировали, что процесс формирования новой костной ткани был активирован за счет совместного использования НА с размером пор 75–550 мкм и пористостью 60 % [44]. Химический состав также влияет на остеиндуктивность кальций-фосфатной керамики. Coathup и др. показали, что замещение силиката может увеличивать остеиндукцию, в то время как Wang и др. совсем недавно сообщили, что фазовый состав кальций-фосфатной керамики может регулировать количество остеиндуктивных факторов в локальном микроокружении имплантата [45, 46]. Стронций — микроэлемент в организме человека, представляющий особый интерес при лечении остеопороза, демонстрирует роль как в стимуляции остеогенеза, так и в снижении резорбции кости, что привлекло большое внимание исследователей к созданию стронцийзамещенной кальций-фосфатной керамики [47, 48]. В исследованиях *in vivo* стронцийзамещенная кальций-фосфатная керамика показала хороший результат в плане формирования новой костной ткани на участках костных дефектов, по сравнению с не замещенными стронцием контрольными образцами из кальций-фосфатной керамики [47, 48]. Однако влияет ли замещение стронция на остеиндуктивность или нет, до сих пор не сообщалось.

Биостекла и стеклокерамика

Несмотря на свою хрупкость, биостекла и стеклокерамика обладают уникальными свойствами. Они поддаются биологической деградации, и скорость их деградации можно контролировать. По мере деградации они высвобождают ионы, которые могут способствовать остеогенезу и ангиогенезу. Что еще более важно, они превращаются в биологически активный НА, который прочно связывается как с твердыми, так и с мягкими тканями [29, 32]. Биостекла имеют аморфную структуру, а стеклокерамика — кристаллизованную. Существует соотношение между механической прочностью и биоактивностью. Хотя стеклокерамика механически прочнее, но она обладает значительно меньшей биологической активностью по сравнению с аморфными биостеклами. Таким образом, аморфные биостекла еще называют биоактивными стеклами [49]. Наиболее часто используемым является «Биостекло» 45S5 с составом 24,5 % СаО, 45 % SiO₂, 6 % P₂O₅ и 24,5 %

Na_2O [50]. Биостекло 45S5 обеспечивает прочную связь с окружающими тканями и продемонстрировало остеогенные свойства, что делает его биоматериалом класса А (см. главу «Керамический оксид алюминия (Al_2O_3)» [50]. Однако биостекла, производные 45S5, обладают плохими механическими свойствами при использовании в качестве трехмерных остеозамещающих материалов: биостекло 45S5 имеет тенденцию кристаллизоваться во время процедур нагрева при изготовлении трехмерных каркасов. Как следствие, стабильность снижается, что делает трехмерные каркасы хрупкими [51–53]. Другое ограничение биостекла 45S5, особенно при использовании в экспериментальных условиях *in vitro*, вызвано высоким содержанием Na_2O в его составе [54]. При контакте с (телесными) жидкостями Na_2O растворяется, вызывая высвобождение ионов натрия (Na^+) с последующим сильным повышением pH, которое может быть вредным для клеток [54]. Хотя функция остеобластов стимулируется слабощелочной средой, функция остеокластов уменьшается в щелочной среде [55]. Поскольку остеокласты имеют определенное значение на ранних этапах регенерации кости, повышение pH, вызванное биостеклом 45S5, может ограничивать начальные этапы регенерации костной ткани, особенно при использовании «чистых» каркасов 45S5 [56]. Таким образом, перед использованием биостекла, особенно 45S5, необходимы периоды предварительной обработки, чтобы уменьшить первоначальное «взрывное» высвобождение Na^+ , приводящее к резкому увеличению pH [54, 56]. Единственное биостекло, которое на сегодняшний день демонстрирует остеоиндуктивность, — это Putex®, который еще в 1960 году, как было показано, формирует костную ткань через 60 дней после подкожной ее имплантации у крыс. Гистологический анализ также показал наличие хряща и кровеносной ткани вместе с костной тканью внутри стеклянных пробирок Putex® [57].

Керамический оксид алюминия (Al_2O_3)

Оксид алюминия (Al_2O_3) обладает такими преимуществами, как высокая температура плавления, твердость и прочность, износостойкость и химическая стабильность. Поликристаллический Al_2O_3 относительно недорог и является одним из наиболее распространенных видов керамики, используемых в качестве огнеупорного материала, электрических изоляторов, износостойких механических элементов и т. д. [58, 59]. Кроме того, Al_2O_3 демонстрирует биосовместимость и используется в медицине для имплантатов, в том числе в восстановлении костной ткани [60]. При этом износостойкость и физико-механические параметры аллопластических материалов на основе керамики в некоторых случаях не соответствуют нормативным требованиям. Следовательно, керамику нельзя использовать в имплантатах, выдерживающих высокие механические нагрузки. В таких случаях успешно применяется керамика на основе Al_2O_3 [60]. Одной из важнейших проблем в технологии медицинского применения Al_2O_3 является чистота исходного

Технические характеристики	ISO 6474–1 (2016)
Содержание оксида алюминия (Al_2O_3) (мас. %)	≥99,7 %
Плотность	≥3,94 г/см ³
Прочность на изгиб	≥500 МПа
Модуль Юнга	≥380 ГПа
Вязкость разрушения (KIC)	≥2,5 МПа·м ^{1/2}
Средний размер зерна	≥2,5 мкм ± 25 %
Меры микротвердости Виккерса (по шкале HV1)	≥18 ГПа

Таблица 3. Сравнение технических характеристик по стандарту ISO 6474–1 керамики на основе оксида алюминия (Al_2O_3)
Table 3. ISO 6474–1 comparative specification of aluminium oxide (Al_2O_3) ceramics

материала. Кроме того, для получения изделий, выдерживающих высокие нагрузки, необходимо соблюдать ряд параметров, таких как способность спекаться до нулевой открытой пористости без существенной рекристаллизации. Свойства биоактивных и биоинертных материалов на основе Al_2O_3 особой чистоты, используемых в качестве остеозамещающих материалов, должны соответствовать требованиям международного стандарта ISO 6474 (табл. 3) [58, 59]. Этот стандарт делит все материалы на основе Al_2O_3 на два класса: А и В. Материалы класса А используются для имплантатов, выдерживающих значительные нагрузки (например, несущая поверхность сустава) [60]. Материалы класса В предназначены для имплантатов, не подвергающихся большим нагрузкам (например, в стоматологии) [61]. Установлено, что оксидные керамические материалы, не содержащие модифицирующих добавок, обладают низкоуровневыми свойствами, трудно контролируемой микроструктурой и низкой плотностью. Известно множество добавок, положительно влияющих на спекание [58]. Однако указанный стандарт ISO 6474 предъявляет дополнительные требования к добавкам, используемым при производстве имплантационных материалов на основе керамики, в том числе Al_2O_3 .

Металлы

Титан и его сплавы, пористый тантал или трабекулярный металл, магний и его сплавы, обладают превосходными механическими свойствами, что делает их идеальными кандидатами в применении в качестве остеозамещающих материалов в травматологии и ортопедии. Исследования пористых металлов ведутся очень активно, поскольку они обеспечивают возможность прорастания костной ткани, что приводит к ранней интеграции имплантата [32, 33]. Эти металлы морфологически и механически похожи на губчатую кость, а их недостатки включают отсутствие сцепления с окружающей тканью, что может привести к расшатыванию имплантата с последующим повторением хирургического вмешательства по его удалению, а также риск токсичности из-за накопления ионов металлов в результате

коррозии, которая увеличивается из-за большой площади поверхности, связанной с пористостью [62].

Титан и его сплавы

Из-за их биосовместимости, прочности, легкости и высокой устойчивости к коррозии, титан и его сплавы являются имплантационными материалами, которые чаще всего используются в биомедицине [63]. Биосовместимость титановых материалов основана на тонком слое диоксида титана (TiO_2), сформированном на поверхности объемного материала. Титан — очень реактивный элемент даже при комнатной температуре. Поэтому на недавно отполированной титановой поверхности будет тонкий слой TiO_2 . Покрытие титановых имплантатов TiO_2 улучшает адгезию и остеоинтеграцию клеток [63, 64]. Остеоиндуктивность титана была продемонстрирована во множестве исследовательских работ *in vivo*, одной из них является работа Fujibayashi и др., когда авторы имплантировали четыре различных типа титановых имплантатов в мышцы спины взрослых собак породы гончая [65]. Данная работа включала пористые блоки и цилиндры из волоконной сетки, которые подвергались химической обработке (погружение в водный 5-М раствор NaOH при 60 °C до 24 ч) с последующей термической обработкой (нагрев до 600 °C со скоростью 5 °C/мин, выдержка при 600 °C в течение 1 ч, а затем охлаждение до естественной скорости печи) для создания биоактивной поверхности, состоящей из микропор. При этом необработанные имплантаты имели гладкую поверхность. Формирование кости было продемонстрировано только на обработанных пористых блоках после 12 месяцев имплантации, и было замечено, что оно появляется внутри пор и распространяется по всей пористой сети. К тому же только обработанные имплантаты показали формирование слоя апатита *in vitro*. Авторы пришли к выводу, что сложная взаимосвязанная макропористая структура пористых блоков, трехмерная микропористая структура поверхности и концентрация ионов кальция (Ca^{2+}) и фосфора (P^+) сыграли важную роль в проявленной остеоиндуктивности титановых имплантов.

Пористый тантал, или трабекулярный металл

Трабекулярный металл — высокопористый (пористость 80 %) биоматериал из пористого тантала со структурным и механическим сходством с трабекулярной костью, который был одобрен FDA в использовании подготовки вертлужных чашек с 1997 года [33]. Потенциал врастания этого материала был продемонстрирован и был использован в первичных и ревизионных компонентах имплантатов для тотальной артропластики тазобедренного сустава с отличными ранними клиническими результатами [66]. Хотя об остеоиндуктивности танталовых материалов еще не сообщалось, Wang и др. показали, что путем модификации поверхности тантала пленкой нанотрубок из оксида тантала (Ta_2O_5) происходит улучшение антикоррозионных свойств, биосовместимости и остеоиндуктивного потенциала чистого тантала *in vitro* и *in vivo* [67].

Магний и его сплавы

В последнее время большой интерес вызвало использование магния и его сплавов для создания имплантационных материалов [68]. Характерными свойствами данных биоматериалов является то, что они обладают модулем продольной упругости (модуль Юнга) (41–45 ГПа), приближенным к модулю упругости и твердости кортикальной костной ткани (12–18 ГПа), с хорошей биосовместимостью и биоразлагаемостью [68]. Поскольку магний является одним из известных замещающих ионов (Mg^{2+}) в костных минералах, высвобождение Mg^{2+} из этих материалов может способствовать прикреплению, пролиферации и миграции клеток костной ткани. Несколько исследований *in vivo* показали, что материалы на основе магния способствуют остеоиндукции, остеокондукции и остеогенезу при имплантации в участки дефекта костей [69, 70]. Однако использование материалов на основе магния и его сплавов для образования костной ткани предстоит еще изучить.

Композиты

Каждый отдельный имплантационный материал, обсуждаемый в данной статье, имеет свои преимущества и недостатки при стимуляции регенерации и восстановления костной ткани, которые возможно преодолеть путем комбинирования различных материалов. Например, Kasuga и др. изготовили композит, состоящий из синтетического полимера PLA и карбоната кальция [71]. Полученный композит имел довольно хорошую прочность и показал улучшенный модуль продольной упругости по сравнению с применением только PLA. Более того, композит был способен образовывать на своей поверхности костеподобный слой апатита при замачивании в модельной биологической жидкости человека, тем самым проявляя биоактивный и остеокондуктивный потенциал. Было показано, что композиты PLGA/HA являются остеокондуктивными каркасами на основе фибрина со встроенными нанокристаллическими HA (нано-HA), поддерживающими формирование кости при использовании в модели дефекта свода черепа у мышей [72]. Также соединение трех природных полимеров (желатина, гиалуроновой кислоты и альгината) в трехмерный пористый композитный матрикс, синтезированный сублимационной сушкой с последующим ионным сшиванием с CaCl_2 , показало высокую несущую способность без деформации материала [73].

Известно, что некоторые аллопластические материалы демонстрируют остеоиндуктивность и остеокондуктивность на основе керамики, когда они имеют определенный химический состав, микроструктуру и характеристики поверхности. Было разработано несколько стратегий для создания композитных материалов с потенциальной остеоиндуктивностью [32, 33]. Биостекла обладают остеоestimлирующим действием и демонстрируют образование карбонат-замещенного гидроксиапатитоподобного (HCA) слоя на своей поверхности как *in vitro*, так и *in vivo*, обеспечивая прочную связь

между костью и окружающими тканями [74]. Кроме того, доказано, что биостекла стимулируют ангиогенную и остеогенную дифференцировку стволовых клеток путем высвобождения биоактивных ионов [53]. Следовательно, можно адаптировать свойства биостекла в композициях к конкретным нуждам: например, бор может быть добавлен в биостекла для улучшения ангиогенных свойств [75]. Также создание композитов на основе биостекла и кальций-фосфатной керамики может продемонстрировать улучшенные остеогенные свойства и позволить устранить недостатки в использовании их по отдельности [76].

Заключение

В мире существует множество коммерчески доступных продуктов для костной пластики. Однако нет четкого консенсуса относительно подходящих продуктов, включая аллопластические и имплантационные материалы для костной пластики в различных клинических случаях. Одними из преимуществ имплантационных материалов являются стандартизованное качество продукции и отсутствие риска инфекционных осложнений по сравнению с теми же ауто- и аллогенными костными трансплантатами. Поскольку аллопластические имплантационные материалы обладают слабыми способностями к регенерации, они часто применяются в комбинации с факторами роста и/или трансплантациями клеток. Основные преимущества аллопластических материалов заключаются в их биологической стабильности и поддержке объема, что делает возможной инфильтрацию клетками и ремоделирование (перестройку) костной ткани. Аллопластические материалы имеют возможность видоизменять свои остеоиндуктивные и остеокондуктивные возможности, которые зависят от их состава и методов производства, а также от их механических свойств, кристаллических структур, размеров пор, пористости и скорости резорбции.

Однако возникает вопрос, следует ли вообще называть образование ectopic кости аллопластическими материалами остеиндукцией, или нужно предложить новый термин для названия этого явления. Поскольку конечный результат одинаков для обоих процессов, ectopic образования кости, мы полагаем, что при описании остеиндукции биоматериалами следует использовать более описательные выражения, такие как «ограниченная остеиндукция». К тому же имеется ограниченная информация об эффективности и безопасности аллопластических материалов, разрешенных для использования в клинической практике. Необходимы дальнейшие исследования (например, хорошо спланированные рандомизированные контролируемые исследования) для оценки клинической эффективности данных биоматериалов для костной пластики. В конце концов, в ближайшем будущем аллопластические материалы в качестве остеозамещения с высокой безопасностью и стандартизованным качеством могут быть лучшим выбором вместо ауто- и аллотрансплантатов, демонстрируя надежную остеокондуктивную и остеиндуктивную способность.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- 1 Busch A., Wegner A., Haversath M., Jäger M. Bone substitutes in orthopaedic surgery: current status and future perspectives. *Z Orthop Unfall.* 2021;159(3):304–13. DOI: 10.1055/a-1073-8473
- 2 Kofina V., Demir M., Erdal B.S., Eubank T.D., Yildiz V.O., Tatakis D.N., et al. Bone grafting history affects soft tissue healing following implant placement. *J Periodontol.* 2021;92(2):234–43. DOI: 10.1002/JPER.19-0709
- 3 Villatte G., Martins A., Erivan R., Pereira B., Descamps S., Boisgard S. Use of allograft to reconstruct anterior bony glenoid defect in chronic glenohumeral instability: a systematic review. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2020;140(10):1475–85. DOI: 10.1007/s00402-020-03511-6
- 4 Burnier M., Nguyen N.T.V., Morrey M.E., O'Driscoll S.W., Sanchez-Sotelo J. Revision elbow arthroplasty using a proximal ulnar allograft with allograft triceps for combined ulnar bone loss and triceps insufficiency. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(22):2001–7. DOI: 10.2106/JBJS.20.00414
- 5 Schmidt A.H. Autologous bone graft: Is it still the gold standard? *Injury.* 2021;52(Suppl. 2):S18–22. DOI: 10.1016/j.injury.2021.01.043
- 6 Coyac B.R., Sun Q., Leahy B., Salvi G., Yuan X., Brunski J.B., et al. Optimizing autologous bone contribution to implant osseointegration. *J Periodontol.* 2020;91(12):1632–44. DOI: 10.1002/JPER.19-0524
- 7 Ek E.T., Johnson P.R., Bohan C.M., Padmasekara G. Autologous bone grafting and double screw fixation for unstable scaphoid nonunions with cavitary bone loss. *J Hand Surg Eur Vol.* 2021;46(2):205–6. DOI: 10.1177/1753193420946656
- 8 Filipowska J., Tomaszewski K.A., Niedźwiedzki Ł., Walocha J.A., Niedźwiedzki T. The role of vasculature in bone development, regeneration and proper systemic functioning. *Angiogenesis.* 2017;20(3):291–302. DOI: 10.1007/s10456-017-9541-1
- 9 Diomedea F., Marconi G.D., Fonticoli L., Pizzicaniella J., Merciaro I., Bramanti P., et al. Functional relationship between osteogenesis and angiogenesis in tissue regeneration. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3242. DOI: 10.3390/ijms21093242
- 10 Haugen H.J., Lyngstadaas S.P., Rossi F., Perale G. Bone grafts: which is the ideal biomaterial? *J Clin Periodontol.* 2019;46(Suppl. 21):92–102. DOI: 10.1111/jcpe.13058
- 11 Misch C.M. Bone augmentation using allogeneic bone blocks with recombinant bone morphogenetic protein-2. *Implant Dent.* 2017;26(6):826–31. DOI: 10.1097/ID.0000000000000693
- 12 Canullo L., Genova T., Rakic M., Sculean A., Miron R., Muzzi M., et al. Effects of argon plasma treatment on the osteoconductivity of bone grafting materials. *Clin Oral Investig.* 2020;24(8):2611–23. DOI: 10.1007/s00784-019-03119-0
- 13 Baldwin P., Li D.J., Auston D.A., Mir H.S., Yoon R.S., Koval K.J. Autograft, allograft, and bone graft substitutes: clinical evidence and indications for use in the setting of orthopaedic trauma surgery. *J Orthop Trauma.* 2019;33(4):203–13. DOI: 10.1097/BOT.0000000000001420
- 14 Lobb D.C., DeGeorge B.R. Jr, Chhabra A.B. Bone graft substitutes: current concepts and future expectations. *J Hand Surg Am.* 2019;44(6):497–505.e2. DOI: 10.1016/j.jhssa.2018.10.032
- 15 Sohn H.S., Oh J.K. Review of bone graft and bone substitutes with an emphasis on fracture surgeries. *Biomater Res.* 2019;23:9. DOI: 10.1186/s40824-019-0157-y
- 16 Eppe C., Haumer A., Ismail T., Lunger A., Scherberich A., Schaefer D.J., et al. Prefabrication of a large pedicled bone graft by engineering the germ for de novo vascularization and osteoinduction. *Biomaterials.* 2019;192:118–27. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.11.008
- 17 Calcei J.G., Rodeo S.A. Orthobiologics for bone healing. *Clin Sports Med.* 2019;38(1):79–95. DOI: 10.1016/j.csm.2018.08.005
- 18 Niederauer G.G., Lee D.R., Sankaran S. Bone grafting in arthroscopy and sports medicine. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2006;14(3):163–8. DOI: 10.1097/00132585-200609000-00008
- 19 Grambart S.T., Anderson D.S., Anderson T.D. Bone grafting options. *Clin Podiatr Med Surg.* 2020;37(3):593–600. DOI: 10.1016/j.cpm.2020.03.012
- 20 Golubovsky J.L., Ejikeme T., Winkelman R., Steinmetz M.P. Osteobiologics. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2021;21(Suppl 1):S2–9. DOI: 10.1093/ons/opaa383

- 21 Zhao H., Liang G., Liang W., Li Q., Huang B., Li A., et al. In vitro and in vivo evaluation of the pH-neutral bioactive glass as high performance bone grafts. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020;116:111249. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111249
- 22 Hosseini F.S., Nair L.S., Laurencin C.T. Inductive materials for regenerative engineering. *J Dent Res.* 2021;100(10):1011–9. DOI: 10.1177/00220345211010436
- 23 Nunziato C., Williams J., Williams R. Synthetic bone graft substitute for treatment of unicameral bone cysts. *J Pediatr Orthop.* 2021;41(1):e60–6. DOI: 10.1097/BPO.0000000000001680
- 24 Cakir T., Yolas C. Synthetic bone graft versus autograft obtained from the spinous process in posterior lumbar interbody fusion. *Turk Neurosurg.* 2021;31(2):199–205. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.29765-20.2
- 25 Arif U., Haider S., Haider A., Khan N., Alghyamah A.A., Jamila N., et al. Biocompatible polymers and their potential biomedical applications: a review. *Curr Pharm Des.* 2019;25(34):3608–19. DOI: 10.2174/1381612825999191011105148
- 26 Li H., Ma T., Zhang M., Zhu J., Liu J., Tan F. Fabrication of sulphonated poly(ethylene glycol)-diacrylate hydrogel as a bone grafting scaffold. *J Mater Sci Mater Med.* 2018;29(12):187. DOI: 10.1007/s10856-018-6199-1
- 27 Boulter J.M., Pilet P., Gauthier O., Verron E. Biphasic calcium phosphate ceramics for bone reconstruction: A review of biological response. *Acta Biomater.* 2017;53:1–12. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.01.076
- 28 Trombetta R., Inzana J.A., Schwarz E.M., Kates S.L., Awad H.A. 3D Printing of calcium phosphate ceramics for bone tissue engineering and drug delivery. *Ann Biomed Eng.* 2017;45(1):23–44. DOI: 10.1007/s10439-016-1678-3
- 29 Blank A., Riesgo A., Gitelis S., Rapp T. Bone grafts, substitutes, and augments in benign orthopaedic conditions current concepts. *Bull Hosp Jt Dis* (2013). 2017;75(2):119–27. PMID: 28583058
- 30 Brett E., Flacco J., Blackshear C., Longaker M.T., Wan D.C. Biomimetics of bone implants: the regenerative road. *Biores Open Access.* 2017;6(1):1–6. DOI: 10.1089/biores.2016.0044
- 31 Fukuba S., Okada M., Nohara K., Iwata T. Alloplastic bone substitutes for periodontal and bone regeneration in dentistry: current status and prospects. *Materials (Basel).* 2021;14(5):1096. DOI: 10.3390/ma14051096
- 32 Battafarano G., Rossi M., De Martino V., Marampon F., Borro L., Secinaro A., et al. Strategies for bone regeneration: from graft to tissue engineering. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1128. DOI: 10.3390/ijms22031128
- 33 Zhao R., Yang R., Cooper P.R., Khurshid Z., Shavandi A., Ratnayake J. Bone grafts and substitutes in dentistry: a review of current trends and developments. *Molecules.* 2021;26(10):3007. DOI: 10.3390/molecules26103007
- 34 Gao C., Qiu Z.Y., Hou J.W., Tian W., Kou J.M., Wang X. Clinical observation of mineralized collagen bone grafting after curettage of benign bone tumors. *Regen Biomater.* 2020;7(6):567–75. DOI: 10.1093/rb/rbaa031
- 35 Jang H.Y., Shin J.Y., Oh S.H., Byun J.H., Lee J.H. PCL/HA hybrid microspheres for effective osteogenic differentiation and bone regeneration. *ACS Biomater Sci Eng.* 2020;6(9):5172–80. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c00550
- 36 Li G., Zhao M., Xu F., Yang B., Li X., Meng X., et al. Synthesis and biological application of polylactic acid. *Molecules.* 2020;25(21):5023. DOI: 10.3390/molecules25215023
- 37 Winter G.D., Simpson B.J. Heterotopic bone formed in a synthetic sponge in the skin of young pigs. *Nature.* 1969;223(5201):88–90. DOI: 10.1038/223088a0
- 38 Winter G.D. Heterotopic bone formation in a synthetic sponge. *Proc R Soc Med.* 1970;63(11 Part 1):1111–5. PMID: 5484927
- 39 Guzzo C.M., Nychka J.A. Bone “spackling” paste: Mechanical properties and in vitro response of a porous ceramic composite bone tissue scaffold. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2020;112:103958. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2020.103958
- 40 Panseri S., Montesi M., Hautcoeur D., Dozio S.M., Chamary S., De Barra E., et al. Bone-like ceramic scaffolds designed with bioinspired porosity induce a different stem cell response. *J Mater Sci Mater Med.* 2021;32(1):3. DOI: 10.1007/s10856-020-06486-3
- 41 Wu K., Chen Y.C., Lin S.M., Chang C.H. In vitro and in vivo effectiveness of a novel injectable calcitonin-loaded collagen/ceramic bone substitute. *J Biomater Appl.* 2021;35(10):1355–65. DOI: 10.1177/0885328221989984
- 42 Kargozer S., Singh R.K., Kim H.W., Baino F. “Hard” ceramics for “Soft” tissue engineering: Paradox or opportunity? *Acta Biomater.* 2020;115:1–28. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.08.014
- 43 Dee P., You H.Y., Teoh S.H., Le Ferrand H. Bioinspired approaches to toughen calcium phosphate-based ceramics for bone repair. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2020;112:104078. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2020.104078
- 44 Zhang X., Zhou P., Chen W., Wu C. A study of hydroxyapatite ceramics and its osteogenesis. In: Ravaglioli Krajewski A., editors. *Bioceramics and the human body.* London: Elsevier Applied Science;1991. P. 408–16.
- 45 Coathup M.J., Hing K.A., Samizadeh S., Chan O., Fang Y.S., Campion C., et al. Effect of increased strut porosity of calcium phosphate bone graft substitute biomaterials on osteoinduction. *J Biomed Mater Res A.* 2012;100(6):1550–5. DOI: 10.1002/jbm.a.34094
- 46 Wang J., Chen Y., Zhu X., Yuan T., Tan Y., Fan Y., et al. Effect of phase composition on protein adsorption and osteoinduction of porous calcium phosphate ceramics in mice. *J Biomed Mater Res A.* 2014;102(12):4234–43. DOI: 10.1002/jbm.a.35102
- 47 Wan B., Wang R., Sun Y., Cao J., Wang H., Guo J., et al. Building osteogenic microenvironments with strontium-substituted calcium phosphate ceramics. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:591467. DOI: 10.3389/fbioe.2020.591467
- 48 Tovani C.B., Oliveira T.M., Soares M.P.R., Nassif N., Fukada S.Y., Ciancaglini P., et al. Strontium calcium phosphate nanotubes as bioinspired building blocks for bone regeneration. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2020;12(39):43422–34. DOI: 10.1021/acsami.0c12434
- 49 Wang W., Yeung K.W.K. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioact Mater.* 2017;2(4):224–47. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2017.05.007
- 50 Rizwan M., Hamdi M., Basirun W.J. Bioglass 45S5-based composites for bone tissue engineering and functional applications. *J Biomed Mater Res A.* 2017;105(11):3197–223. DOI: 10.1002/jbm.a.36156
- 51 Kang J.H., Jang K.J., Sakthiabirami K., Oh G.J., Jang J.G., Park C., et al. Fabrication and characterization of 45S5 bioactive glass/thermoplastic composite scaffold by ceramic injection printer. *J Nanosci Nanotechnol.* 2020;20(9):5520–4. DOI: 10.1166/jnn.2020.17670
- 52 Golovchak R., Brennan C., Fletcher J., Ignatova T., Jain H. Dynamics of structural relaxation in bioactive 45S5 glass. *J Phys Condens Matter.* 2020;32(29):295401. DOI: 10.1088/1361-648X/ab80f3
- 53 Baino F., Fiume E. Elastic mechanical properties of 45S5-based bioactive glass-ceramic scaffolds. *Materials (Basel).* 2019;12(19):3244. DOI: 10.3390/ma12193244
- 54 Begum S., Johnson W.E., Worthington T., Martin R.A. The influence of pH and fluid dynamics on the antibacterial efficacy of 45S5 Bioglass. *Biomed Mater.* 2016;11(1):015006. DOI: 10.1088/1748-6041/11/1/015006
- 55 Bauer J., Silva E Silva A., Carvalho E.M., Ferreira P.V.C., Carvalho C.N., Manso A.P., et al. Dentin pretreatment with 45S5 and niobophosphate bioactive glass: Effects on pH, antibacterial, mechanical properties of the interface and microtensile bond strength. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2019;90:374–80. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2018.10.029
- 56 Zhao H., Liang G., Liang W., Li Q., Huang B., Li A., et al. In vitro and in vivo evaluation of the pH-neutral bioactive glass as high performance bone grafts. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020;116:111249. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111249
- 57 Selye H., Lemire Y., Bajusz E. Induction of bone, cartilage and hemopoietic tissue by subcutaneously implanted tissue diaphragms. *Wilhelm Roux Arch Entwickl Mech Org.* 1960;151(5):572–85. DOI: 10.1007/BF00577813
- 58 Liu D., Zhu H., Zhao J., Pan L., Dai P., Gu X., et al. Synthesis of mesoporous gamma-Al₂O₃ with spongy structure: in-situ conversion of metal-organic frameworks and improved performance as catalyst support in hydrosulfurization. *Materials (Basel).* 2018;11(7):1067. DOI: 10.3390/ma11071067
- 59 Denes E., Barrière G., Poli E., Lévêque G. Alumina biocompatibility. *J Long Term Eff Med Implants.* 2018;28(1):9–13. DOI: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.2018025635
- 60 Naga S.M., El-Kady A.M., El-Maghraby H.F., Awaad M., Detsch R., Boccaccini A.R. Novel porous Al₂O₃-SiO₂-TiO₂ bone grafting materials: formation and characterization. *J Biomater Appl.* 2014;28(6):813–24. DOI: 10.1177/0885328213483634
- 61 Byeon S.M., Lee M.H., Bae T.S. Shear bond strength of Al₂O₃ sand-blasted Y-TZP ceramic to the orthodontic metal bracket. *Materials (Basel).* 2017;10(2):148. DOI: 10.3390/ma10020148
- 62 Shah A.M., Jung H., Skirboll S. Materials used in cranioplasty: a history and analysis. *Neurosurg Focus.* 2014;36(4):E19. DOI: 10.3171/2014.2.FOCUS13561
- 63 Xie Y., Li S., Zhang T., Wang C., Cai X. Titanium mesh for bone augmentation in oral implantology: current application and progress. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):37. DOI: 10.1038/s41368-020-00107-z

- 64 Herford A.S., Lowe I., Jung P. Titanium mesh grafting combined with recombinant human bone morphogenetic protein 2 for alveolar reconstruction. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2019;31(2):309–15. DOI: 10.1016/j.coms.2018.12.007
- 65 Fujibayashi S., Neo M., Kim H.M., Kokubo T., Nakamura T. Osteoinduction of porous bioactive titanium metal. *Biomaterials.* 2004;25(3):443–50. DOI: 10.1016/s0142-9612(03)00551-9
- 66 Han Q., Wang C., Chen H., Zhao X., Wang J. Porous tantalum and titanium in orthopedics: a review. *ACS Biomater Sci Eng.* 2019;5(11):5798–824. DOI: 10.1021/acsbomaterials.9b00493
- 67 Wang N., Li H., Wang J., Chen S., Ma Y., Zhang Z. Study on the anti-corrosion, biocompatibility, and osteoinductivity of tantalum decorated with tantalum oxide nanotubes array films. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2012;4(9):4516–23. DOI: 10.1021/am300727v
- 68 Ballouze R., Marahat M.H., Mohamad S., Saidin N.A., Kasim S.R., Ooi J.P. Biocompatible magnesium-doped biphasic calcium phosphate for bone regeneration. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2021;109(10):1426–35. DOI: 10.1002/jbm.b.34802
- 69 Coelho C.C., Padrão T., Costa L., Pinto M.T., Costa P.C., Domingues V.F., et al. The antibacterial and angiogenic effect of magnesium oxide in a hydroxyapatite bone substitute. *Sci Rep.* 2020;10(1):19098. DOI: 10.1038/s41598-020-76063-9
- 70 He F., Zhang J., Tian X., Wu S., Chen X. A facile magnesium-containing calcium carbonate biomaterial as potential bone graft. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2015;136:845–52. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.10.027
- 71 Kasuga T., Maeda H., Kato K., Nogami M., Hata K., Ueda M. Preparation of poly(lactic acid) composites containing calcium carbonate (vaterite). *Biomaterials.* 2003;24(19):3247–53. DOI: 10.1016/s0142-9612(03)00190-x
- 72 Naik A., Shepherd D.V., Shepherd J.H., Best S.M., Cameron R.E. The effect of the type of HA on the degradation of PLGA/HA composites. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017;70(Pt 1):824–31. DOI: 10.1016/j.msec.2016.09.048
- 73 Singh D., Tripathi A., Zo S., Singh D., Han S.S. Synthesis of composite gelatinhyaluronic acid-alginate porous scaffold and evaluation for in vitro stem cell growth and in vivo tissue integration. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2014;116:502–9. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2014.01.049
- 74 Dziadek M., Stodolak-Zych E., Cholewa-Kowalska K. Biodegradable ceramic-polymer composites for biomedical applications: A review. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017;71:1175–91. DOI: 10.1016/j.msec.2016.10.014
- 75 Bellucci D., Sola A., Anesi A., Salvatori R., Chiarini L., Cannillo V. Bioactive glass/hydroxyapatite composites: mechanical properties and biological evaluation. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2015;51:196–205. DOI: 10.1016/j.msec.2015.02.041
- 76 Dawson D.R. 3rd, El-Ghannam A., Van Sickels J.E., Naung N.Y. Tissue engineering: What is new? *Dent Clin North Am.* 2019;63(3):433–45. DOI: 10.1016/j.cden.2019.02.009

Россия, 603003, г. Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1, корп. 5.

ISSN 2076-3093



9 772076 309004 >