

**КРЕАТИВНАЯ
ХИРУРГИЯ *и*
ОНКОЛОГИЯ**

**CREATIVE
SURGERY *and*
ONCOLOGY**

ISSN 2076-3093 (Print)

ISSN 2307-0501 (Online)

Том 12, № 2, 2022

Vol. 12, No. 2, 2022

16+

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

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Том 12, № 2, 2022

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

Главный редактор

Павлов Валентин Николаевич,
академик 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

Липатов Олег Николаевич,
д.м.н., профессор, заведующий курсами онкологии
и патологической анатомии Института дополнительного
профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России

Состав редакционной коллегии:

А.А. Бакиров — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)
В.А. Вишневецкий — д.м.н., профессор (Москва, Россия)
В.Ш. Ишметов — д.м.н., профессор (Уфа, 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.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. Чойнзон — 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.В. Храмова

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 12, No. 2, 2022

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

Editor in Chief

Valentin N. Pavlov,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician 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

Oleg N. Lipatov,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education of Bashkir State Medical University

Editorial Board

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

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

Vladimir Sh. Ishmetov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, 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 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 Umezava — 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 V. Khramova

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

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Том 12, № 2, 2022

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Е.В. Каюкова, Т.Е. Белокриницкая, А.М. Зиганшин, В.А. Мудров**
Информативность использования определения высших жирных кислот с нечетным числом атомов углерода на локальном уровне в качестве дифференциальных критериев H-SIL и рака шейки матки..... 93
- И.В. Серёгин, А.А. Серёгин, Е.В. Филимонов, Н.А. Шустичкий, А.Д. Морозов, Л.А. Синякова, О.Б. Лоран**
Ультраммини-перкутанная нефролитотрипсия и ретроградная интратренальная хирургия при лечении камней почек менее 2 см: сравнительные результаты эффективности и безопасности..... 98
- Б.Х. Бебезов, Р.А. Султангазиев, Т.А. Абдыкадыров**
Эндоскопическая профилактика и лечение пищеводных кровотечений портального генеза..... 106
- М.В. Тимербулатов, Т.М. Мурасов, А.М. Мурасов**
Особенности оперативного лечения пациентов с острым тромбофлебитом подкожных вен нижних конечностей при неспецифических нарушениях соединительной ткани..... 112
- Р.Р. Халиков, Д.Д. Громенко, С.Ш. Галимова, К.В. Данилко, И.Д. Громенко, Ш.Н. Галимов, П.Ф. Литвицкий**
Влияние мелиттина яда пчелы на жизнеспособность клеток различных линий рака предстательной железы..... 118

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Oleg V. Galimov, Vladislav O. Khanov, Hiwa M. N. Karkhani *, Sharma Bhawna, Teymur R. Ibragimov**
The complication of decrease in aorto-mesenteric angle and distance its diagnosis and treatment: case report..... 123

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Р.К. Минязева, Г.Ю. Батталова, И.В. Сахаутдинова, И.Р. Гилязова**
Современные тенденции диагностики и лечения отдаленных метастазов рака шейки матки..... 128
- К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, И.Р. Рахматуллина, И.А. Меньшикова, Р.Р. Абдеев, Н.И. Султанбаева, Е.В. Попова, Г.А. Серебренников**
Гепатоцеллюлярная карцинома: этиологические факторы и механизмы развития. Обзор литературы.... 139
- Е.М. Спевак, Д.Ю. Христофорандо, В.А. Шутов, А.В. Ермакова**
Профилактика лекарственного остеонекроза челюстей у онкологических пациентов..... 151
- Aleksandr L. Urakov**
Nikolau syndrome: necrotic activity of drugs and ways to prevent post-injection abscesses (In memory of Professor László A Gömze)..... 159
- Е.В. Карабина, Д.Д. Сакаева, О.Н. Липатов**
Противоопухолевые лекарственные препараты «вне инструкции» в онкологии..... 164

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

- М.А. Нартайлаков, В.С. Пантелеев, И.З. Салимгареев, М.О. Логинов, К.Н. Золотухин, В.Д. Дорофеев, Г.Х. Мирасова, Д.Ф. Шакуров, А.С. Петров**
Хирургическая помощь больным с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы в доковидный период и в условиях непрерывно-рецидивирующего течения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2..... 172

ORIGINAL STUDIES

- Elena V. Kayukova, Tatyana E. Belokrinitskaya, Aidar M. Ziganshin, Victor A. Mudrov**
Informativity of locally estimated odd-numbered higher fatty acids for differential diagnosis of HSIL
93 and cervical cancer
- Igor V. Seregin, Alexander A. Seregin, Evgeniy V. Filimonov, Nikolay A. Shustitskiy, Andrey D. Morozov, Lubov A. Sinyakova, Oleg B. Loran**
Ultra-mini percutaneous nephrolithotripsy and retrograde intrarenal surgery in treatment
98 of ≤ 2 cm kidney stones: comparative efficacy and safety
- Bakhadyr Kh. Bebezov, Rasul A. Sultangaziev, Talgatbek A. Abdykadyrov**
106 Endoscopic prophylaxis and treatment of portal-genesis oesophageal haemorrhage
- Mahmud V. Timerbulatov, Timur M. Murasov, Artur M. Murasov**
112 Surgical specifics of lower limb superficial thrombophlebitis combined with undifferentiated connective tissue disease
- Ruslan R. Khalikov, Darya D. Gromenko, Saida Sh. Galimova, Ksenia V. Danilko, Ivan D. Gromenko, Shamil N. Galimov, Petr F. Litvitsky**
118 Impact of honeybee venom melittin on cell viability of different prostate cancer lineages

CLINICAL CASE

- Oleg V. Galimov, Vladislav O. Khanov, Hiwa M.H. Karkhani, Sharma Bhawna, Teymur R. Ibragimov**
123 The complication of decrease in aorto-mesenteric angle and distance its diagnosis and treatment: case report

LITERATURE REVIEW

- Raushaniya K. Minyazeva, Gyuzel Y. Battalova, Indira V. Sakhautdinova, Irina R. Gilyazova**
128 Modern diagnostics and treatment of distant metastasis of cervical cancer
- Konstantin V. Menshikov, Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Irina R. Rakhmatullina, Irina A. Menshikova, Rustem R. Abdeev, Nadezhda I. Sultanbaeva, Ekaterina V. Popova, Grigoriy A. Serebrennikov**
139 Hepatocellular carcinoma: aetiology and mechanisms of development. A literature review
- Elena M. Spevak, Dmitry Yu. Christophorando, Vitaly A. Shutov, Anastasia V. Ermakova**
151 Prevention of drug-induced osteonecrosis of the jaw in cancer patients
- Aleksandr L. Urakov**
159 Nikolau syndrome: necrotic activity of drugs and ways to prevent post-injection abscesses (In memory of Professor László A Gömze)
- Elena V. Karabina, Dina D. Sakaeva, Oleg N. Lipatov**
164 Off-label drug use in oncology
- Mazhit A. Nartaylakov, Vladimir S. Panteleev, Ildar Z. Salimgareev, Maxim O. Loginov, Konstantin N. Zolotukhin, Vadim D. Dorofeev, Guldar Kh. Mirasova, Danil F. Shakurov, Alexander S. Petrov**
172 Surgical aid to patients with hepatopancreatobiliary situations in precovid period and under persistent relapse of new coronavirus infection SARS-CoV-2

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-93-97>



Информативность использования определения высших жирных кислот с нечетным числом атомов углерода на локальном уровне в качестве дифференциальных критериев H-SIL и рака шейки матки

Е.В. Каюкова^{1*}, Т.Е. Белокриницкая¹, А.М. Зиганшин², В.А. Мудров¹

¹ Читинская государственная медицинская академия, Россия, Чита

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

* **Контакты:** Каюкова Елена Владимировна, e-mail: elena_pochta22@mail.ru

Каюкова Елена Владимировна — к.м.н., доцент, кафедра онкологии, orcid.org/0000-0001-5231-9273

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, orcid.org/0000-0002-5447-4223

Зиганшин Айдар Миндиярович — к.м.н., кафедра акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0001-5474-108

Мудров Виктор Андреевич — к.м.н., кафедра акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, orcid.org/0000-0002-5961-5400

Аннотация

Введение. Известные сложности цитологической диагностики состояния эпителия шейки матки определяют возможные дефекты дифференциального поиска плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени (H-SIL) и рака шейки матки. **Цель исследования:** определить информативность изучения локальных величин высших жирных кислот с нечетным числом атомов углерода в качестве дифференциальных маркеров H-SIL и рака шейки матки. **Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ ранее полученных нами данных по изучению спектра высших жирных кислот в биоптатах шейки матки у первичных больных H-SIL и раком шейки до лечения. Исследуемые группы: I клиническая группа — 30 больных с H-SIL, II клиническая группа — 45 первичных пациенток с плоскоклеточным РШМ I стадии. Статистические методы исследования: ROC-анализ, расчет чувствительности (Se), специфичности (Sp) и точности (Ac). **Результаты.** Молекулярные дифференциальные маркеры РШМ среди высших жирных кислот с нечетным числом атомов углерода: локальные пороговые значения $C_{15:0}$ — менее или равное 1,91 %/клетка (Se = 0,81; Sp = 0,84; Ac = 0,83; AUC = 0,81), $C_{15:1}$ — менее или равное 1,72 %/клетка (Se = 0,96; Sp = 0,91; Ac = 0,92; AUC = 0,96), $C_{17:0}$ — менее или равное 2,95 %/клетка (Se = 0,94; Sp = 0,93; Ac = 0,97; AUC = 0,97), $C_{17:1}$ — менее или равное 1,11 %/клетка (Se = 0,96; Sp = 0,98; Ac = 0,96; AUC = 1,0), $C_{19:0}$ — более или равное 1,17 %/клетка (Se = 1,0; Sp = 1,0; Ac = 1,0; AUC = 1,0). **Обсуждение.** Известно, что в опухолевых клетках протекает атипичный метаболизм, в том числе атипичный метаболизм высших жирных кислот с накоплением аналогов с нечетным числом атомов углерода. В статье изучены возможности использования локальных величин высших жирных кислот с нечетным числом атомов углерода в качестве дифференциальных молекулярных критериев H-SIL и рака шейки матки. **Заключение.** Полученные данные указывают на возможность использования $C_{19:0}$ для диагностики H-SIL и рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения, высшие жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода, газово-жидкостная хроматография, молекулярные методы диагностики, молекулярные маркеры

Для цитирования: Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Зиганшин А.М., Мудров В.А. Информативность использования определения высших жирных кислот с нечетным числом атомов углерода на локальном уровне в качестве дифференциальных критериев H-SIL и рака шейки матки. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(2):93–97. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-93-97>

Informativity of Locally Estimated Odd-Numbered Higher Fatty Acids for Differential Diagnosis of HSIL and Cervical Cancer

Elena V. Kayukova — *Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Oncology, orcid.org/0000-0001-5231-9273*

Tatyana E. Belokrinitskaya — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Honoured Worker of Medicine of the Russian Federation, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Faculty of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-5447-4223*

Aidar M. Ziganshin — *Cand. Sci. (Med.), Department of Obstetrics and Gynecology with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-5474-108*

Victor A. Mudrov — *Cand. Sci. (Med.), Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Faculty of Dentistry, orcid.org/0000-0002-5961-5400*

Elena V. Kayukova^{1,*}, Tatyana E. Belokrinitskaya¹, Aidar M. Ziganshin², Victor A. Mudrov¹

¹ Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Elena V. Kayukova, e-mail: elena_pochta22@mail.ru

Abstract

Background. Current issues in the cytological assessment of cervical epithelium can hamper differential diagnosis of high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and cervical cancer. **Aim.** To determine the informativity of locally estimated values of odd-numbered higher fatty acids as differential markers in HSIL and cervical cancer. **Materials and methods.** Previous original data on the higher fatty acids content in cervical biopsy of primary pre-treatment HSIL and cervical cancer patients were analysed retrospectively. The study cohorts: clinical cohort I — 30 HSIL patients; clinical cohort II — 45 primary stage I squamous cervical cancer patients. Statistical methods included the analyses of ROC curves, sensitivity (Se), specificity (Sp) and accuracy (Ac). **Results.** Among all odd-numbered higher fatty acids, the following molecular markers (local thresholds) are differential for cervical cancer: $C_{15:0} \leq 1.91$ %/cell (Se = 0.81; Sp = 0.84; Ac = 0.83; AUC = 0.81); $C_{15:1} \leq 1.72$ %/cell (Se = 0.96; Sp = 0.91; Ac = 0.92; AUC = 0.96); $C_{17:0} \leq 2.95$ %/cell (Se = 0.94; Sp = 0.93; Ac = 0.97; AUC = 0.97); $C_{17:1} \leq 1.11$ %/cell (Se = 0.96; Sp = 0.98; Ac = 0.96; AUC = 1.0); $C_{19:0} \leq 1.17$ %/cell (Se = 1.0; Sp = 1.0; Ac = 1.0; AUC = 1.0). **Discussion.** Tumour cells are known to possess atypical metabolism, which produces large amounts of higher fatty acids with odd numbers of carbon atoms. The study focused on the value of locally estimated odd-numbered higher fatty acids as differential molecular markers in HSIL and cervical cancer. **Conclusion.** The results suggest that $C_{19:0}$ estimates are applicable in diagnosis of HSIL and cervical cancer.

Keywords: cervical cancer, squamous intraepithelial lesions, odd-numbered higher fatty acids, gas-liquid chromatography, molecular diagnostic methods, molecular markers

For citation: Kayukova E.V., Belokrinitskaya T.E., Ziganshin A.M., Mudrov V.A. Informativity of locally estimated odd-numbered higher fatty acids for differential diagnosis of HSIL and cervical cancer. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(2):93–97. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-93-97>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время дифференциальная диагностика предрака (плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени (H-SIL)) и рака шейки матки (РШМ) осуществляется путем анализа результатов кольпоскопической картины шейки матки, цитологического и гистологического исследований [1, 2]. Известно, что результаты цитологического исследования эпителия шейки матки и гистологического исследования биоптата шейки матки не всегда позволяют выявить РШМ по результатам однократного исследования, что может быть обусловлено как дефектами забора биологического материала, так и биологическими особенностями рака — опухолевой гетерогенностью [1–4]. Между тем несвоевременная диагностика РШМ приводит к прогрессированию заболевания, необходимости проведения агрессивных методик лечения, худшему прогнозу и снижению качества жизни. Поэтому

актуальными являются исследования по поиску дифференциальных молекулярных маркеров цервикальной патологии.

Высшие жирные кислоты (ВЖК) являются необходимыми субстратами для регуляции жизнедеятельности здоровой клетки. Известно, что в канцерогенезе патологическая роль ВЖК многогранна и определяется как ко-, так и антиканцерогенным действием [5]. Коканцерогенное действие ВЖК проявляется их участием в атипичном метаболизме, в активации ряда сигнальных каскадов, регулирующих гиперпролиферацию, дедифференцировку, гиперэкспрессию ряда коканцерогенных белков, поддерживающих опухолевую прогрессию, химио-, радиорезистентность, в антиапоптотическом действии, иммуносупрессивном эффекте, в модификации опухолевого микроокружения [5, 6]. Антиканцерогенная роль представителей ВЖК обусловлена их участием в реакциях

перекисного окисления липидов, проапоптотическим действием, блокированием некоторых сигнальных ядерных путей и др. [5–7].

Клиническое значение ВЖК в первую очередь определяется возможностью использования таргетных препаратов, направленных на их метаболизм. В частности, известны следующие мишени: синтаза ВЖК, стеароил-СоА десатураза, АТФ-цитрат-лиаза, ацетил-коэнзим А карбоксилаза (АСС). Ранее нами была выявлена диагностическая ценность некоторых ВЖК для обнаружения онкологической патологии шейки матки [5].

Ранее мы установили, что в клетках РШМ протекает атипичный метаболизм ВЖК с образованием нечетных аналогов, что нехарактерно для здоровых эпителиальных клеток шейки матки и Н-SIL [8].

Цель исследования: определить информативность исследования локальных величин высших жирных кислот с нечетным числом атомов углерода в качестве дифференциальных маркеров Н-SIL и РШМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ ранее полученных нами данных по изучению спектра ВЖК с нечетным числом атомов углерода в биоптатах шейки матки методом газожидкостной хроматографии у первичных больных Н-SIL и РШМ до лечения. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 44 заседания от 9 ноября 2012 года).

Критерии включения в исследование:

- морфологически верифицированный диагноз цервикальной Н-SIL по результатам гистологического исследования инцизионных биоптатов шейки матки согласно гистологической классификации степени тяжести цервикального интраэпителиального поражения;
- морфологически верифицированный диагноз РШМ Ia1, Ib2 стадий, подтвержденный гистологически согласно требованиям международной гистологической классификации ВОЗ 2014 г.;
- полное обследование и клиническое стадирование с учетом Клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», «Рак шейки матки», утвержденными в 2020 г.;
- репродуктивный возраст.

Исследуемые группы:

I клиническая группа — 30 больных с Н-SIL. Средний возраст составил $30,0 \pm 6,2$ года.

II клиническая группа — 45 первичных пациенток с плоскоклеточным РШМ Ia1, Ib2 стадий. Средний возраст составил $37,0 \pm 9,8$ года.

При выполнении статистического анализа авторы учитывали требования для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы, и рекомендации «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [9].

Пороговое значение анализируемого параметра определялось путем проведения ROC-анализа. В качестве

независимых переменных служили уровни молекулярных показателей, в качестве переменных отклика — клинические диагнозы, где «0» обозначало наличие Н-SIL степени, а «1» — наличие РШМ. После преобразования всех изучаемых количественных переменных в номинальные относительно пороговых значений проводился анализ с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для оценки силы связи использовался критерий Крамера (V). Оценка значимости различий номинальных величин выполнена путем расчета относительного риска. Статистическая значимость p оценивалась исходя из значений 95 % доверительного интервала.

Качество исследуемых диагностических маркеров оценивалось путем расчета чувствительности (Se), специфичности (Sp) и точности (Ac).

Сравнение информативности исследуемых маркеров проводилось путем оценки площади под ROC-кривой (AUC). Интерпретация показателя AUC проводилась по экспертной шкале (с учетом 95 % доверительного интервала), согласно которой при значении, находящемся в пределах интервала 0,9–1,0, качество модели оценивалось как отличное; 0,8–0,9 — очень хорошее; 0,7–0,8 — хорошее; 0,6–0,7 — среднее; 0,5–0,6 — неудовлетворительное.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с применением пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди насыщенных жирных кислот с нечетным числом атомов углерода локальные величины $C_{15:0}$, $C_{17:0}$, $C_{19:0}$ имеют диагностическое значение для дифференциальной диагностики Н-SIL и РШМ, при этом лучшим молекулярным маркером для этой цели является локальное содержание $C_{19:0}$ более или равное 1,2 %/клетка (Se = 1,0; Sp = 1,0; Ac = 1,0; AUC = 1,0) (табл. 1).

Локальное содержание $C_{15:1}$, менее или равное 1,72 %/клетка, и $C_{17:1}$, менее или равное 1,11 %/клетка, указывает на наличие РШМ в 91,1 и 97,8 % случаев соответственно (Se = 0,96; Sp = 0,91; Ac = 0,92; AUC = 0,96; Se = 0,96; Sp = 0,98; Ac = 0,96; AUC = 1,0).

На следующем этапе мы попытались выявить универсальный диагностический маркер для дифференциальной диагностики Н-SIL и РШМ путем проведения ROC-анализа среди установленных критериев.

Как видно из рисунка 1, наилучшим молекулярным критерием для дифференциальной диагностики является локальная пороговая величина $C_{19:0}$ более или равная 1,2 %/клетка (Se = 1,0; Sp = 1,0; Ac = 1,0; AUC = 1,0).

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье изучены возможности использования локальных величин ВЖК с нечетным числом атомов углерода в качестве дифференциальных молекулярных критериев Н-SIL и РШМ.

Жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода не присущи здоровым тканям. Опубликованные

Параметр	Пороговое значение, %/клетка	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df = 1	Сила связи	Относительный риск	Se	Sp	Ac	AUC	95 % ДИ для AUC	Значимость
		H-SIL	Рак шейки матки									
C _{15:0}	≤1,91	18,9 % (10/53)	84,4 % (38/45)	$\chi^2 = 41,88, p < 0,001$	V = 0,65	23,3 (95 % ДИ 8,1–67,4)	0,81	0,84	0,83	0,81	0,77–0,91	p < 0,001
C _{15:1}	≤1,72	7,5 % (4/53)	91,1 % (41/45)	$\chi^2 = 0,84, p < 0,001$	V = 0,84	122,6 (95 % ДИ 29,6–533,5)	0,96	0,91	0,92	0,96	0,92–1,00	p < 0,001
C _{17:0}	≤2,95	5,7 % (3/53)	33,3 % (42/45)	$\chi^2 = 75,3, p < 0,001$	V = 0,88	233,3 (95 % ДИ 44,7–1217,5)	0,94	0,93	0,97	0,97	0,94–1,00	p < 0,001
C _{17:1}	≤1,11	5,7 % (3/53)	97,8 % (44/45)	$\chi^2 = 82,7, p < 0,001$	V = 0,92	733,3 (95 % ДИ 72,6–7308,2)	0,96	0,98	0,96	1,0	0,99–1,00	p < 0,001
C _{19:0}	≥1,17	0 % (0/30)	100 % (45/45)	$\chi^2 = 98,0, p < 0,001$	V = 1,0	NaN	1,0	1,0	1,0	1,0	1,00–1,00	p < 0,001

Таблица 1. Характеристика дифференциальных молекулярных маркеров H-SIL и рака шейки матки на основании изучения спектра ВЖК с нечетным числом атомов углерода в биоптатах шейки матки

Table 1. Properties of HSIL and cervical cancer differential molecular markers based on odd-numbered higher fatty acids content in cervical biopsy

по этому вопросу работы крайне немногочисленны [8–10] и подчеркивают необходимость дальнейших и более подробных исследований по участию жирных кислот с нечетным числом атомов в биохимических процессах, состоянии биологической мембраны клетки, а также их роли при различных патофизиологических состояниях, в том числе при неоплазиях.

Известно, что метаболизм ЖК с нечетным числом углеродных атомов возможен в эмбриональных тканях, в клетках с высоким пролиферативным потенциалом, а также в злокачественных опухолях с использованием короткоцепочечной жирной кислоты (КЖК) — пропионовой [8–11]. Ранее нами был установлен атипичный метаболизм ВЖК с накоплением аналогов с нечетным числом атомов углерода при РШМ [14].

C_{19:0}, вероятнее всего, является маркером опухолевого метаболизма, что подтверждено в серии экспериментальных работ [12].

Полученные результаты о возможности использования ВЖК с нечетным числом атомов углерода в качестве молекулярных дифференциальных маркеров в диагностике H-SIL и РШМ можно обосновать с патофизиологических воззрений участия насыщенных и ненасыщенных ВЖК в канцерогенезе. В частности, высокая доля насыщенных жирных кислот в структуре биологической мембраны опухолевой клетки изменяет ее физико-химические свойства, активирует ряд онкогенных белков, определяет устойчивость к химиопрепаратам, лучевым воздействиям, реакциям перекисного окисления липидов [13, 14].

Что касается мононенасыщенных аналогов, то известно, что локальный уровень последних повышен при многих видах опухолей. Данный факт можно объяснить тем, что в опухолевых клетках повышена активность фермента стеарил-КоА-десатуразы 1 (SCD1), участвующего в образовании мононенасыщенных жирных кислот. Повышенное содержание последних в мембране опухолевых клеток делает их более устойчивыми к реакциям перекисного окисления и создает возможность для выживания [15].

Следует отметить, что молекулярные пути участия ВЖК с нечетным числом атомов углерода остаются не изученными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены количественные отличия по локальному содержанию ВЖК с нечетным числом атомов углерода в цервикальном эпителии при H-SIL и РШМ. Определение порогового локального уровня C_{19:0} в биоптате шейки матки может быть использовано в качестве дополнительного метода лабораторной диагностики РШМ.

Выявленный молекулярный маркер поможет улучшить результат первичной диагностики H-SIL и РШМ с целью своевременной маршрутизации и оказания качественного лечения.

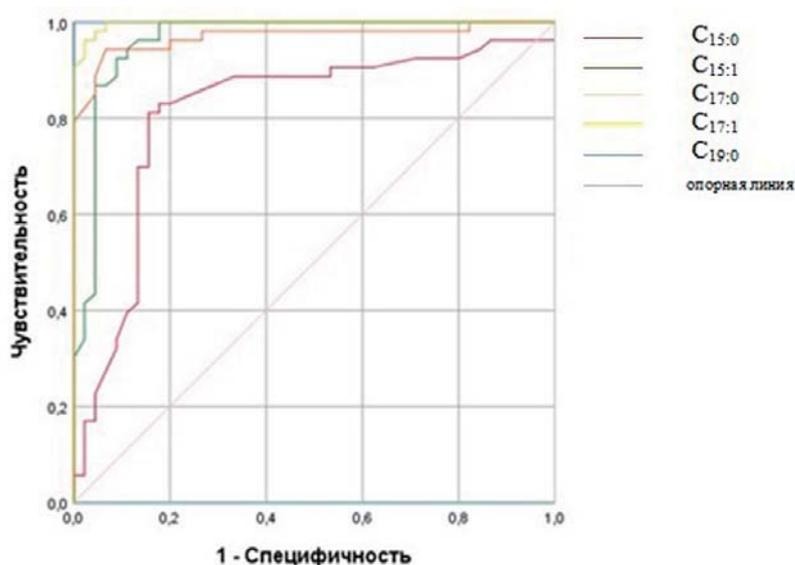


Рисунок 1. ROC-анализ дифференциальных диагностических маркеров среди ВЖК с нечетным числом атомов углерода для диагностики рака шейки матки

Figure 1. ROC analysis of odd-numbered higher fatty acid-based differential markers in diagnosis of cervical cancer

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-6143.2018.7 (соглашение № 075-02-2018-547).

Sponsorship Data. This work was founded by the grant from the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists МК-6143.2018.7 (Agreement No.075-02-2018-547).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Jain M.A., Limaïem F. Cervical intraepithelial squamous cell lesion. [Updated 2022 May 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559075/>
- Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Джиджихия Л.К., Баранов И.И. и др. CIN II: современные направления в диагностике и лечении. *Акушерство и гинекология*. 2020;S1:18–25. DOI: 10.18565/aig.2020.1suppl.18-25
- Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Кузнецов И.Н. Ранняя диагностика основных локализаций рака органов репродуктивной системы у женщин: проблемы и перспективы. *Доктор.Ру*. 2018;2(146):6–9.
- Новик В.И. Уточняющая цитологическая диагностика цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки с использованием анализа микроизображений. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2019;15(3):24–31. DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-3-24-31
- Koundouros N., Poulogiannis G. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer. *Br J Cancer*. 2020;122(1):4–22. DOI: 10.1038/s41416-019-0650-z
- Tang Y., Zhou J., Hooi S.C., Jiang Y.M., Lu G.D. Fatty acid activation in carcinogenesis and cancer development: Essential roles of long-chain acyl-CoA synthetases. *Oncol Lett*. 2018;16(2):1390–6. DOI: 10.3892/ol.2018.8843
- Хышктуев Б.С., Каюкова Е.В. Патогенетические аспекты участия жирных кислот в опухолевом процессе. *Забайкальский медицинский вестник*. 2013;2:166–81.
- Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Терешков П.П., Шолохов Л.Ф. Статус высших жирных кислот клеток экзоцервикса при дис- и неопластической трансформации. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3(3):35–44. DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-35-44
- Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016;25(3):31–6. DOI: 10.18243/eon/2016.9.7.4
- Алимова Е.К., Аствацатурян А.Т. Метаболизм жирных кислот с нечетным числом атомов углерода. *Украинский биохимический журнал*. 1984;56(3):309–17
- Tagliamonte B., Tomassi G. Fatty acids with an odd number of carbon atoms: metabolic and nutritional aspects. *S TA NU*. 1976;6(1):7–12. PMID: 790523
- Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Терешков П.П. Влияние пропионата на спектр высших жирных кислот в клетках шейки матки при дис- и неопластической трансформации. *Успехи молекулярной онкологии*. 2018;5(2):31–41. DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-31-41
- Ferreri C., Sansone A., Ferreri R., Amézaga J., Tueros I. Fatty acids and membrane lipidomics in oncology: a cross-road of nutritional, signaling and metabolic pathways. *Metabolites*. 2020;10(9):345. DOI: 10.3390/metabo10090345
- Bergers G., Fendt S. The metabolism of cancer cells during metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(3):162–80. DOI: 10.1038/s41568-020-00320-2
- Corn K.C., Windham M.A., Rafat M. Lipids in the tumor microenvironment: From cancer progression to treatment. *Prog Lipid Res*. 2020;80:101055. DOI: 10.1016/j.plipres.2020.101055
- Jain M.A., Limaïem F. Cervical intraepithelial squamous cell lesion. [Updated 2022 May 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559075/>
- Krasnopol'skiy V.I., Zarochentseva N.V., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Dzhidzhikhiya L.K., Baranov I.I., et al. Current diagnosis and treatment of CIN II. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2020;S1:18–25 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.1suppl.18-25
- Sukhikh G.T., Ashrafyan L.A., Kuznetsov I.N. Early diagnosis of the most common female reproductive cancers: challenges and prospects. *Doctor.Ru*. 2018;2(146):6–9 (In Russ.).
- Novik V.I. Verification of cytological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia using image analysis. *Tumors of female reproductive system*. 2019;15(3):24–31 (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-3-24-31
- Koundouros N., Poulogiannis G. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer. *Br J Cancer*. 2020;122(1):4–22. DOI: 10.1038/s41416-019-0650-z
- Tang Y., Zhou J., Hooi S.C., Jiang Y.M., Lu G.D. Fatty acid activation in carcinogenesis and cancer development: Essential roles of long-chain acyl-CoA synthetases. *Oncol Lett*. 2018;16(2):1390–6. DOI: 10.3892/ol.2018.8843
- Hyshkhtuev B.S., Kayukova E.V. The pathogenetic role of free fatty acids in tumorigenesis (literature review). *Transbaikalian medical bulletin*. 2013;2:166–81 (In Russ.).
- Kayukova E.V., Belokrinitskaya T.E., Sholokhov L.F., Tereshkov P.P. Fatty acid composition of precancerous cervical lesions and cervical cancer tissues. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018;3(3):35–44 (In Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-35-44
- Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016;25(3):31–6. DOI: 10.18243/eon/2016.9.7.4
- Alimova E.K., Astvatsatur'ian A.T. Metabolism of fatty acids with an odd number of carbon atoms. *Ukr Biokhim Zh*. 1984;56(3):309–17 (In Russ.). PMID: 6464206
- Tagliamonte B., Tomassi G. Fatty acids with an odd number of carbon atoms: metabolic and nutritional aspects. *S TA NU*. 1976;6(1):7–12. PMID: 790523
- Kayukova E.V., Belokrinitskaya T.E., Tereshkov P.P. The influence of propionate on the spectrum of long-chain fatty acids in cervical cells during dis- and neoplastic transformation. *Advances in Molecular Oncology*. 2018;5(2):31–41 (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-31-41
- Ferreri C., Sansone A., Ferreri R., Amézaga J., Tueros I. Fatty acids and membrane lipidomics in oncology: a cross-road of nutritional, signaling and metabolic pathways. *Metabolites*. 2020;10(9):345. DOI: 10.3390/metabo10090345
- Bergers G., Fendt S. The metabolism of cancer cells during metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(3):162–80. DOI: 10.1038/s41568-020-00320-2
- Corn K.C., Windham M.A., Rafat M. Lipids in the tumor microenvironment: From cancer progression to treatment. *Prog Lipid Res*. 2020;80:101055. DOI: 10.1016/j.plipres.2020.101055

REFERENCES

- Jain M.A., Limaïem F. Cervical intraepithelial squamous cell lesion. [Updated 2022 May 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559075/>
- Krasnopol'skiy V.I., Zarochentseva N.V., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Dzhidzhikhiya L.K., Baranov I.I., et al. Current diagnosis and treatment of CIN II. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2020;S1:18–25 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.1suppl.18-25
- Sukhikh G.T., Ashrafyan L.A., Kuznetsov I.N. Early diagnosis of the most common female reproductive cancers: challenges and prospects. *Doctor.Ru*. 2018;2(146):6–9 (In Russ.).
- Novik V.I. Verification of cytological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia using image analysis. *Tumors of female reproductive system*. 2019;15(3):24–31 (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-3-24-31
- Koundouros N., Poulogiannis G. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer. *Br J Cancer*. 2020;122(1):4–22. DOI: 10.1038/s41416-019-0650-z
- Tang Y., Zhou J., Hooi S.C., Jiang Y.M., Lu G.D. Fatty acid activation in carcinogenesis and cancer development: Essential roles of long-chain acyl-CoA synthetases. *Oncol Lett*. 2018;16(2):1390–6. DOI: 10.3892/ol.2018.8843
- Hyshkhtuev B.S., Kayukova E.V. The pathogenetic role of free fatty acids in tumorigenesis (literature review). *Transbaikalian medical bulletin*. 2013;2:166–81 (In Russ.).
- Kayukova E.V., Belokrinitskaya T.E., Sholokhov L.F., Tereshkov P.P. Fatty acid composition of precancerous cervical lesions and cervical cancer tissues. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018;3(3):35–44 (In Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-35-44
- Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016;25(3):31–6. DOI: 10.18243/eon/2016.9.7.4
- Alimova E.K., Astvatsatur'ian A.T. Metabolism of fatty acids with an odd number of carbon atoms. *Ukr Biokhim Zh*. 1984;56(3):309–17 (In Russ.). PMID: 6464206
- Tagliamonte B., Tomassi G. Fatty acids with an odd number of carbon atoms: metabolic and nutritional aspects. *S TA NU*. 1976;6(1):7–12. PMID: 790523
- Kayukova E.V., Belokrinitskaya T.E., Tereshkov P.P. The influence of propionate on the spectrum of long-chain fatty acids in cervical cells during dis- and neoplastic transformation. *Advances in Molecular Oncology*. 2018;5(2):31–41 (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-31-41
- Ferreri C., Sansone A., Ferreri R., Amézaga J., Tueros I. Fatty acids and membrane lipidomics in oncology: a cross-road of nutritional, signaling and metabolic pathways. *Metabolites*. 2020;10(9):345. DOI: 10.3390/metabo10090345
- Bergers G., Fendt S. The metabolism of cancer cells during metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(3):162–80. DOI: 10.1038/s41568-020-00320-2
- Corn K.C., Windham M.A., Rafat M. Lipids in the tumor microenvironment: From cancer progression to treatment. *Prog Lipid Res*. 2020;80:101055. DOI: 10.1016/j.plipres.2020.101055

Ультраммини-перкутанная нефролитотрипсия и ретроградная интратрениальная хирургия при лечении камней почек менее 2 см: сравнительные результаты эффективности и безопасности

Серёгин Игорь Васильевич — к.м.н., урологическое отделение № 14, кафедра урологии и хирургической андрологии

Серёгин Александр Александрович — к.м.н., урологическое отделение № 41, кафедра урологии и хирургической андрологии, orcid.org/0000-0002-6627-2266

Филимонов Евгений Викторович — урологическое отделение № 14

Шустицкий Николай Александрович — к.м.н., урологическое отделение № 41

Морозов Андрей Дмитриевич — урологическое отделение № 41

Синякова Любовь Александровна — урологическое отделение № 41

Лоран Олег Борисович — д.м.н., профессор, академик РАН, кафедра урологии и хирургической андрологии, урологическое отделение № 41, orcid.org/0000-0002-7531-1511

И.В. Серёгин^{1,2,*}, А.А. Серёгин^{1,2}, Е.В. Филимонов¹, Н.А. Шустицкий¹, А.Д. Морозов¹, Л.А. Синякова¹, О.Б. Лоран^{1,2}

¹ Государственная клиническая больница им. С. П. Боткина, Россия, Москва

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Россия, Москва

* **Контакты:** Серёгин Игорь Васильевич, e-mail: igor_seregin@bk.ru

Аннотация

Введение. Наиболее часто встречающимися являются почечные камни ≤ 2 см, в настоящее время доступно несколько вариантов их лечения, включающих дистанционную ударно-волновую литотрипсию, перкутанную (чрескожную) нефролитотрипсию (ПНЛ) и ретроградную интратрениальную хирургию (РИРХ). Выбор варианта лечения при камнях почек ≤ 2 см остается актуальным и продолжает активно обсуждаться. **Целью** исследования является анализ эффективности, безопасности, преимуществ и недостатков ультраммини-перкутанной нефролитотрипсии (ультраммини-ПНЛ) и ретроградной внутривидеальной хирургии (РИРХ) при лечении камней почек менее 2 см. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов, находившихся на лечении в урологических отделениях ГКБ им. С. П. Боткина за период с 2017 по 2022 г. Пациенты были разделены на группы: 1-ю группу составили пациенты, которым была выполнена ультраммини-ПНЛ; во 2-ю группу включен 41 пациент, которым выполнена РИРХ. **Результаты и обсуждение.** Частота полного отсутствия камней на следующий день после операции была достоверно выше в 1-й группе 39 (92,8 %) против 33 (80,4 %) случаев во 2-й группе. Среднее время операции было достоверно меньше в 1-й группе — 55 минут (30–80) против 78 минут (30–125) во 2-й группе. Средняя длительность госпитализации статистически не значима между группами: 3 дня (1–5) в 1-й группе против 2,8 дня (2–4) во 2-й группе. Гематурия была статистически значимо более выражена в 1-й группе — 7 (16,6 %) по сравнению со 2-й группой — 4 (9,7 %) случая; при этом среднее послеоперационное снижение гемоглобина было также достоверно выше в 1-й группе — 11,6 г/л против 6,4 г/л во 2-й группе. **Заключение.** Таким образом, как ультраммини-ПНЛ, так и РИРХ являются эффективными, безопасными и дополняющими друг друга методами лечения почечных камней размером ≤ 2 см. Ультраммини-ПНЛ более эффективна, чем РИРХ, с точки зрения частоты полного удаления камней за одно вмешательство и меньшего времени операции, тогда как общая частота осложнений существенной разницы между группами не имела.

Ключевые слова: почечнокаменная болезнь, перкутанная нефролитотрипсия, ретроградная интратрениальная хирургия, эндотрахеальная анестезия, осложнения, послеоперационное ведение больного, продолжительность госпитализации

Для цитирования: Серёгин И.В., Серёгин А.А., Филимонов Е.В., Шустицкий Н.А., Морозов А.Д., Синякова Л.А., Лоран О.Б. Ультраммини-перкутанная нефролитотрипсия и ретроградная интратрениальная хирургия при лечении камней почек менее 2 см: сравнительные результаты эффективности и безопасности. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(2):98–105. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-98-105>

Ultra-Mini Percutaneous Nephrolithotripsy and Retrograde Intrarenal Surgery in Treatment of Less than 2 cm Kidney Stones: Comparative Efficacy and Safety

Igor V. Seregin^{1,2*}, Alexander A. Seregin^{1,2}, Evgeniy V. Filimonov¹, Nikolay A. Shustitskiy¹, Andrey D. Morozov¹, Lubov A. Sinyakova¹, Oleg B. Loran^{1,2}

¹ Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

* **Correspondence to:** Igor V. Seregin, e-mail: igor_seregin@bk.ru

Abstract

Background. Renal stones of ≤ 2 cm size occur most commonly, with several treatment options currently available that include remote shockwave lithotripsy, percutaneous nephrolithotripsy (PCNL) and retrograde intrarenal surgery (RIRS). The choice of treatment for ≤ 2 cm kidney stones remains a relevant and hotly debated issue. **Aim.** A study of the efficacy, safety, advantages and disadvantages of ultra-mini percutaneous nephrolithotripsy (ultra-mini PCNL) and retrograde intrarenal surgery (RIRS) in treatment of ≤ 2 cm kidney stones. **Materials and methods.** Treatment outcomes in urology patients of the Botkin Hospital were analysed retrospectively for years 2017–2022. The patients were divided between cohorts: cohort 1 consisted of patients who underwent ultra-mini PCNL; cohort 2 included 41 patients with RIRS. **Results and discussion.** The incidence of complete stone absence on the day after surgery was significantly higher in cohort 1 (39; 92.8 %) vs. 2 (33; 80.4 %). Mean operation time was significantly less in cohort 1 (55 [30–80] min) vs. 2 (78 [30–125] min). Mean hospital stay did not differ significantly between the cohorts: 3 (1–5) vs. 2.8 (2–4) days in cohorts 1 and 2, respectively. Haematuria was statistically more severe in cohort 1 (7 cases; 16.6 %) vs. 2 (4 cases; 9.7 %); mean postoperative haemoglobin decrease was also significantly higher in cohort 1 (11.6) vs. 2 (6.4 g/L). **Conclusion.** Both ultra-mini PCNL and RIRS are effective, safe and complementary procedures in treatment for ≤ 2 cm renal stones. Ultra-mini PCNL is more effective over RIRS in terms of single-intervention complete stone removal and shorter operation time, whereas the overall complications rate did not significantly differ between cohorts.

Keywords: renal stone disease, percutaneous nephrolithotripsy, retrograde intrarenal surgery, endotracheal anaesthesia, complications, postoperative management, length of hospital stay

For citation: Seregin I.V., Seregin A.A., Filimonov E.V., Shustitskiy N.A., Morozov A.D., Sinyakova L.A., Loran O.B. Ultra-mini percutaneous nephrolithotripsy and retrograde intrarenal surgery in treatment of less than 2 cm kidney stones: comparative efficacy and safety. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(2):98–105. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-98-105>

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь является одной из распространенных причин заболеваемости и ухудшения качества жизни во всем мире, кроме того, мочекаменная болезнь является рецидивирующим заболеванием с риском рецидива 30–40 % [1]. Наиболее часто встречающимися являются почечные камни ≤ 2 см. В настоящее время доступно несколько вариантов их лечения, включающих дистанционную ударно-волновую литотрипсию (ДЛТ), перкутанную (чрескожную) нефролитотрипсию (ПНЛ) и ретроградную интратренальную хирургию (РИРХ) [2, 3].

Долгое время ДЛТ считалась лучшим методом лечения камней почек ≤ 2 см, однако в последние годы отмечается снижение частоты ее использования с параллельным увеличением использования ПНЛ и РИРХ, поскольку

эти методы показывают значительные преимущества в виде высокой частоты полного освобождения от конкремента [4].

Перкутанные методы, связанные с уменьшением диаметра чрескожного доступа, позволяют уменьшить частоту такого грозного осложнения, как кровотечение, одновременно сохранить эффективность и не зависят от анатомических особенностей мочеточника, чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), размера, расположения и плотности камня. Однако при чрескожном доступе отмечается повреждение почечной паренхимы, что может привести к возникновению осложнений и потенциальной потере функции почек [5–7].

За последнее десятилетие благодаря постоянному совершенствованию эндоскопических и лазерных

Igor V. Seregin — *Cand. Sci. (Med.), Urology Unit No. 14, Department of Urology and Andrology Surgery*

Alexander A. Seregin — *Cand. Sci. (Med.), Urology Unit No. 41, Department of Urology and Andrology Surgery, orcid.org/0000-0002-6627-2266*

Evgeniy V. Filimonov — *Urology Unit No. 14*

Nikolay A. Shustitskiy — *Cand. Sci. (Med.), Urology Unit No. 41*

Andrey D. Morozov — *Urology Unit No. 41*

Lubov A. Sinyakova — *Urology Unit No. 41*

Oleg B. Loran — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Department of Urology and Andrology Surgery, Urology Unit No. 41, orcid.org/0000-0002-7531-1511*

технологий, а также увеличению хирургического опыта РИРХ стал эффективным методом лечения и рекомендован как метод выбора при почечных камнях размером ≤ 2 см. Однако эффективность РИРХ зависит от анатомических особенностей мочеточника, ЧЛС, размера и расположения камня [4, 8, 9]. Таким образом, выбор варианта лечения при камнях почек ≤ 2 см остается актуальным и продолжает активно обсуждаться.

Цель исследования: проанализировать эффективность, безопасность, преимущества и недостатки ультрамини-перкутанной нефролитотрипсии (ультрамини-ПНЛ) и ретроградной внутрипочечной хирургии (РИРХ) при лечении камней почек ≤ 2 см.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов, находившихся на лечении в урологических отделениях ГКБ им. С. П. Боткина за период с 2017 по 2022 г.

1-ю группу составили 42 пациента, которым была выполнена ультрамини-ПНЛ. Из них 26 (61,9 %) пациентов были мужчины и 16 (38,1 %) женщины. Средний возраст составил 55,5 года (диапазон 24–87 лет).

Во 2-ю группу включен 41 пациент, которым выполнена РИРХ. Из них 23 (56,1 %) пациента были мужчины и 18 (43,9 %) женщин. Средний возраст составил 54,9 года (диапазон 28–78 лет).

Локализация камней. Основное количество камней располагалось в нижней чашечке: 1-я группа — 25 (59,6 %) случаев, во 2-й группе — 27 (65,8 %) случаев; в лоханке — 12 (28,5 %) против 8 (19,5 %), в верхней чашечке — 2 (4,7 %) против 2 (4,8 %) и в средней чашечке — 3 (7,1 %) против 4 (9,7 %) случаев соответственно. В 33 (78,5 %) случаях в 1-й группе и в 35 (85,3 %) случаях во 2-й группе были одиночные камни.

Большинство камней располагалось в правой почке: 23 (54,7 %) в 1-й группе и 24 (58,5 %) во 2-й группе.

Средний размер и плотность камня были сопоставимы в обеих группах. Средний размер камня составил в 1-й группе 1,4 см (0,8–2,0 см), во 2-й группе — 1,25 см (0,7–1,8 см).

Средняя плотность камня в 1-й группе составила 1235 (610–1860), во 2-й группе — 1200 (580–1820) единиц Хаунсфилда (Hu). Демографические характеристики пациентов и характеристики камней представлены в таблице 1.

Предоперационная оценка: стандартное обследование пациентов перед операцией включало подробное изучение истории болезни, осмотр, анализ лабораторных показателей. В качестве методов визуализации использовали ультразвуковое исследование почек, внутривенную урографию и/или мультиспиральную компьютерную томографию с контрастированием, которая являлась предпочтительным диагностическим методом, позволявшим оценить расположение, размеры камней, а также определить плотность конкремента, измеряемого в единицах Хаунсфилда (Hu) (рис. 1а). Использование программы мультипланарной реконструкции позволяло выполнять 3D-реконструкцию чашечно-лоханочной системы и уточнить ее строение и расположение камня, тем самым выбрать оптимальный вид вмешательства (рис. 1б, с). Выбор метода вмешательства был основан на предпочтениях хирурга и пациента, после подробного обсуждения информации о других возможных методах лечения.

Антибактериальная профилактика: проводилась при стерильном посеве мочи и включала внутривенную инфузию цефалоспоринов 2–3 поколения за 30–60 минут до операции. Пациентам с положительным результатом посева мочи и наличием таких факторов риска, как нефростома, стент, в предоперационном периоде

Показатели	1-я группа (n = 42)	2-я группа (n = 41)	
Пол (мужчина:женщина)	26:16	23:18	
Средний возраст (лет)	55,5 (24–87)	54,9 (28–78)	
Средний размер камня (см)	1,4 (0,8–2,0)	1,25 (0,7–1,8)	
Средняя плотность камня (ЕД Hu)	1235 (610–1860)	1200 (580–1820)	
Сторона (справа: слева)	23:19	24:17	
Локализация	Лоханка	12 (28,5 %)	8 (19,5 %)
	Верхняя чашечка	2 (4,7 %)	2 (4,8 %)
	Средняя чашечка	3 (7,1 %)	4 (9,7 %)
	Нижняя чашечка	25 (59,6 %)	27 (65,8 %)
Одиночный камень	33 (78,5 %)	35 (85,3 %)	
Единственная почка	4	2	
Полное удвоение мочеточника	3	1	
Предшествующие операции	Открытые	1	2
	Лапароскопические	4	1
	Перкутанные	5	3
	ДУВЛ	4	6

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов и характеристики камней
Table 1. Patient demographic and stone properties

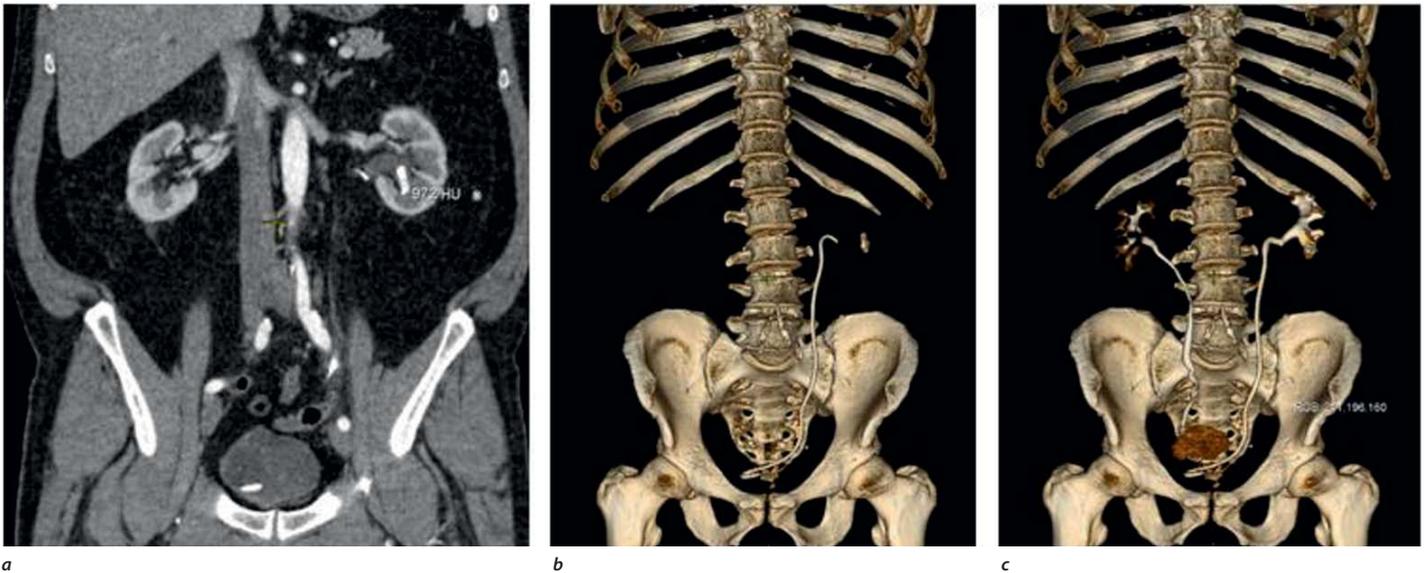


Рисунок 1. Нативная компьютерная томография (а) и 3D-реконструкция (b, c)
Figure 1. Native CT scan (a) and 3D rendering (b, c)

назначали согласно результатам антибиотикограммы антибактериальную терапию, которую продолжали после оперативного вмешательства.

Технические аспекты: все оперативные вмешательства в обеих группах выполнялись под эндотрахеальным наркозом. Во время РИРХ в случаях ригидности мочеточника и невозможности проведения уретероскопа выполнялось предоперационное стентирование мочеточника. Литотрипсия в обеих группах осуществлялась с применением гольмиевого лазера Auriga XL и тулиевого лазера FiberLase U2. Во время литотрипсии использовали различные режимы фрагментации, выбор которых зависел от плотности камня и оказывал наименьшее воздействие на качество эндоскопической визуализации и возникновение ретропульсии. Дренаживание мочевого пузыря осуществляли уретральным катетером (не более 1–2 суток после операции).

Техника ПНЛ

Всем пациентам в литотомической позиции сначала выполняли цистоскопию и устанавливали мочеточниковый катетер, затем либо поворачивали пациента на живот, либо укладывали в положение на спине. Положение определялось опытом хирурга и факторами, ограничивающими положение пациента на животе. Пункция ЧЛС производилась под комбинированным УЗ и рентгеновским наведением через соответствующую чашечку, что обеспечивало оптимальный доступ к камню. Доступ осуществлялся одношаговой дилатацией с использованием тубуса диаметром 11–13 Fr и нефроскопа 6–7.5 Fr. После дезинтеграции камня фрагменты удалялись за счет отрицательного давления при извлечении нефроскопа или с помощью нитиноловой корзинки. Операция завершалась установкой нефростомического дренажа. В случаях, когда не было отмечено кровотечения, остаточных фрагментов,

на усмотрение оперирующего хирурга нефростома не устанавливалась, выполнялась установка мочеточникового стента или осуществлялось полностью бездренажное ведение.

Техника РИРХ

Пациент находился в литотомическом положении. Выполнялась уретроцистоскопия, после чего в мочеточник устанавливался проводник. По проводнику заводили полужесткий уретерореноскоп 7,8 f и проводили диагностическую уретероскопию. Затем под рентгеноскопическим контролем в ЧЛС по проводнику вводили мочеточниковый кожух 10–12 Fr. Для гибкой ретроградной нефролитотрипсии использовали многоразовый видеуретерореноскоп Flex-X2 Karl Storz размером 9,5 Fr и одноразовый цифровой уретерореноскоп LithoVue™ с внешним диаметром тубуса 9,5 Fr, рабочим каналом 3,6 Fr. Фрагменты удалялись с помощью нитиноловой корзинки. Операцию считали успешной и вмешательство завершали, если у пациента не было остаточных фрагментов камня или имелись фрагменты ≤ 3 мм визуально или по данным рентгеноскопии. После операции устанавливался мочеточниковый стент на срок от 2 до 12 дней.

Послеоперационное ведение

В послеоперационном периоде купирование боли осуществлялось применением нестероидных противовоспалительных препаратов. Антибактериальную терапию пациенты получали по показаниям. На следующие сутки после операции пациентов активировали, удаляли уретральные катетеры. Время удаления нефростома или мочеточникового стента зависело от особенностей операции. Перед удалением нефростома или стента для оценки остаточных фрагментов выполнялись рентгенография и УЗИ.

Полное отсутствие камней (SFR) определялось как отсутствие остаточных фрагментов не более 3 мм при обзорной рентгенографии, УЗИ в 1-й день после операции и по данным КТ через 3 месяца после операции. Оценка осложнений проведена в соответствии с модифицированной классификацией Clavien-Dindo.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота полного отсутствия камней (SFR) на следующий день после операции была достоверно выше в 1-й группе — 39 (92,8 %) против 33 (80,4 %) случаев во 2-й группе, $p = 0,001$, и статистически не значима через 3 месяца — 41 (97,6 %) против 39 (95,1 %) случаев, $p = 0,082$.

В зависимости от локализации камней различия в эффективности были статистически не значимы между группами: при камнях нижней чашечки показатели составили 23 (92 %) против 24 (88,8 %) случаев, при камнях лоханки, верхней и средней чашечек 16 (94,1 %) против 14 (100 %) случаев соответственно, $p = 0,173$.

Среднее время операции было достоверно меньше в 1-й группе — 55 минут (30–80) против 78 минут (30–125) во 2-й группе, $p < 0,001$. Средняя длительность госпитализации статистически не значима между группами: 3 дня (1–5) в 1-й группе против 2,8 дня (2–4) во 2-й группе, $p = 0,278$, соответственно. ПНЛ в 12 (28,5 %) случаях выполнена на спине. При выполнении РИРХ в 8 (19,5 %) случаях потребовалось предварительное стентирование.

В 12 (28,5 %) случаях после ПНЛ операция заканчивалась стентированием мочеточника, нефростома не устанавливалась, в 8 (19,1 %) случаях после ПНЛ

было осуществлено полностью бездренажное ведение (нефростома и стент не устанавливались). После РИРХ операция заканчивалась установкой мочеточникового стента в 36 (87,8 %) случаях, в 5 (12,1 %) случаях стент не устанавливался.

С точки зрения осложнений по классификации Clavien статистически значимой разницы между группами не выявлено: 12 (28,5 %) против 11 (26,8 %), $p = 0,32$. Интраоперационная перфорация почечной лоханки (Clavien II) отмечена у одного пациента в 1-й группе, и повреждение слизистой оболочки мочеточника (Clavien II) отмечено в двух случаях во 2-й группе. Острый пиелонефрит (Clavien II) отмечен в 4 (9,5 %) случаях в 1-й группе и в 5 (12,1 %) случаях во 2-й группе. Что касается гематурии, то она была статистически значимо более выражена в 1-й группе — 7 (16,6 %) по сравнению со 2-й группой — 4 (9,7 %) случая, $p < 0,001$; при этом среднее послеоперационное снижение гемоглобина было также достоверно выше в 1-й группе — 11,6 г/л против 6,4 г/л во 2-й группе, $p < 0,001$.

Интра- и послеоперационные параметры представлены в таблице 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Долгое время ДЛТ считалась лучшим методом лечения почечных камней ≤ 2 см, однако в последние годы ввиду усовершенствования эндоскопической техники отмечается снижение ее использования и увеличение использования ПНЛ и РИРХ. Каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки, в связи с чем вопрос выбора оптимального метода лечения остается противоречивым и продолжает постоянно обсуждаться [2–4,

Показатели	1-я группа (n = 42)	2-я группа (n = 41)
Среднее время операции (мин.)	55 (30–80)	78 (30–125)
Камни лоханки, верхней и средней чашечки	16 (96 %)	14 (100 %)
Камни нижней чашечки	24 (96 %)	24 (88,8 %)
Частота полного отсутствия камней (SFR) после первого вмешательства	39 (92,8 %)	33 (80,4 %)
Локализация	Лоханка, верхняя чашечка, средняя чашечка	14 (100 %)
	Нижняя чашечка	24 (88,8 %)
Частота полного отсутствия камней (SFR) через 3 месяца	41 (97,6 %)	39 (95,1 %)
Предоперационное стентирование	13 (30,9 %)	23 (85,1 %)
Использование мочеточникового кожуха	-	36 (87,8 %)
Нефростома	22 (52,3 %)	-
Полностью бездренажное ведение	8 (19,1 %)	5 (12,1 %)
Послеоперационное стентирование	12 (28,5 %)	36 (87,8 %)
Послеоперационные осложнения	12 (28,5 %)	11 (26,8 %)
Острый пиелонефрит (Clavien II)	4 (9,5 %)	5 (12,1 %)
Гематурия (Clavien I)	7 (16,6 %)	4 (9,7 %)
Перфорация почечной лоханки (Clavien II)	1 (2,3 %)	-
Повреждение мочеточника (Clavien II)	-	2 (4,8 %)
Среднее снижение гемоглобина (г/л)	11,6	6,4
Длительность госпитализации (дни)	3 (1–5)	2,8 (2–4)

Таблица 2. Интра- и послеоперационные параметры
Table 2. Intra- and postoperative values

10, 11, 13]. По данным литературы, ПНЛ по сравнению с РИРХ показывает значительные преимущества в виде высокой частоты полного освобождения от конкремента (SFR) за одно вмешательство, но приводит к возникновению таких грозных осложнений, как кровотечение, лихорадка, травма смежных органов. Тенденция к миниатюризации ПНЛ обеспечивает уменьшение частоты осложнений, хорошую эффективность за один сеанс, но все же сопряжена с повреждением почечной паренхимы [6, 7]. В то же время РИРХ имеет явное преимущество в том, что не повреждает почечную паренхиму и уменьшает частоту кровотечения. Однако эффективность РИРХ зависит от анатомических особенностей мочеоточника, ЧЛС, размеров, расположения камней [9, 12].

В последнее десятилетие проведено множество исследований, сравнивающих ПНЛ и РИРХ в лечении почечных камней [2, 7, 14, 15]. По данным литературы, показатели эффективности ПНЛ находятся в диапазоне от 93,2 до 96,2 % [5, 6]. Эффективность РИРХ по данным литературы составляет от 65 до 92 % [4, 9, 10]. О.Ф. Bozkurt и соавт. показали, что частота полного отсутствия камней при РИРХ составила 94,6 % у пациентов с размером камня менее 2,0 см [16]. Наши результаты показали, что ПНЛ имела статистически достоверно более высокие показатели эффективности после первого вмешательства (39 (92,8 %) случаев), чем в группе РИРХ (33 (80,4 %) случая, $p < 0,001$). Эффективность ПНЛ достигалась за счет прямого доступа к камню, удаление фрагментов осуществлялось за счет отрицательного давления при извлечении нефроскопа или с помощью нитиноловой корзинки. Однако в 3 случаях при ПНЛ камни мигрировали, что потребовало выполнения РИРХ. При РИРХ полная фрагментация и извлечение всех фрагментов в ряде случаев было невозможно, что согласуется с данными литературы [4, 10, 12]. Через 3 месяца эффективность также была лучше в группе ПНЛ, но разница в эффективности статистически была не значима (97,6 % против 95,1 %, $p = 0,081$). Повышение эффективности РИРХ через 3 месяца объясняется повторными вмешательствами и самостоятельным отхождением фрагментов камня, которые не могли быть удалены во время первого вмешательства. Таким образом, ПНЛ обладает более высокими ранними показателями эффективности после первого вмешательства, в то время как РИРХ в ряде случаев требует повторных вмешательств.

Эффективность РИРХ уменьшается при камнях, расположенных в нижних чашечках, особенно с неблагоприятной анатомией. Анатомические факторы нижней чашечки (длинная и узкая шейка и острый угол между шейкой чашечки и лоханкой) являются важными предикторами снижения эффективности РИРХ, тогда как эффективность ПНЛ не зависит от этих факторов. Анализ литературы показывает, что эффективность ПНЛ превосходит РИРХ при камнях в нижней чашечке [2, 11, 14, 15]. М. Grasso и соавт. показали, что частота отсутствия камней в нижней чашечке при РИРХ составила 82 % у пациентов с камнями

до 1 см, 71 % — с камнями до 2 см и 65 % — с камнями более 2 см [17]. По нашим данным разница в показателях эффективности при камнях нижней чашечки после первого вмешательства была статистически не значима и составила в 1-й группе 23 (92 %) случая, во 2-й группе 24 (88,8 %). Эффективность ПНЛ связана с благоприятным расположением нижней чашечки почки для пункции, прямым и коротким выходом на камень, что и привело к эффективному удалению камня и всех его фрагментов за один сеанс лечения, в то время как во время РИРХ доступ к камням нижней чашечки в ряде случаев был затруднен и у 3 (11,2 %) пациентов камни были недоступны для удаления. При технической возможности мы старались переместить камни из нижней чашечки в почечную лоханку, что облегчало фрагментацию и извлечение фрагментов.

Большое значение при выборе метода лечения имеет время хирургического вмешательства. Так, R.B. Sabnis и соавт. [18], сообщили о более коротком времени операции РИРХ по сравнению с ПНЛ. Однако при увеличении размеров камня РИРХ требует более длительного времени операции [13]. Среднее время операции, по нашим данным, было статистически больше в группе РИРХ (78 против 52,5 минуты, $p < 0,001$), что согласуется с данными О.Ф. Bozkurt и М. Kigac и соавт., которые также отметили более длительное время хирургического вмешательства при РИРХ [16, 19]. Это объясняется увеличением времени, необходимого для доступа, фрагментации и извлечения фрагментов.

Почечное кровотечение является наиболее тревожным и распространенным осложнением ПНЛ. По данным литературы, кровотечение связано с повреждением паренхимы почки и зависит от диаметра доступа. Уменьшение диаметра доступа при ПНЛ снижает частоту кровотечений, однако факт повреждения паренхимы почки остается [6, 7], тогда как РИРХ не связана с повреждением паренхимы почки, что приводит к снижению частоты кровотечения и расширяет показания при выборе метода лечения, особенно у пациентов с единственной почкой и у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию [3, 4, 10]. По нашим данным, послеоперационная гематурия была статистически более выражена в 1-й группе — 7 (16,6 %) по сравнению со 2-й группой — 4 (9,7 %), $p < 0,001$, и среднее послеоперационное снижение гемоглобина было также достоверно выше в 1-й группе (11,6 г/л) по сравнению с 6,4 г/л во 2-й группе, $p < 0,0001$. При этом ни один из пациентов не нуждался в переливании крови, и все случаи гематурии лечили консервативно.

Независимо от методов лечения, связанных с вмешательствами по поводу конкрементов мочевыделительной системы, инфекция мочевых путей является одним из наиболее важных факторов риска возникновения послеоперационных осложнений и рецидивов камнеобразования. Наиболее частым осложнением, встречающимся у пациентов после ПНЛ и РИРХ, является острый пиелонефрит с возможным развитием сепсиса. Положительные результаты предоперационных посевов мочи, повышение внутривидочечного давления,

время операции являются важными предикторами инфекционных осложнений [20, 21]. По нашим данным, частота встречаемости пиелонефрита была статистически сопоставима в обеих группах (4 (9,5 %) против 5 (12,1 %) случаев соответственно, $p = 0,227$). При анализе результатов основными факторами риска развития пиелонефрита в обеих группах являлось наличие дренажей (нефростомы, стента — как источника формирования биопленок), положительные посевы мочи, требовавшие как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде проведения антибактериальной терапии согласно результатам антибиотикограммы. У всех пациентов с явлениями пиелонефрита в послеоперационном периоде адекватная антибактериальная терапия, подобранная с учетом антибиотикограммы и предшествующей антибактериальной терапии, позволила купировать острый воспалительный процесс и предотвратить развитие сепсиса.

Длительность госпитализации, по данным литературы, более короткая для пациентов, перенесших РИРХ, по сравнению с пациентами, у которых была выполнена ПНЛ [11]. Основным фактором, позволяющим сократить время госпитализации при ПНЛ является бездренажное ведение пациентов. Так, по данным литературы, у пациентов с бездренажным ведением после ПНЛ длительность госпитализации сопоставимо с РИРХ [6, 8, 22]. По нашим данным, статистически значимой разницы между группами по длительности госпитализации не было (3,0 против 2,8), $p = 0,278$. Более длительное время госпитализации в группе ПНЛ в нашем случае можно объяснить тем, что в 22 (52,3 %) случаях ПНЛ заканчивалась установкой нефростомы, что требовало более длительного времени для заживления нефростомического свища.

ВЫВОДЫ

Таким образом, наши результаты согласуются с данными других авторов и свидетельствуют о том, что как ультрамини-ПНЛ, так и РИРХ являются эффективными, безопасными и дополняющими друг друга методами лечения почечных камней размером ≤ 2 см. Ультрамини-ПНЛ была более эффективна, чем РИРХ, с точки зрения частоты полного удаления камней (SFR) за одно вмешательство и меньшим временем операции, тогда как общая частота осложнений существенной разницы между группами не имела.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.
Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship Data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002–2014 гг. по данным официальной статистики. Экспериментальная и клиническая урология. 2016;3:4–13.
- Zhang H., Hong T., Li G., Jiang N., Hu C., Cui X., et al. Comparison of the efficacy of ultra-mini PCNL, flexible ureteroscopy, and shock wave lithotripsy on the treatment of 1–2 cm lower pole renal calculi. *Urol Int.* 2019;102(2):153–9. DOI: 10.1159/000493508
- Jung H.D., Chung D.Y., Kim D.K., Lee M.H., Lee S.W., Paick S., et al. Comparison of ultra-mini percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery for renal stones: a systematic review and meta-analysis from the KSER update series. *J Clin Med.* 2022;11(6):1529. DOI: 10.3390/jcm11061529
- Kılıç Ö., Akand M., Van Cleynenbreugel B. Retrograde intrarenal surgery for renal stones — Part 2. *Turk J Urol.* 2017;43(3):252–60. DOI: 10.5152/tud.2017.22697
- Alken P. Is super-mini-PCNL (SMP) a new way in the future? *BJU Int.* 2020;125(4):483–4. DOI: 10.1111/bju.14969
- Shah K., Agrawal M.S., Mishra D.K. Superperc: A new technique in minimally-invasive percutaneous nephrolithotomy. *Indian J Urol.* 2017;33(1):48–52. DOI: 10.4103/0970-1591.194784
- Guddeti R.S., Hegde P., Chawla A., de la Rosette J.J.M.C.H., Laguna Pes M.P., Kapadia A. Super-mini percutaneous nephrolithotomy (PCNL) vs standard PCNL for the management of renal calculi of < 2 cm: a randomised controlled study. *BJU Int.* 2020;126(2):273–9. DOI: 10.1111/bju.15144
- Joshi R. Early experience of retrograde intrarenal surgery for renal stone: a descriptive cross-sectional study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2020;58(227):465–9. DOI: 10.31729/jnma.4819
- Rodríguez-Monsalve Herrero M., Doizi S., Keller E.X., De Coninck V., Traxer O. Retrograde intrarenal surgery: An expanding role in treatment of urolithiasis. *Asian J Urol.* 2018;5(4):264–73. DOI: 10.1016/j.ajur.2018.06.005
- Alenezi H., Denstedt J.D. Flexible ureteroscopy: Technological advancements, current indications and outcomes in the treatment of urolithiasis. *Asian J Urol.* 2015;2(3):133–41. DOI: 10.1016/j.ajur.2015.06.002
- Zhang W., Zhou T., Wu T., Gao X., Peng Y., Xu C., et al. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy versus extracorporeal shockwave lithotripsy for treatment of lower pole renal stones: a meta-analysis and systematic review. *J Endourol.* 2015;29(7):745–59. DOI: 10.1089/end.2014.0799
- Demirbas A., Resorlu B., Sunay M.M., Karakan T., Karagöz M.A., Doluglu O.G. Which should be preferred for moderate-size kidney stones? Ultramini percutaneous nephrolithotomy or retrograde intrarenal surgery? *J Endourol.* 2016;30(12):1285–9. DOI: 10.1089/end.2016.0370
- Sorokin I., Cardona-Grau D.K., Rehfuß A., Birney A., Stavrakis C., Leinwand G., et al. Stone volume is best predictor of operative time required in retrograde intrarenal surgery for renal calculi: implications for surgical planning and quality improvement. *Urolithiasis.* 2016;44(6):545–50. DOI: 10.1007/s00240-016-0875-8
- Zeng G., Zhang T., Agrawal M., He X., Zhang W., Xiao K., et al. Super-mini percutaneous nephrolithotomy (SMP) vs retrograde intrarenal surgery for the treatment of 1–2 cm lower-pole renal calculi: an international multicentre randomised controlled trial. *BJU Int.* 2018;122(6):1034–40. DOI: 10.1111/bju.14427
- Kandemir A., Guven S., Balasar M., He X., Taskapu H., Gurbulz R. A prospective randomized comparison of micropercutaneous nephrolithotomy (Microperc) and retrograde intrarenal surgery (RIRS) for the management of lower pole kidney stones. *World J Urol.* 2017;35(11):1771–6. DOI: 10.1007/s00345-017-2058-9
- Bozkurt O.F., Resorlu B., Yildiz Y., Can C.E., Unsal A. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy in the management of lower-pole renal stones with a diameter of 15 to 20 mm. *J Endourol.* 2011;25(7):1131–5. DOI: 10.1089/end.2010.0737
- Grasso M., Ficazzola M. Retrograde ureteropyeloscopy for lower pole caliceal calculi. *J Urol.* 1999;162(6):1904–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(05)68065-2
- Sabnis R.B., Ganesamoni R., Doshi A., Ganpule A.P., Jagtap J., Desai M.R. Micropercutaneous nephrolithotomy (microperc) vs retrograde intrarenal surgery for the management of small renal calculi: a randomized controlled trial. *BJU Int.* 2013;112(3):355–61. DOI: 10.1111/bju.12164
- Kirac M., Bozkurt Ö.F., Tunc L., Guneri C., Unsal A., Biri H. Comparison of retrograde intrarenal surgery and mini-percutaneous nephrolithotomy in management of lower-pole renal stones with a diameter of smaller than 15 mm. *Urolithiasis.* 2013;41(3):241–6. DOI: 10.1007/s00240-013-0552-0
- Xu Y., Min Z., Wan S.P., Nie H., Duan G. Complications of retrograde intrarenal surgery classified by the modified Clavien grading system. *Urolithiasis.* 2018;46(2):197–202. DOI: 10.1007/s00240-017-0961-6
- Tokas T., Skolarikos A., Herrmann T.R.W., Nagele U. Training and research in urological surgery and technology (T.R.U.S.T.)-Group.

Pressure matters 2: intrarenal pressure ranges during upper-tract endourological procedures. *World J Urol.* 2019;37(1):133–42. DOI: 10.1007/s00345-018-2379-3

- 22 Akman T, Binbay M., Yuruk E., Sari E., Seirek M., Kaba M. Tubeless procedure is the most important factor in reducing hospital stay after percutaneous nephrolithotomy: results from univariate and multivariate models. *Urology.*2011;77(2):299–304. DOI: 10.1016/j.urology.2010.06.060

REFERENCES

- 1 Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V., Komarova V.A. The analysis of uro-nephrologic morbidity and mortality in Russian Federation during the period of 2002–2014 according to the official statistics. *Experimental and Clinical Urology.* 2016;3:4–13 (In Russ.).
- 2 Zhang H., Hong T., Li G., Jiang N., Hu C., Cui X., et al. Comparison of the efficacy of ultra-mini PCNL, flexible ureteroscopy, and shock wave lithotripsy on the treatment of 1–2 cm lower pole renal calculi. *Urol Int.* 2019;102(2):153–9. DOI: 10.1159/000493508
- 3 Jung H.D., Chung D.Y., Kim D.K., Lee M.H., Lee S.W., Paick S., et al. Comparison of ultra-mini percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery for renal stones: a systematic review and meta-analysis from the KSER update series. *J Clin Med.* 2022;11(6):1529. DOI: 10.3390/jcm11061529
- 4 Kılıç Ö., Akand M., Van Cleyenbreugel B. Retrograde intrarenal surgery for renal stones — Part 2. *Turk J Urol.* 2017;43(3):252–60. DOI: 10.5152/tud.2017.22697
- 5 Alken P. Is super-mini-PCNL (SMP) a new way in the future? *BJU Int.* 2020;125(4):483–4. DOI: 10.1111/bju.14969
- 6 Shah K., Agrawal M.S., Mishra D.K. Superperc: A new technique in minimally-invasive percutaneous nephrolithotomy. *Indian J Urol.* 2017;33(1):48–52. DOI: 10.4103/0970-1591.194784
- 7 Guddeti R.S., Hegde P., Chawla A., de la Rosette J.J.M.C.H., Laguna Pes M.P., Kapadia A. Super-mini percutaneous nephrolithotomy (PCNL) vs standard PCNL for the management of renal calculi of < 2 cm: a randomised controlled study. *BJU Int.* 2020;126(2):273–9. DOI: 10.1111/bju.15144
- 8 Joshi R. Early experience of retrograde intrarenal surgery for renal stone: a descriptive cross-sectional study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2020;58(227):465–9. DOI: 10.31729/jnma.4819
- 9 Rodríguez-Monsalve Herrero M., Doizi S., Keller E.X., De Coninck V., Traxer O. Retrograde intrarenal surgery: An expanding role in treatment of urolithiasis. *Asian J Urol.* 2018;5(4):264–73. DOI: 10.1016/j.ajur.2018.06.005
- 10 Alenezi H., Denstedt J.D. Flexible ureteroscopy: Technological advancements, current indications and outcomes in the treatment of urolithiasis. *Asian J Urol.* 2015;2(3):133–41. DOI: 10.1016/j.ajur.2015.06.002
- 11 Zhang W., Zhou T., Wu T., Gao X., Peng Y., Xu C., et al. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy versus extracorporeal shockwave lithotripsy for treatment of lower pole renal stones: a meta-analysis and systematic review. *J Endourol.* 2015;29(7):745–59. DOI: 10.1089/end.2014.0799
- 12 Demirbas A., Resorlu B., Sunay M.M., Karakan T., Karagöz M.A., Doluoğlu O.G. Which should be preferred for moderate-size kidney stones? Ultramini percutaneous nephrolithotomy or retrograde intrarenal surgery? *J Endourol.* 2016;30(12):1285–9. DOI: 10.1089/end.2016.0370
- 13 Sorokin I., Cardona-Grau D.K., Rehfuß A., Birney A., Stavrakis C., Leinwand G., et al. Stone volume is best predictor of operative time required in retrograde intrarenal surgery for renal calculi: implications for surgical planning and quality improvement. *Urolithiasis.* 2016;44(6):545–50. DOI: 10.1007/s00240-016-0875-8
- 14 Zeng G., Zhang T., Agrawal M., He X., Zhang W., Xiao K., et al. Super-mini percutaneous nephrolithotomy (SMP) vs retrograde intrarenal surgery for the treatment of 1–2 cm lower-pole renal calculi: an international multicentre randomised controlled trial. *BJU Int.* 2018;122(6):1034–40. DOI: 10.1111/bju.14427
- 15 Kandemir A., Guven S., Balasar M., Sonmez M.G., Taskapu H., Gurbuz R. A prospective randomized comparison of micropercutaneous nephrolithotomy (Microperc) and retrograde intrarenal surgery (RIRS) for the management of lower pole kidney stones. *World J Urol.* 2017;35(11):1771–6. DOI: 10.1007/s00345-017-2058-9
- 16 Bozkurt O.F., Resorlu B., Yildiz Y., Can C.E., Unsal A. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy in the management of lower-pole renal stones with a diameter of 15 to 20 mm. *J Endourol.* 2011;25(7):1131–5. DOI: 10.1089/end.2010.0737
- 17 Grasso M., Ficazzola M. Retrograde ureteropyeloscopy for lower pole caliceal calculi. *J Urol.* 1999;162(6):1904–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(05)68065-2
- 18 Sabnis R.B., Ganesamoni R., Doshi A., Ganpule A.P., Jagtap J., Desai M.R. Micropercutaneous nephrolithotomy (microperc) vs retrograde intrarenal surgery for the management of small renal calculi: a randomized controlled trial. *BJU Int.* 2013;112(3):355–61. DOI: 10.1111/bju.12164
- 19 Kirac M., Bozkurt Ö.F., Tunc L., Guneri C., Unsal A., Biri H. Comparison of retrograde intrarenal surgery and mini-percutaneous nephrolithotomy in management of lower-pole renal stones with a diameter of smaller than 15 mm. *Urolithiasis.* 2013;41(3):241–6. DOI: 10.1007/s00240-013-0552-0
- 20 Xu Y., Min Z., Wan S.P., Nie H., Duan G. Complications of retrograde intrarenal surgery classified by the modified Clavien grading system. *Urolithiasis.* 2018;46(2):197–202. DOI: 10.1007/s00240-017-0961-6
- 21 Tokas T., Skolarikos A., Herrmann T.R.W., Nagele U. Training and research in urological surgery and technology (T.R.U.S.T.)-Group. Pressure matters 2: intrarenal pressure ranges during upper-tract endourological procedures. *World J Urol.* 2019;37(1):133–42. DOI: 10.1007/s00345-018-2379-3
- 22 Akman T, Binbay M., Yuruk E., Sari E., Seirek M., Kaba M. Tubeless procedure is the most important factor in reducing hospital stay after percutaneous nephrolithotomy: results from univariate and multivariate models. *Urology.*2011;77(2):299–304. DOI: 10.1016/j.urology.2010.06.060

Эндоскопическая профилактика и лечение пищеводных кровотечений портального генеза

Беззов Бахадыр Хаки-мович — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной хирургии, orcid.org/0000-0003-1587-5814

Султангазиев Расул Абалиевич — к.м.н., orcid.org/0000-0003-4253-3553

Абдыкадыров Талгатбек Абдиманатович — кафедра госпитальной хирургии, отделение общей хирургии, orcid.org/0000-0003-2029-5742

Б.Х. Беззов¹, Р.А. Султангазиев², Т.А. Абдыкадыров^{1,2,*}

¹ Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина, Кыргызстан, Бишкек

² Клиническая больница Управления делами Президента Кыргызской Республики, Кыргызстан, Бишкек

* **Контакты:** Абдыкадыров Талгатбек Абдиманатович, e-mail: dafydok@mail.ru

Аннотация

Ведение: Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка портального генеза является самым опасным и грозным осложнением, с летальностью, достигающей 50–70 % при первом эпизоде, в дальнейшем у 30–50 % пациентов развивается повторное кровотечение с высокими цифрами летальности. Доказано, что в течение первых двух лет от момента первого эпизода рецидив кровотечения повторяется у 100 % больных. Накопленный мировой опыт требует дальнейшего постоянного изучения и внедрения новых хирургических методики и техники. **Цель исследования:** оценка эффективности лечения эндоскопического лигирования (ЭЛ) пневматическим лигатором кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП). **Материалы и методы.** Проанализирован опыт внедрения применения эндоскопического лечения пневматическим лигатором пациентов, находившихся на лечении в отделении общей хирургии государственного учреждения «Клиническая больница Управления делами Президента Кыргызской Республики» в 2017–2019 гг. Одним из современных мини-инвазивных и малотравматичных вмешательств для лечения варикозно расширенных вен пищевода является эндоскопическое лигирование, позволяющее в значительной мере уменьшить смертность и улучшить качество жизни больных с синдромом портальной гипертензии. Обобщены данные 76 пациентов, которым выполнено эндоскопическое лигирование ВРВП. Возраст больных составил от 11 до 70 лет (в среднем 46,26 года), мужчин было — 40 (52,6 %), женщин — 36 (47,4 %). Из 76 пациентов причиной портальной гипертензии у 38 был цирроз печени вирусной этиологии: гепатит В у 5, гепатит В с дельта-агентом у 18, гепатит С у 13 пациентов, сочетание гепатитов В и С у 1 и сочетание гепатита В с дельта-агентом и гепатита С — 1 пациент. У 21 больного причина цирроза печени неизвестна. У 13 была аномалия развития портальной вены, из которых у 4 в сочетании тромбозом воротной вены. **Результаты.** Всего выполнено 94 процедуры лигирования 76 пациентам с ВРВП II–III степени. Некоторым пациентам потребовалось несколько раз выполнить данную процедуру, 18 пациентам выполнено 2 сеанса. По одному разу потребовались 3 и 4 сеанса. После ЭЛ в 32 случаях пациенты отмечали умеренную болезненность в проекции пищевода в течение 1–6 дней после вмешательства. Во время лигирования осложнений не было. В раннем послеоперационном периоде у 2 пациентов развился рецидив кровотечения, при котором гемостаз достигнут повторным лигированием вены ниже источника кровотечения. **Заключение.** Мини-инвазивность и малотравматичность в сочетании с высокой эффективностью и меньшим числом осложнений делают эндоскопическое лигирование методом выбора в первичной и вторичной профилактике и лечении кровотечений из ВРВП. При использовании ЭЛ улучшается качество жизни больных, это позволяет выиграть дополнительное время для проведения консервативного лечения и дает время больным, ожидающим трансплантацию печени.

Ключевые слова: пищевод, варикозное расширение вен пищевода и желудка, пищеводные кровотечения, эндоскопическое лигирование, пневматический лигатор, малоинвазивные хирургические операции, портальная гипертензия

Для цитирования: Беззов Б.Х., Султангазиев Р.А., Абдыкадыров Т.А. Эндоскопическая профилактика и лечение пищеводных кровотечений портального генеза. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(2):106–111. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-106-111>

Endoscopic Prophylaxis and Treatment of Portal-Genesis Oesophageal Haemorrhage

Bakhadyr Kh. Bebezov¹, Rasul A. Sultangaziev², Talgatbek A. Abdykadyrov^{1,2,*}

¹ Boris Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

² Clinical Hospital of the Kyrgyz Republic President Administration, Bishkek, Kyrgyzstan

*Correspondence to: Talgatbek A. Abdykadyrov, e-mail: dafydok@mail.ru

Bakhadyr Kh. Bebezov —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hospital Surgery, orcid.org/0000-0003-1587-5814

Rasul A. Sultangaziev —
Cand. Sci. (Med.), orcid.org/0000-0003-4253-3553

Talgatbek A. Abdykadyrov —
Department of Hospital Surgery, General Surgery Unit, orcid.org/0000-0003-2029-5742

Abstract

Background. Portal hypertension-triggered oesophageal and gastric variceal bleeding is the most dangerous and threatening complication, with an up to 50–70 % mortality at first episode. High-mortality repeated bleeding develops subsequently in 30–50 % patients, with the proved 100 % recurrence rate in the first two years following the first episode. The world experience dictates further research to continue towards developing new surgical methods and approaches.

Aim: to evaluate the treatment efficacy of pneumatic endoscopic band ligation of bleeding oesophageal varices (OV).

Materials and methods. The experience of applying pneumatic endoscopic ligation treatment in the patients managed at the General Surgery Unit of the Clinical Hospital of the Kyrgyz Republic Presidential Administration during 2017–2019 was analysed. Endoscopic ligation is a modern minimally invasive and less traumatic intervention used to markedly reduce mortality and improve quality of life in patients with portal hypertension syndrome. The evidence on 76 patients following endoscopic OV ligation was summarised. The patient age ranged from 11 to 70 years (mean 46.26 years); 40 men (52.6 %) and 36 women (47.4 %) were included. Among the 76 patients, portal hypertension was caused by viral cirrhosis in 38, hepatitis B in 5, delta agent hepatitis B in 18, hepatitis C in 13, a hepatitis B–C combination in 1 and a delta agent hepatitis B — hepatitis C combination in 1 patient. In 21 patients, cirrhosis was of unknown aetiology. A portal vein malformation was observed in 13 people of whom 4 had it combined with thrombosis. **Results.** A total of 94 ligation procedures were performed in 76 patients with grade II–III OV. Some patients needed to undergo the procedure several times, 18 patients had 2 sessions. Two cases required 3 and 4 sessions each. Moderate oesophageal soreness was reported in 32 patients for 1–6 days following the ligation. No complications were registered during the operation. In early postoperative period, 2 patients developed recurrent bleeding, with haemostasis re-achieved by a repeated vein ligation below bleeding. **Conclusion.** Hence, small invasiveness and minor traumatism coupled with high efficiency and lesser complications render endoscopic ligation the method of choice in primary and secondary prophylaxis and treatment of OV. Endoscopic ligation improves the patient's quality of life, allows an extra time for conservative treatment and longer period to liver transplantation.

Keywords: oesophagus, oesophageal and gastric varices, oesophageal bleeding, endoscopic ligation, pneumatic band ligator, minimally invasive surgery, portal hypertension

For citation: Bebezov B.Kh., Sultangaziev R.A., Abdykadyrov T.A. Endoscopic prophylaxis and treatment of portal-genesis oesophageal haemorrhage. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(2):106–111. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-106-111>

ВВЕДЕНИЕ

Существует множество заболеваний, характеризующихся развитием синдрома портальной гипертензии. Такие патологии, как врожденный стеноз, аплазия, тромбозы с и без кавернозной трансформации основного ствола портальной вены, цирроз печени различной этиологии, составляют большую часть этих заболеваний. Угрозой для жизни пациентов являются такие осложнения, как кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПиЖ), резистентный асцит, печеночная энцефалопатия и печеночно-почечная недостаточность. Кровотечение из ВРВПиЖ

является самым опасным и грозным осложнением с летальностью, достигающей 50–70 % при первом эпизоде, в дальнейшем у 30–50 % пациентов развивается повторное кровотечение с высокими цифрами летальности. Доказано, что в течение первых двух лет от момента первого эпизода рецидив кровотечения повторяется у 100 % больных [1–5].

Трансплантация печени считается базальтернативным методом радикального лечения цирроза печени (ЦП). Но при наличии медицинских противопоказаний, социально-экономических и правовых ограничений на первый план выходит хирургическая

коррекция пищеводных кровотечений портальной генеза. А среди хирургических методик в настоящее время на первый план выходят эндоскопические методы, которые отличаются мини-инвазивностью и легче переносятся пациентами с выраженной печеночной недостаточностью. В качестве терапии первой линии применяется эндоскопическое лигирование, так как оно эффективно как для профилактики кровотечения, так и для гемостаза на высоте кровотечения [6, 7].

Всеобъемлющей единой схемы лечения синдрома портальной гипертензии и ее осложнений на данный момент не разработано. В отличие от открытых оперативных вмешательств, приоритетом в лечении больных с циррозом печени являются менее травматичные мини-инвазивные методы, такие как эндоскопическое лигирование или склерозирование варикозно-расширенных вен пищевода. Данные манипуляции предпочтительны, т.к. переносятся легко и требуют меньшего времени [8–10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализирован опыт внедрения и применения эндоскопического лечения пневматическим лигатором пациентов, находившихся на лечении в отделении общей хирургии государственного учреждения «Клиническая больница Управления делами Президента Кыргызской Республики» в 2017–2019 гг. Обобщены данные 76 пациентов, которым выполнено эндоскопическое лигирование ВРВП. Возраст больных составил от 11 до 70 лет (в среднем 46,26 года), мужчин было — 40 (52,6 %), женщин — 36 (47,4 %). Из 76 пациентов причиной портальной гипертензии у 38 был цирроз печени вирусной этиологии: гепатит В у 5, гепатит В с дельта-агентом у 18, гепатит С у 13 пациентов, сочетание гепатитов В и С у 1 и сочетание гепатита В с дельта-агентом и гепатита С у 1 пациента. У 21 больного причина цирроза печени неизвестна. У 13 была аномалия развития портальной вены, из которых у 4-х в сочетании тромбозом воротной вены.

Для оценки степени выраженности ВРВП использовали классификацию А.Г. Шерцингера (1986) [11–13]:

I степень — диаметр вен до 3 мм;

II степень — диаметр вен 5–10 мм;

III степень — диаметр вен более 10 мм.

Эндоскопическое лигирование выполнили пациентам, у которых при эзофагогастродуоденоскопии были диагностированы ВРВП II–III степени. 63 пациента в анамнезе имели от 1 до 5 эпизодов пищеводного кровотечения, которое было остановлено консервативными методами. Четыре пациента поступили с продолжающимся кровотечением, им в экстренном порядке выполнили эндоскопическое лигирование, для лучшей визуализации источника кровотечения головной конец больного приподнимали на 30–45°. При поступлении пациента в крайне тяжелом состоянии первым этапом лечения была установка зонда-обтуратора Сенгстакаена — Блекмора. Вторым этапом через 24 часа зонд удалялся и на «сухом пищеводе» выполнялось ЭЛ.

Для лигирования мы использовали эндоскопический пневматический лигатор производства фирмы Sumitomo Bakelite, Япония. Использован метод наложения колец в шахматном порядке. Начиная от кардио-эзофагеального перехода, чуть выше зубчатой линии, до средней трети пищевода снизу вверх по спирали были перевязаны вены с использованием от 3 до 16 лигатур.

Основной идеей эндоскопического лигирования ВРВП является механическое перевязывание с помощью гипоаллергенных эластических латексных колец, при этом в каждый столбец расширенных вен накладывали до 3 колец. В результате процедуры останавливали кровотоки по вышеописанным венам, в дальнейшем вены спадались, склерозировались и происходило разобщение венозных анастомозов желудка и пищевода (рис. 1).

В условиях операционной после премедикации и местной анестезии ротоглотки больного укладывали на левый бок. На фиброгастроскоп вводили внешнюю тубу. Последняя выполняет роль защиты при многократном введении и выведении гастроскопа. Далее гастроскоп вводили до полости желудка. Используя гастроскоп как проводник, внешнюю тубу по гастроскопу вводили до средней трети пищевода, тубу фиксировали к загубнику. Гастроскоп извлекался, и на его торец устанавливали пневматический лигатор производства фирмы Sumitomo Bakelite, Япония (рис. 2).

Далее гастроскоп с лигатором вводили в нижнюю треть пищевода. Выявляли столбцы варикозно расширенных вен и аспирировали в просвет лигирующего устройства. Затем с помощью шприца вводили воздух в проводник лигатора, под давлением воздуха внешний цилиндр лигатора сбрасывал латексное кольцо, вызывая механическое пережатие расширенной вены (рис. 3). Процесс перевязки выполнялся несколько раз до перевязки всех столбцов варикозно расширенных вен. Эндоскопическое лигирование выполнялось в условиях хирургического отделения, и пациенты находились в условиях стационара в среднем $8,30 \pm 2,27$ дня, так как на 3–7-е сутки после процедуры кольца отпадают и на их месте образуются «постлигатурные» язвы, которые при несоблюдении постельного режима и диеты могут осложниться массивным кровотечением.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего выполнено 94 процедуры лигирования 76 пациентам с ВРВП II–III степеней. Несмотря на то что после ЭЛ ВРВП достигается надежный гемостаз, последняя не устраняет синдром ПГ, вследствие чего развивается рецидив варикоза с последующим кровотечением [14]. В этой связи некоторым пациентам потребовалось несколько раз выполнить данную процедуру, 18 пациентам выполнено 2 сеанса. По одному разу потребовались 3 и 4 сеанса. После ЭЛ в 32 случаях пациенты отмечали умеренную болезненность в проекции пищевода в течение 1–6 дней после вмешательства. Во время лигирования осложнений не было. В раннем послеоперационном периоде у 2-х пациентов развивался рецидив

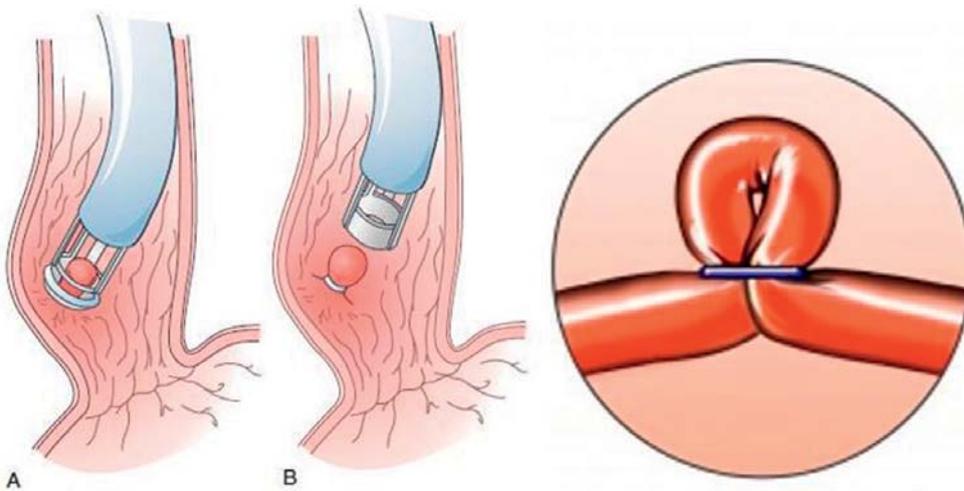


Рисунок 1. Схема ЭЛ варикозно расширенных вен пищевода
Figure 1. Diagram of endoscopic oesophageal variceal ligation

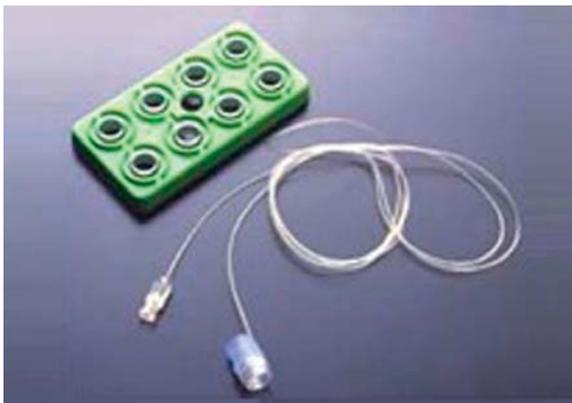


Рисунок 2. Пневматический лигатор производства фирмы Sumitomo Bakelite
Figure 2. Sumitomo Bakelite pneumatic band ligator

кровотечения, при котором гемостаз был достигнут повторным лигированием вены ниже источника кровотечения.

Достижение эрадикации варикозных вен пищевода оценивали через 1 месяц после выполнения процедуры. После первого сеанса из 76 пациентов на контрольной эзофагоскопии через 1 месяц были 70. Из 70 обследованных варикозно расширенные вены отсутствовали у 63, у 6 был установлен ВРВП I степени и в 1 случае ВРВП III степени. Рецидив кровотечения в раннем послеоперационном периоде из варикозно расширенных вен пищевода после ЭЛ возник у 2 больных (1,8%). В одном случае после экстренного лигирования кровотечение возобновилось, во втором случае больная с декомпенсированным циррозом печени умерла от прогрессирования симптомов печеночной и полиорганной недостаточности.

Максимальный срок наблюдения за пациентами после выполненного ЭЛ ВРВП, у которых варикоз не прогрессировал, составил 3 года. До внедрения эндоскопических

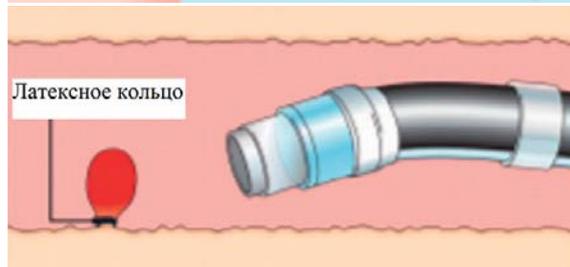
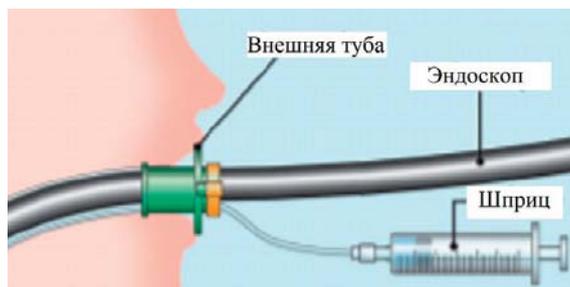
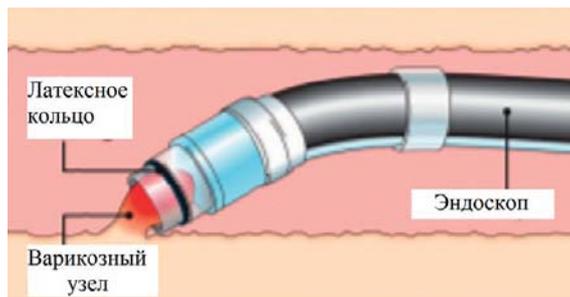


Рисунок 3. Техника эндоскопического лигирования пневматическим лигатором
Figure 3. Endoscopic ligation with pneumatic device

процедур для профилактики и лечения пищеводных и желудочных кровотечений портального генеза применялись открытые оперативные вмешательства, такие как операция Пациоры, спленэктомия, различные

Показатель	Пациенты, которым выполнено ЭЛ ВРВП (n = 76)		Пациенты, которым выполнена операция Пациоры (n = 8)	
	n	%	n	%
Средний возраст, годы	46,35		47,37	
Печеночная форма портальной гипертензии	63	82,3	7	87,5
Внепеченочная форма портальной гипертензии	13	17,7	1	16,5
Тромбоцитопения	47	61,8	2	25,0
Острая постгеморрагическая анемия	54	71,05	5	62,5
Сопутствующее ВРВ желудка	5	6,6	0	0
Гипербилирубинемия	37	48,7	2	25,0
Снижение протромбинового индекса	60	78,9	4	50,0
Гипоальбуминемия	18	23,7	2	25,0
Асцит	28	36,8	5	62,5
Оперативные вмешательства на ВРВ пищевода и желудка в анамнезе	10	13,1	0	0

Таблица 1. Общая характеристика оперированных больных
Table 1. General profile of operated patients

Показатель	Виды вмешательств	
	операция Пациоры (n = 8)	ЭЛ ВРВП (n = 76)
Сроки госпитализации (койкодни)	17,00 ± 5,71	8,30 ± 2,27
Время операции (мин.)	84,00 ± 21,42	16,00 ± 4,81
Анестезия	Общая	Местная
Кровотечение в раннем послеоперационном периоде	2	2
Ранняя послеоперационная летальность	0	2

Таблица 2. Непосредственные результаты проведенных операций
Table 2. Immediate surgical outcomes

виды портокавальных анастомозов. С 2012 по 2017 г. в отделении общей хирургии ГУ «Клиническая больница Управления делами Президента Кыргызской Республики» выполнены 8 операций Пациоры. С 2017 г. для профилактики и лечения пищеводно-желудочных кровотечений операции выполняются только эндоскопическими методами. Общая характеристика больных приведена в таблице 1. В таблице 2 приведены непосредственные результаты после операций, выполненных эндоскопическим и лапаротомным методами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты групп сравнения сопоставимы по степени печеночной недостаточности и степени расширения вен. В обеих группах при видеогастроскопии определялись ВРВП III степени по Щерцингеру [11–13]. Исходя из выше приведенных результатов операций сроки госпитализации при ЭЛ ВРВП значительно сократилось, до $8,30 \pm 2,27$ дня, в сравнении с $17,00 \pm 5,71$ дня после операции Пациоры, учитывая мини-инвазивность при выполнении ЭЛ ВРВП и отсутствие необходимости общей анестезии в купе значительно сокращает время операции: $16 \pm 4,81$ минуты при лигировании и $84 \pm 21,42$ при операции Пациоры. По данным Р.Н. Кадилова [15], ЭЛ ВРВП для лечения кровотечений из варикозно

расширенных вен пищевода и желудка у пациентов различного пола и возраста обеспечивает сопоставимо высокий уровень качества жизни по сравнению со здоровыми людьми. Довольно важной, на наш взгляд, позитивной стороной представленного способа лечения считается то, что в сумме большинство больных начинают строже соблюдать рекомендованный режим и диету и систематически принимают назначенную медикаментозную терапию, вследствие чего уменьшаются рецидивы пищеводных кровотечений, достигается стабилизация течения цирроза печени, которая, в свою очередь, приводит к улучшению качества жизни больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мини-инвазивность и малотравматичность в сочетании с высокой эффективностью и меньшим числом осложнений делает эндоскопическое лигирование методом выбора в первичной и вторичной профилактике и лечении кровотечений из ВРВП. При использовании ЭЛ улучшается качество жизни больных. Это позволяет выиграть дополнительное время для проведения консервативного лечения и дает время до операции больным, ожидающим трансплантацию печени. Для вторичной профилактики кровотечения из ВРВП в отдаленном периоде есть необходимость повторного

лигирования после контрольной эзофагоскопии с последующим регулярным динамическим контролем 2–3 раза в год.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship Data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Уроков Ш.Т., Абидов У.У., Хайдаров А.А., Хаджаев К.Ш. Опыт применения эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен пищевода в лечении осложненной портальной гипертензии. *Новый день в медицине*. 2019;4(28):316–20.
- 2 Самсонов Э.Х., Курганов И.А., Богданов Д.Ю., Емельянов С.И. Эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода при продолжающемся кровотечении. *Эндоскопическая хирургия*. 2018;24(3):27–32. DOI: 10.17116/endoskop201824327
- 3 Бебезов Х.С., Султангазиев Р.А., Шайбеков А.З. Непосредственные результаты применения сочетанных операций в профилактике гастроэзофагеальных кровотечений при портальной гипертензии. *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета*. 2013;13(1):99–102.
- 4 Ueda M., Yamaguchi H., Kagawa Y., Matsumoto T., Morise T., Sugimoto A., et al. Intra-abdominal bleeding caused after esophago-gastroduodenoscopy: a case report. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2020;117(11):985–91. DOI: 10.11405/nisshoshi.117.985
- 5 Дашацыренова Д.Б., Гаврилова А.К., Твердохлебов П.О. Эндоскопическое лигирование как метод первичной и вторичной профилактики пищеводных кровотечений при варикозно расширенных венах пищевода. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(5-2):151–3. DOI: 10.12737/article_5a3a0ead02b258.50539404
- 6 Turco L., Garcia-Tsao G. Portal hypertension: pathogenesis and diagnosis. *Clin Liver Dis*. 2019;23(4):573–87. DOI: 10.1016/j.cld.2019.07.007
- 7 Хоменко А.И., Каминский М.Н., Качалов С.Н. Лечение кровотечений из варикозных вен пищевода: трудности и возможности улучшения результатов. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2017;2:72–4.
- 8 Назыров Ф.Г., Девятков А.В., Бабаджанов А.Х., Джуманиязов Д.А., Байбеков Р.Р. Эффективность эндоскопических вмешательств у больных циррозом печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2017;22(2):45–53. DOI: 10.16931/1995-5464.2017245-53
- 9 Wang Y.L., Han J., Ma X.M., Liu T.T., Qi X.B., Han B., et al. Effects of primary preventive treatment under endoscope for esophageal and gastric varices on bleeding rate and its relevant factors. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2022;30(4):407–12. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200529-00284
- 10 Сапронова Н.Г., Ерошенко О.Л., Косовцев Е.В., Блинов И.М. Особенности диагностики и лечения внепеченочной портальной гипертензии. *Фундаментальные исследования*. 2013;9-6:1139–45.
- 11 Манукьян Г.В., Шерцингер А.Г. Дифференцированное хирургическое лечение портальной гипертензии и ее осложнений у больных циррозом печени. Часть I. Оценка тяжести течения заболевания и выбор метода хирургического вмешательства. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015;20(1):14–23. DOI: 10.16931/1995-5464.2015114-23
- 12 Нартайлаков М.А., Зарипов Ш.А., Шагабутдинов Т.А., Янгиров И.В., Петров Ю.В. Место эндоскопических методов профилактики и лечения больных с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода. *Вестник КазНМУ*. 2013;4(2):295–8.
- 13 Жигалова С.Б., Манукьян Г.В., Шерцингер А.Г., Фандеев Е.Е., Семенова Т.С., Коршунов И.Б. и др. Прогностические критерии кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных портальной гипертензией. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018;23(4):76–85. DOI: 10.16931/1995-5464.2018476-85
- 14 Хоронько Ю.В., Саркисов А.Э., Косовцев Е.В., Мирошниченко Р.Н. Лечение варикозных пищеводно-желудочных кровотечений при портальной гипертензии цирротического генеза: последовательность эффективных мероприятий. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2017;12(3):24–8.
- 15 Кадилов Р.Н., Хаджибаев Ф.А., Отдаленные результаты эндоскопического и хирургического лечения портальной гипертензии, осложненной кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода. *Вестник экстренной медицины*. 2020;13(4):20–32.

REFERENCES

- 1 Urokov Sh.T., Abidov U.U., Haidarov A.A., Hajayev K.S. Experience of application of endoscopic ligation of varicose-expanded veins of esophagus in treatment of complications of portal hypertension. *New Day in Medicine*. 2019;4(28):316–20 (In Russ.).
- 2 Samsonyan E.Kh., Kurganov I.A., Bogdanov D.Yu., Emel'yanov S.I. Endoscopic ligation of esophageal varicose veins in case of ongoing bleeding. *Endoscopic Surgery*. 2018;24(3):27–32 (In Russ.). DOI: 10.17116/endoskop201824327
- 3 Bebezov B.Kh., Sultangaziev R.A., Shaibekov A.Z. Immediate results of combined operations in the prevention of gastroesophageal bleeding in portal hypertension. *Vestnik of KRSU*. 2013;13(1):99–102 (In Russ.).
- 4 Ueda M., Yamaguchi H., Kagawa Y., Matsumoto T., Morise T., Sugimoto A., et al. Intra-abdominal bleeding caused after esophago-gastroduodenoscopy: a case report. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2020;117(11):985–91. DOI: 10.11405/nisshoshi.117.985
- 5 Dashatsyrenova D.B., Gavrilova A.K., Tverdokhlebov P.O. Esophageal variceal ligation in the primary and secondary prevention of variceal bleeding. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(5-2):151–3 (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5a3a0ead02b258.50539404
- 6 Turco L., Garcia-Tsao G. Portal hypertension: pathogenesis and diagnosis. *Clin Liver Dis*. 2019;23(4):573–87. DOI: 10.1016/j.cld.2019.07.007
- 7 Khomenko A.I., Kaminsky M.N., Kachalov S.N. Treatment of bleeding from esophageal varices: difficulties and opportunities to improve results. *Far East Medical Journal*. 2017;2:72–4 (In Russ.).
- 8 Nazyrov F.G., Devyatov A.V., Babadzhanov A.K., Dzhumaniyazov D.A., Baybekov R.R. The effectiveness of endoscopic interventions in liver cirrhosis patients. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2017;22(2):45–53 (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.2017245-53
- 9 Wang Y.L., Han J., Ma X.M., Liu T.T., Qi X.B., Han B., et al. Effects of primary preventive treatment under endoscope for esophageal and gastric varices on bleeding rate and its relevant factors. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2022;30(4):407–12. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200529-00284
- 10 Sapronova N.G., Eroshenko O.L., Kosovtsev E.V., Blinov I.M. Peculiarities of diagnostics and treatment of extrahepatic portal hypertension. *Fundamental research*. 2013;(9-6):1139–45 (In Russ.).
- 11 Manukyan G.V., Shertsinger A.G. Differentiated surgical treatment of portal hypertension and its complications in patients with liver cirrhosis. Part I. Assessment of diseases severity and choice of surgical intervention. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2015;20(1):14–23 (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.2015114-23
- 12 Nartaylakov M.A., Zaripov Sh.A., Shagabutdinov T.A., Yangirov I.V., Petrov Yu.V. Place of endoscopic methods prevention and treatment of patients with bleeding from esophageal varicose veins. *Vestnik KazNMU*. 2013;4(2):295–8 (In Russ.).
- 13 Zhigalova S.B., Manukiyan G.V., Shertsinger A.G., Fandeyev E.E., Semenova T.S., Korshunov I.B., et al. Prognostic criteria of variceal bleeding in patients with portal hypertension. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2018;23(4):76–85 (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.2018476-85
- 14 Khoronko Yu.V., Sarkisov A.E., Kosovtsev E.V., Miroshnichenko R.N. Treatment of esophagogastric variceal bleedings due to cirrhotic portal hypertension: sequential effective measures. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2017;12(3):24–8 (In Russ.).
- 15 Kadirov R.N., Khadjibaev F.A. Long-term results of endoscopic and surgical treatment of portal hypertension complicated by esophageal variceal bleeding. *Bulletin of emergency medicine*. 2020;13(4):20–32 (In Russ.).

Особенности оперативного лечения пациентов с острым тромбозом подкожных вен нижних конечностей при неспецифических нарушениях соединительной ткани

Тимербулатов Махмуд Вилевич — д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, orcid.org/0000-0002-6664-1308

Мурасов Тимур Мансафович — отделение кардиохирургии, кафедра факультетской хирургии, orcid.org/0000-0002-1919-0997

Мурасов Артур Мансафович — студент 6-го курса, orcid.org/0000-0002-1040-8603

М.В. Тимербулатов¹, Т.М. Мурасов^{1,2*}, А.М. Мурасов¹

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

² Городская клиническая больница № 21, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

***Контакты:** Мурасов Тимур Мансафович, e-mail: timur.murasov@yandex.ru

Аннотация

Введение. Одной из наиболее частых острых сосудистых патологий является тромбоз подкожных вен нижних конечностей, и наличие сопутствующей недифференцированной дисплазии соединительной ткани вызывает специфические изменения в клиническом течении патологии. **Цель:** проанализировать специфику динамики острого тромбоза подкожных вен нижних конечностей (ТФПВ) и особенности хирургического лечения у пациентов, имеющих признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). **Материалы и методы.** Были изучены истории болезни, протоколы операций и последующих контрольных осмотров пациентов, получавших лечение в отделении сосудистой хирургии за период с 2012 по 2020 год. Общее количество пациентов с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани и перенесших классическую кроссэктомия большой подкожной вены (операция Троянова) — 86 человек. **Результаты и обсуждение.** При выполнении ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей у 34 пациентов (39,53 %) зафиксировано несоответствие уровня верхней границы тромботических масс в просвете ствола магистральной подкожной вены по отношению к внешней зафиксированной границе клинических проявлений — гиперемии, уплотнению тканей. У 69 пациентов (80,23 %) было выявлено 4 и более признака фенотипических изменений, характерных для недифференцированной дисплазии соединительной ткани. В 74 (86,05 %) случаях на сроках до 1 года была выполнена вторым этапом классическая флебэктомия по Бэбкокку после стихания острого периода тромбоза. Из 12 (13,95 %) пациентов без второго этапа флебэктомии в течение года: 4 пациента имели признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани — отказались от операции ввиду отсутствия значимых жалоб и отсутствия выраженного рефлюкса по подкожным венам, у 3 отмечен эпизод тромбоза глубоких вен, 5 пациентов — по данным ультразвукового исследования рефлюкса по подкожным венам нижних конечностей не было. **Заключение.** При выборе хирургической тактики лечения при остром восходящем тромбозе подкожных вен нижних конечностей рекомендовано фиксировать наличие или отсутствие признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани по фенотипу пациента.

Ключевые слова: тромбоз подкожных вен нижних конечностей, тромбоз глубоких вен, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, флебэктомия, кроссэктомия, прогноз

Для цитирования: Тимербулатов М.В., Мурасов Т.М., Мурасов А.М. Особенности оперативного лечения пациентов с острым тромбозом подкожных вен нижних конечностей при неспецифических нарушениях соединительной ткани. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(2):112–117. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-112-117>

Surgical Specifics of Lower Limb Superficial Thrombophlebitis Combined with Undifferentiated Connective Tissue Disease

Mahmud V. Timerbulatov¹, Timur M. Murasov^{1,2,*}, Artur M. Murasov¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 21, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Timur M. Murasov, e-mail: timur.murasov@yandex.ru

Mahmud V. Timerbulatov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Faculty Surgery, orcid.org/0000-0002-6664-1308

Timur M. Murasov — Cardiac Surgery Unit, Department of Faculty Surgery, orcid.org/0000-0002-1919-0997

Artur M. Murasov — Graduate Student (6th year), orcid.org/0000-0002-1040-8603

Abstract

Background. Superficial thrombophlebitis of lower extremities is among the most frequent acute vascular pathologies. Concomitant undifferentiated connective tissue dysplasia exerts specific changes in its clinical course. **Aim:** A study of the specific dynamics of acute lower limb superficial thrombophlebitis (ST) and its surgical treatment in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD). **Materials and methods.** The case histories, surgery reports and follow-up examinations of patients treated at the Vascular Surgery Unit during 2012–2020 were analysed. A total of 86 patients had signs of UCTD and underwent classical crossectomy of the great saphenous vein (Trojanov operation). **Results and discussion.** Duplex ultrasound of lower limb veins in 34 (39.53 %) patients revealed a discrepancy between the upper localisation of thrombotic masses in the great saphenous lumen and the external boundary registered for clinical manifestations, hyperaemia and tissue thickening. In 69 (80.23 %) patients, four or more phenotypic UCTD markers were exposed. In 74 (86.05 %) cases, a classical Babcock phlebectomy was performed as a next stage within one year after an acute thrombophlebitis attack had subsided. Of 12 (13.95 %) patients not having had a second-stage phlebectomy within one year: 4 people had UCTD signs — they refused surgery due to absent significant complaints or marked saphenous reflux; 3 had a deep vein thrombosis episode; 5 had no saphenous reflux of lower extremities in ultrasound examination. **Conclusion.** The registration of phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia is recommended in choosing a surgical tactic to treat acute ascending thrombophlebitis of lower limb saphenous veins.

Keywords: lower limb superficial thrombophlebitis, deep vein thrombosis, undifferentiated connective tissue dysplasia, phlebectomy, crossectomy, prognosis

For citation: Timerbulatov M.V., Murasov T.M., Murasov A.M. Surgical specifics of lower limb superficial thrombophlebitis combined with undifferentiated connective tissue disease. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(2):112–117. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-112-117>

ВВЕДЕНИЕ

Тромбофлебит подкожных вен нижних конечностей (ТФПВ) является главным осложнением варикозной болезни нижних конечностей. Наибольшую опасность представляет возможный отрыв фрагмента тромба с миграцией в легочную артерию с развитием тромбоэмболии легочной артерии. Данная вероятность развивается при прогрессировании заболевания и миграции тромботических масс через перфорантные вены или непосредственно через сафено-фemorальное и сафено-поплитеальное соустье [1]. Вероятность прогрессирования и перехода ТФПВ в тромбоз глубоких вен (ТГВ) составляет до 18,1 %, вероятность эпизода значимого диагностируемого отрыва тромба с развитием ТЭЛА составляет около 6,9 % [2]. Тромбофлебит подкожных вен нижних конечностей по данным различных авторов выявляется у 4–59 % пациентов, имеющих

варикозную болезнь [3]. В подавляющем большинстве случаев локализация тромботических масс — в большой подкожной вене [4].

Несмотря на активное изучение течения заболевания, остаются открытыми вопросы выбора метода оперативного или консервативного лечения пациентов с острым тромбофлебитом подкожных вен нижних конечностей [5]. Сложности с выбором методики лечения базируются на трудности прогнозирования течения патологии, отсутствием прямой корреляции между наружными признаками воспаления и верхней границей тромботических масс в просвете подкожной вены. В среднем у трети пациентов проксимальная граница локализации тромботических масс находится выше уровня наружной локализации гиперемии и уплотнения на 15–20 см, что может затруднять адекватную оценку течения заболевания [6]. По данным некоторых авторов,

несоответствие проксимальной границы тромботических масс по клиническим данным и данным инструментальных исследований более значимо при наличии сопутствующих признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани [7, 8].

В последних национальных рекомендациях течение тромбоза было разделено на острый период, стихающий и стихший тромбоз. По угрозе перехода тромботических масс на глубокие вены: низкий риск — тромботические массы в притоках подкожной вены, умеренный риск — в стволе подкожной вены, не доходя 3 см до соустья с глубокой веной, или тромбоз надфасциальной части перфорантной вены и высокий риск ствола подкожной вены ближе 3 см до соустья, или флотация в глубокую вену. На фоне лечения или динамического наблюдения тромбоза подкожных вен может развиваться в двух основных вариантах. Благоприятный — когда на фоне консервативной терапии либо динамического наблюдения тромботические массы не прогрессируют, местная воспалительная реакция стихает и острый тромбоз переходит в стихающую форму с постепенной организацией тромботических масс и появлением реканализации в последующем [9]. Либо же, даже на фоне консервативного лечения, возможно прогрессирование в виде перехода тромботических масс на систему глубоких вен с возможными эпизодами отрыва фрагмента тромба и развитием тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), в некоторых случаях приводящей к летальному исходу [7, 8].

При высоком риске перехода тромботических масс с подкожной вены в глубокую вену либо при пролабирании тромботических масс в глубокую вену в подавляющем большинстве случаев оперативное лечение разделено на два этапа. Первоочередно выполняется лигирование или перевязка подкожной вены в области соустья с глубокой веной, иногда дополняемое тромбэктомией при необходимости. Вторым этапом выполняется флебэктомия ствола подкожной вены. Но срок выполнения второго этапа достаточно сильно варьирует в зависимости от врача или медицинского учреждения [10, 11]. В некоторых случаях — до 40 % пациентов в дальнейшем испытывают повторный эпизод варикозного тромбоза, что пролонгирует наступление и выполнение флебэктомии [7]. В последнее время начали появляться работы по недифференцированной дисплазии соединительной ткани, но пока что мало сравнительных данных по выбору оптимальной тактики лечения острого тромбоза подкожных вен нижних конечностей [12, 13]. Несмотря на, казалось бы, достаточную известность НДСТ, вопрос своевременной диагностики, а соответственно и адекватного лечения сосудистой патологии остается сложным в клинической практике [14, 15].

Цель: проанализировать специфику динамики острого тромбоза подкожных вен нижних конечностей (ТФПВ) и особенности хирургического лечения у пациентов, имеющих признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были изучены истории болезни, протоколы операций и последующих контрольных осмотров пациентов, получавших лечение в отделении сосудистой хирургии за период с 2012 по 2020 год. Общее количество пациентов с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани и перенесших классическую кроссэктомию большой подкожной вены (операция Троянова) — 86 человек. Возраст пациентов составил от 21 года до 74 лет. Средний возраст — 46 ± 4 года. По половой характеристике: мужчин было: 29 (33,72 %), женщин 57 (66,28 %).

У всех пациентов были взяты общие анализы крови, общие анализы мочи, выполнен биохимический анализ крови и коагулограмма. После выполнения ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей устанавливался диагноз тромбоза подкожных вен нижних конечностей. По наличию хронической венозной недостаточности по классификации СЕАР (клиника, этиология, анатомия и патофизиология) пациенты разделялись: к С0 и С1 принадлежали 6 (6,98 %), к С2 классу — 56 (65,12 %), к классу С3 — 18 (20,93 %), к классу С4 — 6 (6,98 %), к классу С5 — 1 (1,16 %) пациент.

При выборе оперативной тактики лечения ключевыми моментами считали флотацию тромба в стволе подкожной вены вблизи от соустья с глубокой веной, пролабирание фрагмента тромба в систему глубоких вен, восходящий характер процесса, невозможность или наличие противопоказаний к антикоагулянтной или антиагрегантной терапии. Во всех случаях использовалась местная инфильтрационная анестезия новокаином или лидокаином. При кроссэктомии большой подкожной вены применяли паховый или доступ на 1 см ниже паховой складки. При кроссэктомии малой подкожной вены доступ был либо по подколенной складке, либо в области уточненного соустья при его нестандартном впадении выше или ниже подколенной ямки. При выраженном болевом синдроме в некоторых случаях дополнительно выполнялся флебоцентез тромбированных вен.

При возможности до операции и в послеоперационном периоде наблюдения отмечались нестандартные признаки, характерные для недифференцированной дисплазии соединительной ткани [9]. Исследовались фенотипические признаки дисплазии костно-суставной системы: признаки долихостеномии, арахнодактилии, деформации грудной клетки, позвоночника, черепа и носовой кости, гипермобильность суставов и другие. Также изучались изменения кожного покрова и мышц: пробы щипка, наличие келоидных рубцов, стрий, грыж в анамнезе. Во время сбора анамнеза пациент дополнительно опрашивался на наличие ранее установленных диагнозов, характерных для дисплазии соединительной ткани сердечно-сосудистой, бронхолегочной, системы верхних мочевых путей, крови, нервной и органов зрения.

Наличие во время осмотра более 4-х признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани

давало повод для первичной установки диагноза НДСТ. Таким образом, была использована градация: когда количество баллов составляло от 0 до 4 — диагноз НДСТ не выставлялся, от 4 до 9 баллов — выставлялась НДСТ легкой степени, при количестве баллов от 9 до 16 — НДСТ средней степени, и тяжелая степень НДСТ — при сумме баллов более 17 [10].

На сроке до 5 лет после выполнения классической кроссэктомии поверхностной вены все пациенты были обследованы и проанализированы результаты оперативного лечения. Маркерами оценки результатов оперативного лечения считали выраженность степени венозной недостаточности нижних конечностей, жалобы и клинические характеристики повторных случаев тромбофлебита и результаты ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей. Были зафиксированы случаи выполнения и сроки выполнения флебэктомии ствола подкожной вены. В качестве показателя ко второму этапу оперативного лечения относили: сохранение венозного рефлюкса по поверхностным подкожным венам нижних конечностей, повторные эпизоды тромбофлебита и переход процесса на перфорантные вены. Инструментально диагноз верифицировался с помощью аппаратов Sonoscare S6 Pro и Logic E9. Использовались линейные датчики на 4 и 8 МГц. Вены исследовались как в продольном, так и в поперечном сечении. В первую очередь фиксировалось состояние глубоких вен: наличие рефлюкса, проходимость, фазность кровотока, состояние стенок вен. В поверхностных венах также фиксировались данные проходимости, наличия тромботических масс, степень реканализации и локализации тромботических масс, толщина венозных стенок, наличие и продолжительность как горизонтального, так и вертикального венозного рефлюкса. Попутно исследовалось состояние паравазальной клетчатки, при отсутствии противопоказаний выполнялась проба Вальсальвы. При продолжительности вертикального рефлюкса более 0,5 с рефлюкс фиксировался как патологический. При расширении перфорантной вены более 2,5 мм и наличии двунаправленного кровотока с рефлюксом он считался патологическим. Для анализа полученных данных исследования использовался программный пакет Statistica компании StatSoft. Использовались данные средних значений и стандартных отклонений, для сравнения которых применялся *t*-критерий Стьюдента. Статистически значимыми различия считались при *p* менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 86 обследуемых с признаками, позволяющими заподозрить недифференцированную дисплазию соединительной ткани, у 69 (80,23 %) пациентов выявлено 4 и более признака, характерных для НДСТ. Соответственно, у 17 пациентов (19,77 %) было менее 4 признаков, что исключало наличие НДСТ. У всех исследуемых тромбофлебит подкожных вен возник на фоне клинического благополучия, без ассоциированного фактора внешней среды. По данным ультразвукового дуплексного сканирования у 34 (39,53 %) пациентов было зафиксировано

несовпадение проксимальной границы тромботических масс в просвете вены с внешне определяемым уровнем клинических признаков. Тромботические массы в просвете вены в среднем на $6,5 \pm 1,4$ см были выше, чем по внешним клиническим признакам: гиперемии и уплотнению вены. Что в последующем при отсутствии ультразвукового контроля амбулаторно могло привести к прогрессированию патологии и развитию тромбоэмболии легочной артерии при миграции фрагмента тромботических масс. У 29 (85,29 %) пациентов из 34 с несовпадением уровня внешней и внутренней границы тромбофлебита имелось более 6 признаков НДСТ. Данные отдаленных результатов пациентов с эпизодом тромбофлебита подкожных вен показали, что у 26 (30,23 %) больных, имеющих признаки НДСТ, возник повторный случай тромбофлебита подкожных вен на сроках до полугода после кроссэктомии. В когорте пациентов без признаков НДСТ повторных случаев тромбофлебита не было.

Общее состояние пациентов с острым тромбофлебитом изменялось незначительно, но страдало качество жизни. Пациенты отмечали некоторую общую слабость, быструю утомляемость, 23 (26,74 %) человека упоминали учащенное сердцебиение, 12 (13,95 %) — повышенные температуры тела до субфебрильных цифр. Стоит отметить, что у всех 12 пациентов был варикотромбофлебит. Местные изменения проявлялись в виде гиперемии, уплотнения, гипертермии по ходу тромбированных подкожных вен. По жалобам групп пациентов с НДСТ и без НДСТ статистически значимых различий не было.

Для определения показаний к выполнению кроссэктомии большой или малой подкожной вены выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование. По показаниям, фиксируемым при тромбофлебите подкожных вен, отмечалось наличие тромботических масс разной экзогенности, при сроке тромбофлебита 5 суток и более отмечалось утолщение венозной стенки до $2,6 \pm 0,6$ мм, наличие патологического венозного вертикального рефлюкса, положительная проба Вальсальвы у 78 (90,69 %) пациентов с проходным сафено-фemorальным или сафено-поплитеальным соустьем. В 4 (4,65 %) случаях было зафиксировано флотирование тромботических масс в просвете подкожной вены, все пациенты из данной группы имели более 4 фенотипических признаков НДСТ. В 2 (2,33 %) случаях было пролабирование фрагмента тромботических масс из большой подкожной вены в бедренную вену. В 75 (87,21 %) случаях тромботические массы доходили до уровня соустья с бедренной или подколенной веной соответственно. В 74 (86,05 %) случаях на сроках до 1 года была выполнена вторым этапом классическая флебэктомия по Бэбокку после стихания острого периода тромбофлебита. Из 12 (13,95 %) пациентов без второго этапа флебэктомии в течение года 4 пациента имели признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, но отказались от операции ввиду отсутствия значимых жалоб и отсутствия выраженного рефлюкса по подкожным венам, у 3 отмечен эпизод тромбоза

глубоких вен, у 5 пациентов по данным ультразвукового исследования рефлюкса по подкожным венам нижних конечностей не было. У пациентов без признаков НДСТ в отдаленные сроки наблюдения эпизодов тромбоза подкожных вен или тромбоза глубоких вен нижних конечностей зафиксировано не было. В группе с 4 и более признаками НДСТ, находившейся под наблюдением с 2012 по 2015 год, у 38 (55,07 %) пациентов в дальнейшем были выполнены операции по поводу венозной недостаточности в виде флебэктомии / эндовазальной лазерной коагуляции ствола подкожной вены, мини-флебэктомии притоков или перфорантных вен. Причиной операций явилось как сохранение рефлюкса по подкожным венам, так и появление новых участков рефлюкса: вертикального по поверхностным венам и/или горизонтального по перфорантным венам.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, ориентируясь на некоторые особенности ведения пациентов с тромбозом подкожных вен и сопутствующей недифференцированной дисплазией соединительной ткани, необходимо уделять им повышенное внимание при лечении. Ввиду неполного соответствия инструментальных и клинических данных о локализации тромботических масс необходим обязательный ультразвуковой контроль во время стационарного или амбулаторного лечения. Учитывая статистически большую вероятность наступления рецидива и/или прогрессирования венозной недостаточности с эпизодами повторных тромбозов осложненных, необходим индивидуальный подход к решению вопроса о радикальном хирургическом лечении на втором этапе — после стихания острого процесса.

Таким образом, отмеченные моменты воздействия недифференцированной дисплазии соединительной ткани на клиническое течение тромбоза варикозно расширенных вен нижних конечностей в послеоперационном периоде, после выполнения кроссэктомии подкожной вены, выражаются в виде повторного случая тромбоза подкожных вен до 30,23 % в группе обследуемых пациентов. Что показывает обязательность индивидуального подхода к выбору метода оперативного или консервативного лечения как в ближайшие сроки наблюдения и лечения, так и в последующем.

Учитывая более выраженную склонность к прогрессированию заболевания у пациентов, имеющих НДСТ, стандартная хирургическая тактика более травматична у данной категории пациентов и необходима более тщательная ликвидация участков патологических рефлюксов. Учитывая статистически высокую достоверность более высокой локализации тромботических масс на ультразвуковом дуплексном сканировании по сравнению с наружными клиническими проявлениями, при подозрении со стороны лечащего врача или проявлении даже незначительного

прогрессирования внешних клинических симптомов рекомендован ультразвуковой скрининг, что позволит профилировать возможную миграцию тромботических масс с развитием тромбоза легочной артерии. При отсутствии признаков НДСТ и наличии острого тромбоза подкожных вен возможно динамическое наблюдение в стихающую или стихшую стадию тромбоза для решения вопроса о необходимости плановой флебэктомии ствола подкожной вены. Временным промежутком для оценки сохранности вертикального рефлюкса можно считать 24–25 недель после острого эпизода тромбоза. У пациентов после кроссэктомии и без признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани фиксируется значимое уменьшение показателя диаметра большой подкожной вены, а также перфорантных вен. В ряде случаев (5 (5,81 %) пациентов) зафиксировано отсутствие рефлюкса, как вертикального, так и горизонтального, после выполненной первичной кроссэктомии. Что подтверждает роль выполненной кроссэктомии не только в качестве профилактики миграции тромбов из системы нижней полой вены, но и в качестве самостоятельного метода устранения вертикального рефлюкса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие у когорты пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани эпизода острого тромбоза подкожных вен имеет несколько нестандартное течение и требует более внимательного отношения в плане контроля прогрессирования тромботических масс и особенностей послеоперационного наблюдения и лечения. Непосредственно необходим строгий контроль проксимальной границы тромботических масс для исключения флотации и прогрессирования в систему глубоких вен, а также необходимо учитывать несоответствие определяемого по клиническим признакам и с помощью ультразвукового исследования уровня тромботических масс. Стоит учитывать высокую вероятность повторных эпизодов тромбоза подкожных вен при наличии сопутствующей недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Это может способствовать более активной хирургической тактике в отношении данной когорты пациентов в острый период тромбоза и диктует необходимость дальнейшего обязательного контроля как в ранний, так и в отдаленные сроки послеоперационного лечения.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship Data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bauersachs R., Gerlach H., Heinken A., Hoffmann U., Langer F., Noppeney T., et al. Management and outcomes of patients with isolated superficial vein thrombosis under real life conditions (INSIGHTS-SVT). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;62(2):241–9. DOI: 10.1016/j.ejvs.2021.04.015
- Di Minno M.N.D., Ambrosino P., Ambrosini F., Tremoli E., Di Minno G., Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5):964–72. DOI: 10.1111/jth.13279
- Kakkos S.K., Gohel M., Baekgaard N., Bauersachs R., Bellmunt-Montoya S., Black S.A., et al. Editor's Choice — European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;61(1):9–82. DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023.
- Савельев В.С., Кириенко А.И., Золотухин И.А., Андрияшкин А.В. Профилактика послеоперационных венозных тромбозомических осложнений в российских стационарах (предварительные результаты проекта «территория безопасности»). *Флебология.* 2010;4(3):3–8.
- Scovell D., Ergul A., Conrad F. Medical management of acute superficial vein thrombosis of the saphenous vein. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2018;6(1):109–17. DOI: 10.1016/j.jvsv.2017.08.016
- Швальб П.Г., Швальб А.П., Грязнов С. В. Лобулярная версия патогенеза трофических язв сосудистого происхождения. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2013;19(4):93–7.
- Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Николайчук А.И. Мониторинг состояния проксимальной части тромба при консервативном лечении больных варикотромбофлебитом. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2015;21(4):64–70.
- Потапов М.П., Ставер Е.В. Клинико-лабораторные критерии неспецифической дисплазии соединительной ткани как предикторы рецидива варикозной болезни нижних конечностей. *Флебология.* 2013;7(4):25–32.
- Beyer-Westendorf J., Schellong M., Gerlach H., Rabe E., Weitz J.I., Jerse-mann K., et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(3):105–13. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30014-5
- Царев О.А., Прокин Ф.Г., Захаров Н.Н., Анисимов А.Ю., Машченко Ю.В., Сенин А.А. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в развитии рецидива острого варикотромбофлебита. *Флебология.* 2021;15(4):279–83.
- Царев О.А., Анисимов А.Ю., Прокин Ф.Г., Захаров Н.Н., Сенин А.А., Куликова А.Н. Значение дисплазии соединительной ткани в этиопатогенезе варикозной болезни и острого варикотромбофлебита. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2019;15(2):302–7.
- Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В., Вершинина М.В., Викторова И.А., Гольцова Л.Г. и др. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2018;13(1–2):137–209. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13037
- Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Вютрих Е.В., Малев Э.Г., Реева С.В., Лунова Е.Б. и др. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани: алгоритмы диагностики. *Медицина: теория и практика.* 2017;2(2):3–8.
- Демидов Р.О., Лапшина С.А., Якупова С.П., Мухина Р.Г. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению. *Практическая медицина.* 2015;(4–2):37–40.
- Parlapiano G., Di Lorenzo F., Salehi L.B., Ruvolo G., Novelli G., Sangiulo F. Neurovascular manifestations in connective tissue diseases: the case of Marfan Syndrome. *Mech Ageing Dev.* 2020;191:111346. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111346

REFERENCES

- Bauersachs R., Gerlach H., Heinken A., Hoffmann U., Langer F., Noppeney T., et al. Management and outcomes of patients with isolated superficial vein thrombosis under real life conditions (INSIGHTS-SVT). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;62(2):241–9. DOI: 10.1016/j.ejvs.2021.04.015
- Di Minno M.N.D., Ambrosino P., Ambrosini F., Tremoli E., Di Minno G., Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5):964–72. DOI: 10.1111/jth.13279
- Kakkos S.K., Gohel M., Baekgaard N., Bauersachs R., Bellmunt-Montoya S., Black S.A., et al. Editor's Choice — European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;61(1):9–82. DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023
- Saveliev V.S., Kirienko A.I., Zolotukhin I.A., Andriyashkin A.V. Prevention of postoperative venous thromboembolism in the Russian Federation's hospitals (preliminary results of the Safety zone Project). *Flebologiya.* 2010;4(3):3–8 (In Russ.).
- Scovell D., Ergul A., Conrad F. Medical management of acute superficial vein thrombosis of the saphenous vein. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2018;6(1):109–17. DOI: 10.1016/j.jvsv.2017.08.016
- Shvalb P.G., Shvalb A.P., Gryaznov S.V. A lobular version of pathogenesis of vascular-aetiology trophic ulcer. *Angiology and Vascular Surgery.* 2013;19(4):93–7 (In Russ.).
- Tsukanov Yu.T., Tsukanov A.Yu., Nikolaychuk A.I. Monitoring of the state of the proximal portion of thrombus in conservative treatment of patients with varicothrombophlebitis. *Angiology and Vascular Surgery.* 2015;21(4):64–70 (In Russ.).
- Potapov M.P., Staver E.V. Clinical and laboratory criteria for non-specific connective tissue dysplasia as a predictors of recurrent lower limb varicose veins. *Flebologiya.* 2013;7(4):25–32 (In Russ.).
- Beyer-Westendorf J., Schellong M., Gerlach H., Rabe E., Weitz J.I., Jerse-mann K., et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(3):105–13. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30014-5
- Tsarev O.A., Prokin F.G., Zakharov N.N., Anisimov A.Yu., Mashchenko Yu.V., Senin A.A. Undifferentiated connective tissue dysplasia as a risk factor of superficial thrombophlebitis in patients with varicose veins. *Flebologiya.* 2021;15(4):279–83 (In Russ.). DOI: 10.17116/ flebo202115041279
- Tsarev O.A., Anisimov A.Yu., Prokin F.G., Zakharov N.N., Senin A.A., Kulikova A.N. The role of connective tissue dysplasia in aetiopathogenesis of varicose disease and acute varicothrombophlebitis (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2019;15(2):302–7 (In Russ.).
- Martinov A.I., Nechaeva G.I., Akatova E.V., Vershinina M.V., Viktorova I.A., Goltsova L.G., et al. Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Medical news of North Caucasus.* 2018;13(1–2):137–209 (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2018.13037
- Zemtsovsky E.V., Timofeev E.V., Vutric E.V., Malev E.G., Reeva S.V., Luneva E.B., et al. Inherited connective tissue disorders. problems of diagnosis and classification. *Medicine: theory and practice.* 2017;2(2):3–8 (In Russ.).
- Demidov R.O., Lapshina S.A., Yakupova S.P., Mukhina R.G. Connective tissue dysplasia: current approaches to the clinic, diagnosis and treatment. *Practical Medicine.* 2015;(4–2):37–40 (In Russ.).
- Parlapiano G., Di Lorenzo F., Salehi L.B., Ruvolo G., Novelli G., Sangiulo F. Neurovascular manifestations in connective tissue diseases: the case of Marfan Syndrome. *Mech Ageing Dev.* 2020;191:111346. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111346

Влияние мелиттина яда пчелы на жизнеспособность клеток различных линий рака предстательной железы

Р.Р. Халиков¹, Д.Д. Громенко^{2*}, С.Ш. Галимова², К.В. Данилко², И.Д. Громенко², Ш.Н. Галимов², П.Ф. Литвицкий¹

Халиков Руслан Ринатович — студент 5-го курса, orcid.org/0000-0001-8462-9276

Громенко Дарья Дмитриевна — студентка 5-го курса, orcid.org/0000-0001-5638-1779

Галимова Саида Шамильевна — кафедра терапии и сестринского дела, orcid.org/0000-0002-7865-8326

Данилко Ксения Владимировна — к.б.н., Центральная научно-исследовательская лаборатория, лаборатория клеточных культур, orcid.org/0000-0002-4374-2923

Громенко Иван Дмитриевич — кафедра биологической химии, orcid.org/0000-0001-8582-660X

Галимов Шамиль Нариманович — д.м.н., профессор, кафедра биологической химии, orcid.org/0000-0002-5871-5151

Литвицкий Пётр Францевич — д.м.н., чл.-корр. РАН, кафедра патофизиологии, orcid.org/0000-0003-0151-9114

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Россия, Москва

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

* **Контакты:** Громенко Дарья Дмитриевна, e-mail: dasha.gromenko@mail.ru

Аннотация

Введение. Мелиттин является основным компонентом пчелиного яда и представляет собой водорастворимый пептид, обладающий свойствами поверхностно-активного вещества, цитолитические эффекты которого потенциально могут быть полезными в качестве противоопухолевой терапии. Нами проведена оценка влияния мелиттина из яда «башкирской» пчелы (*Apis mellifera mellifera* L.) на жизнеспособность клеток различных линий рака предстательной железы. **Материалы и методы.** Для оценки воздействия мелиттина на пролиферацию клеток различных линий рака предстательной железы (РПЖ) разной степени злокачественности: LNCaP, PC-3, DU145 проведен МТТ-тест и последующий анализ показателя жизнеспособности клеток. **Результаты и обсуждение.** Выявлена низкая чувствительность к мелиттину клеток линии DU145: подавляющее воздействие на процесс их пролиферации оказала относительно высокая концентрация пептида — 10 мкг/мл. Для линии клеток PC-3 его концентрация в 0,1 мкг/мл в значительной степени подавляла пролиферацию клеток до уровня 46,15 %, а мелиттин в дозе 10 мкг/мл оказал цитолитическое действие на большую часть клеток (4,27 % жизнеспособности). Для клеток линии LNCaP концентрация мелиттина 10 мкг/мл оказалась наименее токсичной по сравнению с линиями PC-3 и DU145. Показано подавление пролиферации клеток линий РПЖ: LNCaP, PC-3, DU145 под действием мелиттина в дозе 0,01–100,00 мкг/мл. **Заключение.** В исследовании выявлено значительное снижение жизнеспособности клеток линий РПЖ в минимальной концентрации мелиттина в 0,01 мкг/мл, что показывает высокую цитолитическую активность данного пептида и делает его потенциальным кандидатом для применения в противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: мелиттин, рак предстательной железы, жизнеспособность клетки, клеточная пролиферация, клетки линии PC-3, клетки линии DU145, клетки линии LNCaP, противоопухолевая терапия

Для цитирования: Халиков Р.Р., Громенко Д.Д., Галимова С.Ш., Данилко К.В., Громенко И.Д., Галимов Ш.Н., Литвицкий П.Ф. Влияние мелиттина яда пчелы на жизнеспособность клеток различных линий рака предстательной железы. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(2):118–122. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-118-122>

Impact of Honeybee Venom Melittin on Cell Viability of Different Prostate Cancer Lineages

Ruslan R. Khalikov¹, Darya D. Gromenko^{2,*}, Saida Sh. Galimova², Ksenia V. Danilko², Ivan D. Gromenko², Shamil N. Galimov², Petr F. Litvitsky¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Darya D. Gromenko, e-mail: dasha.gromenko@mail.ru

Abstract

Background. Melittin is a major constituent of honeybee venom and comprises a water-soluble surfactant peptide with cytolytic effects potentially applicable in anticancer therapy. We evaluated the impact of melittin from Bashkir honeybee (*Apis mellifera mellifera* L.) venom on cell viability of various prostate cancer lineages. **Materials and methods.** MTT assays with cell viability index estimation were used to evaluate the effect of melittin on cell proliferation in various-grade malignancy prostate cancer (PC) lineages, LNCaP, PC-3 and DU145. **Results and discussion.** Lineage DU145 revealed a low sensitivity to melittin, because a relatively high peptide concentration of 10 µg/mL had a suppressive effect on its proliferation. With PC-3 cells, a 0.1 µg/mL concentration suppressed proliferation significantly to 46.15 %, while melittin at a 10 µg/mL dose had a cytolytic effect on most cells (4.27 % viability). LNCaP cells experienced the lowest toxicity at 10 µg/mL melittin compared to PC-3 and DU145 lineages. The LNCaP, PC-3 and DU145 PC lineages demonstrated suppressed proliferation at melittin levels 0.01–100 µg/mL. **Conclusion.** The study reveals a significant reduction of the PC lineages viability at a minimal melittin concentration of 0.01 µg/mL, which indicates a high cytolytic activity of this peptide and renders it a candidate agent in antitumour therapy.

Keywords: melittin, prostate cancer, cell viability, cell proliferation, PC-3 cells, DU145 cells, LNCaP cells, antitumour therapy

For citation: Khalikov R.R., Gromenko D.D., Galimova S.Sh., Danilko K.V., Gromenko I.D., Galimov Sh.N., Litvitskiy P.F. Impact of honeybee venom melittin on cell viability of different prostate cancer lineages. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(2):118–122. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-118-122>

ВВЕДЕНИЕ

На долю рака предстательной железы (РПЖ), легких и колоректального рака приходится почти половина (48 %) всех случаев заболевания у мужчин, причем только на РПЖ приходится 27 % всех диагнозов [1]. При РПЖ используется хирургическое удаление новообразования, радио-, гормоно- и химиотерапия. Основной причиной низкой эффективности существующих методов лекарственной терапии является ее неклональная направленность, т.е. невозможность воздействия на все клоны опухолевой популяции, разнообразие которых в опухоли достаточно широко и определяет феномен внутриопухолевой гетерогенности. Этот феномен играет существенную роль в реализации различных клинических проявлений опухолевой прогрессии и рассматривается как один из основных факторов, определяющих развитие новообразования, поддержание онкогенного потенциала, выживание клеток в условиях динамичного микроокружения и устойчивость опухоли к лекарственному воздействию [2]. В связи с этим поиск молекул, позволяющих эффективно

воздействовать на все опухолевые популяции, является крайне важной задачей.

Одной из таких перспективных молекул является пептид мелиттин, основной токсин пчелиного яда, составляющий около 50 % от его сухого веса [3]. Промышленный способ получения пчелиного яда основан на электростимуляции пчел слабым электрическим током, под действием которого они выделяют яд на стеклянные листовые сборники [4].

Мелиттин образован 26 остатками аминокислот. В водной среде он формирует амфифильный тетрамер, что придает ему свойства катионного детергента с высокой поверхностной активностью [5]. В предыдущих исследованиях описаны противовирусные, антибактериальные, противогрибковые, противопаразитарные и противоопухолевые свойства мелиттина, и на данный момент считается, что главный эффект этого вещества как неселективного цитолитического пептида заключается в физическом и химическом разрушении всех прокариотических и эукариотических клеточных мембран [6–10]. Мелиттин связывается с отрицательно

Ruslan R. Khalikov — Graduate Student (5th year), orcid.org/0000-0001-8462-9276

Darya D. Gromenko — Graduate Student (5th year), orcid.org/0000-0001-5638-1779

Saida Sh. Galimova — Department of Therapy and Nursing, orcid.org/0000-0002-7865-8326

Ksenia V. Danilko — Cand. Sci. (Biol.), Central Research Laboratory, Laboratory of Cell Culturing, orcid.org/0000-0002-4374-2923

Ivan D. Gromenko — Department of Biological Chemistry, orcid.org/0000-0001-8582-660X

Shamil N. Galimov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Biological Chemistry, orcid.org/0000-0002-5871-5151

Petr F. Litvitsky — Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Pathophysiology, orcid.org/0000-0003-0151-9114

заряженной поверхностью мембраны и затем нарушает целостность фосфолипидных бислоев путем образования пор, приводящих к утечке атомарных ионов и молекул и повышению проницаемости, что в конечном счете приводит к лизису клеток [11].

В настоящее время предлагаются различные механизмы доставки мелиттина к клеткам-мишеням, которыми могут являться и раковые клетки простаты [12], молочных желез [13], яичников [14] и печени [15], на развитие которых он оказывает ингибирующее действие.

Целью настоящего исследования являлась оценка механизмов влияния мелиттина яда «башкирской» пчелы на пролиферацию клеток различных линий рака предстательной железы разной степени злокачественности: LNCaP, PC-3, DU145.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мелиттин получен из яда «башкирской» пчелы (*Apis mellifera mellifera* L.) в Центре прототипирования в области нефтехимии ГУП «Института нефтехимпереработки РБ» (Карчевский С.Г.).

В исследовании использованы различные линии клеток новообразований: LNCaP (аденокарцинома предстательной железы, метастаз в лимфатический узел, эпителиоподобная), PC-3 (карцинома предстательной железы, метастаз в кость, эпителиоподобная), DU145 (аденокарцинома предстательной железы, метастаз в мозг, эпителиоподобная).

Влияние мелиттина на пролиферацию клеток трех линий рака предстательной железы оценивалось с помощью МТТ-теста. Этот тест основан на способности оксидоредуктаз клетки превращать желтый тетразолиевый краситель — 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид в нерастворимый пурпурный формазан. На этом основании рассчитывали показатель оптической плотности.

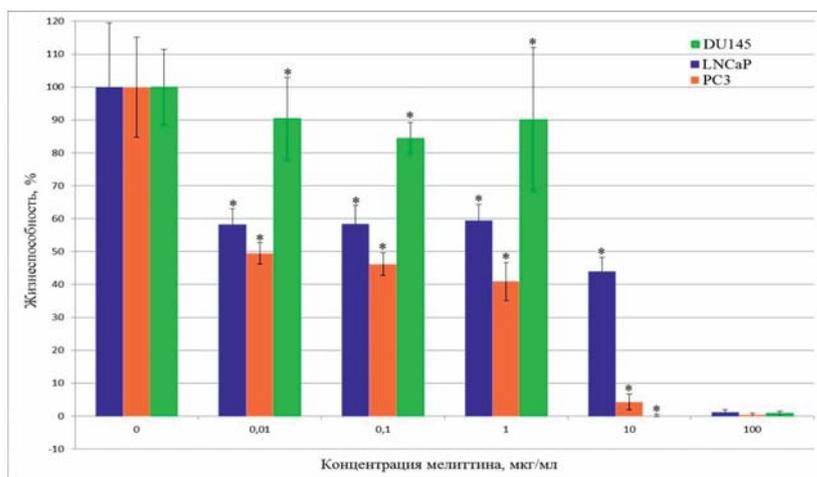


Рисунок 1. Уровень жизнеспособности клеток (в % от контроля) в зависимости от концентрации мелиттина в среде.

* — статистически значимые различия, полученные с использованием критерия Манна — Уитни в ходе попарного сравнения уровней жизнеспособности клеток линий LNCaP/PC-3, PC-3/DU145, LNCaP/DU145, $p < 0,05$ ($p = 0,0286$)

Figure 1. Cell viability (% of control) by melittin concentration in medium.

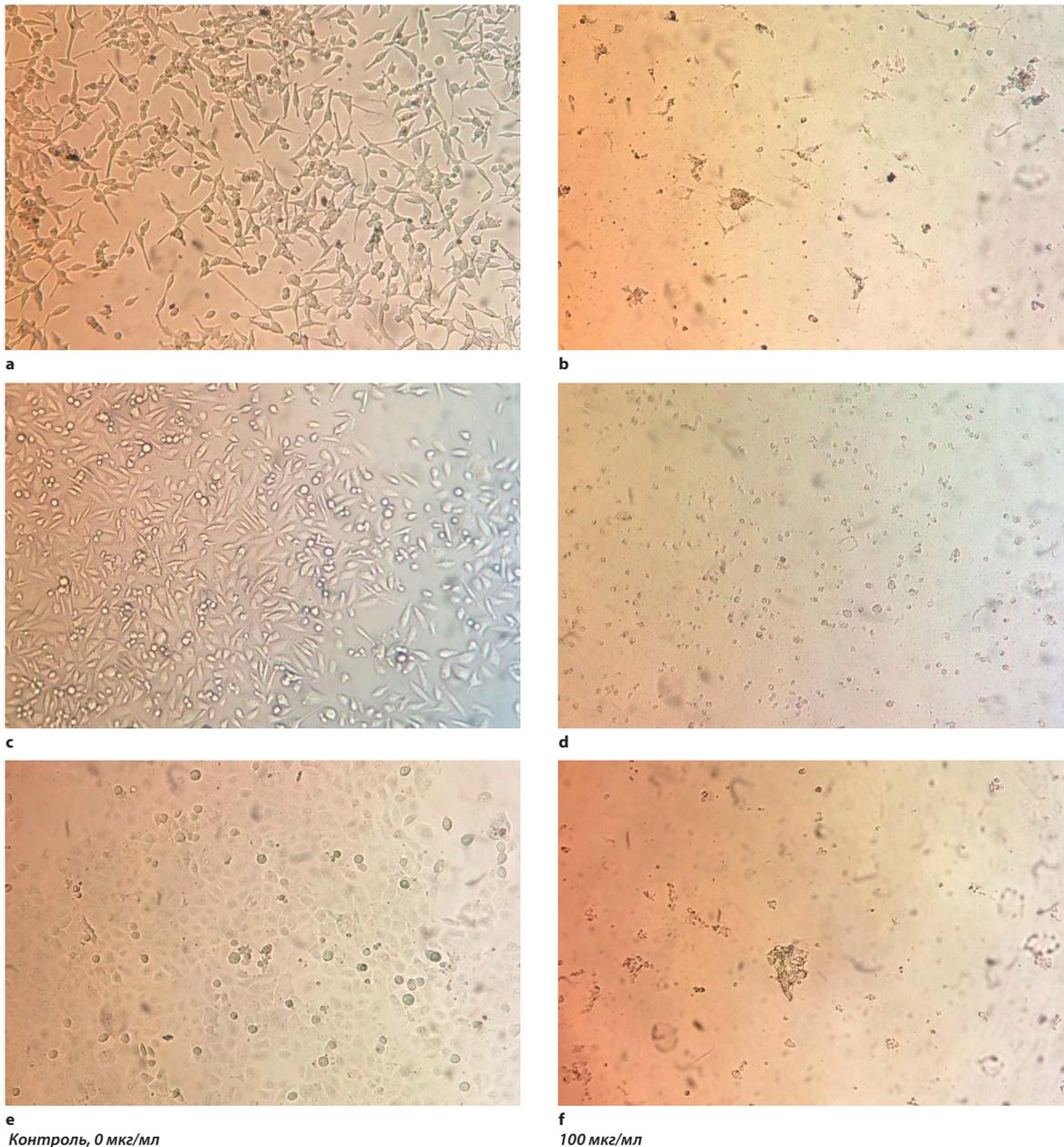
* — Mann—Whitney statistical significance of pairwise cell viability comparison for LNCaP/PC-3, PC-3/DU145, LNCaP/DU145, $p < 0,05$ ($p = 0,0286$)

Клетки культивировали в полной питательной среде DMEM (Sigma):RPMI1640 (Gibco) в соотношении 50:50, содержащей 5 % эмбриональной телячьей сыворотки (PAA Laboratories), 2 ммоль L-глутамин в 25 см² культуральном флаконе при 37 °С, в присутствии 5 % CO₂ до достижения ими 80 % монослоя. Среда заменяли на новую каждые 3 суток. Далее клетки монослоя снимали с помощью раствора трипсина 0,25 % — Версена 0,02 %, подсчитывали их количество на автоматическом счетчике клеток (TC20, BioRad) и распределяли по 5×10³ на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл полной культуральной среды. Через 24 часа после этого добавляли мелиттин, который растворяли в культуральной среде до стоковой концентрации 100 мкг/мл, а затем добавляли в лунки с клетками по 100 мкл раствора мелиттина до достижения его концентрации: 0,01, 0,1, 1, 10, 100 мкг/мл, по 4 лунки на каждую. Через 72 часа инкубации 20 мкл МТТ реактива (Диаэм) (5 мг/мл в фосфатном буфере) добавляли в каждую лунку и инкубировали в течение 3,5 часа при 37 °С для накопления формазана. После инкубации отбирали культуральную среду, не затрагивая клетки, добавляли 100 мкл диметилсульфоксида для растворения кристаллов формазана и тщательно перемешивали на шейкере-инкубаторе в течение 1 часа при температуре 21 °С. Абсорбцию измеряли при длине волны 530 нм и длине волны фонового поглощения 620 нм, используя мультипланшетный анализатор Spark 10M (Tecan). До внесения МТТ-реактива клетки фотографировали в проходящем свете инвертированного микроскопа с увеличением ×100, после чего сравнивали снимки до и после проведенного эксперимента.

Статистическую обработку проводили в программе GraphPad Prism v.5.0 (GraphPad Software Inc., США). Процент жизнеспособности клеток оценивался как среднее арифметическое значение оптической плотности для 4 измерений образцов / среднее арифметическое значение оптической плотности для 4 измерений контрольных лунок (без мелиттина) × 100 для каждой концентрации. Для каждой концентрации рассчитывалось также стандартное отклонение. Различия (в %) жизнеспособности между клеточными линиями при воздействии мелиттина в каждой из концентраций проводили с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный с помощью МТТ-теста анализ показателя жизнеспособности клеток линий LNCaP, PC-3, DU145 в присутствии мелиттина в концентрации 0,01–100,00 мкг/мл показал следующие результаты (рис. 1). Концентрация мелиттина в 100 мкг/мл была летальной для всех клеток. Это проявлялось при микроскопии признаками лизиса опухолевых клеток (рис. 2). В то же время наиболее чувствительными к концентрации мелиттина в 10 мкг/мл оказались клетки аденокарциномы предстательной железы линии DU145 (0,19 % жизнеспособности). В отличие от этого клетки опухоли линии LNCaP были более устойчивыми к пептиду



а
Контроль, 0 мкг/мл

б
100 мкг/мл

в
Рисунок 2. Влияние мелиттина на клеточные линии рака предстательной железы. Видно, что концентрация мелиттина в 100 мг/мл оказалась абсолютно летальной для всех линий клеток. Фазовый контраст, увеличение $\times 100$, коричневый фильтр. а, б — клетки линии LNCaP; в, д — клетки линии PC-3; е, ф — клетки линии DU145

Figure 2. Melittin impact on prostate cancer lineages. Melittin 100 mg/mL is totally lethal in all lineages. Phase contrast, magn. $\times 100$, brown filter. а, б — LNCaP cells; в, д — PC-3 cells; е, ф — DU145 cells

(жизнеспособность — 43,97 %). При концентрациях мелиттина от 1 до 0,01 мкг/мл наблюдалась сходная картина: наименее чувствительными к нему оказались клетки линии DU145 (более 80 % жизнеспособных клеток), а наиболее чувствительными — линии PC-3 (менее 50 % жизнеспособных клеток). Промежуточное положение занимали клетки линии LNCaP (более 50 % жизнеспособных клеток).

Ранее Park et al. показали, что мелиттин в концентрации 0,5–2,5 мкг/мл оказывает ингибирующее действие

на клетки изученных нами линий LNCaP, DU145 и PC-3 [12]. Предполагается, что этот эффект был опосредован подавлением конститутивно активированного NF- κ B. Мелиттин снижал уровень антиапоптотических белков и повышал количество проапоптотических. Мелиттин подавлял также рост клеток перевитой опухоли линии PC-3 у мышей и индуцировал их апоптоз. Имеющиеся в настоящее время данные литературы, включающие исследования *in vitro* и *in vivo*, свидетельствуют о том, что мелиттин также влияет на сигнальную трансдукцию

и регуляторные пути, приводящие к многочисленным механизмам гибели рака, включая ингибирование пролиферации, индукцию апоптоза, ингибирование ангиогенеза, остановку клеточного цикла, ингибирование подвижности, миграции, метастазирования и инвазии рака [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показало, что мелиттин в концентрации 100 мкг/мл оказывает тотальное ингибирующее действие на все популяции опухолевых клеток. Более того, даже в концентрации 0,01 мкг/мл данный пептид значительно подавляет рост и размножение линий DU145, PC-3. Однако стоит отметить, что для схожего воздействия на клетки линий LNCaP дозировки 0,01 мкг/мл было недостаточно и минимальной необходимой дозой для подавления развития клеток LNCaP оказалась дозировка 10 мкг/мл, которая у других линий РПЖ вызывала практически полный цитолиз. Из всего вышесказанного можно сделать вывод об эффективности цитолитической активности мелиттина на клетки аденокарциномы предстательной железы, что подтверждает возможность использования данного вещества в качестве химиотерапии.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship Data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21708
- 2 Arneith B. Comparison of Burnet's clonal selection theory with tumor cell-clone development. *Theranostics.* 2018;8(12):3392–9. DOI: 10.7150/thno.24083
- 3 Rady I., Siddiqui I.A., Rady M., Mukhtar H. Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy. *Cancer Lett.* 2017;402:16–31. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.05.010
- 4 Memariani H., Memariani M., Shahidi-Dadras M., Nasiri S., Akhavan M.M., Moravvej H. Melittin: from honeybees to superbugs. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2019;103(8):3265–76. DOI: 10.1007/s00253-019-09698-y
- 5 Guha S., Ferrie R.P., Ghimire J., Ventura C.R., Wu E., Sun L., et al. Applications and evolution of melittin, the quintessential membrane active peptide. *Biochem Pharmacol.* 2021;193:114769. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114769
- 6 Memariani H., Memariani M., Moravvej H., Shahidi-Dadras M. Melittin: a venom-derived peptide with promising anti-viral properties. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(1):5–17. DOI: 10.1007/s10096-019-03674-0
- 7 Memariani H., Memariani M. Anti-fungal properties and mechanisms of melittin. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020;104(15):6513–26. DOI: 10.1007/s00253-020-10701-0
- 8 Memariani H., Memariani M. Melittin as a promising anti-protozoan peptide: current knowledge and future prospects. *AMB Express.* 2021;11(1):69. DOI: 10.1186/s13568-021-01229-1
- 9 Paray B.A., Ahmad A., Khan J.M., Taufiq F., Pathan A., Malik A., et al. The role of the multifunctional antimicrobial peptide melittin in gene delivery. *Drug Discov Today.* 2021;26(4):1053–9. DOI: 10.1016/j.drudis.2021.01.004
- 10 Павлов В.Н., Рахматуллина И.Р., Фархутдинов Р.Р., Пушкарев В.А., Данилко К.В., Галимова Э.Ф. и др. Свободнорадикальное окисление и канцерогенез: дискуссионные вопросы. Креативная хирургия и онкология. 2017;7(2):54–61. DOI: 10.24060/2076-3093-2017-7-2-54-61

- 11 Jamasbi E., Mularski A., Separovic F. Model membrane and cell studies of antimicrobial activity of melittin analogues. *Curr Top Med Chem.* 2016;16(1):40–5. DOI: 10.2174/1568026615666150703115919
- 12 Park M.H., Choi M.S., Kwak D.H., Oh K.W., Yoon D.Y., Han S.B., et al. Anti-cancer effect of bee venom in prostate cancer cells through activation of caspase pathway via inactivation of NF-κB. *Prostate.* 2011;71(8):801–12. DOI: 10.1002/pros.21296
- 13 Jeong Y.J., Choi Y., Shin J.M., Cho H.J., Kang J.H., Park K.K., et al. Melittin suppresses EGF-induced cell motility and invasion by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in breast cancer cells. *Food Chem Toxicol.* 2014;68:218–25. DOI: 10.1016/j.fct.2014.03.022
- 14 Badr-Eldin S.M., Alhakamy N.A., Fahmy U.A., Ahmed O.A.A., Asfour H.Z., Althagafi A.A., et al. Cytotoxic and pro-apoptotic effects of a sub-toxic concentration of fluvastatin on OVCAR3 ovarian cancer cells after its optimized formulation to melittin nano-conjugates. *Front Pharmacol.* 2021;11:642171. DOI: 10.3389/fphar.2020.642171
- 15 Yu X., Chen L., Liu J., Dai B., Xu G., Shen G., et al. Immune modulation of liver sinusoidal endothelial cells by melittin nanoparticles suppresses liver metastasis. *Nat Commun.* 2019;10(1):574. DOI: 10.1038/s41467-019-08538-x

REFERENCES

- 1 Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21708
- 2 Arneith B. Comparison of Burnet's clonal selection theory with tumor cell-clone development. *Theranostics.* 2018;8(12):3392–9. DOI: 10.7150/thno.24083
- 3 Rady I., Siddiqui I.A., Rady M., Mukhtar H. Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy. *Cancer Lett.* 2017;402:16–31. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.05.010
- 4 Memariani H., Memariani M., Shahidi-Dadras M., Nasiri S., Akhavan M.M., Moravvej H. Melittin: from honeybees to superbugs. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2019;103(8):3265–76. DOI: 10.1007/s00253-019-09698-y
- 5 Guha S., Ferrie R.P., Ghimire J., Ventura C.R., Wu E., Sun L., et al. Applications and evolution of melittin, the quintessential membrane active peptide. *Biochem Pharmacol.* 2021;193:114769. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114769
- 6 Memariani H., Memariani M., Moravvej H., Shahidi-Dadras M. Melittin: a venom-derived peptide with promising anti-viral properties. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(1):5–17. DOI: 10.1007/s10096-019-03674-0
- 7 Memariani H., Memariani M. Anti-fungal properties and mechanisms of melittin. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020;104(15):6513–26. DOI: 10.1007/s00253-020-10701-0
- 8 Memariani H., Memariani M. Melittin as a promising anti-protozoan peptide: current knowledge and future prospects. *AMB Express.* 2021;11(1):69. DOI: 10.1186/s13568-021-01229-1
- 9 Paray B.A., Ahmad A., Khan J.M., Taufiq F., Pathan A., Malik A., et al. The role of the multifunctional antimicrobial peptide melittin in gene delivery. *Drug Discov Today.* 2021;26(4):1053–9. DOI: 10.1016/j.drudis.2021.01.004
- 10 Pavlov V.N., Rakhmatullina I.R., Farkhutdinov R.R., Pushkarev V.A., Danilko K.V., Galimova E.F., et al. Free radical oxidation and carcinogenesis: debatable issues. *Creative surgery and oncology.* 2017;7(2):54–61 (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2017-7-2-54-61
- 11 Jamasbi E., Mularski A., Separovic F. Model membrane and cell studies of antimicrobial activity of melittin analogues. *Curr Top Med Chem.* 2016;16(1):40–5. DOI: 10.2174/1568026615666150703115919
- 12 Park M.H., Choi M.S., Kwak D.H., Oh K.W., Yoon D.Y., Han S.B., et al. Anti-cancer effect of bee venom in prostate cancer cells through activation of caspase pathway via inactivation of NF-κB. *Prostate.* 2011;71(8):801–12. DOI: 10.1002/pros.21296
- 13 Jeong Y.J., Choi Y., Shin J.M., Cho H.J., Kang J.H., Park K.K., et al. Melittin suppresses EGF-induced cell motility and invasion by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in breast cancer cells. *Food Chem Toxicol.* 2014;68:218–25. DOI: 10.1016/j.fct.2014.03.022
- 14 Badr-Eldin S.M., Alhakamy N.A., Fahmy U.A., Ahmed O.A.A., Asfour H.Z., Althagafi A.A., et al. Cytotoxic and pro-apoptotic effects of a sub-toxic concentration of fluvastatin on OVCAR3 ovarian cancer cells after its optimized formulation to melittin nano-conjugates. *Front Pharmacol.* 2021;11:642171. DOI: 10.3389/fphar.2020.642171
- 15 Yu X., Chen L., Liu J., Dai B., Xu G., Shen G., et al. Immune modulation of liver sinusoidal endothelial cells by melittin nanoparticles suppresses liver metastasis. *Nat Commun.* 2019;10(1):574. DOI: 10.1038/s41467-019-08538-x

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-123-127>



The Complication Of Decrease In Aorto-Mesenteric Angle And Distance Its Diagnosis And Treatment: Case Report

Oleg V. Galimov, Vladislav O. Khanov, Hiwa M.H. Karkhani^{*}, Sharma Bhawna, Teymur R. Ibragimov

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Karkhani Hiwa Mohammed Hassan, e-mail: hewa.karkhani@yandex.ru

Abstract

Introduction. Wilkie syndrome is a pathological manifestation caused by an abnormal disorder of the superior mesenteric artery arising from the abdominal part of the aorta. As a result, the distal part of the duodenum is compressed between the abdominal aorta, spine, and SMA, which creates a hindrance for the passage of himus in the duodenum, creating a mechanical obstruction. **Aim:** To draw the surgeons' attention towards the possibility of developing a rare complication of decreased aorto-mesenteric angle and the distance, highlighting the challenges in diagnosis and treatment. **Materials and methods.** This article presents a clinical case of WS diagnosed in the surgical department of the BSMU clinic. We hereby discuss the case report of a 28-year-old patient diagnosed at the initial stage of WS. The patient had been suffering from the symptoms of WS since 2018 but wasn't able to identify the disease, but when he came to the surgical department of BSMU clinic based on the results of abdominal CT-scan with combined contrast of the stomach and duodenum *per os* with water-soluble contrast and computer angiography of the mesenteric vessels, the diagnosis was confirmed. The patient was treated with the duodenojejunostomy (laparoscopic Strong's operation). **Results and discussion.** Absence of timely diagnosis of this disease can lead to life-threatening complications, and early diagnostics is complicated by similarity of initial manifestations with other gastropancreaticoduodenal diseases. One of the most promising approach in the diagnosis of Wilkie syndrome is the use of abdominal CT-scan with combined contrasting of the stomach and duodenum *per os* with water-soluble contrast and computer angiography of vessels. In the present clinical case due to the given combination of methods we can assess functional state of the stomach and duodenum, clearly visualize not only the organs topography but also estimate the aorto-mesenteric angle and distance, which can further determine the type and tactics of initial stage treatment, which we decided to perform surgery (laparoscopic Strong's operation). The post-operative period was without complications. The patient noted an improvement in the state and the relief of pain in the epigastrium and was discharged after 9 days of hospitalization in satisfactory condition. **Conclusion.** For diagnosis and treatment in time as well as prevention of possible complications, it is necessary to improve surgeons' information about this pathology, which if diagnosed and treated late can lead to severe, life-threatening complications up to death. The diagnosis at the initial stages, specifically with the assistance of computer tomography with contrast, angiography, and treatment in a timely manner, can preserve life and prevent the possible outcomes of fatal complications.

Keywords: Wilkie's syndrome, superior mesenteric artery syndrome, laparoscopic Strong's operation, duodenojejunostomy, aorto-mesenteric angle and distance, CT-scan with contrast, angiography

For citation: Galimov O.V., Khanov V.O., Karkhani Hiwa M.H., Bhawna Sh., Ibragimov T.R. The complication of decrease in aorto-mesenteric angle and distance its diagnosis and treatment: case report. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(2):123–127. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-123-127>

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

Hiwa M.H. Karkhani — Department of Surgical Diseases and New Technologies with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-2406-2228

Bhawna Sharma — Graduate Student (6th year), orcid.org/0000-0001-7014-4307

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

Осложнение уменьшения аорто-мезентериального угла и дистанции его диагностики и лечения: клинический случай

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

Кархани Хиуа Мохаммед Хасан — кафедра хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-2406-2228

Шарма Бхавна — студент 6 курса, orcid.org/0000-0001-7014-4307

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

О.В. Галимов, В.О. Ханов, Хиуа М. Х. Кархани*, Б. Шарма, Т.Р. Ибрагимов

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

Контакты: Кархани Хиуа Мохаммед Хасан, e-mail: hewa.karkhani@yandex.ru

Аннотация

Введение. Синдром Уилки — это заболевание, вызванное аномальным расположением верхней брыжеечной артерии, отходящей от брюшной части аорты. В результате дистальная часть двенадцатиперстной кишки сдавливается между брюшной аортой, позвоночником и верхней брыжеечной артерией, что создает препятствие для прохождения химуса в просвет двенадцатиперстной кишки, создавая механическую обструкцию. **Цель:** обратить внимание хирургов на возможность развития редкого осложнения уменьшения аорто-мезентериального угла и дистанции, подчеркнув сложности в диагностике и лечении. **Материалы и методы.** В данной статье представлен клинический случай синдрома Уилки у 28-летнего пациента, диагностированный в хирургическом отделении клиники БГМУ. Пациент страдает от симптомов синдрома Уилки с 2018 года. При поступлении в хирургическое отделение клиники БГМУ на основании результатов КТ-сканирования брюшной полости с комбинированным контрастированием желудка и двенадцатиперстной кишки *per os* с водорастворимым контрастом и компьютерной ангиографией сосудов диагноз был подтвержден. В качестве лечения пациенту была выполнена дуоденоюностомия (лапароскопическая операция Стронга). **Результаты и обсуждение.** Отсутствие своевременной диагностики этого заболевания может привести к жизнеугрожающим осложнениям, а постановка диагноза на ранней стадии затруднена сходством начальных проявлений с другими заболеваниями гастропанкреатико-дуоденальной зоны. Одним из наиболее информативных подходов в диагностике синдрома Уилки является использование КТ-сканирования брюшной полости с комбинированным контрастированием желудка и двенадцатиперстной кишки *per os* с водорастворимым контрастом и компьютерной ангиографией сосудов. В данном клиническом случае за счет комбинации методов мы могли оценить функциональное состояние желудка и двенадцатиперстной кишки, четко визуализировать не только топографию органов, но и оценить аорто-мезентериальный угол и расстояние, что в дальнейшем может определить вид и тактику лечения на начальном этапе. Нами было принято решение о хирургическом вмешательстве (лапароскопическая операция Стронга). Послеоперационный период протекал без каких-либо осложнений. Пациент отмечал улучшение состояния и исчезновение болей в эпигастрии и был выписан через 9 дней после госпитализации в удовлетворительном состоянии. **Заключение.** Для своевременной диагностики и лечения, а также предупреждения возможных осложнений необходимо повысить информированность хирургов об этой патологии, которая при затягивании в диагностике и лечении может привести к тяжелым осложнениям, вплоть до смерти. Однако диагностика на ранних стадиях, особенно с помощью компьютерной томографии с контрастированием, ангиографии, и своевременно проведенное лечение могут сохранить жизнь и предупредить развитие фатальных осложнений.

Ключевые слова: синдром Уилки, синдром брыжеечной верхней артерии, лапароскопическая операция Стронга, дуоденоюностомия, аорто-мезентериальный угол и дистанция, компьютерная томография с контрастированием, ангиография

Для цитирования: Галимов О.В., Ханов В.О., Кархани Хиуа М. Х., Шарма Б., Ибрагимов Т.Р. Осложнение уменьшения аорто-мезентериального угла и дистанции его диагностики и лечения: клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(2):123–127. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-123-127>

INTRODUCTION

The superior mesenteric artery syndrome (SMAS), Wilkie's syndrome (WS) is a rare pathological condition that involves the horizontal part of duodenum which is compressed between the superior mesenteric artery (SMA) and abdominal aorta, there can be spine involves in the compression in some cases; which leads to the hindrance for the passage of himus in the duodenum, creating a mechanical obstruction, causes widening and destruction of intestine and stomach [1–3]. The SMA supplies the horizontal part of the duodenum, pancreas, and two-third of the transverse colon. The causes of developing SMAS are mostly rapid and excessive weight loss, resulting in the loss of the duodenal fat pad [4–7]. The reduction of the fat pad cells therefore leads to the changes in angle between the abdominal aorta and the SMA, or aorto-mesenteric angle and distance, causing intestinal obstruction. The Classic symptoms of acute SMAS include postprandial abdominal pain, nausea, and vomiting. It can be congenital or acquired [8, 9].

The literature data on the frequency of occurrence of the WS is widely different and is estimated at 0.1 % to 0.78 % in various studies [10, 11]. Various authors write that it is detected in 3–17 % of cases among the causes of chronic ileus and in 0.013–0.30 % of cases with radiological studies of the upper gastrointestinal tract (GIT) [6, 12, 13]. The combination of chronic ileus with stomach ulcer disease is observed in 25–75 %, with a duodenal ulcer in 31–39 %, with a biliary disease of 8.9–87.4 %, and hyperchlorhydria up to 50 % [8, 11, 14]. The ratio of women suffering from WS is two times greater than that of men. In up to 75 % of cases, the disease is detected in the age group of 10 to 30 years. However, this syndrome can be seen in 84-year-old and 86-year-old patients. This pathology is not only a rare disease, but also a frequently unfamiliar situation for many surgeons because the patients can develop life-threatening complications that can lead them to death by up to 33 % [8, 15, 16].

MATERIALS AND METHODS

Patient G, a 28-year-old man, was admitted to the surgical department of the Bashkir State Medical University (BSMU) clinic on October 11, 2021, with complaints of postprandial abdominal pain in the epigastric region, which was radiating to the lower back, belching, bloating, and nausea. He complained of difficulty breathing and periodic pain behind the sternum associated with meals. The patient also notes progressive weight loss. He suffered from Osteochondrosis, left-sided scoliosis, an acute coronavirus infection in September 2021. No history of smoking or alcohol, and had no allergic reaction. The symptoms first appeared in 2018 and worsened day by day. The results of the inspection during admission: Height 173 cm, weight 60 kg, Body Mass Index (BMI) 20 kg/m²; the body temperature was 36.7 °C. Heart rate was 74 beats per minute. Blood pressure: 120/75 mm Hg. The abdomen was soft during palpation and moderately painful in the epigastric region; no symptoms of peritoneal irritation were seen. During auscultation of bowel sounds, the intestinal peristalsis was heard. The kidney punch test was negative. Diuresis was normal.

Diagnosis

Esophagogastroduodenoscopy in dynamics shows hypertrophic and superficial gastritis, gastroduodenal reflux. Therapy

was carried out with proton pump inhibitors, after 2 weeks, the signs of aggravation of gastritis went, but the pain persisted. The ultrasound shows increased pneumatization in the intestine. X-ray shows R-signs of gastritis. Echocardiography and Electrocardiography were normal. MRI of the thoracic vertebra: signs of initial manifestations of degenerative changes in the thoracic spine. Left-side spondylarthrosis Th4–Th9. The abdominal CT-scan with combined contrast of the stomach and duodenum *per os* with water-soluble contrast and computer angiography of the mesenteric vessels shows decrease in the aorta-mesenteric angle to 14° (normal 35–65°) (Figure 1); the distance between these vessels at the origin was 6 mm (normal 10–28 mm) (Figure 2a, b). There was a compression of the left renal vein between these vessels: the diameter at the compression level was 0.2–0.3 cm, and the diameter of the veins present more proximally to the origin of the SMA was 1.2 cm moderate compression of the lower horizontal part of the duodenum.

These findings show the patient was suffering from Superior mesenteric artery syndrome (Wilkie syndrome) with moderate compression of the duodenum and the left renal vein (Nutcracker syndrome).

Course of operation

Laparoscopic Strong operation was performed as it has minimal invasion and with less complications as compared to others, the anastomosis done by laparotomy. As a preoperative preparation, the patient had been given antibiotics for the prevention of thromboembolic complications; the compression linen was applied 30 minutes before the operation. A planned operation was carried out under endotracheal anesthesia. Laparocentesis was performed with a paraumbilical trocar of 10 mm CO₂ insufflation was done at 10–12 mm Hg. Under visual control, a laparoscope was introduced, as well as two 5 mm and one 10 mm trocars. During the inspection,

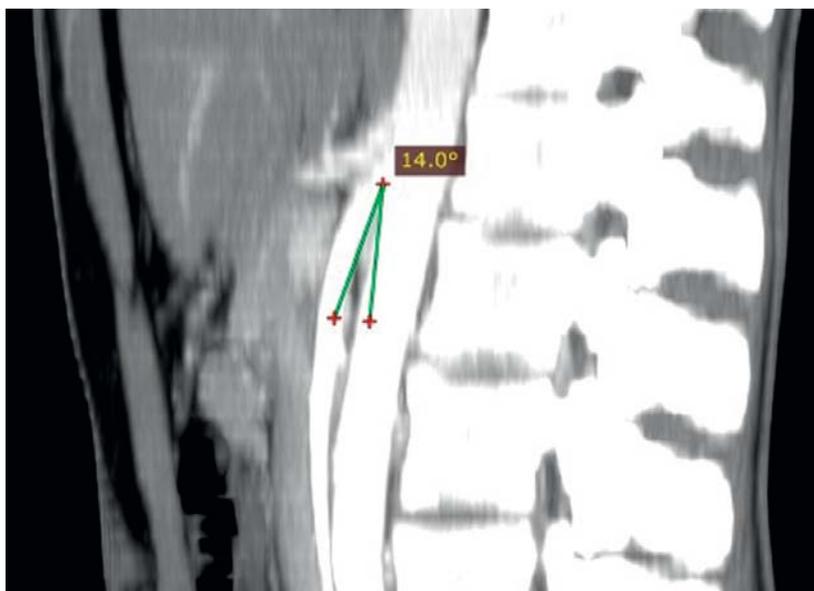


Figure 1. Sagittal section of CT-scan with contrast of the abdomen (peritoneum and retroperitoneal space) showing a narrowed Aorto-mesenteric angle of 14°

Рисунок 1. Контрастная КТ брюшной полости (брюшина и забрюшинное пространство), сагиттальная проекция; суженный аорто-мезентериальный угол 14°

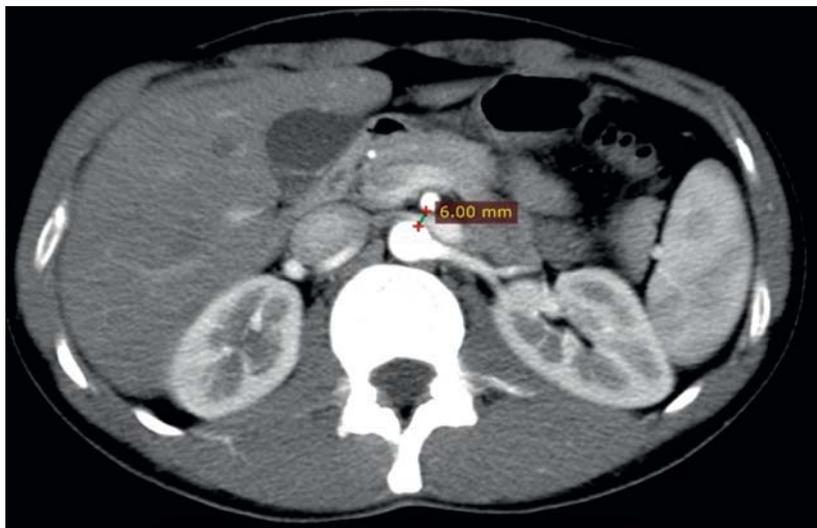


Figure 2a. Axial section of CT-scan with contrast of the abdomen (peritoneum and retroperitoneal space) showing a narrowed Aorto-mesenteric distance of 6.0 mm

Рисунок 2а. Контрастная КТ брюшной полости (брюшина и забрюшинное пространство), аксиальная проекция; суженное аорто-мезентериальное расстояние 6,0 мм

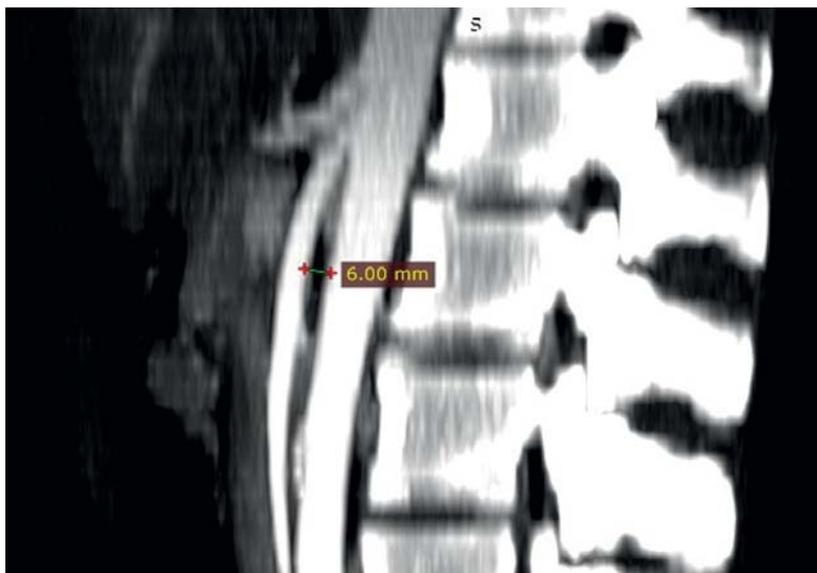


Figure 2b. Sagittal section of CT-scan with contrast of the abdomen (peritoneum and retroperitoneal space) showing a narrowed Aorto-mesenteric distance of 6.0 mm

Рисунок 2б. Контрастная КТ брюшной полости (брюшина и забрюшинное пространство), сагиттальная проекция; суженное аорто-мезентериальное расстояние 6,0 мм

there was compression of the duodenum by the SMA. The horizontal part of the duodenum was expanded to 5–6 cm below the ligament of Treitz; the diameter of the small intestine was around 2 cm. The procedure of the Strong operation was performed by mobilizing the horizontal part, by dividing the ligament of Treitz, preparing for the imposition of an anastomosis. A mini laparotomy was performed over an anastomosis overlay area, after which the Duodenojejunostomy was done and the compressed portion of the duodenum was released. Hemostasis was controlled. A tubular drain was installed in the abdominal cavity; the abdominal wall was stitched layer by layer, and aseptic dressings were applied. The postoperative period was without complications.

Symptomatic drug therapy was carried out; everyday dressing of the postoperative wound with antiseptics was performed. Postoperative ultrasound was done to check free fluid and to know if the symptoms were relieved or not, the intestinal loops were expanded or not; the patient noted an improvement in the state and the relief of pain in the epigastrium; there were no complaints about nausea and vomiting. He was discharged after 9 days of hospitalization in satisfactory condition, and advised to have an X-ray of the abdomen after a month, as follow up routine checkup to see if the symptoms would reoccur. During the inspection, there were no complaints of pain or discomfort, and no clinical signs were seen that were present before the operation. Weight gain was noted up to 61 kg, no anorexia, no signs of postprandial pain, or epigastric tenderness.

RESULTS AND DISCUSSION

WS is commonly known in the literature as chronic duodenal intestinal obstruction, CAST syndrome, superior mesenteric artery syndrome, duodenal vascular compression, duodenal aorto-mesenteric compression, and chronic duodenal vascular compression. WS is manifested by compression of the transverse part of the duodenum when it passes through the area between the abdominal aorta, spine, and SMA [1, 8, 10]. Due to the decrease in aorto-mesenteric angle and distance, the normal angle of SMA branch out from the aorta ranges usually from 38 to 80 degrees. The aorto-mesenteric distance varies from 10 to 28 mm, but when the angle of the SMA branch out from the aorta is less than 22 degrees and the distance is less than 8 mm, it creates conditions of chyme passage hindrance along the duodenum, thus creating mechanical obstruction of the duodenum [5, 8, 14]. Absence of timely diagnosis of this disease can lead to life-threatening complications, and early diagnostics is complicated by the similarity of initial manifestations with other gastropancreaticoduodenal diseases. One of the most promising approaches in the diagnosis of WS is the use of abdominal CT with combined contrast of the stomach and duodenum *per os* with water-soluble contrast and computer angiography of the mesenteric vessels. In the present clinical case, due to the given combination of methods, we can assess the functional state of the stomach and duodenum, clearly visualize not only the organ topography but also estimate the aorto-mesenteric angle and distance, which can further determine the type and tactics of initial stage treatment, in which we decided to perform surgery (laparoscopic Strong's operation). The postoperative period proceeded without any complications. The patient noted improvement in his condition and the absence of pain in the epigastrium and was discharged 9 days after hospitalization in satisfactory condition.

CONCLUSION

This pathology is not only a rare disease, but also a frequently unfamiliar situation for many surgeons because patients can develop life-threatening complications that can lead them to death by up to 33 % [1, 3, 6]. The decrease in distance and the aorto-mesenteric angle can develop not only duodenal hypertension but also renal vein compression, which leads to renal fornical hemorrhage and varicocele, which can lead

to reproductive pathologies [4, 6, 8]. It can be hard to diagnose at once, but with proper clinical investigations, the diagnosis can be made as in the case above. With the treatment of Strong's surgery; there was reduction in symptoms and pain, and the patient gained weight and increase in BMI by diet change. Thus, timely treatment can save the time and life of the patient.

Statement of informed consent. Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying materials.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship Data. This work is not funded.

REFERENCES

- Karki B., Pun B., Shrestha A., Shrestha P.S. Superior mesenteric artery syndrome. *Clin Case Rep.* 2020;8:2295–7. DOI: 10.1002/ccr3.3118
- Farina R., Iannace F.A., Foti P.V., Conti A., Ini C., Libra F., et al. A case of nutcracker syndrome combined with wilkie syndrome with unusual clinical presentation. *Am J Case Rep.* 2020;21:e922715. DOI: 10.12659/AJCR.922715
- Ryabykh S.O., Scryabin E.G., Chevzhik V.P., Filatov E.Y. Arteriomesenteric compression of the duodenum as a complication of the surgical correction of typical idiopathic scoliosis: clinical case. *Hirurgia Pozvonochnika.* 2020;17(2):6–14 (In Russ.). DOI: 10.14531/ss2020.2.6-14
- Hamidi H., Tareq Rahimi M., Maroof S., Ahrar Soroush F. Computed tomography features and surgical treatment of superior mesenteric artery syndrome: A case report. *Radiol Case Rep.* 2019;14(12):1529–32. DOI: 10.1016/j.radcr.2019.09.036
- Bhatt S., Mishra B., Tandon A., Manchanda S., Parthasarathy G. Superior mesenteric artery syndrome in association with abdominal tuberculosis: an eye opener. *Malays J Med Sci.* 2017;24(3):96–100. DOI: 10.21315/mjms2017.24.3.12
- Habib A.E., Din M.N. Superior mesenteric artery syndrome caused by acute weight loss in a 16-year-old polytrauma patient: A rare case report and review of the literature. *Ann Med Surg.* 2021;65:102284. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102284
- Hangge P.T., Gupta N., Khurana A., Quencer K.B., Albadawi H., Alzubaidi S.J., et al. Degree of left renal vein compression predicts Nutcracker syndrome. *J Clin Med.* 2018;7(5):107. DOI: 10.3390/jcm7050107
- Warncke E.S., Gursahaney D.L., Mascolo M., Dee E. Superior mesenteric artery syndrome: a radiographic review. *Abdom Radiol (NY).* 2019;44(9):3188–94. DOI: 10.1007/s00261-019-02066-4
- Bhagirath Desai A., Sandeep Shah D., Jagat Bhatt C., Umesh Vaishnav K., Salvi B. Measurement of the distance and angle between the aorta and superior mesenteric artery on CT scan: values in indian population in different BMI categories. *Indian J Surg.* 2015;77(Suppl 2):614–7. DOI: 10.1007/s12262-013-0941-1
- Esmat H.A., Najah D.M. Superior mesenteric artery syndrome caused by acute weight loss in a 16-year-old polytrauma patient: A rare case report and review of the literature. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;65(102284):102284. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102284
- Mohtashami A., Chui J.N., Law C., Cole-Clark D., Simon R. Postoperative superior mesenteric artery syndrome following appendectomy: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2022;90(106629):106629. DOI: 10.1016/j.ijscr.2021.106629
- Yan C., Hu Z.-W., Wu J.-M., Zhang C., Yan L., Wang Z.-G. Laparoscopic Toupet fundoplication with duodenojejunostomy for the management of superior mesenteric artery syndrome with reflux symptoms. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(3):e5771. DOI: 10.1097/MD.0000000000005771
- Hidayatullah H., Mohammad T.R., Sahar M., Freba A.S. Computed tomography features and surgical treatment of superior mesenteric artery syndrome: A case report. *Radiology Case Reports.* 2019;14:1529–32. DOI: 10.1016/j.radcr.2019.09.036
- Xu M.M., Dawod E., Gaidhane M., Tyberg A., Kahaleh M. Reverse endoscopic ultrasound-guided gastrojejunostomy for the treatment of superior mesenteric artery syndrome: a new concept. *Clin Endosc.* 2020;53(1):94–6. DOI: 10.5946/ce.2018.196
- Cicero G., D'Angelo T., Bottari A., Costantino G., Visalli C., Racchiusa S., et al. Superior mesenteric artery syndrome in patients with Crohn's disease: a description of 2 cases studied with a novel magnetic resonance enterography (MRE) procedure. *Am J Case Rep.* 2018;19:431–7. DOI: 10.12659/ajcr.908273
- Druckera N.A., Marine M.B., Rescorla F.J. Gastric pneumatosis: An unusual presentation of superior mesenteric artery syndrome. *J Pediatr Surg Case Reports.* 2018;36:25–7. DOI: 10.1016/j.epsc.2018.06.014

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Karki B., Pun B., Shrestha A., Shrestha P.S. Superior mesenteric artery syndrome. *Clin Case Rep.* 2020;8:2295–7. DOI: 10.1002/ccr3.3118
- Farina R., Iannace F.A., Foti P.V., Conti A., Ini C., Libra F., et al. A case of nutcracker syndrome combined with wilkie syndrome with unusual clinical presentation. *Am J Case Rep.* 2020;21:e922715. DOI: 10.12659/AJCR.922715
- Рябых С.О., Скрябин Е.Г., Чевжик В.П., Филатов Е.Ю. Клинический случай артериомезентериальной компрессии двенадцатиперстной кишки как осложнение оперативной коррекции типичного идиопатического сколиоза. *Хирургия позвоночника.* 2020;17(2):6–14. DOI: 10.14531/ss2020.2.6-14
- Hamidi H., Tareq Rahimi M., Maroof S., Ahrar Soroush F. Computed tomography features and surgical treatment of superior mesenteric artery syndrome: A case report. *Radiol Case Rep.* 2019;14(12):1529–32. DOI: 10.1016/j.radcr.2019.09.036
- Bhatt S., Mishra B., Tandon A., Manchanda S., Parthasarathy G. Superior mesenteric artery syndrome in association with abdominal tuberculosis: an eye opener. *Malays J Med Sci.* 2017;24(3):96–100. DOI: 10.21315/mjms2017.24.3.12
- Habib A.E., Din M.N. Superior mesenteric artery syndrome caused by acute weight loss in a 16-year-old polytrauma patient: A rare case report and review of the literature. *Ann Med Surg.* 2021;65:102284. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102284
- Hangge P.T., Gupta N., Khurana A., Quencer K.B., Albadawi H., Alzubaidi S.J., et al. Degree of left renal vein compression predicts Nutcracker syndrome. *J Clin Med.* 2018;7(5):107. DOI: 10.3390/jcm7050107
- Warncke E.S., Gursahaney D.L., Mascolo M., Dee E. Superior mesenteric artery syndrome: a radiographic review. *Abdom Radiol (NY).* 2019;44(9):3188–94. DOI: 10.1007/s00261-019-02066-4
- Bhagirath Desai A., Sandeep Shah D., Jagat Bhatt C., Umesh Vaishnav K., Salvi B. Measurement of the distance and angle between the aorta and superior mesenteric artery on CT scan: values in indian population in different BMI categories. *Indian J Surg.* 2015;77(Suppl 2):614–7. DOI: 10.1007/s12262-013-0941-1
- Esmat H.A., Najah D.M. Superior mesenteric artery syndrome caused by acute weight loss in a 16-year-old polytrauma patient: A rare case report and review of the literature. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;65(102284):102284. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102284
- Mohtashami A., Chui J.N., Law C., Cole-Clark D., Simon R. Postoperative superior mesenteric artery syndrome following appendectomy: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2022;90(106629):106629. DOI: 10.1016/j.ijscr.2021.106629
- Yan C., Hu Z.-W., Wu J.-M., Zhang C., Yan L., Wang Z.-G. Laparoscopic Toupet fundoplication with duodenojejunostomy for the management of superior mesenteric artery syndrome with reflux symptoms. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(3):e5771. DOI: 10.1097/MD.0000000000005771
- Hidayatullah H., Mohammad T.R., Sahar M., Freba A.S. Computed tomography features and surgical treatment of superior mesenteric artery syndrome: A case report. *Radiology Case Reports.* 2019;14:1529–32. DOI: 10.1016/j.radcr.2019.09.036
- Xu M.M., Dawod E., Gaidhane M., Tyberg A., Kahaleh M. Reverse endoscopic ultrasound-guided gastrojejunostomy for the treatment of superior mesenteric artery syndrome: a new concept. *Clin Endosc.* 2020;53(1):94–6. DOI: 10.5946/ce.2018.196
- Cicero G., D'Angelo T., Bottari A., Costantino G., Visalli C., Racchiusa S., et al. Superior mesenteric artery syndrome in patients with Crohn's disease: a description of 2 cases studied with a novel magnetic resonance enterography (MRE) procedure. *Am J Case Rep.* 2018;19:431–7. DOI: 10.12659/ajcr.908273
- Druckera N.A., Marine M.B., Rescorla F.J. Gastric pneumatosis: An unusual presentation of superior mesenteric artery syndrome. *J Pediatr Surg Case Reports.* 2018;36:25–7. DOI: 10.1016/j.epsc.2018.06.014

Современные тенденции диагностики и лечения отдаленных метастазов рака шейки матки

Миняева Раушания Каримовна — кафедра акушерства и гинекологии № 1, orcid.org/0000-0001-5542-9531

Батталова Гюзель Юрьевна — д.м.н., доцент, кафедра акушерства и гинекологии № 1, радиотерапевтическое отделение № 3, orcid.org/0000-0002-1641-9952

Сахаутдинова Индира Вернеровна — д.м.н., кафедра акушерства и гинекологии № 1, orcid.org/0000-0002-2908-8275

Гилязова Ирина Ришатовна — к.б.н., доцент, кафедра медицинской генетики и фундаментальной медицины, лаборатория молекулярной генетики человека, orcid.org/0000-0001-9499-5632

Р.К. Миняева^{1,}, Г.Ю. Батталова^{1,3}, И.В. Сахаутдинова¹, И.Р. Гилязова^{1,2}*

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

² Институт биохимии и генетики Уфимского федерального научного центра РАН, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Миняева Раушания Каримовна, e-mail: Dr.gubaydullina@mail.ru

Аннотация

Рак шейки матки представляет собой серьезную проблему для здоровья женщин всего мира. Несмотря на программы скрининга населения, внедрение вакцинации, прецизионное изучение процессов патогенеза, разработки диагностики и тактики лечения пациенток, количество случаев ежегодно растет. Мы все чаще наблюдаем прогрессирование заболевания, в частности метастатический рак шейки матки. Прогноз для пациенток данной группы оставляет желать лучшего. Мы рассмотрели соответствующую литературу, в которой описаны методы диагностики и лечения метастатического рака шейки матки. Описанные варианты лечения и показатели выживаемости зависят от локализации метастатических очагов и путей метастазирования. У пациенток с гематогенными метастазами более плохой прогноз в отличие от пациенток с лимфатическими метастазами. С диагностической точки зрения эффективными инструментами для выявления отдаленных метастазов по-прежнему являются фтор-2-дезоксид-Д-глюкозно-позитронно-эмиссионная томография (ФДГ-ПЭТ) и ПЭТ-компьютерная томография. При лимфогенных метастазах эффективна адъювантная химиотерапия и одномоментная химиолучевая терапия.

Резекция гематогенных метастатических очагов в легких и/или химиотерапия являются тактикой выбора для борьбы с рецидивирующим метастатическим раком шейки матки. Соответственно, для пациенток с раком шейки матки IVB стадии оптимальным выбором является химиолучевая терапия. Мультимодальная терапия показала лучшие прогнозы выживаемости. При олигометастатическом поражении головного мозга показана стереотаксическая радиохирurgia или краниотомия, при этом результаты лечения и показатели выживаемости были выше в случаях комбинации данных методов с лучевой терапией в объеме облучения всего головного мозга. Однако при наличии множественных метастазов в головной мозг или экстракраниальных очагов метастазирования тактикой выбора может быть только химиотерапия в сочетании с паллиативным облучением всего головного мозга.

Ключевые слова: рак шейки матки, гематогенные метастазы, лимфогенные метастазы, позитронно-эмиссионная томография, компьютерная томография, лучевая терапия, химиотерапия, фтордезоксиглюкоза F18

Для цитирования: Миняева Р.К., Батталова Г.Ю., Сахаутдинова И.В., Гилязова И.Р. Современные тенденции диагностики и лечения отдаленных метастазов рака шейки матки. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(2):128–138. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-128-138>

Modern diagnostics and treatment of distant metastasis of cervical cancer

Raushaniya K. Minyazeva^{1,*}, Gyuzel Y. Battalova^{1,3}, Indira V. Sakhautdinova¹, Irina R. Gilyazova^{1,2}

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

²Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

³Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation

*Correspondence to: Raushaniya K. Minyazeva, e-mail: Dr.gubaydullina@mail.ru

Raushaniya K. Minyazeva — Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, orcid.org/0000-0001-5542-9531

Gyuzel Y. Battalova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Radiotherapy Unit No. 3, orcid.org/0000-0002-1641-9952

Indira V. Sakhautdinova — Dr. Sci. (Med.), Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, orcid.org/0000-0002-2908-8275

Irina R. Gilyazova — Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Laboratory of Human Molecular Genetics, orcid.org/0000-0001-9499-5632

Abstract

Cervical cancer comprises a major female health problem worldwide. Despite population screening programmes, broad vaccination, precision pathogenesis studies and emergent diagnostics and treatment strategies, its prevalence is rising by year. We increasingly report the spread of disease, particularly of metastatic cervical cancer. The such patients' prognosis is far from favourable. We review the literature relevant to diagnostic and treatment options in metastatic cervical cancer. The options and survival rates described vary by the locality of metastatic lesions and routes of metastasis. Patients with haematogenous metastases have a worse prognosis than patients with lymphogenous ones. From a diagnostic point of view, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography (FDG PET) and PET-computed tomography remain efficacious for detecting distant metastases. Adjuvant chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy are effective in lymphogenous metastases. Haematogenous lung metastases resection and/or chemotherapy are the tactics of choice to contain relapsed metastatic cervical cancer. Accordingly, chemoradiotherapy is the optimal choice in patients with stage IVB cervical cancer. Multimodal therapy has revealed better survival prognosis. Stereotactic radiosurgery or craniotomy is indicated in oligometastatic brain lesions, with treatment outcomes and survival rates improving for the techniques' combination with whole-brain radiation therapy. However, in multiple metastasis to brain or extracranial metastasis, chemotherapy combined with palliative whole-brain radiation are left as the only option.

Keywords: cervical cancer, haematogenous metastases, lymphogenous metastases, positron emission tomography, computed tomography, radiotherapy, chemotherapy, F18-fluorodeoxyglucose

For citation: Minyazeva R.K., Battalova G.Y., Sakhautdinova I.V., Gilyazova I.R. Modern diagnostics and treatment of distant metastasis of cervical cancer. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(2):128–138. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-128-138>

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) — одна из самых распространенных злокачественных опухолей среди женского населения. РШМ является четвертым наиболее часто диагностируемым раком и четвертой по значимости причиной смерти от онкопатологии у женщин: по оценкам, в 2018 году во всем мире было зарегистрировано 570 000 случаев и 311 000 смертей [1]. В то время как стандартное лечение, состоящее из комбинации хирургии, лучевой терапии и химиотерапии, было разработано для ранней стадии или местно-распространенного РШМ, тактика терапии отдаленных метастазов разработана не в полной мере [2]. Пациентки с раком шейки матки I–IV стадий (любое распространение опухоли [T], любое состояние регионарных лимфатических узлов [N] и M1 (отдаленные метастазы): метастазирование перитонеального распространения и поражение надключичных [SCLN], средостенных [MLN], или парааортальных лимфатических узлов [PALN]; легкое; печень; кости;

головной мозг) при первичном обращении или у которых имеется хроническое/рецидивирующее заболевание вне таза, классифицируются как пациентки с метастатическим раком шейки матки. У 13 % пациенток рак шейки матки диагностируется на поздних стадиях. Пятилетняя выживаемость при метастатическом раке шейки матки составляет 16,5 % по сравнению с 91,5 % при локализованном (местнораспространенном) раке шейки матки [3]. В отличие от пациенток с раком шейки матки на ранней стадии и местнораспространенным раком шейки матки, которым доступны традиционные радикальные методы лечения, включая хирургическое вмешательство, химиотерапию или лучевую терапию (ЛТ), не существует стандартного лечения для пациенток с метастатическим раком шейки матки из-за его гетерогенных проявлений. В настоящее время среднее время выживания составляет от 8 до 13 месяцев. В этой статье мы сосредоточимся на некоторых важных аспектах метастатического рака шейки матки.

ПАЦИЕНТКИ С ЛИМФАТИЧЕСКИМИ МЕТАСТАЗАМИ

Для пациенток с метастатическим раком шейки матки, если пораженные участки за пределами органов малого таза представляют собой только лимфатические узлы (ЛУ), тип метастаза определяется как лимфатический метастаз.

Диагностика. Исторически методы определения статуса ЛУ включают компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), лимфаденоэктомию и лимфангиограмму. КТ и МРТ считаются предпочтительными инструментами для клинической оценки инвазии (степени распространенности) рака шейки матки [4]. Диффузионно-взвешенная МРТ выступает как новый метод идентификации метастазов в регионарные ЛУ у пациенток с раком шейки матки. Однако крупномасштабные высококачественные исследования нуждаются в оценке его клинической ценности для верификации метастатических и неметастатических лимфатических узлов таза у пациенток с раком шейки матки [5].

В последнее время позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) становится рутинным методом для предоперационного обследования и диагностики метастатического рака шейки матки. ПЭТ-КТ, при которой ПЭТ сочетается с изображениями КТ для повышения анатомической точности, также стала распространенной. У пациенток в репродуктивном возрасте ^{18}F -фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза (^{18}F -FDG) физиологически абсорбируется мочеточником. ^{18}F -FDG-ПЭТ — эффективный инструмент для оценки экстраатазовых метастазов, включая ЛУ, с более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с КТ или МРТ, и он считается наиболее информативным среди неинвазивных методов диагностической визуализации [6, 7].

ФДГ-ПЭТ может также принести максимальную пользу при выборе подходящих пациенток с рецидивирующим раком шейки матки для паллиативной терапии с наиболее точной информацией о наличии отдаленных метастазов.

Кроме того, ПЭТ или ПЭТ-КТ улучшают планирование первичного лечения рака шейки матки с подозрением на отдаленные узловые метастазы, определенные с помощью МРТ. В одно исследование [8] были включены 47 пациенток с подозрением на метастазы в парааортальные лимфоузлы (PALN c) ($n = 8$), подвздошные лимфоузлы ($n = 6$), метастазы SCLN ($n = 2$) и 31 пациентка без других удаленных узловых поражений. Дополнительная ПЭТ или ПЭТ-КТ дала положительный клинический эффект у 21 (44,7 %) из 47 пациенток. Положительные эффекты включали раскрытие дополнительных излечимых участков ($n = 8$), снижение стадии ($n = 6$) и предложение метаболической биопсии ($n = 4$) или изменение паллиативной помощи ($n = 3$). Постановка / повторная постановка ($p = 0,006$) была связана с лучшим прогнозом. Обнаружены достоверные корреляции между метаболическим

объемом опухоли, общим гликолизом поражения и метастазами в ЛУ.

Помимо ПЭТ-КТ, в последние годы еще одним диагностическим инструментом стала ПЭТ-МРТ. Диагностическая достоверность была значительно выше для ПЭТ-МРТ при злокачественных и доброкачественных образованиях. Принимая во внимание уменьшенную дозу облучения и превосходное распознавание очагов поражения, ПЭТ-МРТ может служить мощной альтернативой ПЭТ-КТ в будущем. Более того, ПЭТ-МРТ также выявила значительную и сильную корреляцию между метаболизмом опухоли и более высокой клеточностью в очагах рака шейки матки [9]. Однако недавнее исследование продемонстрировало, что эффективность ПЭТ или ПЭТ-КТ в идентификации метастазов в ЛУ при раке шейки матки ограничена областью ЛУ, размером метастазов в ЛУ и гистологическим типом первичной опухоли. Из-за ограниченного пространственного разрешения ПЭТ или ПЭТ-КТ не подходят для выявления небольших поражений, скрининга на ранней стадии и диагностики первичных поражений. Дальнейшие улучшения в диагностической технологии, включая ПЭТ-МРТ, исследование новых индикаторов позитронов и анализ данных от различных комбинаций индикаторов, вероятно, сделают ПЭТ особенно информативным для диагностики и планирования терапевтической стратегии.

Лечение. Для метастазов ЛУ риск смерти чрезвычайно возрастает в зависимости от самого отдаленного уровня поражения ЛУ при постановке диагноза [10]. В исследовании пациентки с ПЭТ-положительными ЛУ имели значительно худшую выживаемость, чем пациентки с ПЭТ-отрицательными ЛУ. Кроме того, высокое потребление ФДГ первичной опухолью, которое измеряется стандартным значением поглощения (SUV), связано с плохой выживаемостью.

Одно исследование было направлено на определение того, эффективна ли одновременная химиолучевая терапия (ХЛТ) для улучшения прогноза по сравнению с химиотерапией у пациенток с раком шейки матки стадии IVB, у которых есть отдаленные лимфатические метастазы. В исследование были включены 24 пациентки, получавшие ХЛТ ($n = 10$) или химиотерапию ($n = 14$). Частота полного ответа составила 60 и 0 % после ХЛТ и химиотерапии соответственно. ХЛТ были благоприятными прогностическими факторами для улучшения выживаемости без прогрессирования (ВБП; 7,8 против 40,5 месяца), значимыми для улучшения общей выживаемости (ОВ; 18,4 против 63,7 месяца). Лейкопения 3-й или 4-й степени чаще встречалась у пациенток, получавших ХЛТ (24,4 против 9,1 %, $p = 0,03$). Проктит 3-й степени проявился как поздняя токсичность, связанная с лучевой терапией, только у одной пациентки (10 %), который лечился с помощью ХЛТ. Однако не наблюдалось значимых различий в частоте и характере рецидивов заболевания между ХЛТ и химиотерапией [11].

При изолированном рецидиве ЛУ адъювантная лучевая терапия с одновременной химиотерапией после радикального хирургического вмешательства также рекомендуется при раке шейки матки. В одном исследовании 22 пациентки с раком шейки матки с рецидивом LN, которые ранее перенесли радикальную гистерэктомию с тазовой лимфаденэктомией, получали ЛТ с ($n = 18$) или без ($n = 4$) химиотерапии. Использовались различные схемы химиотерапии (5-фторурацил [5-FU] + цисплатин [FP], $n = 11$; паклитаксел + карбоплатин, $n = 7$). Суммарная очаговая доза (СОД) ЛТ составляла 60 Гр (диапазон от 40 до 70 Гр). Пациентки, получавшие ХЛТ, достигли более длительной 5-летней ВВП и ОВ (72,9 % и 60 %). Осложнения после адъювантной лучевой терапии выявились у 14 (63,6 %) из 22 пациенток. Острый эпидермит (лучевая реакция) 3-й степени ($n = 2$) и гематологическая токсичность ($n = 1$) развились у трех пациенток.

Лечение пациенток с метастазами в PALN (параортальные лимфоузлы)

Частота экстратазового поражения у пациенток, получавших лечение по поводу местнораспространенного рака шейки матки, высока и составляет от 10 до 30 %, особенно в группе PALN (21 %) [12]. Среди пациенток с метастазами PALN SUV опухоли выше у пациенток с ПЭТ-положительными ЛУ по сравнению с другими. SUV (ПЭТ с 18F-FDG) больше или равно 3,3 и поражение узлов больше 5 мм для PALN являются значительными неблагоприятными факторами прогноза [13]. При возникновении метастатического поражения параортальных лимфоузлов используются два типа терапии. Первый выбор — хирургическая резекция. Параортальная лимфодиссекция не только полезна для выявления потенциальных метастазов ЛУ у пациенток с раком шейки матки, но также обеспечивает терапевтический эффект [14]. Первоначально операция выполнялась путем лапаротомии, но от нее отказались из-за высокого уровня осложнений (от 10 до 16 %).

С развитием лапароскопии и низким уровнем развития осложнений при ней, коротким пребыванием в стационаре и сокращением промежутка до лучевой терапии концепция параортальной лимфаденэктомии возникла сначала с использованием трансперитонеального доступа. По сравнению с лапаротомией экстраперитонеальный лапароскопический доступ существенно снижает периоперационную заболеваемость, особенно частоту осложнений, вызванных лучевой терапией. Более того, экстраперитонеальная лапароскопическая параортальная лимфаденэктомия — процедура, которую следует рассматривать как инструмент для прецизионного стадирования рака шейки матки, и, в зависимости от гистологического подтверждения, выбора тактики и объема последующей терапии. Также было проведено исследование, в котором участвовали 44 женщины с гистологически подтвержденными метастазами PALN, лапароскопическая лимфаденэктомия была выполнена 40 пациенткам. Пациенткам было выполнено стандартное фракционирование 50,4 Гр на параортальную и тазовую

области. Кроме того, для шейки матки проводилась брахитерапия под контролем МРТ с 5–6 фракциями с РОД 5 Гр до СОД 25–30 Гр.

Все пациентки получали химиотерапию на основе цисплатина, за исключением пяти пациенток, получавших карбоплатин, и одной пациентки, получавшего только лучевую терапию. Цисплатин и карбоплатин вводили один раз в неделю. Острая лучевая токсичность 4-й или 5-й степени не отмечена. В целом 11 % пациенток имели позднюю желудочно-кишечную токсичность 3-й степени, а 19 % пациенток имели позднюю токсичность мочеполовой системы 3-й степени. Показатели ОВ через 2 и 5 лет составили 68,4 и 54,1 % соответственно. Из 44 пациенток у 43 рецидива в параортальной области не наблюдалось. Соответственно, превосходный тазовый и параортальный контроль может быть достигнут с помощью лимфаденэктомии с последующей химиолучевой терапией [15].

Альтернативный вид терапии — химиолучевая терапия. При сочетании с одновременной химиотерапией чувствительность ЛТ повышается. Сообщается, что пятилетняя общая выживаемость составила 40 % для пациенток, перенесших ХЛТ ($n = 19$), по сравнению с 18 % для пациенток, которым была проведена только ЛТ ($n = 13$), со средней выживаемостью 29 и 13 месяцев соответственно [35]. В другое исследование были включены 46 пациенток с раком шейки матки стадии IB–IVA (51,1 %), получавших одномоментную ХЛТ. У 70 пациенток (77,8 %) была полная ремиссия. Общая пятилетняя выживаемость и выживаемость без прогрессирования составили 62,6 и 43,9 % соответственно.

В другом исследовании были рассмотрены результаты 33 женщин с раком шейки матки стадии IB–IVB, которым проводилась лучевая терапия и сопутствующая химиотерапия на основе платины. Каждая пациентка получила СОД 59,4 Гр классическим фракционированием на область параортальных лимфоузлов и СОД 41,4–50,4 Гр на область первичной опухоли и зоны регионарного метастазирования. Пациентки также прошли шесть или семь сеансов брахитерапии с высокой мощностью дозы. Двенадцать женщин ежемесячно получали ФП (5-ФУ 1000 мг/м²/день и цисплатин 20 мг/м²/день), 11 женщин получали еженедельно цисплатин (30 мг/м²), семь женщин получали паклитаксел (135 мг/м²/день) плюс цисплатин (75 мг/м²/день) с 3-недельными интервалами и три женщины получали паклитаксел (135 мг/м²/день) плюс карбоплатин (площадь под кривой [AUC] 5) с 3-недельными интервалами. У более чем 3–4 пациенток наблюдался полный ответ, а у 15 не было никаких признаков заболевания. Тяжелая острая и поздняя желудочно-кишечная токсичность наблюдались у трех и четырех пациенток соответственно. Эти результаты позволяют утверждать, что ХЛТ для женщин с карциномой шейки матки и положительными PALN является «золотым стандартом» лечения с высокой общей выживаемостью и ВВП, несмотря на ее значительную острую токсичность. Другое исследование ($n = 13$) также подтвердило роль комбинированной ХЛТ [16].

Также сообщалось, о 46 пациентках с раком шейки матки стадии IB1–IVA с положительными PALN. Неoadъювантную, сопутствующую и адъювантную химиотерапию паклитакселом и карбоплатином назначали в течение одного цикла до ЛТ, двух циклов во время ЛТ или трех циклов после ЛТ. Все пациентки получали лучевую терапию с модуляцией интенсивности расширенного поля (EF-IMRT) (СОД 50,4 Гр, 1,8 Гр на фракцию) и внутрисполостную брахитерапию (доза в точке «А» от 20,0 до 30,0 Гр в 5,0 Гр на фракцию). Двадцать шесть пациенток получали повышенную дозу от 6,0 до 8,0 Гр в 2,0 Гр на фракцию для положительных PALN. 3-летняя ВВП и ОВ составили 46,2 и 61,2 %. Это исследование продемонстрировало, что EF-IMRT и внутрисполостная брахитерапия в сочетании с химиотерапией безопасны и эффективны при раке шейки матки стадии IB1–IVA с положительными результатами PALN [17].

В исследовании фазы I/II оценивалась роль еженедельной химиотерапии паклитакселом и цисплатином одновременно с облучением в расширенном поле у женщин с метастазами рака шейки матки в PALN. Всего в исследование были включены 29 пациенток. Установлено, что максимальная переносимая доза составляет 40 мг/м² для цисплатина и 40 мг/м² для паклитаксела, вводимых еженедельно в течение шести циклов одновременно с ЛТ. Парааортальная область получила 45 Гр за 30 фракций после 25 дней облучения таза, тогда как область таза получила 45 Гр за 25 фракций. Было также подведено буст на параметриальную область от 5,4 до 9,0 Гр во фракциях 1,8 Гр с использованием полей AP/PA в зависимости от степени параметриальной инфильтрации. Этот метод показал более высокую ВВП по сравнению с историческими данными с приблизительно выживаемостью 56 % на сегодня и расчетной 48-месячной выживаемостью 50 % [18].

Более того, химиотерапия была также связана с лучшей выживаемостью пациенток. В одном исследовании 40 пациенткам с раком шейки матки с изолированными метастазами PALN при первоначальном диагнозе проводилась лучевая терапия. Среди них 14 пациенток получали от двух до четырех циклов цисплатина в дозе 75 мг/м² и 5-FU в дозе 1000 мг/м² (ФП), 16 пациенток получали одновременно цисплатин в дозе 40 мг/м² еженедельно, всего от четырех до шести циклов, а остальные пациентки получали только лучевую терапию. Гематологическая токсичность наблюдалась у трех пациенток, получавших терапию ФП. Показатель 3-летней общей выживаемости составил 70,7, 31,3 и 37,5 % у пациенток, получавших только ФП, цисплатин еженедельно и ЛТ соответственно [16]. Кроме того, пациентки, получавшие высокие дозы при лучевой терапии, имели более длительную выживаемость. Стандартных 45 Гр недостаточно для пациенток с метастазами в ЛУ. Дозы, превышающие или равные 50,4 Гр для лечения PALN, могут привести к лучшему контролю заболевания. Другое исследование показало, что доза более 54 Гр для положительных метастазов в PALN при ЛТ безопасна. В некоторых исследованиях частота выживаемости в течение 5 лет составляла от 47 до 77 % для пациенток,

получивших дозу облучения от 50 до 60 Гр в парааортальной области [19].

Лечение пациенток с метастазами SCLN

Общая частота метастазов в левый SCLN у пациенток с метастатическим раком шейки матки составляет примерно 8,6 % с метастазами в PALN или без них [20]. Частота метастазов намного выше в подгруппе пациенток с положительными PALN. Частота 5-летней выживаемости пациенток с метастазами SCLN составила 16,5 %. Для пациенток с метастазами SCLN разные SUV представляют разные исходы. Пациентки с высоким SUV (>8) или низким SUV (<4,3) имеют более низкий трехлетний показатель ОВ по сравнению с пациентками с промежуточным SUV (от 4,3 до 8). Более того, латентный период менее 2 лет, уровни антигена плоскоклеточной карциномы (SCC-Ag) ≥ 4 нг/мл и рецидив, выходящий за пределы SCLN, были значительными неблагоприятными прогностическими факторами [21]. Для пациенток с метастазами как PALN, так и SCLN возможны ЛТ и последующая химиотерапия с приемлемой поздней токсичностью, несмотря на высокий уровень острой гематологической токсичности. В одном исследовании 25 пациенток с метастазами как в PALN, так и в SCLN получали в среднем 59,4 Гр на переднелатеральную надключичную область слева и 50,4 Гр на область малого таза, после чего проводилась брахитерапия с высокой мощностью 30 Гр за 6 фракций. Все пациентки одновременно получали химиотерапию на основе платины. Медиана выживаемости пациенток с метастазами SCLN и PALN составила 32 месяца, что намного выше по сравнению с 7,5 месяца до отчета (максимальная выживаемость составила 16 месяцев) [22].

В другом исследовании также оценивались исходы пациенток с раком шейки матки ($n = 7$) с поражением SCLN, получавших лучевую терапию с химиотерапией. У всех пациенток также были положительные PALN. Поле ЛТ включало область таза, вовлеченных PALN и области SCLN. Средняя доза лучевой терапии SCLN составила 66,6 Гр (диапазон от 60 до 75,6 Гр). Режимы ХТ включали от 40 до 60 мг/м² цисплатина путем внутривенной инфузии в 1-й день и 5-FU в дозе 1000 мг/м²/день, вводимый в виде непрерывной инфузии с 1 по 5 день. Химиотерапию повторяли каждые 3 недели. Показатели 5-летней выживаемости и безрецидивного течения составили 55,6 и 44,4 % соответственно. Острая гематологическая токсичность была следующей: лейкопения G3/4 у шести пациенток (66,7 %), анемия G3 у одной пациентки (11,1 %) и тромбоцитопения G3/4 у двух пациенток (22,2 %). Эти данные позволяют предположить, что лучевая терапия с химиотерапией в качестве активной терапии может дать благоприятные результаты, хотя существует повышенный риск гематологической токсичности G3/4 [23].

ПАЦИЕНТКИ С ГЕМАТОГЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

Гематогенное распространение является относительно редким и чаще всего поражает легкие (36,3 %), кости

(16,3 %), печень и головной мозг. Половина пациенток с гематогенными метастазами умерла в течение 6 месяцев с момента их выявления. 69,2 % пациенток с единственным метастазом и 82,7 % пациенток с множественными метастазами умерли в течение 1 года. Недавнее исследование с участием 30 пациенток ($n = 30$) с диссеминированным раком шейки матки различных типов метастазов показали, что у пациенток с гематогенными метастазами риск смерти в 5,3 раза выше, чем у пациенток с лимфатическими метастазами. Химиотерапия используется при рецидиве или метастатическом прогрессировании, но имеет ограниченное влияние на выживаемость. Очевидно, что нам нужны более эффективные варианты лечения больных раком шейки матки с гематогенными метастазами. Хорошим выбором являются лучевая терапия и полихимиотерапия [24].

Метастатический рак шейки матки в легкое

Что касается пациенток с раком шейки матки, у 4,16–7,7 % пациенток развиваются метастазы в легкие. Количество метастатических узлов, легочная метастазэктомия, безрецидивный интервал и послеоперационная химиотерапия на основе платины могут влиять на клинические исходы [25]. Пациентки с одним или двумя легочными метастазами имели преимущество в 5-летней ВВП по сравнению с пациентками с тремя или четырьмя метастазами. Легочные метастазы были обнаружены у 83,9 % пациенток в течение 2 лет после первичного лечения рака шейки матки. Медиана ВВП составила 13 месяцев. Средняя выживаемость после выявления метастазов в легкие составила 18 месяцев для 2- и 5-летней выживаемости 37,7 и 7,5 % соответственно. Метастазы в основном локализовались в нижней доле правого легкого. Пациенткам с раком шейки матки IA–IIB стадии в период последующего наблюдения рекомендуется регулярное обследование КТ легких [26].

1) Хирургическое лечение.

Когда злокачественная опухоль шейки матки метастазирует в легкие, оптимальным выбором является хирургическое вмешательство, т.к. это дает преимущество в выживаемости. Предпочтительные условия для удаления метастатических очагов в легких следующие: отсутствие внутригрудных и MLN метастазов по данным рентгенографии; менее четырех поражений легких; безрецидивный интервал более 24 месяцев; метастатические очаги до 3 см в диаметре; отсутствие повышения сывороточных онкомаркеров [27]. Для хирургического доступа клиновидная резекция с отрицательным краем 2 см или более от края опухоли подходила для поражения диаметром менее 3 см, а лобэктомия с лимфодиссекцией была необходима для поражений диаметром 3 см и более.

В одном исследовании оценивались результаты шести пациенток с раком шейки матки ($n = 6$), перенесших резекцию по поводу метастазов в легкие, средняя выживаемость у этих пациенток с раком шейки матки составила 36 месяцев. Авторы пришли к выводу, что резекция легкого может обеспечить

преимущество в выживаемости для отдельных пациенток, у которых есть злокачественные новообразования шейки матки с изолированными метастазами в легкие. Кроме того, резекция показана при подозрительных метастазах в грудную клетку у пациенток с раком шейки матки [28].

Также сообщалось об исследовании, в котором приняли участие 519 пациенток с инвазивной карциномой шейки матки (стадии IB–IIB). Частота метастазов в легкие составила 6,4 % (24/377) и 11,3 % (16/142) у пациенток с отрицательными и положительными ЛУ таза соответственно. Среди 24 пациенток с отрицательными ЛУ у 15 были легочные метастазы. Общая 5-летняя выживаемость этих 15 пациенток после рецидива составила 36 %. Прогноз у 12 пациенток (46 %) с одним-тремя легочными метастазами был лучше после хирургической резекции и/или химиотерапии.

Прежде всего для улучшения прогноза рекомендуется активная хирургическая резекция поражения легкого и дальнейшая химиотерапия [29].

2) Безоперационная терапия.

Те, кто ответил на химиотерапию, жили дольше, чем те, кто не ответил. Следовательно, соответствующая химиотерапия может продлить выживаемость пациенток с легочными метастазами РШМ.

Комбинация карбоплатина (300 мг/м², каждые 4 недели) и 5'-DFUR (доксифлуридин) (1200 мг/день, 4 дня в неделю) или пепломицина, адриамицина и цисплатина (пепломицин в дозе 5 мг/день, непрерывное внутривенное капельное введение в дни с 1 по 7, адриамицин в дозе 40 мг/м² внутривенно в день 1 и цисплатина в дозе 40 мг/м², непрерывное внутривенное капельное введение в день 1, повторение в 5 дней с интервалом в 6 недель) являются полезными схемами лечения рака шейки матки с легочными метастазами. Также оценивалась схема FP (цисплатин 75 мг/м² и 5-FU 800 мг/м² каждые 4 недели).

50 пациенток с рентгенологически подтвержденными метастазами в легких прошли курс химиотерапии. Показатели общей выживаемости в течение 1 и 3 лет после химиотерапии FP составили 62 и 17,6 % соответственно. Показатели ВВП в течение 1 и 3 лет составили 36,7 и 14,3 % соответственно. Режим FP безопасен и достаточно эффективен для лечения пациенток с легочными метастазами после первичного лечения инвазивной карциномы шейки матки, которым невозможно провести хирургическое вмешательство. Помимо внутривенного введения химиотерапии, эффективными методами лечения метастазов рака шейки матки в легкие являются химиотерапия инфузией бронхимальной артерии и подкожной инфузией (блеомицином). При карциноме шейки матки стадии IIVB с метастазами в легкие не было рецидивов после химиотерапии (паклитаксел, карбоплатин 1 курс) с последующей ХЛТ с еженедельной дозой цисплатина 20 мг/м² и продолжением химиотерапии паклитаксолом и карбоплатином [30].

При больших солитарных метастатических очагах в легких хирургическое вмешательство в сочетании

с химиотерапией (плюс ЛТ для стадии IVB) может обеспечить лучший прогноз. Для пациенток, которые не являются кандидатами на операцию, химиолучевая терапия может быть оптимальным выбором при первичном метастатическом раке шейки матки (стадия IVB). Химиотерапия показана при резистентном рецидивирующем метастатическом раке шейки матки.

Метастатический рак шейки матки в кости

Костные метастазы от рака шейки матки наблюдались от 0,8 до 23 % всех случаев [31]. Сообщалось о следующих показателях метастазирования на каждой из четырех клинических стадий: 4,0 % на стадии I, 6,6 % на стадии II, 8,0 % на стадии III и 22,9 % на стадии IV. Наиболее частым местом метастазирования был позвоночный столб, особенно поясничный отдел (48 %). В 67 % случаев поражения костей были выявлены в течение 1 года после завершения первичного лечения, 75 % пациенток из них умерли в течение 1 года после обнаружения метастазов. Пациентки моложе 45 лет с метастазами в кости на момент постановки диагноза рака шейки матки имеют худший прогноз, чем пациентки пожилого возраста [32]. Метастазы в кости ухудшают качество жизни (боль, патологические переломы, инвалидность). Диагностика метастазов в кости подтверждается биопсией кости или положительными результатами более чем двух методов, включая сканирование костей, ФДГ-ПЭТ, рентген и МРТ. Обычная рентгенограмма и КТ костей являются полезными методами для оценки метастатического поражения костей. МРТ лучше визуализирует расширение мягких тканей. Кроме того, сканирование костей является полезным диагностическим инструментом для обнаружения отдаленных метастазов и дифференциации изолированных отдаленных метастазов от диффузных метастазов [33]. В настоящее время не существует конкретных общепринятых рекомендаций по лечению пациенток с поражением костей. ОВ для пациенток, которые не получают терапию по поводу метастазов в кости, составляет менее 6 месяцев [34].

При резектабельных метастазах в кости следует рассмотреть возможность хирургического вмешательства. В литературе описаны клинические случаи: у 36-летней женщины с раком шейки матки после хирургического иссечения метастазов в кости ВВП составила 39 месяцев; у 38-летней женщины, которой была проведена своевременная гемипельвэктомия по поводу рецидивирующего рака шейки матки, уменьшилась боль и увеличилась выживаемость, тогда как другие неинвазивные методы лечения были неэффективными. Однако поскольку большинство пациенток с метастазами в кости умирают в течение 1 года, лечение должно быть направлено не только на продление их жизни, но и на улучшение качества жизни пациенток и облегчение их боли [35].

Лучевая терапия обеспечивает хорошее паллиативное воздействие для поддающихся лечению пациенток, но она не влияет на прогноз и достигнутая ремиссия непродолжительна. После проведения лучевой

терапии может быть рассмотрена химиотерапия на основе цисплатина у пациенток с хорошим общим состоянием [36].

В одном исследовании среди 105 пациенток с метастазами в кости средний показатель общей выживаемости составил 27 месяцев. Большинство пациенток получили радиотерапевтическую дозу 30 Гр на метастазы в кости, и примерно у 60 % пациенток наблюдалось уменьшение боли. Средняя выживаемость после обнаружения метастазов в кости составляла 10 месяцев, и она была больше у пациенток, получавших ЛТ с химиотерапией или без нее, чем у пациенток, получавших только химиотерапию в качестве паллиативной терапии (12 и 7 месяцев). Если целью лечения является облегчение боли, то в качестве стандартного фракционирования дозы для симптоматических и неосложненных метастазов в кости рекомендуется однократная доза в 8 Гр, назначенная до соответствующего целевого объема. Однако общая доза 30 Гр за 10 фракций также считается стандартным методом с более низкой частотой патологических переломов и компрессии спинного мозга [37]. Относительно химиотерапии, за исключением внутривенного введения, паллиативная транскатетерная артериальная химиоэмболизация/эмболизация может быть подходящим методом симптоматического лечения метастазов в кости, поскольку он является минимально инвазивным, повторяемым, эффективным и быстродействующим [38]. Более того, внутриопухольная инъекция сизофирана и ОК-432 с ЛТ оказалась эффективной при остеолитических метастазах в кости. В сочетании с приемом бисфосфонатов химиотерапия показала многообещающие эффекты. Однако ни бисфосфонаты, ни деносумаб не оказывают положительного влияния на выживаемость пациенток с метастазами в кости [39].

Метастатический рак шейки матки в головной мозг

Метастазы в мозг при раке шейки матки встречаются редко (от 0,5 до 1,2 %) [40] и обычно считаются неизлечимыми. Считается, что у пациенток с внутричерепным давлением и мозжечковым синдромом, таким как головная боль, тошнота, рвота, судороги и слабость в конечностях, имеются метастазы в головной мозг. У пациенток с метастазами в головной мозг от рака шейки матки плохой прогноз. Средняя выживаемость от постановки диагноза метастазов в мозг до смерти составила 2,3 месяца. Лечение зависит от количества и расположения метастазов, наличия метастазов в других органах и клинического статуса. Факторами, связанными с хорошими прогнозами, являются: возраст моложе 50 лет, хороший статус работоспособности, единичный метастаз в головной мозг и отсутствие экстракраниальных метастазов [41]. Метастазы в легкие связаны с метастазами в головной мозг и могут рассматриваться как фактор риска. Метастазы рака шейки матки в ГМ могут быть единичными (один метастаз; 50,6 %) или множественными (≥ 2 метастазов; 49,4 %) [40]. Большинство метастазов в головной мозг

локализуются в супратенториальной области головного мозга, что может быть связано с васкуляризацией и пространственными характеристиками этой области. В настоящее время не найдено удовлетворительных терапевтических и стандартных эффективных методов лечения.

1) Краниотомия в сочетании с химиотерапией и/или облучением головного мозга.

Одно исследование включало 12 пациенток с метастазами в мозг от рака шейки матки. Восемь пациенток получили облучение всего мозга и стероиды, трое получали только стероиды и одна перенесла операцию с последующей ЛТ. Средняя доза составила 37,6 Гр (диапазон 30–40 Гр) в среднем 11 фракций (диапазон 10–20 фракций). Двое из четырех пациенток с одиночными поражениями получили курс SRS (стереотаксическая радиохирургия). У всех пациенток, получивших облучение всего головного мозга, улучшились симптомы. У пяти пациенток, получавших химиотерапию после облучения головного мозга, средняя выживаемость составила 4,4 месяца по сравнению с 0,9 месяца для тех, кто не получал дополнительного лечения после облучения головного мозга. Режимы химиотерапии включали топотекан, эпозид, доцетаксел, цисплатин и цисплатин плюс ифосфамид. Пациентки, получившие облучение головного мозга ($n = 9$), имели медианную выживаемость 3,0 месяца по сравнению с 0,5 месяца для тех, кто лечился только стероидами ($n = 3$). Средняя выживаемость после диагностики метастазов в мозг для пациенток, перенесших трепанацию черепа, была 6,2 месяца по сравнению с 1,3 месяца для шести пациенток, которых лечили ОВГМ. Это клиническое испытание показало, что химиотерапия после облучения мозга улучшила выживаемость. Более того, операция в сочетании с послеоперационным облучением также показала преимущества в отношении выживаемости по сравнению с лучевой терапией [42].

2) Стереотаксическая радиохирургия в сочетании с химиотерапией и/или облучением всего головного мозга. За исключением традиционной хирургии, стереотаксическая радиохирургия (SRS) имеет преимущества для контроля локальных метастазов в головной мозг, а также может использоваться при недоступных поражениях. В исследовании оценивали выживаемость после SRS [43]. 77 пациенток из 90 с интракраниальными метастазами лечились с помощью SRS. Среди этих пациенток у 10 из 17 были контролируемые первичные опухоли и отсутствовали экстракраниальные метастазы. Средняя предписанная доза изоцентра составляла 30 Гр (диапазон от 30 до 45 Гр), а средняя предписанная периферическая доза составляла 25 Гр (диапазон от 12 до 30 Гр). Частота 3-летнего местного контроля и частота ОВ составили 90,0 и 51,9 % соответственно. На основе очень небольшого числа пациенток лучшая выживаемость была отмечена у пациенток, получавших SRS либо отдельно, либо в сочетании с другими методами лечения [44].

В другом исследовании также сообщалось об использовании SRS для лечения метастазов в мозг от рака

шейки матки. Тринадцать пациенток с метастазами в мозг от рака шейки матки прошли лечение с помощью радиохирургии с гамма-ножом (GKRS). GKRS был выбран в качестве единственного метода лечения у четырех пациенток и проводился в сочетании с лучевой терапией всего головного мозга (WBRT) у девяти пациенток. GKRS проводилась одновременно с WBRT с интервалом в 1 месяц у шести пациенток и был выбран в качестве паллиативного лечения после WBRT у трех пациенток. Среднее количество метастатических поражений головного мозга на пациентку составляло 5,7 (диапазон от 1 до 16). Средний кумулятивный объем опухоли составлял 23,7 см³ (диапазон от 2,7 до 40,2 см³), а средняя предельная доза, покрывающая опухоли, составляла 14 Гр для линии 50 % изодозы (диапазон от 8 до 25 Гр).

У девяти пациенток после GKRS наблюдалось облегчение основных неврологических симптомов. Средняя продолжительность времени, в течение которого пациентки находились в улучшенном неврологическом состоянии, составляла 11,1 недели (диапазон от 2 до 39,6 недели). Частота местного и отдаленного контроля составила 66,7 и 77,8 % соответственно. Средняя выживаемость от даты GKRS до смерти составила 4,6 месяца (диапазон от 1,0 до 15,9 месяцев). 6- и 12-месячная выживаемость после GKRS составила 38 и 15 % соответственно. Парное сравнение среднего времени выживания между только GKRS и GKRS с WBRT продемонстрировало статистически значимое различие (1,2 месяца против 4,6 месяца). GKRS с WBRT, по видимому, увеличивает продолжительность выживания по сравнению с одним GKRS при метастазах рака шейки матки. Пациентки с относительно худшим прогнозом чаще получали лечение только GKRS, а не комбинированным методом. Другое исследование также продемонстрировало, что увеличение выживаемости может быть достигнуто с помощью более агрессивного лечения, такого как хирургическое вмешательство или SRS [45].

Таким образом, как показали исследования, лечение метастазов в головной мозг эволюционировало на протяжении многих лет от только WBRT до мультимодальной терапии, включая хирургическую резекцию (трепанацию черепа) или SRS с последующей WBRT и/или химиотерапией. Лучшая выживаемость достигается при мультимодальной терапии (краниотомия с последующей WBRT) по сравнению с одной краниотомией или только WBRT. Наихудшая выживаемость наблюдается у пациенток, не получавших лечения. SRS, как отдельно, так и в сочетании с другим методом лечения, также показывает большую пользу [45]. Выбор между традиционной трепанацией черепа плюс адьювантной лучевой терапией и радиохирургией должен быть персонализированным и прецизионным, учитывая размер, количество и расположение поражений, клинические условия и доступные технологии. Краниотомия обычно выполняется при более крупных симптоматических поражениях или если требуется гистологический диагноз. SRS менее инвазивен и больше

подходит для недоступных поражений или когда пациентки не подходят для операции. Мы также можем сделать вывод, что оптимальная доза ЛТ составляет 30 Гр для всего мозга, а повышение дозы до очага составляет приблизительно от 10 до 15 Гр.

Первоначально только химиотерапия может рассматриваться у пациенток с множественными метастазами в головной мозг и при наличии экстракраниальных метастазов, поскольку она может контролировать как интра- так и экстракраниальные метастазы [46]. Цисплатин — наиболее часто применяемый препарат. Однако топотекан может быть разумным вариантом исходя из его активности против рака шейки матки и его способности преодолевать гематоэнцефалический барьер. Специальных исследований относительно оптимальной дозы и режима лечения для пациенток с метастазами в головной мозг не проводилось. Между тем при метастазах в мозг с мультифокальными метастазами паллиативное облучение мозга является более подходящей терапией. При одиночных метастазах в мозг при отсутствии системного заболевания использование краниотомии является оптимальным выбором в сочетании с лучевой терапией. Несмотря на то что все эти методы лечения доступны, средняя выживаемость от постановки диагноза метастаза в мозг до смерти невелика.

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

До сих пор большинство исследований терапевтических методов для пациенток с метастатическим раком шейки матки включало пациенток как с первичными, так и с метастатическими или рецидивирующими заболеваниями из-за отсутствия зарегистрированных пациенток с впервые диагностированным метастатическим раком шейки матки. Пациентки с более чем двумя очагами метастазирования, которые ранее получали более одной системной терапии, имели плачевные результаты. У пациенток с рецидивирующим раком шейки матки, если пациентка прошла предшествующую химиотерапию, химиорезистентность может возникать из-за нескольких изменений в транспорте лекарств, что приводит к снижению внутриклеточного накопления и активации детоксикации лекарств за счет повышенных уровней внутриклеточных поглотителей, включая глутатион, путь апоптотической гибели клеток и др. [47]. Более того, предварительное ионизирующее излучение может вызвать лучевую резистентность опухолевых тканей [48]. Из-за различия биологических характеристик пациенток с первичным раком IVB стадии по сравнению с пациентками с метастатическим или рецидивирующим раком шейки матки необходимы дальнейшие исследования.

Некоторые исследования показали, что ЛТ и полихимиотерапия у пациенток с карциномой шейки матки стадии IVB и хорошим показателем работоспособности хорошо переносятся и приводят к более высокому уровню выживаемости. Кроме того, эффективность химиолучевой терапии лимфатических метастазов

была подтверждена согласно приведенным выше данным. Однако пока остается неясным, насколько химиолучевая терапия улучшит качество жизни, показатели общей и безрецидивной выживаемости для пациенток с раком шейки матки стадии IVB с гематогенными метастазами. Следовательно, для получения дополнительной подтверждающей информации необходимы будущие крупномасштабные и проспективные исследования.

ВЫВОДЫ

У пациенток с раком шейки матки существует два типа метастазов: гематогенные и лимфатические. Пациентки с гематогенными метастазами имеют более высокий риск смерти, чем пациентки с метастазами лимфогенного распространения. С точки зрения диагностики ПЭТ или ПЭТ-КТ являются эффективным инструментом для оценки отдаленных метастазов, включая гематогенные и метастазы в ЛУ. Лучевая терапия и последующая химиотерапия хорошо переносятся и эффективны при лимфатических метастазах. Более того, при гематогенных метастазах в разные органы более целесообразно хирургическое вмешательство. Относительно метастатической карциномы шейки матки в легкие, при больших солитарных метастатических очагах операция в сочетании с химиотерапией (плюс ЛТ для стадии IVB) может обеспечить лучший прогноз. Для тех, кто не является кандидатом на оперативное вмешательство, химиолучевая терапия может быть оптимальным выбором при первичном метастатическом раке шейки матки (стадия IVB). При резистентном рецидивирующем метастатическом раке шейки матки показана химиотерапия. При метастазе рака шейки матки в кости перспективна одновременная химиотерапия и введение бисфосфонатов. При метастазах рака шейки матки в головной мозг паллиативное облучение головного мозга является более подходящей терапией при метастазах в головной мозг с мультифокальными метастазами. Трепанация черепа в сочетании с лучевой терапией — оптимальный выбор при одиночных метастазах в головной мозг. Химиотерапия на первом этапе должна быть рассмотрена пациенткам с множественными метастазами в головной мозг и экстракраниальными метастазами.

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Оптимизация прогнозирования и коррекция осложнений при раке шейки матки», утвержденной ученым советом лечебного факультета ФБГОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ 27.02.2020 г.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of Interest. The author declares no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship Data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- 2 Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. World Health Organization; 2020. Available to: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
- 3 Bi Y, Li L. Pathologically confirmed brain metastases from primary uterine cervical tumors: two cases and a literature review. *World J Surg Oncol.* 2019;17(1):174. DOI: 10.1186/s12957-019-1720-7
- 4 Dappa E., Elger T., Hasenburg A., Düber C., Battista M.J., Hötter A.M. The value of advanced MRI techniques in the assessment of cervical cancer: a review. *Insights Imaging.* 2017;8(5):471–81. DOI: 10.1007/s13244-017-0567-0
- 5 Song J., Hu Q., Huang J., Ma Z., Chen T. Combining tumor size and diffusion-weighted imaging to diagnose normal-sized metastatic pelvic lymph nodes in cervical cancers. *Acta Radiol.* 2019; 60(3):388–95. DOI: 10.1177/0284185118780903
- 6 Maffei M.E. Magnetic fields and cancer: epidemiology, cellular biology, and theranostics. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1339. DOI: 10.3390/ijms23031339
- 7 Elit L.M., Fyles A.W., Gu C., Pond G.R., D'Souza D., Samant R., et al. Effect of positron emission tomography imaging in women with locally advanced cervical cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2018;1(5): e182081. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.2081
- 8 Kim J., Kim D., Suh D., Kim J., Kim Y., Kim Y., et al. The efficacy of sentinel lymph node mapping with indocyanine green in cervical cancer. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):52. DOI: 10.1186/s12957-018-1341-6
- 9 Hundshammer C., Braeuer M., Müller C.A., Hansen A.E., Schillmaier M., Düwel S., et al. Simultaneous characterization of tumor cellularity and the Warburg effect with PET, MRI and hyperpolarized ¹³C-MRSI. *Theranostics.* 2018;8(17):4765–80. DOI: 10.7150/thno.25162
- 10 Abstracts from the 2017 Society of General Internal Medicine Annual Meeting. *J Gen Intern Med.* 2017;32(Suppl 2):83–808. DOI: 10.1007/s11606-017-4028-8
- 11 Matsuzaki S., Klar M., Mikami M., Shimada M., Grubbs B.H., Fujiwara K., et al. Management of stage IIB cervical cancer: an overview of the current evidence. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(3):28. DOI: 10.1007/s11912-020-0888-x
- 12 Sun R., Koubaa I., Limkin E.J., Dumas I., Bentivegna E., Castanon E., et al. Locally advanced cervical cancer with bladder invasion: clinical outcomes and predictive factors for vesicovaginal fistulae. *Oncotarget.* 2018;9(10):9299–310. DOI: 10.18632/oncotarget.24271
- 13 Mabuchi S., Komura N., Sasano T., Shimura K., Yokoi E., Kozasa K., et al. Pretreatment tumor-related leukocytosis misleads positron emission tomography-computed tomography during lymph node staging in gynecological malignancies. *Nat Commun.* 2020;11:1364. DOI: 10.1038/s41467-020-15186-z
- 14 Li W., Xiong L., Zhu Q., Lu H., Zhong M., Liang M., et al. Assessment of retroperitoneal lymph node status in locally advanced cervical cancer. *BMC Cancer.* 2021;21(1):484. DOI: 10.1186/s12885-021-08208-6
- 15 Wang W., Zhou Y., Wang D., Hu K., Zhang F. Prophylactic extended-field irradiation in patients with cervical cancer: a literature review. *Front Oncol.* 2020;10:579410. DOI: 10.3389/fonc.2020.579410
- 16 Kubota H., Tsujino K., Sulaiman N.S., Sekii S., Matsumoto Y., Ota Y., et al. Comparison of salvage therapies for isolated para-aortic lymph node recurrence in patients with uterine cervical cancer after definitive treatment. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):236. DOI: 10.1186/s13014-019-1442-6
- 17 Gupta M., Chopra S., Kunder S., Dheera A., Sampathirao D., Engineer R., et al. Early toxicity and treatment outcomes of extended field-intensity modulated radiotherapy for cervical cancer patients with para-aortic nodal metastasis. *Ecancermedicalscience.* 2019;13:957. DOI: 10.3332/ecancer.2019.957
- 18 Boardman C.H., Brady W.E., Dizon D.S., Kunos C.A., Moore K.N., Zanotti K.M., et al. A phase I evaluation of extended field radiation therapy with concomitant cisplatin chemotherapy followed by paclitaxel and carboplatin chemotherapy in women with cervical carcinoma metastatic to the para-aortic lymph nodes: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2018;151(2):202–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.08.006
- 19 Winkel D., Werensteyn-Honingh A.M., Eppinga W.S.C., Intven M.P.W., Hes J., Snoeren L.M.W., et al. Dosimetric feasibility of hypofractionation for SBRT treatment of lymph node oligometastases on the 1.5T MR-linac. *Radiother Oncol.* 2021;154:243–8. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.09.020
- 20 Liu H., Ye X., Li D., Yao Q., Li Y. Incidence, clinical risk and prognostic factors for liver metastasis in patients with cervical cancer: a population-based retrospective study. *BMC Cancer.* 2021;21:421. DOI: 10.1186/s12885-021-08127-6
- 21 Wang Y., Zhang T., Peng S., Zhou R., Li L., Kou L., et al. Patterns of treatment failure after concurrent chemoradiotherapy or adjuvant radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Oncol Res Treat.* 2021;44(3):76–85. DOI: 10.1159/000513170
- 22 Chen C., Ou Y., Lin H., Wang C., Chen H., Fang F., et al. Analysis of prognostic factors and clinical outcomes in uterine cervical carcinoma with isolated para-aortic lymph node recurrence. *Am J Transl Res.* 2019;11(12):7492–502. PMID: 31934296
- 23 Gorecki L., Andrs M., Korabecny J. Clinical candidates targeting the ATR–CHK1–WEE1 axis in cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(4):795. DOI: 10.3390/cancers13040795
- 24 Paik S., Cheol Lim M., Kim M., Kim Y., Song E., Ju Seong S., et al. Prognostic model for survival and recurrence in patients with early-stage cervical cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group Study (KGOG 1028). *Cancer Res Treat.* 2020;52(1):320–33. DOI: 10.4143/crt.2019.124
- 25 Sturdza A., Hofmann S., Kranawetter M., Polterauer S., Grimm C., Krainer M., et al. Increased genitourinary fistula rate after bevacizumab in recurrent cervical cancer patients initially treated with definitive radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(12):1056–65. DOI: 10.1007/s00066-017-1178-x
- 26 Guo C., Tang X., Meng Y., Zhang Y., Zhang X., Guo J., et al. Effect of the surgical approach on survival outcomes in patients undergoing radical hysterectomy for cervical cancer: A real-world multicenter study of a large Chinese cohort from 2006 to 2017. *Cancer Med.* 2020;9(16):5908–21. DOI: 10.1002/cam4.3287
- 27 Páez-Carpio A., Gómez F.M., Isus Olivé G., Paredes P., Baetens T., Carrero E., et al. Image-guided percutaneous ablation for the treatment of lung malignancies: current state of the art. *Insights Imaging.* 2021;12(1):57. DOI: 10.1186/s13244-021-00997-5
- 28 Petrella F., Diotti F., Rimessi A., Spaggiari L. Pulmonary metastasectomy: an overview. *J Thorac Dis.* 2017;9(Suppl 12):S1291–8. DOI: 10.21037/jtd.2017.03.175
- 29 Scientific Session of the 16th World Congress of Endoscopic Surgery, Jointly Hosted by Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) & Canadian Association of General Surgeons (CAGS), Seattle, Washington, USA, 11–14 April 2018: Poster Abstracts. *Surg Endosc.* 2018;32(Suppl 1):130–359. DOI: 10.1007/s00464-018-6121-4
- 30 Anderson R.L., Balasas T., Callaghan J., Coombes R.C., Evans J., Hall J.A., et al. A framework for the development of effective anti-metastatic agents. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(3):185–204. DOI: 10.1038/s41571-018-0134-8
- 31 Pang L., Yang H., Ning Y., Zheng C. Retrospective analysis of clinicopathological features and prognosis of gynecological small-cell carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2021;13:4529–40. DOI: 10.2147/CMAR.S314686
- 32 Šarenac T., Mikov M. Cervical cancer, different treatments and importance of bile acids as therapeutic agents in this disease. *Front Pharmacol.* 2019;10:484. DOI: 10.3389/fphar.2019.00484
- 33 Milagros Otero-García M., Mesa-Álvarez A., Nikolic O., Blanco-Lobato P., Basta-Nikolic M., Menéndez de Llano-Ortega R., et al. Role of MRI in staging and follow-up of endometrial and cervical cancer: pitfalls and mimickers. *Insights Imaging.* 2019;10(1):19. DOI: 10.1186/s13244-019-0696-8
- 34 Gal R., Oostinga D., Wessels H., Verlaan J.J., Charest-Morin R., Fisher C.G., et al. Pre-treatment expectations of patients with spinal metastases: what do we know and what can we learn from other disciplines? A systematic review of qualitative studies. *BMC Cancer.* 2020;20:1212. DOI: 10.1186/s12885-020-07683-7
- 35 Zhang Y., Guo X., Wang G., Ma W., Liu R., Han X., et al. Real-world study of the incidence, risk factors, and prognostic factors associated with bone metastases in women with uterine cervical cancer using Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Data Analysis. *Med Sci Monit.* 2018;24:6387–97. DOI: 10.12659/MSM.912071
- 36 Huang Z., Zhang Q., Wang Y., Chen R., Wang Y., Huang Z., et al. Inhibition of caspase-3-mediated GSDME-derived pyroptosis aids in noncancerous tissue protection of squamous cell carcinoma patients during cisplatin-based chemotherapy. *Am J Cancer Res.* 2020;10(12):4287–307. PMID: 33415000

- 37 Sierko E., Hempel D., Zuzda K., Z. Wojtukiewicz M.Z. Personalized radiation therapy in cancer pain management. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):390. DOI: 10.3390/cancers11030390
- 38 Han Y., Wang B., Zhang J., Zhou S., Dai J., Wu M., et al. Risk assessment of bone metastasis for cervical cancer patients by multiple models: a large population based real-world study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:725298. DOI: 10.3389/fmed.2021.725298
- 39 Tanaka Y., Iwasaki M., Murata-Hirai K., Matsumoto K., Hayashi K., Okamura H., et al. Anti-tumor activity and immunotherapeutic potential of a bisphosphonate prodrug. *Sci Rep*. 2017;7:5987. DOI: 10.1038/s41598-017-05553-0
- 40 Kim H., Lee K., Heo M., Kim Y. The prognostic factors influencing overall survival in uterine cervical cancer with brain metastasis. *Korean J Intern Med*. 2019;34(6):1324–32. DOI: 10.3904/kjim.2018.051
- 41 Kato M.K., Tanase Y., Uno M., Ishikawa M., Kato T. Brain metastases from uterine cervical and endometrial cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):519. DOI: 10.3390/cancers13030519
- 42 Li H., Pang Y., Cheng X. Surgery of primary sites for stage IVB cervical cancer patients receiving chemoradiotherapy: a population-based study. *J Gynecol Oncol*. 2020;31(1):e8. DOI: 10.3802/jgo.2020.31.e8
- 43 Lehrer E.J., McGee H.M., Peterson J.L., Vallow L., Ruiz-Garcia H., Zaorsky N.G., et al. Stereotactic radiosurgery and immune checkpoint inhibitors in the management of brain metastases. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3054. DOI: 10.1038/s41598-017-05553-0
- 44 Remick R.S., Kowalski E., Khairnar R., Sun K., Morse E., Cherng H.R., et al. A multi-center analysis of single-fraction versus hypofractionated stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastasis. *Radiat Oncol*. 2020;15:128. DOI: 10.1186/s13014-020-01522-6
- 45 Tsao M.N., Xu W., Wong R.K.S., Lloyd N., Laperriere N., Sahgal A., et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(1):CD003869. DOI: 10.1002/14651858.CD003869.pub4
- 46 Kim M., Kizilbash S.H., Laramy J.K., Gampa G., Parrish K.E., Sarkaria J.N., et al. Barriers to effective drug treatment for brain metastases: a multifactorial problem in the delivery of precision medicine. *Pharm Res*. 2018;35(9):177. DOI: 10.1007/s11095-018-2455-9
- 47 Jing L., Bo W., Yourong F., Tian W., Shixuan W., Mingfu W. Sema4C mediates EMT inducing chemotherapeutic resistance of miR-31-3p in cervical cancer cells. *Sci Rep*. 2019;9:17727. DOI: 10.1038/s41598-019-54177-z
- 48 Obrador E., Salvador R., Villaescusa J.I., Soriano J.M., Estrela J.M., Montoro A. Radioprotection and radiomitigation: from the bench to clinical practice. *Biomedicines*. 2020;8(11):461. DOI: 10.3390/biomedicines8110461

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-139-150>

Гепатоцеллюлярная карцинома: этиологические факторы и механизмы развития. Обзор литературы

К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, Ш.И. Мусин¹, И.Р. Рахматуллина², И.А. Меньшикова², Р.Р. Абдеев¹, Н.И. Султанбаева¹, Е.В. Попова¹, Г.А. Серебренников²

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

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

* **Контакты:** Меньшиков Константин Викторович, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Аннотация

Рак печени остается глобальной проблемой здравоохранения, и заболеваемость этой патологией имеет тенденцию к росту во всем мире. По оценкам разных авторов к 2025 году будет выявляться ежегодно более 1 миллиона пациентов с диагнозом «рак печени». Молекулярный патогенез гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) варьирует в зависимости от различных генотоксических поражений и этиологии. Хотя наши представления о патофизиологии и драйверах ГЦК имеют тенденцию к улучшению, эти понимания еще далеки для воплощения в клиническую практику. Примерно 25 % случаев ГЦК связаны с различными мутациями. Патофизиология ГЦК представляет собой сложный многоэтапный процесс. Взаимодействие различных факторов лежит в основе ранних стадий злокачественной трансформации гепатоцитов и развитии ГЦК. В целом только примерно 20–25 % пациентов с ГЦК имеют как минимум одну потенциальную драйверную мутацию. Также следует отметить, что ожирение связано с повышенным риском развития ГЦК и рака во многих органах. Несмотря на многие уже известные моменты в патогенезе развития ГЦК, еще остаются нерешенные вопросы. Современные возможности молекулярно-генетической диагностики и моделирование злокачественных опухолей на животных позволяют расширить горизонты знаний в этой области.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, рак печени, молекулярный патогенез, драйверные мутации, опухолевое микроокружение, неалкогольный стеатогепатит, вирусный гепатит

Для цитирования: Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Рахматуллина И.Р., Меньшикова И.А., Абдеев Р.Р., Султанбаева Н.И., Попова Е.В., Серебренников Г.А. Гепатоцеллюлярная карцинома: этиологические факторы и механизмы развития. Обзор литературы. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(2):139–150. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-139-150>

Меньшиков Константин Викторович — к.м.н., доцент, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, отдел химиотерапии, orcid.org/0000-0003-3734-2779

Султанбаев Александр Валерьевич — к.м.н., отдел противоопухолевой лекарственной терапии, orcid.org/0000-0003-0996-5995.

Мусин Шамиль Исмаилович — к.м.н., хирургическое отделение № 6, orcid.org/0000-0003-1185-977X

Рахматуллина Ирина Робинзоновна — д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0003-0371-0385

Меньшикова Ирина Асхатовна — к.м.н., доцент, кафедра биологической химии, orcid.org/0000-0002-8665-8895

Абдеев Рустем Раисович — к.м.н., хирургическое отделение № 1, orcid.org/0000-0003-1438-2006

Султанбаева Надежда Ивановна — отделение противоопухолевой лекарственной терапии № 1, orcid.org/0000-0001-5926-0446

Попова Екатерина Владимировна — отделение амбулаторной противоопухолевой лекарственной терапии, orcid.org/0000-0003-1242-759X

Серебренников Григорий Андреевич — кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0002-7082-0085

Hepatocellular Carcinoma: Aetiology and Mechanisms of Development. A Literature Review

Konstantin V. Menshikov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Oncology with courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, Chemotherapy Unit, orcid.org/0000-0003-3734-2779

Alexander V. Sultanbaev — Cand. Sci. (Med.), Anticancer Drug Therapy Unit, orcid.org/0000-0003-0996-5995

Shamil I. Musin — Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit No. 6, orcid.org/0000-0003-1185-977X

Irina R. Rakhmatullina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology with courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-0371-0385

Irina A. Menshikova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Biological Chemistry, orcid.org/0000-0002-8665-8895

Rustem R. Abdeev — Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit No. 1, orcid.org/0000-0003-1438-2006

Nadezhda I. Sultanbaeva — Anticancer Drug Therapy Unit No. 1, orcid.org/0000-0001-5926-0446

Ekaterina V. Popova — Outpatient Anticancer Drug Therapy Unit, orcid.org/0000-0003-1242-759X

Grigoriy A. Serebrennikov — Department of Oncology with courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-7082-0085

Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Alexander V. Sultanbaev¹, Shamil I. Musin¹, Irina R. Rakhmatullina², Irina A. Menshikova², Rustem R. Abdeev¹, Nadezhda I. Sultanbaeva¹, Ekaterina V. Popova¹, Grigoriy A. Serebrennikov²

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Konstantin V. Menshikov, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Abstract

Liver cancer remains a global challenge of healthcare, with the incidence growing worldwide. According to various authors, over 1 million patients will be diagnosed with liver cancer each year by 2025. The molecular pathogenesis of HCC varies with respect to genotoxic lesions and aetiologies. Although our understanding of the HCC pathophysiology and drivers tends to improve, it is still distant from translation into clinical practice. About 25 % of HCC cases are associated with variant mutations. HCC pathophysiology is a complex multi-step process. The interaction of various factors underlies the early stages of malignant hepatocyte transformation towards the development of HCC. Overall, about 20–25 % of HCC patients have at least one potential driver mutation. Obesity should also be noted as being associated with a higher risk of HCC and various other cancers. Despite many issues in the HCC pathogenesis being already known, the unresolved questions remain. Modern molecular genetic diagnostics and animal modelling of malignant tumours are expanding our horizons of knowledge in this field.

Keywords: hepatocellular carcinoma, liver cancer, molecular pathogenesis, driver mutations, tumour microenvironment, non-alcoholic steatohepatitis, viral hepatitis

For citation: Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin Sh.I., Rakhmatullina I.R., Menshikova I.A., Abdeev R.R., Sultanbaeva N.I., Popova E.V., Serebrennikov G.A. Hepatocellular carcinoma: aetiology and mechanisms of development. A literature review. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(2):139–150. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-139-150>

ВВЕДЕНИЕ

Рак печени остается глобальной проблемой здравоохранения, и заболеваемость этой патологией имеет тенденцию к росту во всем мире [1, 2]. По оценкам разных авторов к 2025 году будет выявляться ежегодно более 1 миллиона пациентов с диагнозом «рак печени» [3]. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — наиболее распространенная формой рака печени и составляет примерно 90 % случаев. Вирус гепатита В (ВГВ) является наиболее важным фактором риска развития ГЦК и становится причиной примерно 50 % случаев [4]. Риск развития ГЦК связывают с вирусом гепатита С (ВГС). Этот риск значительно снижается за счет достижения устойчивого вирусологического ответа на противовирусные препараты [5]. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), ассоциированный с метаболическим синдромом или сахарным диабетом, становится самой быстрорастущей этиологией ГЦК, особенно на Западе [6]. Молекулярный патогенез ГЦК варьирует в зависимости от различных генотоксических поражений и этиологии. Хотя наши представления о патофизиологии

и драйверах ГЦК имеют тенденцию к улучшению, эти понимания еще далеки от воплощения в клиническую практику. Примерно 25 % случаев ГЦК связаны с различными мутациями. Однако распространенность большинства мутаций составляет менее 10 %, и таким образом исследования по проверке концепции о доминирующих драйверных мутациях при ГЦК, таких как TERT, TP53 и CTNNB1, остаются не изученными и не имеющими подходов к терапии [7–9]. В настоящее время конкретные достижения в нашем понимании механизмов, лежащих в основе ГЦК, связанной с НАСГ, позволили по-новому взглянуть на вклад микроокружения опухоли, особенно иммунной системы и активации тромбоцитов, в патофизиологии этого заболевания [10, 11]. Диагноз ГЦК обычно основывается на неинвазивных критериях, хотя растет потребность в молекулярной характеристике опухоли с использованием биопсии ткани в клинической практике [12, 13]. Лечение ГЦК заметно улучшилось с начала 2010-х годов [8, 12–14]. Резекция печени и трансплантация печени были основным методом лечения в случаях ГЦК. Тщательный

отбор пациентов привел к улучшению результатов хирургического лечения и хорошему безрецидивному 10-летнему периоду после трансплантации печени [12, 15]. Также применяется локальная абляция радиочастотным методом под визуальным контролем для нехирургических случаев ГЦК на ранних стадиях, несмотря на прогресс в других методиках [14]. Результаты адьювантной терапии после потенциально излечивающих подходов являются неудовлетворительными, поскольку рандомизированные клинические исследования до сих пор демонстрируют отрицательные результаты. Для промежуточной стадии ГЦК трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) — наиболее широко используемый стандарт лечения [16]. Трансартериальная радиоэмболизация (TARE) продемонстрировала эффективность в исследованиях II фазы, но не была принята в качестве основного стандарта лечения [17]. Ожидается, что другие локально-регионарные подходы к радиационной онкологии не расширят арсенал возможностей лечения в ближайшем будущем.

В настоящее время системная терапия, включая ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКИ), ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) и моноклональные антитела, бросили вызов использованию традиционных методов лечения ГЦК. Был отмечен значительный прогресс в развитии системной терапии за последние 5 лет, в рандомизированных исследованиях сообщается о заметном увеличении общей выживаемости и улучшении качества жизни пациентов [8]. Исторически случаи ГЦК на поздних стадиях подразумевали медиану общей выживаемости примерно 8 месяцев, а одобренная комбинация атезолизумаба (антитело к PDL1) и бевацизумаба (антитело против VEGF) увеличила этот показатель более чем в два раза [18]. Ингибиторы тирозинкиназ сорафениб и ленватиниб остаются наиболее эффективными препаратами монотерапии [19, 20]. В случае прогрессирования однокомпонентные режимы терапии такими препаратами, как регорафениб, кабозантиниб

и рамуцирумаб, также показали улучшение выживаемости [21–23]. Монотерапия ингибиторами контрольных точек обеспечивает существенный клинический эффект у 15–20 % пациентов, но до настоящего времени не идентифицированы биомаркеры, характеризующие эту группу [24, 25]. Более того, исследования III фазы, изучающие эффективность комбинированной терапии, то есть сочетания ИКИ с ИТК или сочетания ингибиторов PD1/PDL1 с ингибиторами CTLA4, продолжаются. Ожидается, что результаты этих испытаний полностью изменят ландшафт лечения ГЦК.

Хотелось бы остановиться на вопросах эпидемиологии ГЦК. Рак печени является шестым наиболее распространенным видом рака в мире: в 2018 году было зарегистрировано 841 080 новых случаев рака печени. ГЦК является четвертой по значимости причиной смерти от рака в глобальном масштабе [3] (рис. 1).

Заболеваемость и основные этиологические факторы, участвующие в гепатоканцерогенезе, изображены на рисунке 1. Самая высокая частота ГЦК наблюдается в Восточной Азии, при этом Монголия демонстрирует самую высокую заболеваемость ГЦК в мире. Вирус гепатита В (HBV) является основным этиологическим фактором в большинстве стран Азии (кроме Японии), Южной Америки и Африки. Вирус гепатита С (ВГС) является преобладающей причиной в Западной Европе, Северной Америке и Японии, а употребление алкоголя — этиологическим фактором в Центральной и Восточной Европе. Неалкогольный стеатогепатит основной этиологии, включенный в категорию «Другое», представляет собой быстрорастущий фактор риска, который, как ожидается, станет преобладающей причиной ГЦК у пациентов с высоким уровнем доходов в ближайшем будущем [3, 26, 27].

Самая высокая заболеваемость и смертность от ГЦК наблюдаются в Восточной Азии и Африке, хотя имеется тенденция к увеличению этих показателей в различных регионах Европы и США [28]. Действительно,

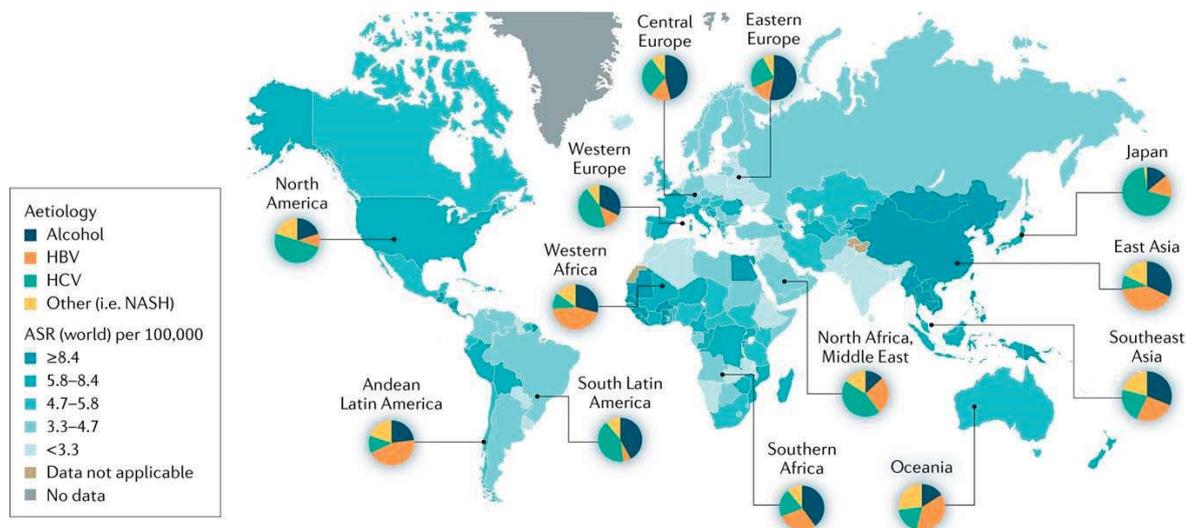


Рисунок 1. Заболеваемость ГЦК в зависимости от географического района и этиологии
Figure 1. HCC incidence by geographic locale and aetiology

наблюдение за конечными результатами в реестре SEER демонстрирует ГЦК как самую быстрорастущую причину смерти от рака в США с начала 2000-х годов, и прогнозируется, что ГЦК станет третьей ведущей причиной смерти от рака к 2030 г., если эти тенденции сохранятся [29].

Возвращаясь к факторам риска, более 90 % случаев ГЦК возникают на фоне хронического заболевания печени. Цирроз любой этиологии является одним из важнейших факторов риска развития ГЦК [12, 13]. ГЦК является основной причиной смерти у пациентов с циррозом печени с ежегодной заболеваемостью ГЦК в этой группе до 1–6 % [30]. К основным факторам риска ГЦК относятся хроническое употребление алкоголя, диабет или ожирение, НАСГ и инфицирование HBV или HCV (рис. 1). Другие меньше распространенные факторы риска ГЦК включают первичный билиарный холангит, гемохроматоз и дефицит α 1-антитрипсина. Действительно, у пациентов с развивающимся циррозом печени вследствие гемохроматоза особенно высок риск ГЦК, она в течение жизни появляется у 45 % таких больных [31].

Патофизиология ГЦК представляет собой сложный, многоэтапный процесс. Взаимодействие различных факторов лежит в основе ранних стадий злокачественной трансформации гепатоцитов и развития ГЦК. К этим факторам относятся генетическая предрасположенность, реципрокные взаимодействия между вирусными и невирусными факторами риска, клеточное микроокружение и различные иммунные клетки, а также тяжесть сопутствующих хронических заболеваний печени. Измененное микроокружение является ключевой характеристикой рака. Известно, что микроокружение участвует во всех стадиях злокачественного роста, от начальных фаз трансформации до инвазивного рака, и в конечном счете приводит к метастазированию. В нашем обзоре проведены попытка детализировать текущее понимание механизмов, лежащих в основе ГЦК связанной с НАСГ. Одним из компонентов понимания развития ГЦК является так называемая ячейка происхождения. Аналогично любому типу рака исходная клетка может быть стволовой клеткой печени, транзитной амплифицирующей популяцией или зрелым гепатоцитом. В целом наличие и роль стволовых клеток в печени само по себе спорно. Кроме того, зрелые гепатоциты — это долгоживущие клетки, и они сохраняют значительную пролиферативную возможность в ответ на травму. Многие мышинные модели подтверждают возможность того, что ГЦК возникает в трансформированных клетках зрелых гепатоцитов, хотя некоторые авторы полагают, что стволовые клетки печени могут быть источником развития ГЦК [32]. Как это ни парадоксально, внутривенные холангиокарциномы и опухоли со смешанной морфологией ГЦК часто возникают из зрелых гепатоцитов, что подчеркивает концепцию метаплазии и клеточной пластичности (что и есть трансдифференцировка). Этот вывод подтверждает представление о том, что морфология и эпигенетический ландшафт опухоли не обязательно отражает исходную клетку [33, 34].

Рассмотрим мутации генов — драйверов рака при ГЦК. Использование метода высокопроизводительного секвенирования нового поколения позволило идентифицировать гены — драйверы рака с онкогенными функциями или функциями подавления опухолей, которые периодически встречаются при ГЦК. Активация теломеразы через мутации промотора TERT, вирусные вставки, хромосомная транслокация или амплификация генов — наиболее частые изменения генов-драйверов, наблюдаемые у примерно 80 % случаев ГЦК [7, 35]. Исследования продемонстрировали, что активация сигнального пути Wnt- β -катенин в 30–50 % случаев вызвана мутациями в CTNNB1 (кодирует β -катенин), AXIN1 или APC (ингибиторы Wnt пути) инактивации [7, 35]. Другие частые мутации или генетические изменения обнаружены в TP53, RB1, CCNA2, CCNE1, PTEN, ARID1A, ARID2, RPS6KA3 или NFE2L2, все они изменяют регуляцию клеточного цикла. Кроме того, варианты в генах, участвующих в эпигенетической регуляции, окислительном стрессе и путях AKT-mTOR и MAPK, были вовлечены в развитие ГЦК. И повторяющиеся фокальные амплификации хромосом в CCND1, FGF19, VEGFA, MYC или MET, приводящие к сверхэкспрессии, вызывают активацию различных онкогенных сигнальных путей, в том числе рецепторные тирозинкиназы [36]. Хотя мутации в гене — драйвере рака накапливаются случайным образом, определенные гены связаны с точными молекулярными подклассами ГЦК, определяемыми транскриптомными профилями и гистологическими фенотипами [8, 9, 37] (рис. 2).

Все варианты ГЦК можно разделить на две основные молекулярные группы на основе транскриптомных фенотипических классов [36, 39–41]. Класс пролиферации характеризуется более агрессивной опухолью с низкой гистологической дифференцировкой, высокой сосудистой инвазией и повышенным уровнем α -фетопротеина (АФП) [37]. Этот класс можно разделить на два подкласса: S1, или iCluster 3, характеризующийся активацией Wnt-TGF β , которая вызывает истощение иммунного фенотипа; и S2, или iCluster 1, характеризующийся предшественникоподобным фенотипом, с экспрессией маркеров стволовых клеток (СК19, EPSCAM) и активированным IGF2 и сигнальным путем EPSCAM53 [38, 39, 42]. Наличие опухолей, ассоциированных с вирусом гепатита В (HBV), — частая активация классических путей пролиферации клеток, таких как PI3K-AKT-mTOR, каскадов PI3K-AKT-mTOR, RAS-MAPK, MET и IGF. Кроме того, частые мутации TP53, высокая хромосомная нестабильность и глобальное гипометилирование ДНК представляют собой дополнительные признаки этого класса. Класс нераспространения характеризуется менее агрессивными опухолями с гистологической дифференциацией от хорошей до умеренной, низким уровнем АФП и менее частой сосудистой инвазией. Эти опухоли вызваны неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), алкогольным стеатогепатитом и инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС). В этом классе были охарактеризованы отдельные подгруппы: WNT- β -катенин — подкласс CTNNB1 характеризуется частыми

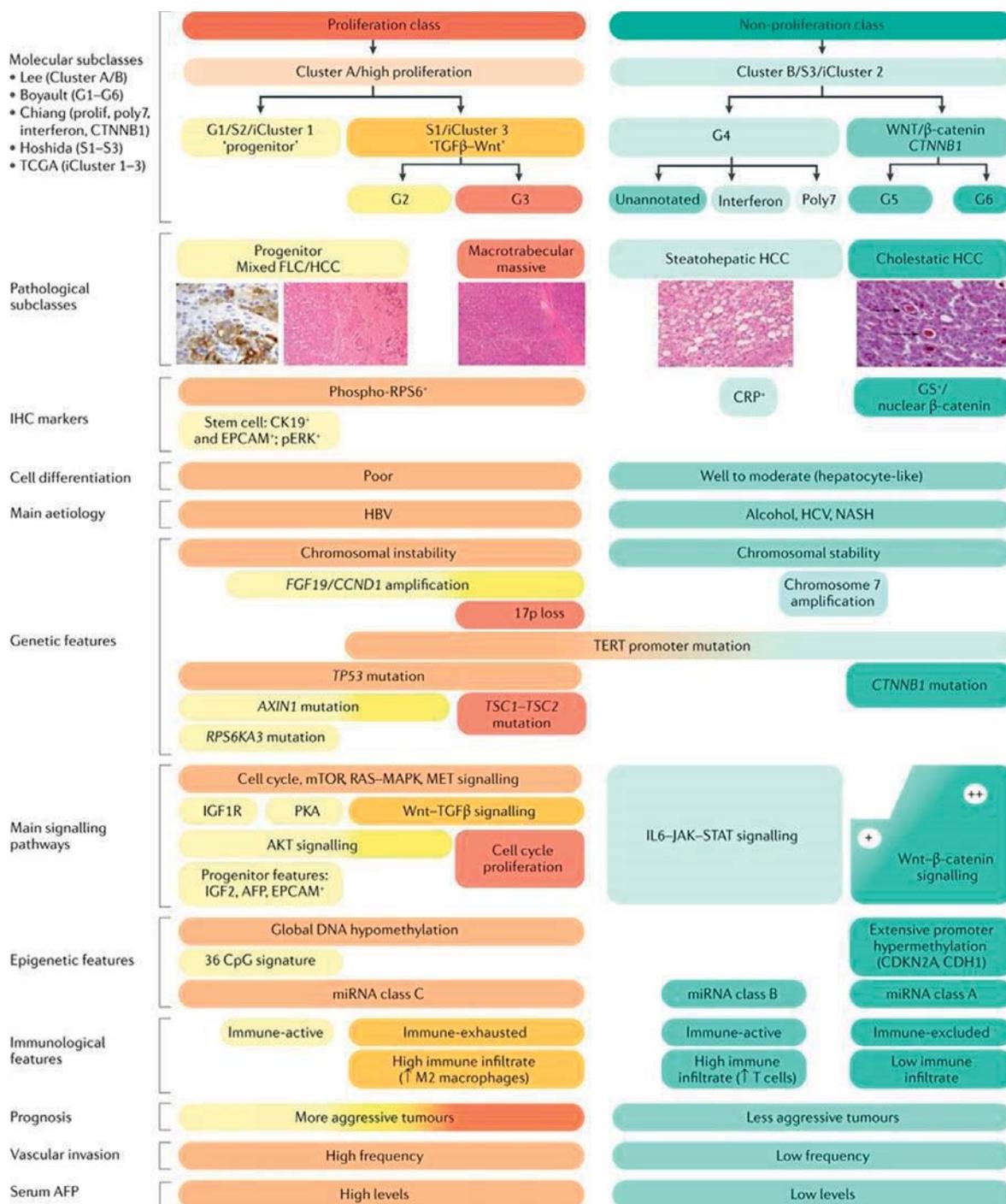


Рисунок 2. Молекулярно-иммунная классификация ГЦК
Figure 2. Molecular and immune classification of HCC

мутациями CTNNB1 и активацией WNT-сигнального пути β -катенина, который приводит к иммуноисключенному фенотипу с низкой иммунной инфильтрацией [36, 41, 42], а подкласс интерферона представляет собой высокоактивированный сигнальный путь IL6–JAK–STAT с более воспаленным микроокружением опухоли. Этот класс представляет хромосомную стабильность с частыми мутациями промотора TERT [1, 7–9, 38–42].

В целом только примерно 20–25 % пациентов с ГЦК имеют как минимум одну потенциальную драйверную мутацию в соответствии с текущими стандартами. Мутации, вызывающие злокачественный рост, взаимодействие факторов риска, хорошо описаны в патогенезе ГЦК. Например, токсическое действие афлатоксина B1 потенцируется инфекцией HBV, особенно у пациентов с нулевым полиморфизмом GSTT1 [43, 44]. Кроме

того, было установлено, что полиморфизмы в PNPLA3, TM6SF2 и HSD17B13 связаны с тяжестью течения НАСГ и заболеваемостью ГЦК, особенно у пациентов с высоким хроническим потреблением алкоголя [45, 46].

Молекулярные изменения, связанные с вирусной инфекцией

Наиболее частая локализация HBV-опосредованного инсерционного мутагенеза находится внутри промотора TERT, который приводит к гиперэкспрессии теломеразы, фермента, отвечающего за поддержание длины теломер [47]. Активация теломеразы предотвращает эрозию хромосом, которая физиологически возникает при каждом клеточном делении при старении. Эктопическая активация теломеразы защищает клетки от старения и способствует трансформации [48]. Другие повторяющиеся вставки, связанные с HBV, были идентифицированы для активации мощных онкогенов, таких как CCNA2 или CCNE1, участвующих в контроле клеточного цикла. Эти онкогенные изменения вызывают репликативный стресс и сложные перестройки по всему геному [49]. В небольшой группе пациентов с ГЦК, аденоассоциированным вирусом 2, продемонстрирован аналогичный инсерционный онкогенный мутагенез с общей горячей точкой вирусной инсерции внутри промотора TERT, CCNA2 и CCNE1 [50]. Эти наблюдения показывают, что специфические онкогены, активированные вирусной инфекцией, действуют как ранние помощники трансформации гепатоцитов. Напротив, инфекция ВГС не может привести к сильному, прямому онкогенному эффекту и индукции мутаций в результате окислительного стресса, вызванного хроническим воспалением.

При развитии хронических заболеваний печени и цирроза, которые лежат в основе возникновения ГЦК, в большинстве случаев наблюдаются гепатоциты, постепенно накапливаются многочисленные генетические мутации и эпигенетические изменения. По ходу этого процесса несколько факторов риска, вызывающих мутации ДНК, связаны со специфическими мутационными сигнатурами [7, 51].

Молекулярные классы ГЦК

Несколько исследований, основанных на геномном, эпигеномном, гистопатологическом и иммунологическом анализе, установили молекулярную и иммунную классификацию ГЦК [1, 9, 52]. Данные представлены на рисунке 2. Определены молекулярные классы ГЦК на основе главных молекулярных драйверов и вовлеченных сигнальных путей [9, 38–41] или в зависимости от иммунного статуса опухоли [8, 42]. Эти молекулярные классы коррелируют со специфическими геномными нарушениями, гистопатологическими особенностями и клиническими исходами. Для примерно 50 % случаев ГЦК и в целом имеются мутации в гене TP53 и в амплификациях FGF19 или CCND1 [36]. Кроме того, данные мутации чаще встречаются при ВГВ-ассоциированном ГЦК и имеют худший прогноз. Данный класс включает два подкласса: группу клеток — предшественников

пролиферации и группу клеток — предшественников пролиферации Wnt-TGF β . Группа клеток — предшественников пролиферации, которая составляет 25–30 %, характеризуется ГЦК с активацией классических путей пролиферации клеток (таких как как сигнальный путь PI3K-AKT-mTOR, путь RAS-MAPK и сигнальные каскады MET и IGF9) и экспрессией маркеров клеток-предшественников (таких, как EPCAM и α -фетопротейн) и соответствует кластеру 1 [36, 38]. Группа WNT-TGF β , на которую приходится 20 % случаев ГЦК, характеризуется неканонической активацией Wnt и коррелирует с кластером 3 TCGA. И наоборот, непролиферативный класс опухоли, на долю которого приходится 50 % ГЦК, чаще встречается при ГЦК, связанной с употреблением алкоголя, и ГЦК, связанной с ВГС; эти опухоли коррелируют с кластером 2 TCGA [39].

В пределах непролиферативного класса по крайней мере две отдельные подгруппы были определены: одна характеризуется доминантной канонической передачей сигналов Wnt, связанной с мутациями в CTNNB1 (ref.72), а вторая характеризуется путем активации передачи сигналов IFN α [36, 53]. Отчеты о классификации ГЦК согласно статусу иммунных клеток еще больше расширили наше понимание молекулярных признаков ГЦК (рис. 2) [42]. Эта классификация предоставляет дополнительную информацию, основанную на иммунных признаках, и делит варианты ГЦК на отчетливые подклассы: иммуноактивные, иммуноистощенные, иммуно-промежуточные и иммуно-исключенные. Иммунный класс, который включает как иммуноактивные, так и иммуноистощенные подклассы, характеризуется инфильтрацией иммунных клеток различной природы. Иммуноактивные опухоли ГЦК (выявляются в 20 % случаев) обогащены активными Т-хелперами (CD4⁺), клеточными инфильтратами и цитотоксическими Т (CD8⁺) клетками, инфильтрирующими и реагирующими к ингибиторам контрольных точек. И наоборот, опухоли, где преобладает состояние истощения клеток CD8⁺, вызванное TGF- β , иммуноистощенные опухоли, которые представляют собой другой конец спектра, характеризуются недостатком инфильтрирующих Т-клеток и увеличением регуляторных Т-(Treg) клеток, и в них доминируют канонические сигналы Wnt и другие иммуно-дрессуативные каскады. Иммуноисключенные опухоли в первую очередь устойчивы к ингибиторам контрольных точек [54].

ГЦК, связанная с неалкогольным стеатогепатозом (НАСГ)

Ожирение связано с повышенным риском развития рака во многих органах [55]. Ожирение может вызвать системные изменения, включая измененную иммунную функцию и системные эндокринные изменения, которые являются отличительными чертами нескольких типов злокачественных новообразований. Имеющиеся данные показывают, что жировая болезнь печени быстро становится ведущей причиной ГЦК на Западе [6]. Исследования показали, что специфические для печени механизмы, посредством которых

неалкогольная жировая болезнь печени или НАСГ способствуют развитию ГЦК, включают метаболический и окислительный стресс, измененную иммунную функцию, патологические воспалительные реакции и измененную эндокринную передачу сигналов [10, 56].

Окислительный стресс

Гепатоциты, перегруженные жирными кислотами, вызывают окислительный стресс и эндоплазматический ретикулярный (ЭР) стресс, вызывающий патологическое воспаление и повреждение клеток [10, 11]. Одно исследование доказало причинную роль ЭР стресса при НАСГ-индуцированном ГЦР у мышей; ЭР стресс в гепатоцитах мышей приводил к активации воспалительных сигнальных путей, в частности NF- κ B и TNF, приводя к индукции ГЦК [57]. Однако эти патогенные механизмы еще предстоит доказать в роли развития ГЦК у человека. Нарушение метаболизма жирных кислот в гепатоцитах может вызывать повреждение ДНК из-за увеличения количества активных форм кислорода (АФК), образующихся в результате дисфункции митохондрий [58]. При НАСГ образование липидов может не только увеличиваться, но, возможно, изменяться, чтобы генерировать больше патогенных липидов, которые служат онкометаболитами [59, 60]. Например, постоянная активация mTORC2 в гепатоцитах мышей увеличивала образование сфинголипида глюкозилцерамида, вызывая повышенную продукцию АФК, что в конечном итоге может привести к развитию ГЦК [59]. Точно так же измененный метаболизм холестерина также может способствовать патогенезу ГЦК, потенциально за счет продукции проонкогенных лигандов ядерных рецепторов [60].

Хотя аутофагия может иметь противоопухолевые функции, одно исследование продемонстрировало важную роль липофагии (то есть аутофагической деградации липидных капель) в патогенезе ГЦК. Сверхэкспрессия секвестомы 1 (также известной как p62), которая регулирует липофагию в гепатоцитах больных с НАСГ и в мышинной модели, была связана с развитием ГЦК [61]. Исследования показали более высокий риск ГЦК у пациентов с НАСГ, чем у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени [6]. Одно экспериментальное исследование показало, что окислительные реакции,

вызванные жирными кислотами, обуславливая стресс в гепатоцитах, в свою очередь активируют STAT1 и STAT3, оба они являются провоспалительными транскрипционными факторами, которые обычно действуют параллельно [62]. Примечательно, что в этой мышинной модели высокие уровни STAT1 вызывали прогрессирование НАСГ, в то время как высокие уровни STAT3 способствовали развитию ГЦК, независимо друг от друга [62]. Это говорит о том, что сходные воспалительные сигналы могут по-разному способствовать прогрессированию неалкогольной болезни печени в НАСГ или ГЦК. Поскольку неалкогольная болезнь печени более распространена, чем НАСГ, в общей популяции, это открытие подчеркивает необходимость лучшего понимания того, как неалкогольная болезнь печени сама по себе, независимо от НАСГ, может перейти в ГЦК [6]. В совокупности ЭР стресс, патологическая липофагия, увеличение производства АФК и уменьшение мощности восстановления (низкий уровень NADH или NADPH) могут вызвать онкогенные генетические изменения в перегруженных жирными кислотами гепатоцитах и способствуют размножению злокачественных клеток.

Иммунная инфильтрация жировой дистрофии печени

Инфильтрация иммунными клетками жировой ткани печени является гистопатологическим признаком НАСГ [10]. Разработка моделей животных, точно воспроизводящих ГЦР человека, необходима для фундаментальных исследований изучения патогенеза и трансляционных исследований [63–77]. Данные представлены на рисунке 3.

Трансляционные исследования в ГЦК представляют собой дорогу с двусторонним движением между доклиническими и клиническими моделями. С одной стороны, доклинические модели помогают понять патогенез и механизмы, участвующие в иницировании и прогрессировании заболевания, и формируют основу для разработки клинических методов лечения. Например, клеточные линии обеспечивают быструю, относительно простую, но менее актуальную клиническую информацию, в то время как модели ксенотрансплантата пациента медленны, сложны, но более актуальны. Клинические исследования сосредоточены

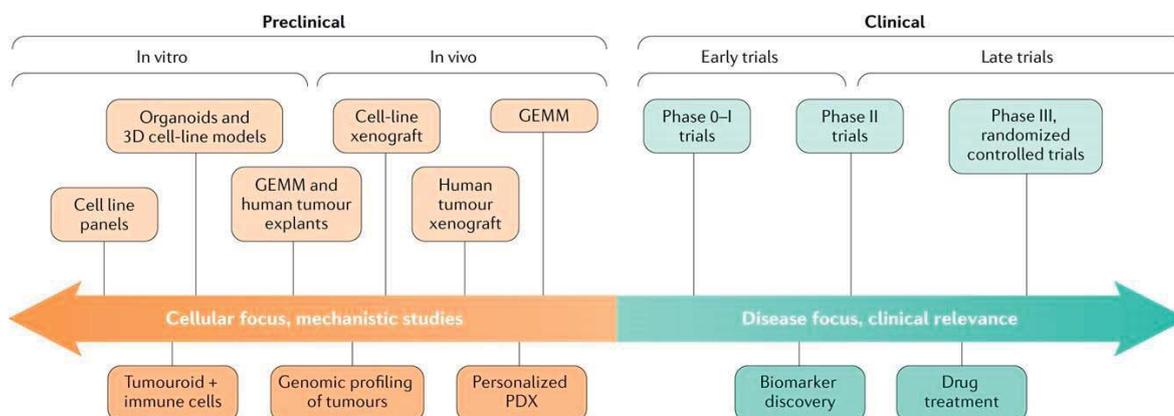


Рисунок 3. Доклинические и клинические модели, используемые в трансляционных исследованиях ГЦК
Figure 3. Preclinical and clinical models in translational HCC studies

на разработке лекарств и открытии биомаркеров, а их результаты, хотя и отрицательные, часто приводят к новым гипотезам, требующим доклинического исследования. Исследования I фазы направлены на понимание фармакокинетики и профилей токсичности недавно разработанных лекарств, исследования II фазы предназначены для изучения предварительной эффективности, а исследования III фазы, рандомизированные контролируемые испытания, представляют самый высокий уровень доказательств, необходимых для одобрения регулирующими органами. Биомаркеры позволяют проводить отбор популяций, которые с наибольшей вероятностью выиграют от определенных видов лечения на основе их механизма действия.

Несколько экспериментальных моделей показали, что иммунные клетки и цитокины играют важную роль в патогенезе ГЦК. Например, длительный НАСГ у мышиных моделей индуцирует активацию CD8⁺ Т-клеток, что приводит к повреждению гепатоцитов и развитию ГЦК [78]. Кроме того, неалкогольная жировая болезнь печени вызывает избирательную потерю внутрипеченочных CD4⁺ клеток, которые имеют решающее значение для индукции эффективного противоопухолевого адаптивного иммунного ответа [79]. Другие иммунные типы клеток, включая В-клетки, Трег-клетки, естественные клетки-киллеры и различные типы миелоидных клеток, связаны с патогенезом ГЦК, индуцированным НАСГ [10, 56]. Интересно, что в соответствии с клиническими данными рекрутирование и активация тромбоцитов в печени также способствуют развитию ГЦК у мышей, особенно путем передачи сигналов гликопротеина тромбоцитов Ib-α (GPIb-α), что предполагает терапевтический потенциал этого пути [80]. Было также показано, что цитокиновая среда лежит в основе причинной роли НАСГ в ГЦК [11]. Все вышеописанные механизмы могут одновременно способствовать развитию ГЦК на фоне жировой дистрофии печени. Однако их относительный вклад в человеческую ГЦК в настоящее время неизвестен. Анализ мутационных подтипов в ГЦК, связанной с НАСГ, по сравнению с ГЦК других этиологий, мог бы помочь определить относительный вклад различных факторов.

Хроническое воспаление

ГЦК является злокачественной опухолью, связанной с воспалением, при этом ~ 90 % случаев ГЦК связано с длительным воспалением вследствие вирусного гепатита, чрезмерного употребления алкоголя, неалкогольной жировой болезни печени или НАСГ. Иммунное микроокружение играет ключевую роль в патогенезе ГЦК [81]. При ГЦК наличие иммунных инфильтратов связано с лучшим прогнозом, вероятно, благодаря более эффективному противоопухолевому иммунитету [58, 82]. Мышиные модели ГЦК показали, что иммунные сигналы, такие как IL-6, лимфотоксин-α и TNF, могут ускорять гепатокарциногенез и воздействуют на агрессивность опухоли [34, 83]. Тем не менее иммунный ответ также ограничивает прогрессирование рака печени [81]. Важно отметить, что печень содержит наибольшее количество иммунных клеток в организме и поддерживает

уникальный иммунный статус, значительно более толерантный, чем другие органы, что позволяет ему противостоять постоянному потоку воспалительных сигналов из кишечника [81]. Понимание этой уникальной печеночной иммунной системы, вероятно, важно в контексте сложного взаимодействия между злокачественными гепатоцитами и иммунной системой печени [81, 84]. Примечательно, что исследования на мышах и людях позволяют предположить, что фактор VEGF, секретируемый злокачественными гепатоцитами, образует иммунотолерантную проонкогенную микросреду, предполагая, что блокирование каскада VEGF-может быть эффективным путем изменения иммунной толерантности печени [36, 85]. Интересно, что комбинации ингибиторов контрольных точек со специфическими таргетными препаратами, такими как VEGF-ингибиторы, показали более хорошие результаты в лечении ГЦК, чем использование отдельных препаратов [19, 86]. В хронически воспаленной печени многие клеточные типы, в том числе макрофаги, звездчатые клетки, эндотелиальные клетки и различные подтипы лимфоцитов, взаимодействуют с гепатоцитами [81, 84]. Пониманию роли адаптивной иммунной системы уделяется повышенное внимание в связи с ее важностью в иммуноонкологии. В частности, выводы на основании исследований на моделях мышей показывают, что практически каждый тип иммунных клеток может иметь как проопухолевую, так и противоопухолевую роль [81] — два основных проонкогенных механизма, посредством которых иммунные клетки способствуют развитию ГЦК, включая секрецию цитокинов и факторы роста. Эти механизмы способствуют пролиферации или противодействуют апоптозу опухолевых клеток, а также, как это ни парадоксально, подавлению противоопухолевой функции соседних лимфоцитов. Исследования показали, что пути NF-κB и JAK-STAT являются ключевыми воспалительными сигнальными путями, участвующими в промотировании ГЦК [87]. Этот вывод получил дальнейшее подтверждение в анализе транскриптома ГЦК человека [84]. Главная противоопухолевая функция адаптивной иммунной системы опосредуется через иммунный надзор и элиминацию предраковых или полностью трансформированных злокачественных гепатоцитов [82].

Адаптивная иммунная система при ГЦК

Цитотоксические Т (CD8⁺) клетки считаются ключевыми эффекторами противоопухолевого иммунитета. Соответственно, одно исследование показало, что их истощение у мышей может увеличить риск развития ГЦК, и другое исследование показало, что эти Т-клетки опосредуют надзор за предраковыми гепатоцитами [89]. Как это ни парадоксально, в нескольких конкретных случаях истощение CD8⁺ Т-клеток у мышей привело к уменьшению опухолевой нагрузки, что указывает на то, что эти клетки также могут иметь проонкогенные функции. Анализы образцов ГЦК человека выявили наличие функциональных CD8⁺ Т-клеток, экспрессирующих противоопухолевые эффекторные молекулы, такие как гранзим А, гранзим В и перфорин, у некоторых

пациентов [91]. Тем не менее одноклеточное РНК секвенирование Т-клеток в ГЦК человека предполагает, что во многих случаях эти CD8⁺ Т-клетки дисфункциональны [92]. Причины дисфункции CD8⁺ Т-клеток, проявляющиеся снижением пролиферации и уменьшенной способностью продуцировать цитотоксические эффекторные молекулы, недостаточно выяснены. Treg-клетки считаются главными виновниками дисфункции Т-клеток при ГЦК, и наличие их в большом количестве в опухоли связано с более неблагоприятными исходами заболевания [93]. Иммунодепрессивные функции Treg-клеток могут быть опосредованы секрецией CD10 и TGF-β116, если предполагать, что нацеливание на эти цитокины может повышать чувствительность ГЦК к ингибиторам контрольных точек. Интересно, что рецептор гиалуриновой кислоты, лайлин, был связан с супрессивной функцией Treg-клеток, инфильтрирующих ГЦК. Индукция лайлина вызывает дисфункцию CD8⁺ Т-клеток при ГЦК человека, и его гиперэкспрессия в лимфоцитах человека связана с уникальной сигнатурой экспрессии мРНК [92].

Хотя В-клетки считались ранее не принимающими участие в развитии рака, новые данные подтверждают их активное участие в перекрестных помехах между адаптивной иммунной системой и раком [94]. В мышинной модели ГЦК В-клетки как активируют, так и подавляют рост опухоли [95]. Кроме того, одно исследование показало, что IgA-экспрессирующие лимфоциты поддерживают рост ГЦК за счет активного подавления функции CD8⁺ Т-клеток [92]. Наконец, исследования на людях и мышах показали, что третичные лимфоидные структуры, играющие важную роль в адаптивном иммунном ответе на злокачественную опухоль, продемонстрировали способность к проопухолемому и противоопухолемому ответу при ГЦК [96–98]. Таким образом, третичные лимфоидные структуры, подобные макрофагам и лимфоцитам, могут являться либо противоопухолевыми, либо проонкогенными компонентами при ГЦК.

Цирротическое микроокружение и раковое поле

Несмотря на то что некоторые этиологии с большей вероятностью вызывают ГЦК, чем другие (например, ВГС против аутоиммунного гепатита), как только пациент достигает цирротической стадии, риск ГЦК достаточен для возмещения затрат на эффективный скрининг [12, 13]. Ключевой клеткой, участвующей в реакции печени на хроническое повреждение, является звездчатая клетка печени, которая при активации претерпевает фенотипические изменения и синтезирует компоненты внеклеточного матрикса, в основном коллагена и факторов роста, которые способствуют миграции эндотелиальных клеток, неоангиогенезу и фиброзу [99, 100]. Последующее искажение печеночной архитектуры и дезорганизованная сосудистой сети являются гистологическим субстратом цирроза и портальной гипертензии. В ответ предраковые стареющие гепатоциты секретируют хемокины, препятствующие надзору за старением, и нарушают иммуноопосредованное подавление опухоли в естественных условиях [90]. Кроме того,

экспериментальные модели подтвердили важность CD4⁺ лимфоцитов в развитии ГЦК [79], связанной с неалкогольной болезнью печени, а также взаимодействие между врожденной иммунной системой и кишечной микрофлорой, что способствует развитию ГЦК [101, 102]. Таким образом, помимо фиброза, иммунная система вносит существенный вклад в эффект поля рака при ГЦК. Перmissive микросреду при циррозе, способствующую развитию опухоли, обычно называют эффектом поля рака. Различные геномные исследования охарактеризовали доминирующие молекулярные элементы, разрегулированные в этом микроокружении. Многочисленные сигнатуры генов, полученные из цирротической ткани, коррелируют с риском развития ГЦК и могут быть использованы для стратификации риска пациентов [88, 103, 104]. Эти сигнатуры генов коррелируют с риском развития рака, а также с вероятностью заболевания печени в стадии декомпенсации и общей выживаемостью [103, 104]. В большом количестве исследований подробно описаны геномные признаки воспалительного микроокружения при циррозе печени, способствующие развитию ГЦК [105]. Подкласс иммунодепрессантов, который продемонстрировал усиление в передаче сигналов TGF-β, истощение Т-клеток и гиперэкспрессию иммунных контрольных точек (таких как CTLA4, TIGIT, LAG3), был выявлен примерно у 10 % пациентов, которые имели более высокий риск развития ГЦК (увеличение риска в 3 раза через 5 и 10 лет) [105]. Решающую роль играет микроокружение опухоли. Окружающая среда в естественном течении ГЦК является убедительным обоснованием для модуляции динамических перекрестных помех между гепатоцитами и иммунной системой печени в качестве терапевтической стратегии [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак печени остается глобальной проблемой здравоохранения, и заболеваемость этой патологией имеет тенденцию к росту во всем мире. Несмотря на многие уже известные моменты в патогенезе развития ГЦК, еще остаются нерешенные вопросы. Современные возможности молекулярно-генетической диагностики и моделирование злокачественных опухолей на животных позволяют расширить горизонты знаний в этой области. В приведенном обзоре литературы мы постарались продемонстрировать основные открытия в области этиологии и патогенезе развития ГЦК. Безусловно, знания о патогенезе ГЦК позволят внедрить уже в ближайшем будущем новые терапевтические опции для лечения этой патологии. Очевидно, что продолжение исследований в этой области может переломить тренд неблагоприятного течения ГЦК в современном мире.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.
Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship Data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1 Llovet J.M., Kelley R.K., Villanueva A., Singal A.G., Pikarsky E., Roayaie S., et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):6. DOI: 10.1038/s41572-020-00240-3
- 2 Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1450–62. DOI: 10.1056/NEJMra1713263
- 3 Cancer Online. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018. Available at: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=11&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&rotate=%255B10%252C0%255D (accessed 20 July 2020).
- 4 Akinyemiju T., Abera S., Ahmed M., Alam N., Alemayohu M.A., Allen C., et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1683–91. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3055
- 5 Kanwal F., Kramer J., Asch S.M., Chayanupatkul M., Cao Y., El-Serag H.B. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology*. 2017;153(4):996–1005.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.012
- 6 Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123–33. DOI: 10.1002/hep.29466
- 7 Schulze K., Imbeaud S., Letouzé E., Alexandrov L.B., Calderaro J., Rebouissou S., et al. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet*. 2015;47(5):505–11. DOI: 10.1038/ng.3252
- 8 Llovet J.M., Montal R., Sia D., Finn R.S. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15:599–616.
- 9 Zucman-Rossi J., Villanueva A., Nault J.C., Llovet J.M. Genetic landscape and biomarkers of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2015;149(5):1226–39.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.061
- 10 Anstee Q.M., Reeves H.L., Kotsiliti E., Govaere O., Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(7):411–28. DOI: 10.1038/s41575-019-0145-7
- 11 Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018;24(7):908–22. DOI: 10.1038/s41591-018-0104-9
- 12 European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019
- 13 Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M., et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723–50. DOI: 10.1002/hep.29913
- 14 Llovet J.M., De Baere T., Kulik L., Haber P.K., Gretten T.F., Meyer T., et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(5):293–313. DOI: 10.1038/s41575-020-00395-0
- 15 Tabrizian P., Holzner M., Halazun K., Agopian V.G., Busuttill R.W., Yao F., et al. A US multicenter analysis of 2529 HCC patients undergoing liver transplantation: 10-year outcome assessing the role of down-staging to within Milan criteria [abstract 15]. *Hepatology*. 2019;70:10–1.
- 16 Llovet J.M., Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37(2):429–42. DOI: 10.1053/jhep.2003.50047
- 17 Salem R., Gordon A.C., Mouli S., Hickey R., Kallini J., Gabr A., et al. Y90 Radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1155–63.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.029
- 18 Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.Y., et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894–905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745
- 19 Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378–90. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857
- 20 Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.H., Ikeda K., Piscaglia F., et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10126):1163–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1
- 21 Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9
- 22 Shlomai A., Leshno M., Goldstein D.A. Cabozantinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819878304. DOI: 10.1177/1756284819878304
- 23 Zhu A.X., Kang Y.K., Yen C.J., Finn R.S., Galle P.R., Llovet J.M., et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):282–96. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9
- 24 El-Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389(10088):2492–502. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2
- 25 Finn R.S., Ryoo B.Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.Y., et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase iii trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):193–202. DOI: 10.1200/JCO.19.01307
- 26 Singal A.G., Lampertico P., Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol*. 2020;72(2):250–61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.025
- 27 El Dika I., Makki I., Abou-Alfa G.K. Hepatocellular carcinoma, novel therapies on the horizon. *Chin Clin Oncol*. 2021;10(1):12. DOI: 10.21037/cco-20-113.
- 28 McGlynn K.A., Petrick J.L., London W.T. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis*. 2015;19(2):223–38. DOI: 10.1016/j.cld.2015.01.001
- 29 Rahib L., Smith B.D., Aizenberg R., Rosenzweig A.B., Fleshman J.M., Matrisian L.M. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*. 2014;74(11):2913–21. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155
- 30 Trinchet J.C., Bourcier V., Chaffaut C., Ait Ahmed M., Allam S., Marcellin P., et al. Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Hepatology*. 2015;62(3):737–50. DOI: 10.1002/hep.27743
- 31 Fracanzani A.L., Conte D., Fraquelli M., Taioli E., Mattioli M., Losco A., et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology*. 2001;33(3):647–51. DOI: 10.1053/jhep.2001.22506
- 32 Sia D., Villanueva A., Friedman S.L., Llovet J.M. Liver cancer cell of origin, molecular class, and effects on patient prognosis. *Gastroenterology*. 2017;152(4):745–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.048
- 33 Pikarsky E. Neighbourhood deaths cause a switch in cancer subtype. *Nature*. 2018;562(7725):45–6. DOI: 10.1038/d41586-018-06217-3
- 34 Seehawer M., Heinzmann F., D'Artista L., Harbig J., Roux P.-F., Hoenicke L., et al. Necroptosis microenvironment directs lineage commitment in liver cancer. *Nature*. 2018;562:69–75.
- 35 Guichard C., Amaddeo G., Imbeaud S., Ladeiro Y., Pelletier L., Maad I.B., et al. Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet*. 2012;44(6):694–8. DOI: 10.1038/ng.2256
- 36 Chiang D.Y., Villanueva A., Hoshida Y., Peix J., Newell P., Minguez B., et al. Focal gains of VEGFA and molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 2008;68(16):6779–88. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0742
- 37 Calderaro J., Ziol M., Paradis V., Zucman-Rossi J. Molecular and histological correlations in liver cancer. *J Hepatol*. 2019;71(3):616–30. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.001
- 38 Hoshida Y., Nijman S.M., Kobayashi M., Chan J.A., Brunet J.P., Chiang D.Y., et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 2009;69(18):7385–92. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1089

- 39 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive and integrative genomic characterization of hepatocellular carcinoma. *Cell*. 2017;169(7):1327–1341.e23. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.046
- 40 Lee J.S., Heo J., Libbrecht L., Chu I.S., Kaposi-Novak P., Calvisi D.F., et al. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat Med*. 2006;12(4):410–6. DOI: 10.1038/nm1377
- 41 Boyault S., Rickman D.S., de Reyniès A., Balabaud C., Rebouissou S., Jeannot E., et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology*. 2007;45(1):42–52. DOI: 10.1002/hep.21467
- 42 Sia D., Jiao Y., Martinez-Quetglas I., Kuchuk O., Villacorta-Martin C., Castro de Moura M., et al. Identification of an immune-specific class of hepatocellular carcinoma, based on molecular features. *Gastroenterology*. 2017;153(3):812–26. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.007
- 43 Bressac B., Kew M., Wands J., Ozturk M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature*. 1991;350(6317):429–31. DOI: 10.1038/350429a0
- 44 Wang B., Huang G., Wang D., Li A., Xu Z., Dong R., et al. Null genotypes of GSTM1 and GSTT1 contribute to hepatocellular carcinoma risk: evidence from an updated meta-analysis. *J Hepatol*. 2010;53(3):508–18. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.026
- 45 Romeo S., Kozlitina J., Xing C., Pertsemlidis A., Cox D., Pennacchio L.A., et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008;40(12):1461–5. DOI: 10.1038/ng.257
- 46 Buch S., Stickel F., Trépo E., Way M., Herrmann A., Nischalke H.D., et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet*. 2015;47(12):1443–8. DOI: 10.1038/ng.3417
- 47 Paterlini-Bréchet P., Saigo K., Murakami Y., Chami M., Gozuacik D., Mugnier C., et al. Hepatitis B virus-related insertional mutagenesis occurs frequently in human liver cancers and recurrently targets human telomerase gene. *Oncogene*. 2003;22(25):3911–6. DOI: 10.1038/sj.onc.1206492
- 48 Nault J.C., Ningharhi M., Rebouissou S., Zucman-Rossi J. The role of telomeres and telomerase in cirrhosis and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(9):544–58. DOI: 10.1038/s41575-019-0165-3
- 49 Bayard Q., Meunier L., Peneau C., Renault V., Shinde J., Nault J.C., et al. Cyclin A2/E1 activation defines a hepatocellular carcinoma subclass with a rearrangement signature of replication stress. *Nat Commun*. 2018;9(1):5235. DOI: 10.1038/s41467-018-07552-9
- 50 Nault J.C., Datta S., Imbeaud S., Franconi A., Mallet M., Couchy G., et al. Recurrent AAV2-related insertional mutagenesis in human hepatocellular carcinomas. *Nat Genet*. 2015;47(10):1187–93. DOI: 10.1038/ng.3389
- 51 Letouzé E., Shinde J., Renault V., Couchy G., Blanc J.F., Tubacher E., et al. Mutational signatures reveal the dynamic interplay of risk factors and cellular processes during liver tumorigenesis. *Nat Commun*. 2017;8(1):1315. DOI: 10.1038/s41467-017-01358-x
- 52 Rebouissou S., Nault J.C. Advances in molecular classification and precision oncology in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2020;72(2):215–29. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.017
- 53 Lachenmayer A., Alsinet C., Savic R., Cabellos L., Toffanin S., Hoshida Y., et al. Wnt-pathway activation in two molecular classes of hepatocellular carcinoma and experimental modulation by sorafenib. *Clin Cancer Res*. 2012;18(18):4997–5007. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2322
- 54 Ruiz de Galarreta M., Bresnahan E., Molina-Sánchez P., Lindblad K.E., Maier B., Sia D., et al. β -Catenin activation promotes immune escape and resistance to Anti-PD-1 therapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer Discov*. 2019;9(8):1124–41. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0074
- 55 Renehan A.G., Tyson M., Egger M., Heller R.F., Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X
- 56 Sutti S., Albano E. Adaptive immunity: an emerging player in the progression of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(2):81–92. DOI: 10.1038/s41575-019-0210-2
- 57 Nakagawa H., Umemura A., Taniguchi K., Font-Burgada J., Dhar D., Ogata H., et al. ER stress cooperates with hypernutrition to trigger TNF-dependent spontaneous HCC development. *Cancer Cell*. 2014;26(3):331–43. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.07.001
- 58 Nishida N., Yada N., Hagiwara S., Sakurai T., Kitano M., Kudo M. Unique features associated with hepatic oxidative DNA damage and DNA methylation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(9):1646–53. DOI: 10.1111/jgh.13318
- 59 Guri Y., Colombi M., Dazert E., Hindupur S.K., Roszik J., Moes S., et al. mTORC2 promotes tumorigenesis via lipid synthesis. *Cancer Cell*. 2017;32(6):807–23.e12. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.11.011
- 60 Liu D., Wong C.C., Fu L., Chen H., Zhao L., Li C., et al. Squalene epoxidase drives NAFLD-induced hepatocellular carcinoma and is a pharmaceutical target. *Sci Transl Med*. 2018;10(437):eaap9840. DOI: 10.1126/scitranslmed.aap9840
- 61 Umemura A., He F., Taniguchi K., Nakagawa H., Yamachika S., Font-Burgada J., et al. p62, upregulated during preneoplasia, induces hepatocellular carcinogenesis by maintaining survival of stressed HCC-initiating cells. *Cancer Cell*. 2016;29(6):935–48. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.04.006
- 62 Grohmann M., Wiede F., Dodd G.T., Gurzov E.N., Ooi G.J., Butt T., et al. Obesity drives STAT-1-dependent NASH and STAT-3-dependent HCC. *Cell*. 2018;175(5):1289–306.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.053
- 63 Henderson J.M., Zhang H.E., Polak N., Gorrell M.D. Hepatocellular carcinoma: Mouse models and the potential roles of proteases. *Cancer Lett*. 2017;387:106–13. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.03.047
- 64 Negro F. Natural history of NASH and HCC. *Liver Int*. 2020;40 Suppl 1:72–6. DOI: 10.1111/liv.14362
- 65 Rudalska R., Dauch D., Longerich T., McJunkin K., Wuestefeld T., Kang T.W., et al. In vivo RNAi screening identifies a mechanism of sorafenib resistance in liver cancer. *Nat Med*. 2014;20(10):1138–46. DOI: 10.1038/nm.3679
- 66 Martinez-Quetglas I., Pinyol R., Dauch D., Torrecilla S., Tovar V., Moeini A., et al. IGF2 Is Up-regulated by epigenetic mechanisms in hepatocellular carcinomas and is an actionable oncogene product in experimental models. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1192–205. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.001
- 67 Doudna J.A., Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*. 2014;346(6213):1258096. DOI: 10.1126/science.1258096
- 68 Cook N., Jodrell D.I., Tuveson D.A. Predictive in vivo animal models and translation to clinical trials. *Drug Discov Today*. 2012;17(5–6):253–60. DOI: 10.1016/j.drudis.2012.02.003
- 69 Singh M., Ferrara N. Modeling and predicting clinical efficacy for drugs targeting the tumor milieu. *Nat Biotechnol*. 2012;30:648–57. DOI: 10.1038/nbt.2286
- 70 Newell P., Villanueva A., Friedman S.L., Koike K., Llovet J.M. Experimental models of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2008;48(5):858–79. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.008
- 71 Bresnahan E., Ramadori P., Heikenwalder M., Zender L., Lujambio A. Novel patient-derived preclinical models of liver cancer. *J Hepatol*. 2020;72(2):239–49. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.09.028
- 72 Moriya K., Fujie H., Shintani Y., Yotsuyanagi H., Tsutsumi T., Ishibashi K., et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med*. 1998;4(9):1065–7. DOI: 10.1038/2053
- 73 Hagel M., Miduturu C., Sheets M., Rubin N., Weng W., Stransky N., et al. First selective small molecule inhibitor of FGFR4 for the treatment of hepatocellular carcinomas with an activated FGFR4 signaling pathway. *Cancer Discov*. 2015;5(4):424–37. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-1029
- 74 Day C.P., Merlino G., Van Dyke T. Preclinical mouse cancer models: a maze of opportunities and challenges. *Cell*. 2015;163(1):39–53. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.068
- 75 Jayson G., Harris J. How participants in cancer trials are chosen: ethics and conflicting interests. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(4):330–6. DOI: 10.1038/nrc1842
- 76 Febbraio M.A., Reibe S., Shalapour S., Ooi G.J., Watt M.J., Karin M. Preclinical models for studying NASH-driven HCC: How useful are they? *Cell Metab*. 2019;29(1):18–26. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.10.012
- 77 Sharpless N.E., Depinho R.A. The mighty mouse: genetically engineered mouse models in cancer drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(9):741–54. DOI: 10.1038/nrd2110
- 78 Wolf M.J., Adili A., Piotrowicz K., Abdullah Z., Boege Y., Stemmer K., et al. Metabolic activation of intrahepatic CD8⁺ T cells and NKT cells causes nonalcoholic steatohepatitis and liver cancer via cross-talk with hepatocytes. *Cancer Cell*. 2014;26(4):549–64. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.09.003
- 79 Ma C., Kesarwala A.H., Eggert T., Medina-Echeverez J., Kleiner D.E., Jin P., et al. NAFLD causes selective CD4(+) T lymphocyte loss and promotes hepatocarcinogenesis. *Nature*. 2016;531(7593):253–7. DOI: 10.1038/nature16969
- 80 Malehmir M., Pfister D., Gallage S., Szydłowska M., Inverso D., Kotsiliti E., et al. Platelet GPIIb is a mediator and potential interventional target

- for NASH and subsequent liver cancer. *Nat Med.* 2019;25(4):641–55. DOI: 10.1038/s41591-019-0379-5
- 81 Ringelhan M, Pfister D, O'Connor T, Pikarsky E, Heikenwalder M. The immunology of hepatocellular carcinoma. *Nat Immunol.* 2018;19(3):222–32. DOI: 10.1038/s41590-018-0044-z
- 82 Wada Y, Nakashima O, Kutami R, Yamamoto O, Kojiro M. Clinicopathological study on hepatocellular carcinoma with lymphocytic infiltration. *Hepatology.* 1998;27(2):407–14. DOI: 10.1002/hep.510270214
- 83 Yuan D, Huang S, Berger E, Liu L, Gross N, Heinzmann F, et al. Kupffer cell-derived Tnf triggers cholangiocellular tumorigenesis through JNK due to chronic mitochondrial dysfunction and ROS. *Cancer Cell.* 2017;31(6):771–89.e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.05.006
- 84 Crispe I.N. The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:147–63. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132629
- 85 Horwitz E, Stein I, Andreozzi M, Nemeth J, Shoham A, Pappo O, et al. Human and mouse VEGFA-amplified hepatocellular carcinomas are highly sensitive to sorafenib treatment. *Cancer Discov.* 2014;4(6):730–43. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0782
- 86 Finn R.S, Ikeda M, Zhu A.X, Sung M.W, Baron A.D, Kudo M, et al. Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):2960–70. DOI: 10.1200/JCO.20.00808
- 87 Hou J, Zhang H, Sun B, Karin M. The immunobiology of hepatocellular carcinoma in humans and mice: Basic concepts and therapeutic implications. *J Hepatol.* 2020;72(1):167–82. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.014
- 88 Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, Peix J, Chiang D.Y, Camargo A, et al. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(19):1995–2004. DOI: 10.1056/NEJMoa0804525
- 89 Shalapour S, Lin X.J, Bastian I.N, Brain J, Burt A.D, Aksenov A.A, et al. Inflammation-induced IgA+ cells dismantle anti-liver cancer immunity. *Nature.* 2017;551(7680):340–5. DOI: 10.1038/nature24302
- 90 Kang T.W, Yevsa T, Woller N, Hoenicke L, Wuestefeld T, Dauch D, et al. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature.* 2011;479(7374):547–51. DOI: 10.1038/nature10599
- 91 Flecken T, Schmidt N, Hild S, Gostick E, Drognitz O, Zeiser R, et al. Immunodominance and functional alterations of tumor-associated antigen-specific CD8+ T-cell responses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2014;59(4):1415–26. DOI: 10.1002/hep.26731
- 92 Zheng C, Zheng L, Yoo J.K, Guo H, Zhang Y, Guo X, et al. Landscape of infiltrating T cells in liver cancer revealed by single-cell sequencing. *Cell.* 2017;169(7):1342–56.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.035
- 93 Langhans B, Nischalke H.D, Krämer B, Dold L, Lutz P, Mohr R, et al. Role of regulatory T cells and checkpoint inhibition in hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2019;68(12):2055–66. DOI: 10.1007/s00262-019-02427-4
- 94 Bruno T.C. New predictors for immunotherapy responses sharpen our view of the tumour microenvironment. *Nature.* 2020;577(7791):474–6. DOI: 10.1038/d41586-019-03943-0
- 95 Schneider C, Teufel A, Yevsa T, Staib F, Hohmeyer A, Walenda G, et al. Adaptive immunity suppresses formation and progression of diethylnitrosamine-induced liver cancer. *Gut.* 2012;61(12):1733–43. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301116
- 96 Sautès-Fridman C, Petitprez F, Calderaro J, Fridman W.H. Tertiary lymphoid structures in the era of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2019;19(6):307–25. DOI: 10.1038/s41568-019-0144-6
- 97 Calderaro J, Petitprez F, Becht E, Laurent A, Hirsch T.Z, Rousseau B, et al. Intra-tumoral tertiary lymphoid structures are associated with a low risk of early recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2019;70(1):58–65. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.003
- 98 Finkin S, Yuan D, Stein I, Taniguchi K, Weber A, Unger K, et al. Ectopic lymphoid structures function as microniche for tumor progenitor cells in hepatocellular carcinoma. *Nat Immunol.* 2015;16(12):1235–44. DOI: 10.1038/ni.3290
- 99 Tsuchida T, Friedman S.L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(7):397–411. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.38
- 100 Higashi T, Friedman S.L, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;121:27–42. DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.007
- 101 Dapito D.H, Mencin A, Gwak G.Y, Pradere J.P, Jang M.K, Mederacke I, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell.* 2012;21(4):504–16. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.007
- 102 Ma C, Han M, Heinrich B, Fu Q, Zhang Q, Sandhu M, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. *Science.* 2018;360(6391):eaan5931. DOI: 10.1126/science.aan5931
- 103 Hoshida Y, Villanueva A, Sangiovanni A, Sole M, Hur C, Andersson K.L, et al. Prognostic gene expression signature for patients with hepatitis C-related early-stage cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(5):1024–30. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.021
- 104 Budhu A, Forgues M, Ye Q.H, Jia H.L, He P, Zanetti K.A, et al. Prediction of venous metastases, recurrence, and prognosis in hepatocellular carcinoma based on a unique immune response signature of the liver microenvironment. *Cancer Cell.* 2006;10(2):99–111. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.06.016
- 105 Moeini A, Torrecilla S, Tovar V, Montironi C, Andreu-Oller C, Peix J, et al. An immune gene expression signature associated with development of human hepatocellular carcinoma identifies mice that respond to chemopreventive agents. *Gastroenterology.* 2019;157(5):1383–97.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.028

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-151-158>



Профилактика лекарственного остеонекроза челюстей у онкологических пациентов

Е.М. Спёвак^{1,*}, Д.Ю. Христофорандо^{1,2}, В.А. Шутов^{2,3}, А.В. Ермакова³

¹ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Россия, Ставропольский край, Ставрополь

² Ставропольский государственный медицинский университет, Россия, Ставропольский край, Ставрополь

³ Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, Россия, Ставропольский край, Ставрополь

* **Контакты:** Спёвак Елена Михайловна, e-mail: cymbal.elena@mail.ru

Аннотация

Возникновение лекарственного остеонекроза челюстей у онкологических пациентов, принимающих остеомодифицирующие агенты (бисфосфонаты и деносумаб), является актуальной темой современной медицины. Ее изучением занимаются представители разных специальностей: стоматологи, челюстно-лицевые хирурги, онкологи. Несмотря на большое количество информации, практическая реализация путей профилактики лекарственного остеонекроза челюстей разработана слабо, что подтверждают возрастающая распространенность и утяжеление клинического течения заболевания. В статье проанализированы наиболее заметные публикации и позиционные документы по данной теме в России и в мире за последние 10 лет, а также собственный научно-клинический опыт авторов, определены ключевые проблемы неэффективной профилактики лекарственного остеонекроза челюстей у онкопациентов и предложены пути их решения. Подняты вопросы о необходимости правовой защиты интересов пациентов и клиницистов в отношении данного осложнения. Представлены разработки по лабораторной диагностике и оценке рисков лекарственного остеонекроза челюстей у онкологических пациентов с определением маркеров костного метаболизма. Выделены критерии безопасного использования бисфосфонатов и деносумаба для онкологических пациентов: стоматологический скрининг, клинический и лабораторный контроль, индивидуализация режима дозирования и сроков применения и отмены, междисциплинарный подход.

Ключевые слова: бисфосфонатный остеонекроз челюстей, бисфосфонаты, деносумаб, побочные эффекты лекарств, маркеры костного метаболизма, злокачественная опухоль, метастазы

Для цитирования: Спёвак Е.М., Христофорандо Д.Ю., Шутов В.А., Ермакова А.В. Профилактика лекарственного остеонекроза челюстей у онкологических пациентов. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(2):151–158. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-151-158>

Спёвак Елена Михайловна — к.м.н., отделение челюстно-лицевой хирургии, orcid.org/0000-0002-0084-8525

Христофорандо Дмитрий Юрьевич — д.м.н., доцент, кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, отделение челюстно-лицевой хирургии, orcid.org/0000-0002-2624-7453

Шутов Виталий Александрович — кафедра онкологии и лучевой терапии, отделение торакальной хирургии, orcid.org/0000-0002-3118-9139

Ермакова Анастасия Владимировна — отделение химиотерапии №4, orcid.org/0000-0002-6484-3520

Prevention Of Drug-Induced Osteonecrosis Of The Jaw In Cancer Patients

Elena M. Spevak — *Cand. Sci. (Med.), Department of Maxillofacial Surgery, orcid.org/0000-0002-0084-8525*

Dmitry Yu. Christophorando — *Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Department of Maxillofacial Surgery, orcid.org/0000-0002-2624-7453*

Vitaly A. Shutov — *Department of Oncology and Radiotherapy, Department of Thoracic Surgery, orcid.org/0000-0002-3118-9139*

Anastasia V. Ermakova — *Department of Chemotherapy No. 4, orcid.org/0000-0002-6484-3520*

Elena M. Spevak^{1,}, Dmitry Yu. Christophorando^{1,2}, Vitaly A. Shutov^{2,3}, Anastasia V. Ermakova³*

¹City Clinical Emergency Hospital, Stavropol, Russian Federation

²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

³Stavropol Regional Clinical Oncology Dispensary, Stavropol, Russian Federation

* **Correspondence to:** Elena M. Spevak, e-mail: cymbal.elena@mail.ru

Abstract

The occurrence of drug-induced osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated using bone-modifying medications (bisphosphonates and denosumab) is a highly relevant research problem studied by dentists, maxillofacial surgeons, and oncologists. Despite the large number of publications, practical approaches to preventing drug-induced osteonecrosis of the jaw remain to be developed, which is confirmed by the increasing prevalence and severity of the clinical course of the disease. In this article, we review the most significant works and position papers published in Russia and abroad over the past 10 years, as well as the authors' scientific and clinical experience, in order to identify key reasons behind the ineffective prevention of drug-induced osteonecrosis of the jaw in cancer patients and to suggest possible solutions. Questions concerning the legal protection of patients and clinicians in relation to this complication are discussed. Most recent achievements in the field of laboratory diagnostics and risk assessment of drug-induced osteonecrosis of the jaw in cancer patients, including the determination of bone metabolism markers, are presented. The following criteria for the safe use of bisphosphonates and denosumab in cancer patients were identified: dental screening; clinical and laboratory monitoring; individualizing drug dosage, duration and withdrawal regimens; application of an interdisciplinary approach.

Keywords: bisphosphonate osteonecrosis of the jaw, bisphosphonates, denosumab, drug side effects, bone metabolism markers, malignant tumor, metastases

For citation: Spevak E.M., Christophorando D.Yu., Shutov V.A., Ermakova A.V. Prevention of drug-induced osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Creative surgery and oncology*. 2022;12(2):151–158. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-151-158>

ВВЕДЕНИЕ

Проблема осложнений противоопухолевого лечения является одной из самой актуальных для современной медицины [1, 2]. Возрастающая распространенность злокачественных новообразований, а также общая заболеваемость и обращаемость населения за медицинской помощью обеспечивают колоссальную нагрузку на систему здравоохранения. При этом требования пациентов к качеству оказания медицинской помощи также неуклонно растут. Повышение качества жизни является одним из главных критериев успешности проводимого лечения и признано мировыми онкологическими сообществами вторым по важности после пятилетней выживаемости [3, 4]. В арсенале современной медицины имеются препараты, способные радикальным образом влиять на обмен веществ, изменять показатели гомеостаза, значительно улучшая общее состояние онкологического больного даже с метастатическим поражением костей скелета. Одними из таких препаратов являются антирезорбтивные средства, или остеомодифицирующие агенты (ОМА), — бисфосфонаты и деносумаб [5].

ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ (ОМА), ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ, СХЕМЫ ТЕРАПИИ

Бисфосфонаты представляют собой химические соединения, аналогичные неорганическим пирофосфатам, которые встраиваются в костный матрикс посредством взаимодействия со зрелыми остеокластами, вызывая их апоптоз [6]. Их антирезорбтивный потенциал возрастает в ряду от незамещенных к замещенным и азотсодержащим бисфосфонатам [7]. Бисфосфонаты имеют также антиангиогенный эффект, который проявляется в запустевании капиллярной сети в обызвествленном костном матриксе [8]. Деносумаб представляет собой генно-инженерное человеческое моноклональное антитело к лиганду рецептора-активатора ядерного фактора каппа-бета (RANKL). Деносумаб блокирует RANKL в регуляторной системе RANK/RANKL/OPG, что приводит к нарушению дифференцировки предшественников остеокластов, их созревания и выживания, вследствие чего скорость резорбции в костной ткани значительно снижается [9]. Поскольку деносумаб

не затрагивает функцию действующих остеокластов, исследователи указывают на обратимость его эффекта [10]. Несмотря на различия по химической структуре и принципу действия, клинические эффекты деносу-маба аналогичны таковым у бисфосфонатов: снижение гиперкальциемии и болевого синдрома, повышение минеральной плотности костной ткани, достоверное увеличение времени до первого скелетного события у пациентов с метастатическим поражением костей скелета и остеопорозом различной этиологии [11].

Антирезорбтивная терапия используется у онкологических пациентов с метастатическим поражением костей скелета во всем мире [2, 4, 11]. Некоторые исследователи считают, что ОМА имеют противоопухолевый эффект вследствие подавляющего влияния на костный метаболизм и ангиогенез [7]. Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) за 2021 год, ОМА рекомендуются для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Схема для профилактики и лечения остеопороза у онкобольных включает пероральный прием ибандроновой кислоты 150 мг внутрь 1 раз в месяц или алендроновой кислоты 70 мг внутрь 1 раз в неделю либо применение деносу-маба 60 мг подкожно 1 раз в 6 месяцев или золедроновой кислоты 4 мг внутривенно 1 раз в 6 месяцев. Сроки лечения при этом составляют от 2 до 5 лет, критерий — ежегодная денситометрия. При метастатическом поражении костей скелета терапия ОМА рекомендуется в обязательном порядке на протяжении всего периода лечения заболевания при ожидаемой продолжительности жизни 3 месяца и более, а также при наличии клинически значимых симптомов (боль, гиперкальциемия, патологические переломы, компрессия спинного мозга). Основной схемой лечения является внутривенное введение золедроновой кислоты 4 мг в течение не менее 15 минут каждые 4 недели, также допускаются внутривенные инфузии памидроновой кислоты 90 мг в течение 2–4 часов каждые 4 недели, ибандроновой кислоты — 6 мг каждые 4 недели. Длительность терапии не определена, однако допускается у ряда пациентов при достижении стойкой ремиссии опухолевого процесса прервать прием бисфосфонатов через 2 года. Применение деносу-маба рекомендуется специалистами RUSSCO при метастатическом поражении костей скелета как более эффективное, чем использование бисфосфонатов, особенно у пациентов с нарушением функций почек, затрудненным венозным доступом, при угрозе патологического перелома, однако имеет место гораздо более высокая, по сравнению с бисфосфонатами, стоимость препарата. Деносу-маб рекомендуется вводить подкожно в область бедра, плеча или живота в дозе 120 мг 1 раз в 4 недели, срок лечения не определен [5].

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТЕЙ (ЛОНЧ): РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Несмотря на патогенетическую обоснованность и оптимистичные результаты применения антирезорбтивной терапии, описано немало ее побочных эффектов.

Одним из наиболее серьезных осложнений является остеонекроз челюстных костей. Производители антирезорбтивных препаратов указывают его как нечастое ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) для бисфосфонатов и редкое ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$) для деносу-маба осложнение [1]. С 2003 года данное осложнение фиксировалось как атипично протекающий остеомиелит челюстных костей. Однако когда пациентов стало значительно больше, об этой проблеме заговорили как о самостоятельной нозологии, и лекарственный остеонекроз челюстей (ЛОНЧ) занял свое постоянное место в структуре челюстно-лицевой патологии. Общепринятое определение ЛОНЧ — зона оголения костной ткани челюсти (или кость, которая может быть зондирована через внутриворотной или внеротовой свищ в челюстно-лицевой области), не заживающая более 8 недель после обнаружения у пациента, который получал антирезорбтивную терапию, но не имел облучения в черепно-лицевой зоне или поражения челюсти метастазами [12].

Данные о частоте встречаемости ЛОНЧ разнятся: от 0,7% среди санированных пациентов до 15 % среди имеющих очаги одонтогенной инфекции в полости рта [13]. Очевидно, что эти цифры намного выше заявленных в аннотации. В экономически развитых странах с большой продолжительностью жизни, таких как Япония, Италия, США, где проблему остеонекроза челюстей изучают более 15 лет, регистрируют рост частоты встречаемости данного осложнения за истекший период [12, 14, 15]. По всей видимости, распространенность лекарственных остеонекрозов челюстей не будет иметь тенденции к снижению, что обусловлено ростом заболеваемости онкологией и количества пациентов, получающих антирезорбтивную терапию.

Большинство исследователей считают, что основной причиной ЛОНЧ является снижение регенеративного потенциала челюстных костей на фоне приема ОМА, т.к. процессы резорбции и синтеза кости взаимосвязаны [12]. Пусковым фактором чаще всего является травма кости (удаление зуба, повреждение слизистой краем протеза, окклюзионная травма), которая не заживает ввиду нарушения репарации. На фоне иммуносупрессии активизируется микрофлора полости рта, и заболевание приобретает характер хронического гнойно-деструктивного воспалительного процесса [16]. Регистрируются случаи спонтанного остеонекроза челюстей, когда причинный фактор, кроме приема ОМА в анамнезе, установить не удалось [17].

Наиболее часто остеонекроз челюстей возникает при парентеральном применении ОМА сроком от 12 месяцев [13, 14]. Однако зарегистрированы случаи остеонекроза челюстей и после однократного введения золедроновой кислоты и деносу-маба, а также в период отмены терапии [17]. Доказано, что чем выше полученная доза препарата, тем выше риск развития осложнения [15]. Некоторые авторы считают, что при применении деносу-маба риск развития остеонекроза челюстей выше, чем при применении золедроновой кислоты [18]. Даже при I стадии процесса у пациентов с ЛОНЧ качество жизни достоверно снижается

до неудовлетворительного [19]. Основными жалобами больных являются боли при приеме пищи, неприятный запах изо рта, гноетечение [20]. При прогрессировании заболевания боль усиливается, приобретает постоянный характер, не купируется нестероидными противовоспалительными препаратами, появляются нарушения конфигурации лица, невозможность нормально открывать рот, принимать пищу, говорить [21]. При появлении наружных свищей на коже возникают мокнутие и мацерация кожи, больные вынуждены постоянно носить повязку [22]. Появляются сведения о тяжелых инфекционных осложнениях (медиастинит, абсцесс головного мозга, сепсис) [23–25], а также кровотечениях у пациентов с ЛОНЧ [26].

ПРОФИЛАКТИКА ЛОНЧ: ОСНОВНЫЕ СТРАТЕГИИ И ПРОБЛЕМЫ

К сожалению, утвержденные клинические рекомендации по профилактике и лечению лекарственного остеонекроза челюстей в РФ на март 2022 года отсутствуют [27], однако клиницисты могут пользоваться рекомендациями, содержащимися в зарубежных позиционных документах. Это постоянно обновляющиеся рекомендации ведущих мировых сообществ хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов, содержащие сведения о сотнях новых исследований ЛОНЧ по всему миру [12–15, 28]. Опыт зарубежных коллег привел к созданию междисциплинарных групп по изучению остеонекроза челюстей у онкологических пациентов [29, 30]. В нашей стране об этом осложнении неоднократно докладывалось на различных онкологических конференциях [2].

В рекомендациях по поддерживающей терапии RUSSCO за 2013 год впервые появляются сведения о таком нежелательном осложнении терапии ОМА, как остеонекроз челюсти. В 2021 году в последней редакции раздела «Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях» появился подраздел «3. Особые состояния (3.1. Остеонекроз челюсти)». Предложенные там рекомендации соотносятся с положениями, которых придерживаются ведущие мировые сообщества по хирургии полости рта и челюстно-лицевой хирургии в данном вопросе. Однако следует отметить отсутствие в представленном материале свежих данных о возрастающей распространенности остеонекроза челюстей, новых клинических особенностях его тяжелого течения, новых способах профилактики заболевания, не определен алгоритм совместного ведения пациентов с уже имеющимся осложнением [5]. На интернет-портале Российского общества клинической онкологии 25 сентября 2019 года опубликованы Практические рекомендации MASCC/ISO/ASCO (Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке / Международного общества онкологии полости рта / Американского общества клинической онкологии) по лечению остеонекроза челюсти, вызванного лекарственными препаратами. Среди профилактических мероприятий указываются санация полости рта, динамическое наблюдение стоматолога

1 раз в 6 месяцев, поддержание гигиены полости рта, избегание инвазивных стоматологических процедур и курения, коррекция плохо подобранных зубных протезов, контроль гликемии при сахарном диабете [29].

Несмотря на большое количество информации, считаем, что практическая реализация путей профилактики лекарственного остеонекроза челюстей у конкретного пациента для врача-онколога разработана слабо. Это подтверждает тот факт, что реальное количество пациентов, которые обращаются к стоматологу с целью санации полости рта перед началом приема бисфосфонатов и (или) деносумаба, невелико [31]. Что служит тому причиной — недостаточная мотивация врачей или низкая комплаентность пациентов? К сожалению, надежды разработчиков рекомендаций на сознательность участников лечебного процесса — пациентов, онкологов, стоматологов, успехом не увенчались. Принуждение в виде, например, обязательного предоставления заключения о санации полости рта перед началом терапии ОМА способствует только росту формальных стоматологических осмотров и недовольства пациентов [32]. На наш взгляд, один из путей решения данной части проблемы лежит в правовой плоскости и представляет собой внесение сведений о риске лекарственного остеонекроза челюстей в документы, с которыми пациент перед началом лечения ОМА (проведением инъекций) должен ознакомиться и подписать в обязательном порядке (информированное добровольное согласие) [33]. Проект такого документа для пациентов, получающих антирезорбтивную терапию, перед проведением стоматологических вмешательств предложен нами на рассмотрение медицинского сообщества [34]. Требуется разработка аналогичного документа для онкологических пациентов перед началом приема антирезорбтивных препаратов. При подписании такого документа будут учитываться права пациента на достоверную информацию, а также автоматически происходит защита интересов врача [35].

Ключевым моментом является разъяснение для всех участников лечебного процесса причинно-следственной связи событий, а именно: «Злокачественное новообразование (остеопороз) — показание к назначению бисфосфонатов и (или) деносумаба — влияние препаратов на костный метаболизм — нуждаемость в стоматологической помощи — ухудшение заживления костной раны в полости рта — развитие лекарственного остеонекроза челюсти» [34]. Пациенту нужно объяснить, что на сегодня, к сожалению, не разработано методики с доказанной эффективностью, способной полностью предотвратить данное осложнение, и возникает оно не после посещения онколога/стоматолога, а вследствие тех проблем со здоровьем, которые имеются у пациента. Именно поэтому необходимо свести к минимуму возможные факторы риска [12–15, 28].

Онкологу важно знать и донести до пациента, что основным профилактическим мероприятием является удаление разрушенных зубов с хроническими очагами инфекции, выполняемое в рамках программы обязательного медицинского страхования в стоматологической

поликлинике и не требующее от пациента больших затрат. При этом лечение зубов, в т.ч. эндодонтическое, а также протезирование несъемными и съемными конструкциями (за исключением имплантатов) при соблюдении осторожности в отношении случайного травмирования слизистой и пародонта не противопоказано у пациентов, получающих ОМА [36]. Только при использовании единой нормативно-правовой базы и открытости информации можно рассчитывать на сознательное отношение пациентов к состоянию здоровья полости рта и отсутствие у них ложных ожиданий. Показательное исследование на эту тему проведено А.А. Owosho et al. в 2018 году, где изучалась распространенность ЛОНЧ среди 2216 пациентов, наблюдаемых в стоматологической службе Мемориального онкологического центра имени Слоуна — Кеттеринга (Нью-Йорк, США) в течение 10-летнего периода. В группу I вошли 872 онкологических пациента, которым проводился стоматологический скрининг и необходимые лечебные процедуры в полости рта до начала антирезорбтивной терапии, в группу II — 1344 онкологических пациента, обратившихся за стоматологической помощью уже в период лечения антирезорбтивными препаратами. ЛОНЧ развился у 8 (0,9%) пациентов группы I и у 141 (10,5%) пациента группы II [17].

Дискутабельным остается вопрос профилактической ценности отмены антирезорбтивных препаратов перед инвазивными вмешательствами в полости рта. Американская ассоциация челюстно-лицевых хирургов (AAOMS) рекомендует отмену бисфосфонатов на срок не менее 2 месяцев (деносумаба — не менее 6 месяцев) до вмешательства и до 3 месяцев — после, до полного заживления костной раны в полости рта [12]. Итальянское общество патологии полости рта и медицины (SIPMO) рекомендует отменить бисфосфонаты, по крайней мере, за 1 неделю (деносумаб — за 4 недели) до вмешательства и возобновить прием через 6 недель после него [14]. Японский союзный комитет по остеонекрозу челюстей считает отмену бисфосфонатов не оправданной в отношении профилактики остеонекроза челюстей ввиду их кумулятивного эффекта. В отношении деносумаба рекомендации совпадают с AAOMS ввиду кратности приема препарата (6 месяцев) и его обратимого действия [15]. Рекомендации RUSSCO предусматривают отмену антирезорбтивных препаратов до выполнения инвазивных вмешательств в полости рта, а затем ее возобновление после полного заживления раны. В случае появившегося осложнения рекомендована полная отмена бисфосфонатов и деносумаба [5]. Допустимая продолжительность отмены в этом случае не установлена.

Однозначное мнение у исследователей сложилось пока только по поводу профилактического применения антибактериальных препаратов широкого спектра действия перед инвазивным стоматологическим вмешательством для пациентов из группы риска (за 2–3 дня до операции сроком на 7–10 дней) [12–15, 28].

Что еще может предложить современная медицина для профилактики лекарственного остеонекроза челюстей? Исследователями в области стоматологии

разработано немало методик, направленных на повышение регенераторного потенциала челюстных костей: озонотерапия, НО-терапия, лазеротерапия, использование обогащенной тромбоцитами плазмы, а также гипербарическая оксигенация, применение терипаратида, сулодексида [12, 14, 15]. К сожалению, надо признать, что все они имеют весьма относительную эффективность и ограниченное применение у онкологических пациентов, что побуждает искать все новые способы решения проблемы.

Перспективной с точки зрения общемедицинской практики является разработка метода лабораторной диагностики и оценки рисков заболевания — исследование показателей костного ремоделирования. Несмотря на то что в утвержденных документах не дается клинических рекомендаций по использованию данных показателей у онкологических пациентов [5], на данный момент проведено немало исследований, доказывающих их научную ценность [37, 38]. Изменение уровней отдельных маркеров у пациентов, имеющих метастазы в кости скелета, коррелирует с активностью метастатического процесса и проводимой антирезорбтивной терапией [39]. Многие из показателей (например, уровни щелочной и кислой фосфатаз) не позволяют дифференцировать состояние костного обмена ввиду их низкой специфичности, а потому для диагностики костной патологии являются устаревшими [5]. Однако определение в крови таких высокоточных маркеров, как остеокальцин и СТХ (β -cross laps), дают совсем другое представление о динамике процессов резорбции и синтеза кости.

Остеокальцин является неколлагеновым белком, синтезируемым остеобластами, и является один из наиболее специфичных маркеров их активности. С-концевой тепепептид коллагена I типа (β -crossLaps (СТХ)) представляет собой конечный продукт его деградации и потому является достоверным маркером разрушения костной ткани [37]. Доказано, что процесс остеонекроза у онкологических пациентов протекает на фоне измененного метаболизма костной ткани с низкими показателями как резорбции, так и синтеза кости, по сравнению с онкологическими пациентами, также принимающими ОМА, но не имеющими остеонекроза [40]. Зафиксирован достоверно более высокий уровень остеокальцина у пациентов с положительными клиническими исходами лечения остеонекроза. Установлено, что превышение границ референтного интервала показателя СТХ у пациентов с остеонекрозом челюстей совпадает с прогрессированием основного заболевания [41]. Также известно, что при отмене бисфосфонатов у онкологических пациентов на срок в полгода происходит достоверное увеличение показателей резорбции и синтеза в пределах референтных интервалов [42, 43]. В этой связи нам представляется, что возможная отмена терапии ОМА может снизить риски развития остеонекроза челюстей у пациентов, нуждающихся в санации полости рта.

Перспектива исследования маркеров костного ремоделирования заключается в определении двух ключевых

характеристик использования ОМА: доза и длительность терапии. На сегодня режим дозирования ОМА для онкологических пациентов не подбирается индивидуально, а назначается стандартно согласно клиническим рекомендациям, прием препаратов длится, как правило, до появления клинически значимых осложнений терапии или до существенного ухудшения состояния из-за прогрессирования заболевания [1, 2]. К слову, у детей пока не зафиксированы случаи остеонекроза челюстей на фоне терапии ОМА, хотя разработаны и давно применяются схемы лечения костно-фиброзной патологии, несовершенного остеогенеза и других врожденных заболеваний с использованием этих лекарственных средств [44]. Несомненно, детей отличает гораздо более высокая скорость ремоделирования костной ткани, которая, возможно, нивелирует побочные эффекты терапии, однако и те дозировки, которые для них применяются, значительно отличаются от рекомендованных взрослым, даже при пересчете на килограмм веса [45]. Все эти факты косвенно подтверждают нашу гипотезу о развитии остеонекроза челюстей как о токсическом действии антирезорбтивной терапии и о критическом накоплении ОМА в костной системе, а также потребность внедрения биохимического мониторинга показателей костного ремоделирования для таких пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа передовых исследований и собственного научного-клинического опыта мы выделяем следующие критерии безопасного в отношении остеонекроза челюстей использования бисфосфонатов и деносуема для онкологических пациентов: стоматологический скрининг, клинический и лабораторный контроль, индивидуализация режима дозирования и сроков применения и отмены, междисциплинарный подход. Исследование уровня маркеров костного метаболизма имеет самостоятельное значение для профилактики лекарственного остеонекроза челюстей у онкологических пациентов. Количественное определение остеокальцина и СТХ 1 раз в 6 месяцев (при клиническом ухудшении состояния пациента — 1 раз в 3 месяца) является важным инструментом для определения исходных показателей костного метаболизма — синтеза и резорбции, оценки эффективности антирезорбтивной терапии и общего прогноза заболевания.

Выработка единого алгоритма профилактических мероприятий по отношению к лекарственному остеонекрозу челюстей необходима для формирования общей понятийной базы информирования пациентов о подобном осложнении среди онкологов и стоматологов, а также челюстно-лицевых хирургов, эндокринологов, терапевтов и является примером персонализированного подхода, в котором однозначно нуждается данная группа пациентов.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship Data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Шевцова В.В. Осложнения и побочные эффекты лечения бисфосфонатами с точки зрения доказательной медицины. *Охрана материнства и детства.* 2018;(1(31):60–3.
- 2 Снеговой А.В. Итоги и перспективы развития поддерживающей терапии в России. По материалам первой в России конференции Best of MASCC. *Онкогематология.* 2021;16(4):12–22. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-12-22
- 3 Ringborg U., Berns A., Celis J.E., Heitor M., Taberner J., Schüz J., et al. The Porto European Cancer Research Summit 2021. *Mol Oncol.* 2021;15(10):2507–43. DOI: 10.1002/1878-0261.13078
- 4 Olver I., Keefe D., Herrstedt J., Warr D., Roila F., Ripamonti C.I. Supportive care in cancer—a MASCC perspective. *Support Care Cancer.* 2020;28(8):3467–75. DOI: 10.1007/s00520-020-05447-4
- 5 Багрова С.Г., Басин Е.М., Валиев А.К., Деньгина Н.В., Копп М.В., Кутукова С.И. и др. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s2-2):39–54. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-38
- 6 Cremers S., Drake M.T., Ebetino F.H., Bilezikian J.P., Russell R.G.G. Pharmacology of bisphosphonates. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(6):1052–62. DOI: 10.1111/bcp.13867
- 7 Голоунина О.О., Белая Ж.Е. Бисфосфонаты: 50 лет в медицинской практике. *Consilium Medicum.* 2020;22(4):66–73. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200102
- 8 Sharma D., Hamlet S.M., Petcu E.B., Ivanovski S. The effect of bisphosphonates on the endothelial differentiation of mesenchymal stem cells. *Sci Rep.* 2016;6(1):20580. DOI: 10.1038/srep20580
- 9 Sisay M., Mengistu G., Edessa D. The RANK/RANKL/OPG system in tumorigenesis and metastasis of cancer stem cell: potential targets for anticancer therapy. *Onco Targets Ther.* 2017;10:3801–10. DOI: 10.2147/OTT.S135867
- 10 McClung M.R. Cancel the denosumab holiday. *Osteoporos Int.* 2016;27(5): 1677–82. DOI: 10.1007/s00198-016-3553-3
- 11 O’Carrigan B., Wong M.H., Willson M.L., Stockler M.R., Pavlakis N., Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;10(10):CD003474. DOI: 10.1002/14651858
- 12 Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B., et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938–56. DOI: 10.1016/j.joms.2014.04.031
- 13 Svejda B., Muschitz Ch., Gruber R., Brandtner Ch., Svejda Ch., Gasser R.W., et al. Positionspapier zur medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ). *Wien Med. Wochenschr.* 2016;166(1–2):68–74. DOI: 10.1007/s10354-016-0437-2
- 14 Campisi G., Mauceri R., Bertoldo F., Bettini G., Biasotto M., Colella G., et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: italian consensus update 2020. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(16):5998. DOI: 10.3390/ijerph17165998
- 15 Yoneda T., Hagino H., Sugimoto T., Ohta H., Takahashi S., Soen S., et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab.* 2017;35(1):6–19. DOI: 10.1007/s00774-016-0810-7
- 16 Otto S., Aljohani S., Fliefel R., Ecke S., Ristow O., Burian E., et al. Infection as an important factor in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Medicina (Kaunas).* 2021;57(5):463. DOI: 10.3390/medicina57050463
- 17 Owosho A.A., Liang S.T.Y., Sax A.Z., Wu K., Yom S.K., Hury J.M., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the memorial Sloan Kettering Cancer Center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(5):440–5. DOI: 10.1016/j.oooo.2018.02.003
- 18 Limones A., Sáez-Alcaide L.M., Díaz-Parreño S.A., Helm A., Bornstein M.M., Molinero-Mourelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zole-

- dronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(3):326–36. DOI: 10.4317/medoral.23324
- 19 Эбзеев А.К., Спевак Е.М., Христофорандо Д.Ю., Абдулахова Д.А. Влияние экзогенной NO-терапии на качество жизни пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(4):552–4. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15130
- 20 Murphy J., Mannion C.J. Medication-related osteonecrosis of the jaws and quality of life: review and structured analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020;58(6):619–24. DOI: 10.1016/j.bjoms.2020.03.010
- 21 Фомичев Е.В., Кирпичников М.В., Подольский В.В. Бисфосфонатный остеонекроз, осложненный патологическим переломом нижней челюсти. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2018;3(59):43–5.
- 22 Виноградова Н. Г., Харитоновна М. П., Львов К. В. Анализ показателей качества жизни у пациентов с диагнозом бисфосфонатный остеонекроз. *Уральский медицинский журнал*. 2019;7(175):90–4. DOI: 10.25694/URMJ.2019.07.33
- 23 Tamanuki T., Aoyagi T., Murano A., Matsuzaki H. Descending necrotizing mediastinitis after sequestrectomy in a patient with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2018;9(2):215–8. DOI: 10.3892/mco.2018.1656
- 24 Yamagata K., Nagai H., Baba O., Uchida F., Kanno N., Hasegawa S., et al. Case of brain abscess caused by medication-related osteonecrosis of the jaw. *Case Rep Dent*. 2016;2016:7038618. DOI: 10.1155/2016/7038618
- 25 Viviano M., Addamo A., Cocca S. A case of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a particularly unfavourable course: a case report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2017;43(4):272–5. DOI: 10.5125/jkaoms.2017.43.4.272
- 26 Liu B., Ma Y., Liu H., Wang C., Guo L., Shi A., et al. Unexpected massive bleeding caused by extensive maxillary osteonecrosis in a breast cancer patient: a case report. *Transl Cancer Res*. 2021;10(11):5014–21. DOI: 10.21037/tcr-21-404
- 27 Клинические рекомендации по челюстно-лицевой хирургии. Общество специалистов в области челюстно-лицевой хирургии: Общероссийская общественная организация. М.; 2020. URL: <http://mfsrus.ru/documents/clinical-guidelines.php> (дата обращения 25.03.2022).
- 28 Kim J.W., Kwak M.K., Han J.J., Lee S.T., Kim H.Y., Kim S.H., et al. Medication related osteonecrosis of the jaw: 2021 position statement of the Korean society for bone and mineral research and the Korean association of oral and maxillofacial surgeons. *J Bone Metab*. 2021;28(4):279–96. DOI: 10.11005/jbm.2021.28.4.279
- 29 Yarom N., Shapiro C.L., Peterson D.E., Van Poznak C.H., Bohlke K., Ruggiero S.L., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(25):2270–90. DOI: 10.1200/JCO.19.01186
- 30 Khan A.A., Morrison A., Kandler D.L., Rizzoli R., Hanley D.A., Felsenberg D., et al. Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom*. 2017;20(1):8–24. DOI: 10.1016/j.jocd.2016.09.005
- 31 Sturrock A., Preshaw P.M., Hayes C., Wilkes S. Perceptions and attitudes of patients towards medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a qualitative study in England. *BMJ Open*. 2019;9(3):024376. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024376
- 32 Tanna N., Steel C., Stagnell S., Bailey E. Awareness of medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) amongst general dental practitioners. *Br Dent J*. 2017;222(2):121–5. DOI: 10.1038/sj.bdj.2017.79
- 33 Бояринова В.И. Правовое значение информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство. *Вестник Омского университета. Серия «Право»*. 2021;18(1):66–74. DOI: 10.24147/1990-5173.2021.18(1).66-74
- 34 Спевак Е.М., Христофорандо Д.Ю., Сазанов Г.В., Цымбал А.В. Разработка информированного добровольного согласия на различные виды стоматологических вмешательств для пациентов, принимающих антирезорбтивные препараты. *Проблемы стоматологии*. 2021;17(4):151–7. DOI: 10.18481/2077-7566-21-17-4-151-157
- 35 Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Собрание законодательства РФ. 2011;(48):6724.
- 36 Di Fede O., Panzarella V., Mauceri R., Fusco V., Bedogni A., Lo Muzio L., et al. The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: new paradigm of primary prevention. *Biomed Res Int*. 2018;2018:2684924. DOI: 10.1155/2018/2684924
- 37 Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е. Биохимические маркеры метастазирования в кости. *Успехи молекулярной онкологии*. 2015;2(1):61–75. DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.1.061-075
- 38 Голоунина О.О., Белая Ж.Е. Маркеры костного ремоделирования и их значение при онкологических заболеваниях. *Медицинский совет*. 2021;7:120–32. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-7-120-132
- 39 Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Кононенко И.Б. Современные возможности диагностики и мониторинга лечения при метастазах в кости. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2016;27(2):56–66.
- 40 Спевак Е.М., Христофорандо Д.Ю., Давыдов А.Б. Оценка состояния костного метаболизма у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. *Российский стоматологический журнал*. 2017;21(4):197–9. DOI: 10.18821/1728-2802-2017-21-4-197-199
- 41 Zwickl H., Zwickl-Traxler E., Haushofer A., Seier J., Podar K., Weber M., et al. Effect of cachexia on bone turnover in cancer patients: a case-control study. *BMC Cancer*. 2021;21(1):744. DOI: 10.1186/s12885-021-08518-9
- 42 Schubert L., Rusmueller G., Lagler H., Tobudic S., Heindel E., Kundi M., et al. Bone turnover markers can predict healing time in medication-related osteonecrosis of the jaw. *Support Care Cancer*. 2021;29(12):7895–902. DOI: 10.1007/s00520-021-06361-z
- 43 Thumbigere-Math V., Michalowicz B.S., Hughes P.J., Basi D.L., Tsai M.L., Swenson K.K., et al. Serum markers of bone turnover and angiogenesis in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after discontinuation of long-term intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74(4):738–46. DOI: 10.1016/j.joms.2015.09.028
- 44 Duarte N.T., Rech B.O., Martins I.G., Franco J.B., Ortega K.L. Can children be affected by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020;49(2):183–91. DOI: 10.1016/j.ijom.2019.08.004
- 45 Кутушев А.Ю., Лопатин А.В., Ясонов С.А. 10-летний опыт лечения фиброзной дисплазии челюстно-лицевой области препаратами аллендроновой кислоты. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018;17(3):36–42. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-36-42

REFERENCES

- Shevtsova V.V. Adverse effects and complications of bisphosphonate therapy from the point of view of evidence-based medicine. *Ohrana materinstva i detstva*. 2018;1(31):60–3 (In Russ.).
- Snegovoy A.V. Results and prospects for the development of supportive therapy in Russia. Based on the materials of the first Best of MASCC conference in Russia. *Oncohematology*. 2021;16(4):12–22 (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-12-22
- Ringborg U., Berns A., Celis J.E., Heitor M., Tabernero J., Schüz J., et al. The Porto European Cancer Research Summit 2021. *Mol Oncol*. 2021;15(10):2507–43. DOI: 10.1002/1878-0261.13078.
- Olver I., Keefe D., Herrstedt J., Warr D., Roila F., Ripamonti C.I. Supportive care in cancer—a MASCC perspective. *Support Care Cancer*. 2020;28(8):3467–75. DOI: 10.1007/s00520-020-05447-4
- Bagrova S.G., Basin E.M., Valiev A.K., Dengina N.V., Kopp M.V., Kutukova S.I., et al. Prevention and treatment of bone pathology in malignant neoplasms. *Malignant tumours*. 2021;11(3s2-2):39–54 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-38
- Creemers S., Drake M.T., Ebetino F.H., Bilezikian J.P., Russell R.G.G. Pharmacology of bisphosphonates. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(6):1052–62. DOI: 10.1111/bcp.13867
- Golounina O.O., Belaia Z.E. Bisphosphonates: 50 years in clinical practice. *Consilium Medicum*. 2020;22(4):66–73 (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200102
- Sharma D., Hamlet S.M., Petcu E.B., Ivanovski S. The effect of bisphosphonates on the endothelial differentiation of mesenchymal stem cells. *Sci Rep*. 2016;6(1):20580. DOI: 10.1038/srep20580
- Sisay M., Mengistu G., Edessa D. The RANK/RANKL/OPG system in tumorigenesis and metastasis of cancer stem cell: potential targets for anticancer therapy. *Onco Targets Ther*. 2017;10:3801–10. DOI: 10.2147/OTT.S135867
- McClung M.R. Cancel the denosumab holiday. *Osteoporos Int*. 2016;27(5):1677–82. DOI: 10.1007/s00198-016-3553-3
- O’Carrigan B., Wong M.H., Willson M.L., Stockler M.R., Pavlakis N., Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017;10(10):CD003474. DOI: 10.1002/14651858

- 12 Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B., et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938–56. DOI: 10.1016/j.joms.2014.04.031
- 13 Svejda B., Muschitz Ch., Gruber R., Brandtner Ch., Svejda Ch., Gasser R.W., et al. Positionspapier zur medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ). *Wien Med. Wochenschr.* 2016;166(1–2):68–74. DOI: 10.1007/s10354-016-0437-2
- 14 Campisi G., Mauceri R., Bertoldo F., Bettini G., Biasotto M., Colella G., et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: italian consensus update 2020. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(16):5998. DOI: 10.3390/ijerph17165998
- 15 Yoneda T., Hagino H., Sugimoto T., Ohta H., Takahashi S., Soen S., et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab.* 2017;35(1):6–19. DOI: 10.1007/s00774-016-0810-7
- 16 Otto S., Aljohani S., Fliefel R., Ecke S., Ristow O., Burian E., et al. Infection as an important factor in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Medicina (Kaunas).* 2021;57(5):463. DOI: 10.3390/medicina57050463
- 17 Owosho A.A., Liang S.T.Y., Sax A.Z., Wu K., Yom S.K., Hury J.M., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the memorial Sloan Kettering Cancer Center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(5):440–45. DOI:10.1016/j.oooo.2018.02.003.
- 18 Limones A., Sáez-Alcaide L.M., Díaz-Parreño S.A., Helm A., Bornstein M.M., Molinero-Mourelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25(3):326–36. DOI: 10.4317/medoral.23324
- 19 Ebzeev A.K., Spevak E.M., Hristoforando D. YU., Abdulhova D.A. Exogenous nitrogen monoxide effects on the quality of life in patients with bisphosphonate osteonecrosis of jaws. *Medical News of North Caucasus.* 2020;15(4):552–4 (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2020.15130
- 20 Murphy J., Mannion C.J. Medication-related osteonecrosis of the jaws and quality of life: review and structured analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58(6):619–24. DOI: 10.1016/j.bjoms.2020.03.010
- 21 Fomichev E.V., Kirpichnikov M.V., Podolsky V.V. The bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in the patient with pathological fracture of the mandible. *Volgograd Journal of Medical Research.* 2018;3(59):43–5 (In Russ.).
- 22 Vinogradova N.G., Kharitonov M.P., Lvov K.V. Analysis of quality of life indicators in patients diagnosed with bisphosphonate osteonecrosis. *Ural Medical Journal.* 2019;7(175):90–4 (In Russ.). DOI: 10.25694/URMJ.2019.07.33
- 23 Tamanuki T., Aoyagi T., Murano A., Matsuzaki H. Descending necrotizing mediastinitis after sequestrectomy in a patient with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2018;9(2):215–8. DOI: 10.3892/mco.2018.1656
- 24 Yamagata K., Nagai H., Baba O., Uchida F., Kanno N., Hasegawa S., et al. Case of brain abscess caused by medication-related osteonecrosis of the jaw. *Case Rep Dent.* 2016;2016:7038618. DOI: 10.1155/2016/7038618
- 25 Viviano M., Addamo A., Cocca S. A case of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a particularly unfavourable course: a case report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2017;43(4):272–5. DOI: 10.5125/jkaoms.2017.43.4.272
- 26 Liu B., Ma Y., Liu H., Wang C., Guo L., Shi A., et al. Unexpected massive bleeding caused by extensive maxillary osteonecrosis in a breast cancer patient: a case report. *Transl Cancer Res.* 2021;10(11):5014–21. DOI: 10.21037/tcr-21-404
- 27 Clinical guidelines for maxillofacial surgery. Society of specialists in maxillofacial surgery: All-Russian public organization. Moscow; 2020. URL: <http://mfsrus.ru/documents/clinical-guidelines.php> (accessed 25.03.2022) (In Russ.).
- 28 Kim J.W., Kwak M.K., Han J.J., Lee S.T., Kim H.Y., Kim S.H., et al. Medication related osteonecrosis of the jaw: 2021 position statement of the Korean society for bone and mineral research and the Korean association of oral and maxillofacial surgeons. *J Bone Metab.* 2021;28(4):279–96. DOI: 10.11005/jbm.2021.28.4.279
- 29 Yarom N., Shapiro C.L., Peterson D.E., Van Poznak C.H., Bohlke K., Ruggiero S.L., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37(25):2270–90. DOI: 10.1200/JCO.19.01186
- 30 Khan A.A., Morrison A., Kendler D.L., Rizzoli R., Hanley D.A., Felsenberg D., et al. Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom.* 2017;20(1):8–24. DOI: 10.1016/j.jocd.2016.09.005
- 31 Sturrock A., Preshaw P.M., Hayes C., Wilkes S. Perceptions and attitudes of patients towards medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a qualitative study in England. *BMJ Open.* 2019;9(3):024376. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024376
- 32 Tanna N., Steel C., Stagnell S., Bailey E. Awareness of medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) amongst general dental practitioners. *Br Dent J.* 2017;222(2):121–5. DOI: 10.1038/sj.bdj.2017.79
- 33 Boyarinova V.I. Legal value of the informed voluntary consent to medical intervention. *Herald OF Omsk university. Series Law.* 2021;18(1):66–74 (In Russ.). DOI: 10.24147/1990-5173.2021.18(1).66-74
- 34 Spevak E., Christoforando D., Sazanov G., Cymbal A. Development of informed voluntary consent for various types of dental interventions for patients taking antiresorptive drugs. *Actual problems in dentistry.* 2021;17(4):151–7 (In Russ.). DOI: 10.18481/2077-7566-21-17-4-151-157
- 35 Basics of Health Protection of the Citizens in the Russian Federation: Federal Law No. 323-FZ of 21 November 2011. Collection of Legislative Acts of the Russian Federation. 2011;(48):6724 (In Russ.).
- 36 Di Fede O., Panzarella V., Mauceri R., Fusco V., Bedogni A., Lo Muzio L., et al. The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: new paradigm of primary prevention. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2684924. DOI: 10.1155/2018/2684924
- 37 Lyubimova N.V., Kushlinskiy N.E. Biochemical markers of bone metastasis. *Advances in Molecular Oncology.* 2015;2(1):61–75 (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.1.061-075
- 38 Golounina O.O., Belaya Z.E. Bone remodeling markers and their role in oncology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;7:120–32 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-7-120-132
- 39 Snegovoy A.V., Larionova V.B., Kononenko I.B. Modern diagnostics monitoring and treatment with bone metastases. *Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS.* 2016;27(2):56–66 (In Russ.).
- 40 Spevak E.M., Khristoforando D.Yu., Davydov A.B. Assessment of bone metabolism in patients with bisphosphonate osteonecrosis of the jaws. *Russian journal of dentistry.* 2017;21(4):197–9 (In Russ.). DOI: 10.18821/1728-2802-2017-21-4-197-199
- 41 Zwickl H., Zwickl-Traxler E., Haushofer A., Seier J., Podar K., Weber M., et al. Effect of cachexia on bone turnover in cancer patients: a case-control study. *BMC Cancer.* 2021;21(1):744. DOI: 10.1186/s12885-021-08518-9
- 42 Schubert L., Russmueller G., Lagler H., Tobudic S., Heindel E., Kundi M., et al. Bone turnover markers can predict healing time in medication-related osteonecrosis of the jaw. *Support Care Cancer.* 2021;29(12):7895–902. DOI: 10.1007/s00520-021-06361-z
- 43 Thumbigere-Math V., Michalowicz B.S., Hughes P.J., Basi D.L., Tsai M.L., Swenson K.K., et al. Serum markers of bone turnover and angiogenesis in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after discontinuation of long-term intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(4):738–46. DOI: 10.1016/j.joms.2015.09.028
- 44 Duarte N.T., Rech B.O., Martins I.G., Franco J.B., Ortega K.L. Can children be affected by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020;49(2):183–91. DOI: 10.1016/j.ijom.2019.08.004
- 45 Kugushev A.Yu., Lopatin A.V., Yasonov S.A. Ten years of experience of alendronate treatment of craniomaxillofacial fibrous dysplasia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2018;17(3):36–42 (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-36-42

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-159-163>



Nicolau Syndrome: Necrotic Activity of Drugs and Ways to Prevent Post-Injection Abscesses (In memory of Professor László A Gömze)

Aleksandr L. Urakov¹

¹ Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

Correspondence to: Aleksandr L. Urakov, e-mail: urakoval@live.ru

Aleksandr L. Urakov —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of General and Clinical Pharmacology, orcid.org/0000-0002-9829-9463

Abstract

Post-injection abscess, which is the sad finale of Nicolau syndrome, continues to attract the attention of researchers due to the need to clarify the causes of this iatrogenic disease in order to develop effective measures for its prevention. For many years, researchers from all over the world have tried from different perspectives to explain the mechanism of the drugs effect that causes post-injection pain syndrome, infiltration, inflammation, erimatus skin damage, necrosis and abscess (Nicolau syndrome), but to no avail. This has been done only in recent years. There are findings in Russia that show that drugs considered to be of high quality today, in some cases, in addition to specific pharmacological activity, may have necrotic activity of a non-specific nature of action. The findings showed that according to the established pharmaceutical practice and in full compliance with the pharmacopoeia requirements for the quality of medicines, pharmaceutical products produced by different pharmaceutical companies, as well as those included in different series of the same pharmaceutical company, may have different compositions (formulations), contain different ingredients, therefore they may have different physico-chemical properties. In this regard, drugs of different serial numbers and/or different manufacturers, which are considered high-quality today, can be hypertonic solutions, have acidifying or alkalizing activity, have alcohols, aldehydes and heavy metal salts in denaturing concentrations. This is the reason that in some cases drugs have necrotic (cauterizing) activity. In this regard, to prevent Nicolau syndrome, it is proposed to reduce the physico-chemical aggressiveness of drugs. Today, this can be done successfully by diluting them with water for injection 2 to 8 times before injection.

Keywords: Nicolau syndrome, medicinal iatrogenism, inflammation, infiltration, necrosis, post-injection abscess, prevention, drugs quality

For citation: Urakov A.L. Nicolau syndrome: necrotic activity of drugs and ways to prevent post-injection abscesses (In memory of Professor László A Gömze). *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(2):159–163. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-159-163>

Синдром Николау: некротическая активность лекарств и способы предотвращения постинъекционных абсцессов (в память о профессоре Ласло Гемзе)

Ураков Александр Ливиевич — д.м.н., профессор, кафедра общей и клинической фармакологии, orcid.org/0000-0002-9829-9463

А.Л. Ураков¹

¹ Ижевская государственная медицинская академия, Россия, Ижевск

Контакты: Александр Ливиевич Ураков, e-mail: urakoval@live.ru

Аннотация

Постинъекционный абсцесс, являющийся печальным финалом синдрома Николау, продолжает привлекать внимание исследователей из-за необходимости выяснения причин развития этой ятрогенной болезни для разработки эффективных мер ее профилактики. Многие годы исследователи всего мира с разных сторон пытались объяснить механизм действия лекарств, вызывающих постинъекционный болевой синдром, инфильтрацию, воспаление, эритематозное повреждение кожи, некроз и абсцесс (Nicolau syndrome), но безуспешно. Это удалось сделать лишь в последние годы. В России удалось обнаружить, что лекарства, считающиеся сегодня качественными, в некоторых случаях помимо специфической фармакологической активности могут обладать некротической активностью неспецифического характера действия. Было показано, что по сложившейся фармацевтической практике и в полном соответствии с фармакопейными требованиями, предъявляемыми к качеству лекарств, лекарственные средства, произведенные разными фармацевтическими компаниями, а также входящие в состав разных серий одной фармкомпании, могут иметь разные составы (рецептуры), содержать разные ингредиенты, поэтому могут иметь разные физико-химические свойства. В связи с этим лекарства разных номеров серий и/или разных производителей, считающиеся сегодня качественными, могут являться гипертоническими растворами, обладать закисляющей или защелачивающей активностью, иметь в своем составе спирты, альдегиды и соли тяжелых металлов в денатурирующих концентрациях. Именно это является причиной того, что в некоторых случаях лекарства имеют некротическую (прижигающую) активность. В связи с этим для профилактики синдрома Николау предлагается уменьшать физико-химическую агрессивность лекарств. Сегодня это успешно можно сделать с помощью их разведения водой для инъекции в 2–8 раз перед инъекцией.

Ключевые слова: синдром Николау, лекарственная ятрогения, воспаление, инфильтрация, некроз, постинъекционный абсцесс, профилактика, качество лекарств

Для цитирования: Ураков А.Л. Синдром Николау: некротическая активность лекарств и способы предотвращения постинъекционных абсцессов (в память о профессоре Ласло Гемзе). Креативная хирургия и онкология. 2022;12(2):159–163. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-159-163>

INTRODUCTION

It is no secret that drug injections can cause general and local post-injection complications, among which necrosis and abscesses hold a specific place [1–3]. The cause of post-injection apostasis has not yet been precisely defined. In different years, it was assumed that the cause of these local post-injection complications is a violation of the rules of asepsis and antiseptics [4, 5]. However, it later became clear that local post-injection complications may be aseptic in nature [6–11]. In recent years, in Russia the findings show that when applied topically, all drugs can have a mechanism of action not previously described due to physico-chemical properties and/or factors of local interaction [12–17]. It is reported that the modern standard for drug quality control and standards for preclinical and clinical drug testing does not include accounting for their osmotic activity, and also

allows for different degrees of acidifying and alkalizing activity in medicines considered to be of high quality [18, 19]. Under these conditions, no one knows for sure the strength of the local dehydrating, acidifying or alkalizing effect of a particular drug. Therefore, today no one knows which medicine can cause a post-injection complication and why [18].

Damaging mechanism

Local post-injection inflammation, severe local pain syndrome, erythematous skin damage, necrosis and abscess remain the most striking, demonstrative and, at the same time, insufficiently explained [20–22]. This complex of local post-injection complications was first described about 100 years ago [23] and is called Nicolau syndrome [24–26]. There was initially a belief that these local complications arise due to violations of the rules of asepsis and antiseptics

and the subsequent addition of infection [27–30]. However, these concepts did not explain the cases of growing instantaneous local pain, local inflammation and local erythematous skin damage in areas of drug injection [30, 31]. In addition, the findings show that post-injection complications, including necrosis and abscesses, are often caused by antiseptics and antibiotics [1, 3, 27, 32].

At the same time, for many years, many researchers around the world have been looking to explain the pathological role of drugs, the injection of which caused Nicolau syndrome. The findings show that Nicolau syndrome can develop after injections of local anesthetics, steroid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, chemotherapeutic agents, vaccines and some other drugs, as well as after injections of combined drugs [23, 33–36]. However, until recent years, no one has been able to explain exactly what the mechanism of action of drugs is, which is the cause of Nicolau syndrome progression. Today it is already clear that this was impossible, relying on the studied mechanism of action of drugs associated with their specific activity.

The situation changed dramatically after the mechanism of local action of drugs, not previously described, was discovered in Russia, associated with their nonspecific biological activity, which is given to drugs by their physico-chemical properties. It has been proved that it is the physico-chemical properties of drugs that can excessively change the state of body tissues during local interaction, give any drug necrotic activity and cause Nicolau syndrome [37].

These achievements in the field of physical-chemical materials science (or rather drugs science) were reported in October 2014 in Miskolc (Hungary) at the 3rd International Conference on Competitive Materials and Technology Processes (ic-cmt3), initiated and inspired by Professor Laszlo Gemse. At this conference, it was shown how the mechanism of local action of drugs changes when applied topically when the physical-chemical properties of drugs change [38, 39].

The study of the peculiarities of the local action of drugs, depending on their physico-chemical properties, showed that the solution of any drug can be hypotonic, isotonic or hypertensive, and can also be acidic, neutral or alkaline. Therefore, with local interaction (in particular, during injection), drugs do not have only a specific pharmacological effect, but also a non-specific physico-chemical effect that has not been described before [38–40]. In particular, the findings show that some drugs may have excessively apparent osmotic, acidifying or alkalizing activity, which, when injected with drugs, can cause their local irritating and cauterizing effects [18, 37–40]. The fact is that the modern standard of drug quality control does not include an assessment of their local post-injection effect (pain syndrome induction, inflammation, infiltration, erythematous skin damage, necrosis and abscess) [19]. This discovery made it possible to explain why drugs considered high-quality today can cause local inflammation, necrosis and abscess in areas of injection [38–41].

Prevention and control

The discovery of the mechanism of drug irritating and cauterizing action in areas of injection and the reasons why

modern medicines, considered to be of high quality, can have such an effect, explained not only the nature of Nicolau syndrome induction, but also indicated the right direction for the search and development of effective ways to prevent local post-injection complications. In particular, the discovery of the necrotic effect of drugs, manifested by local interaction in the presence of excessively high hypertensive activity, acid activity, or in the presence of alcohols, aldehydes and heavy metal salts in cauterizing concentrations [18, 38], explains the speed of the local pain syndrome induction [33, 42] and aseptic inflammation and necrosis that occur when injecting anti-infective agents [35, 36].

So, the lack of modern quality control of medicines allows for the use of injection solutions in medical practice, some of which have necrotic activity. Therefore, injections of such drugs can cause an urgent local irritant effect, which causes pain syndrome and aseptic inflammation. Prolonging the duration of local interaction for more than 5 minutes transforms the local irritant effect into a cauterizing effect and necrosis, which in a few days turns into an abscess.

Based on this, it is highly likely that drugs with a total concentration exceeding 10 % have necrotic activity, since all the ingredients dissolved in the drug solution have osmotic activity [18]. Therefore, solutions of medicines with a total concentration of 20 %, 40 % or more are hypertonic solutions and that is why injections of such drugs without prior dilution with water for injection can cause Nicolau syndrome induction as well as injection of a hypertonic 10 % sodium chloride solution.

In this regard, to prevent the Nicolau syndrome induction, there is no alternative to refusing injections of medicinal solutions that are hypertonic solutions just like a solution of 10 % sodium chloride. Such medicinal solutions can be determined by any doctor, since it is not necessary to measure their osmotic activity and it is enough to determine only the total concentration of all dissolved ingredients. If the total concentration of all ingredients is no more than 2 %, the absence of strong hypertensive activity and necrotic action during injection is highly likely. Therefore, such medicinal solutions can not be diluted with water for injection (unless they contain acids, alkalis, alcohols, aldehydes or heavy metal salts in cauterizing concentrations) before their injection. Conversely, if the drug solution has a total concentration of all ingredients exceeding 10 %, it is highly likely that there is a large hypertensive, dehydrating and necrotic activity. Therefore, before injection of such highly concentrated medicinal solutions, it is required to dilute them with water for injection by several times (2–8 times). It is clear that the multiplicity of dilution with water should be the more the greater the concentration of the solution.

In this regard, surgeons and oncologists should pay attention to the leading role of these physico-chemical properties of anesthetic, chemotherapeutic and other drugs from other pharmacological groups in local interaction during injections.

In the case of an erroneous injection of a drug solution that urgently caused post-injection inflammation with severe pain syndrome, any medical professional can use the

method invented in Russia for pricking a post-injection drug infiltrate [36]. The following is the formula of this invention:

“A method to prevent the induction of post-injection necrosis of tissues in areas of infiltration caused by the introduction of a hyperosmotic solution of a drug into the tissues, including determining the volume of the injected solution, leaving the needle in the injection area, disconnecting it from the syringe, injecting a second syringe into the tissues with a means inhibiting tissue damage, and applying an ice bubble for a period of at least 30 minutes, characterized in that the osmotic activity of the solution is preliminarily determined, the localization and size of the infiltrate are immediately determined, as a means of inhibiting tissue damage, water cooled to 0 °C is injected for injection in a volume that normalizes the osmotic pressure of the injected solution, and initially half of the volume is injected in the form of sequential injections along the periphery of the formed infiltrate, and the other half of the volume through the left needle into its central part”.

Conflict of Interest. The author declares no conflict of interest.

Sponsorship Data. This work is not funded.

REFERENCES

- Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020;180:114147. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114147
- Adil M., Amin S.S., Arif T. Nicolau's syndrome: A rare but preventable iatrogenic disease. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2017;25(3):251–3. PMID: 29252181
- Lardelli P.F., Jermini L., Milani G.P., Peeters G., Ramelli G.P., Zraggen L., et al. Nicolau syndrome caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic literature review. *Int J Clin Pract.* 2020;74:e13567. DOI: 10.1111/ijcp.13567
- Luton K., Garcia C., Poletti E., Koester G. Nicolau Syndrome: three cases and review. *Int J Dermatol.* 2006;45(11):1326–8. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2006.02674.x
- Lie C., Leung F., Chow S. P. Nicolau syndrome following intramuscular diclofenac administration: a case report. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2006;14(1):104–7. DOI: 10.1177/230949900601400123
- De Sousa R., Dang A., Rataboli P.V. Nicolau syndrome following intramuscular benzathine penicillin. *J Postgrad Med.* 2008;54(4):332–4. DOI: 10.4103/0022-3859.43523
- Hamilton B., Fowler P., Galloway H., Popovic N. Nicolau syndrome in an athlete following intra-muscular diclofenac injection. *Acta Orthop Belgica.* 2008;74(6):860–4. PMID: 19205337
- Senel E., Ada S., Güleç A.T., Çağlar B. Nicolau syndrome aggravated by cold application after i.m. diclofenac. *J Dermatol.* 2008;35(1):18–20. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2007.00404.x
- Karimi M., Owlia M. B. Nicolau syndrome following intramuscular penicillin injection. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2012;22(1):41–2. PMID: 22237189
- Zaragoza J., Delaplace M., Benamara M., Estève E. A rare side effect of mesotherapy: Nicolau syndrome. *Ann Dermatol Venerol.* 2013;140(11):713–7. DOI: 10.1016/j.annder.2013.07.009
- Alkan Bozkaya T., Demirel G., Ormeci T., Al S., Çakar E., Tastekin A., et al. Anticoagulant and vasodilator therapy for Nicolau syndrome following intramuscular benzathine penicillin injection in a 4 year old boy. *Archivos Argentinos de Pediatría.* 2016;114(3):e184–6. DOI: 10.5546/aap.2016.eng.e184
- Urakov A.L., Urakova N.A., Stolyarenko A.P. How to turn an old medicine into a new medicine. *J Bio Innov.* 2020;9(5):774–7. DOI: 10.46344/JBINO
- Bodduluri V.P., Gurevich K.G., Urakov A.L. Physico-chemical properties of antiseptics in surgery: what is not taken into account in treating long-term non-healing wounds. *Creative Surgery and Oncology.* 2021;11(3):256–9. DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-3-256-259
- Urakov A.L., Urakova N.A., Reshetnikov A.P. Physical-chemical properties of antibiotic drugs: what we miss in our research. *Jpn Dent Sci Rev.* 2021;57:158–9. DOI: 10.1016/j.jdsr.2021.08.005
- Berkovich O.A., Ionova Z.I., Du J., Belyaeva O.D. Role of vitamin D and its receptor in regulation of mechanisms of immune inflammation in patients with ischemic heart disease. *Translational Medicine.* 2021;8(6):5–14 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2021-6-5-14
- Chaykovskaya A.D., Topuzova M.P., Makhanova A.M., Mikheeva A.G., Korotkova D.S., Pospelova M.L., et al. Role of neuron-specific enolase, glial fibrillar acidic protein and NR2-antibodies in early diagnostic of ischemic stroke. *Translational Medicine.* 2021;8(5):5–20 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-5-5-20
- Korolev D.V., Shumilo M.V., Istomina M.S., Shulmeister G.A., Gorshkov A.N., Krutikov A.N. Synthesis of colloidal silver nanoparticles and their stabilization in several ways for external applications. *Translational Medicine.* 2020;7(2):42–51 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-2-42-51
- Urakov A., Urakova N. Osmotic activity of drugs is an important factor of their local action at their Injection site: What we don't use to prevent post-injection abscesses. *J Pharmaceut Res Int.* 2021;33(59B):647–50. DOI: 10.9734/jpri/2021/v33i59B34428
- United States Pharmacopeia 36 and National Formulary 31. *Deutscher Apotheker Verlag;* 2013. (3 Vol. Set).
- Vane J.R., Botting R.M. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998;104:2S–22S. DOI: 10.1016/s0002-9343(97)00203-9
- Quincer E., Jaggi P. Nicolau Syndrome: a rare complication following intramuscular injection. *J Pediatr.* 2019;212:238. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.04.004
- Sasmal P.K., Sahoo A., Singh P.K., Vs V. Nicolau syndrome: An unforeseen yet evadable consequence of intramuscular injection. *Surg J (NY).* 2021;7(2):e62–5. DOI: 10.1055/s-0041-1728652
- Nicolau S. Dermite livédoideetgangréneuse de la fesse, consécutive aux injections intra-musculaires, dans la syphilis: à propos d'un cas d'embolie artérielle bismuthique. *Ann Mal Vener.* 1925;11:321–39 (In French).
- Raju B., Ashraf O., Jumah F., Appaji Gowda N.M., Gupta G., Sun H., et al. Nicolau syndrome, masquerader of postinjection sciatic nerve injury: case report and review of literature. *World Neurosurg.* 2020;143:51–5. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.07.029
- Kılıç İ., Kaya F., Özdemir A.T., Demirel T., Çelik İ. Nicolau syndrome due to diclofenac sodium (Voltaren®) injection: a case report. *J Med Case Rep.* 2014;8:404. DOI: 10.1186/1752-1947-8-404
- Andre P., Haneke E. Nicolau syndrome due to hyaluronic acid injections. *J Cosmet Laser Ther.* 2016;18:239–44. DOI: 10.3109/14764172.2016.1157260
- Ayinde O., Hayward R.S., Ross J. The effect of intramuscular injection technique on injection associated pain: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one.* 2021;16:e0250883. DOI: 10.1371/journal.pone.0250883
- Greenblatt D.J., Allen M.D. Intramuscular injection-site complications. *JAMA.* 1978;240:542–4. PMID: 671665
- Kistler A., Ajkay N. Breast abscess after intravenous methamphetamine injection into the breast. *Breast J.* 2018;24:395–6. DOI: 10.1111/tbj.12955
- Hanson D.J. Intramuscular injection injuries and complications. *Am J Nurs.* 1963;63:99–101. DOI: 10.2307/3452558
- Şanlıalp Zeyrek A., Takmak Ş., Kurban N.K., Arslan S. Systematic review and meta-analysis: Physical-procedural interventions used to reduce pain during intramuscular injections in adults. *J Adv Nurs.* 2019;75(12):3346–61. DOI: 10.1111/jan.14183
- Usach I., Martinez R., Festini T., Peris J. E. Subcutaneous injection of drugs: Literature review of factors influencing pain sensation at the injection site. *Adv Ther.* 2019;36:2986–96. DOI: 10.1007/s12325-019-01101-6
- Park H.J., Kim M.S., Park N.H., Jung S.W., Park S.I., Park C.S. Sonographic findings in Nicolau syndrome following intramuscular diclofenac injection: a case report. *J Clin Ultrasound: JCU.* 2011;39(2):111–3. DOI: 10.1002/jcu.20743
- Phiri W., Musonda M.S., Kyakikila K., Miyoba M.H., Malumani M. Nicolau syndrome following intramuscular benzathine penicillin injection: a case report. *Pan Afr Med J.* 2020;37:276. DOI: 10.11604/panj.2020.37.276.21850

- 35 Mojarrad P., Barikbin B., Oghazian M.B. Can betamethasone prevent Nicolau syndrome when coadministered with penicillin? A case report. *Clin Case Rep.* 2021;9(12):e05187. DOI: 10.1002/ccr3.5187
- 36 Urakov A.L., Strelkov N.S., Ivanova L.B., Urakova N.A., Benderskaya E.Yu., Dementiev V.B. Method of pricking post-injection drug infiltrate. Russian Federation patent RU 2333001. 2008 Oct 9.
- 37 Urakov A., Urakova N. Inflammation, infiltration, necrosis, abscess and Nicolau syndrome after injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: What is the reason? *J Pharmaceut Res Int.* 2022;34(19A):34–8. DOI: 10.9734/jpri/2022/v34i19A35803
- 38 Urakov A. L. The change of physical-chemical factors of the local interaction with the human body as the basis for the creation of materials with new properties. *Epitóanyag J Silic Based Compos Mater.* 2015;67(1):2–6. DOI: 10.14382/epitoanyag-jbscm.2015.1
- 39 Urakov A., Urakova N. Rheology and physical-chemical characteristics of the solutions of the medicines. *J Physics: Conf Series.* 2015;602:012043. DOI: 10.1088/1742-6596/602/1/01204
- 40 Kasatkin A.A., Urakov A.L., Lukoyanov I.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs causing local inflammation of tissue at the site of injection. *J Pharmacol Pharmacotherap.* 2016;7:26–8. DOI: 10.4103/0976-500X.179359
- 41 Urakov A.L., Urakova N.A., Lovtsova L.V., Sorokina Yu.A., Zanozina O.V. Osmotic activity and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in injection medicinal forms. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2018;81(10):15–9 (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-10-15-19
- 42 Elfatoiki F.Z., Ennajdi A., Gueddari W., Chiheb S. Nicolau livedoid dermatitis with severe neurological involvement in a child. *Ann Dermatol Venereol.* 2017;144(6–7):426–9. DOI: 10.1016/j.annder.2017.03.007

Противоопухолевые лекарственные препараты «вне инструкции» в онкологии

Карабина Елена Владимировна — отделение противоопухолевой лекарственной терапии, кафедра онкологии и курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0001-6062-5318

Сакаева Дина Дамировна — д.м.н., профессор, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, orcid.org/0000-0003-4341-6017

Липатов Олег Николаевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии и курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0002-8867-504X

Е.В. Карабина^{1,2,}, Д.Д. Сакаева^{2,3}, О.Н. Липатов²*

¹ Тульский областной клинический онкологический диспансер, Россия, Тула

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

³ Клинический госпиталь «Мать и дитя», Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Карабина Елена Владимировна, e-mail: kev-251@yandex.ru

Аннотация

Использование противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» является неотъемлемой частью рутинной клинической практики в онкологии, особенно у пациентов со злокачественными новообразованиями, не имеющих альтернативных вариантов лечения, при исчерпанности возможностей зарегистрированной терапии или с противопоказаниями к стандартным методам лечения. Наблюдающийся в последнее время переход от одиночных генных тестов к мультигенным панелям и платформам полноэкзомного и полногеномного секвенирования расширяет возможности прецизионной терапии, что повлечет за собой увеличение количества агностического использования таргетных препаратов «вне инструкции» при детекции того или иного молекулярно-генетического нарушения. Изучение проблем применения лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии позволит получить информацию о целесообразности и безопасности подобных назначений у пациентов с редкими формами злокачественных новообразований при исчерпанности зарегистрированной терапии или в ситуациях с наличием противопоказаний к стандартным методам лечения. Данная статья посвящена изучению распространенности и ландшафта применения указанных препаратов не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению у онкологических больных, а также подробному разбору термина «вне инструкции». Эта публикация демонстрирует критическое осмысление проблем использования противоопухолевых лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению в онкологии.

Ключевые слова: использование лекарств не по прямому назначению, злокачественные новообразования, противоопухолевая лекарственная терапия, незарегистрированные препараты, противоопухолевая таргетная терапия, бевацизумаб, ритуксимаб, ингибиторы иммунных контрольных точек

Для цитирования: Карабина Е.В., Сакаева Д.Д., Липатов О.Н. Противоопухолевые лекарственные препараты «вне инструкции» в онкологии. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(2):164–171. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-164-171>

Off-Label Drug Use in Oncology

Elena V. Karabina^{1,2,*}, Dina D. Sakaeva^{2,3}, Oleg N. Lipatov²

¹ Tula Regional Clinical Oncology Dispensary, Tula, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ Mother and Child Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Elena V. Karabina, e-mail: kev-251@yandex.ru

Abstract

The off-label use of medicines is a routine clinical practice of oncology, especially in malignant-tumour patients with no treatment alternatives left when registered-drug options have been exhausted or standard therapies reveal contraindications. The recent shift from single-gene assays to multigene panels powered by full-exome or -genome sequencing expands the capacity of precision therapy, leading to a wider agnostic off-label use of targeted drugs for detecting a particular molecular genetic disorder. Studies of the off-label drug use in oncology will clarify the feasibility and safety of such prescriptions in patients with rare forms of malignancy when registered therapies have been exhausted or standard treatment reveals contraindications. This article examines the prevalence and landscape of off-label drug use in cancer patients and elaborates on the off-label principle. The paper presents a critical reflection on the off-label use of medicines in oncology.

Keywords: off-label drug use, malignancies, anticancer drug therapy, unregistered drugs, targeted anticancer therapy, bevacizumab, rituximab, immune checkpoint inhibitors

For citation: Karabina E.V., Sakaeva D.D., Lipatov O.N. Off-label drug use in oncology. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(2):164–171. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-164-171>

ВВЕДЕНИЕ

Горизонты эффективных опций лекарственной терапии злокачественных новообразований (ЗНО) ежегодно расширяются. Однако, несмотря на увеличение количества регистрируемых противоопухолевых лекарственных препаратов, мировая онкологическая практика демонстрирует широкий диапазон использования этих агентов не в соответствии с инструкцией. Наблюдающийся в последнее время переход от одиночных генных тестов к мультигенным панелям и платформам полноэкзомного и полногеномного секвенирования расширяет возможности прецизионной терапии, что повлечет за собой увеличение количества агностического использования таргетных препаратов «вне инструкции» при детекции того или иного молекулярно-генетического нарушения. Изучение проблем применения лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии позволит получить информацию о целесообразности и безопасности подобных назначений у пациентов с редкими формами злокачественных новообразований при исчерпанности зарегистрированной терапии или в ситуациях с наличием противопоказаний к стандартным методам лечения.

Понятие определения off-label

В литературных источниках встречаются различные синонимы подобного рода назначений: «вне

утвержденных показаний», «не предусмотренное инструкцией по применению», «вне предписания», «вне инструкции» [1, 2]; «нарушение предписаний инструкции» [3]; «не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению» [1]; «не в полном соответствии с инструкцией» [1]; «с нарушением предписаний, сформулированных в инструкции» [4]; «по иному назначению» [5]. Вышеуказанные формулировки отражают варианты перевода термина «off-label use of drugs», активно используемого за рубежом [6, 7].

Действующее российское законодательство не оперирует понятием «off-label use» или его аналогом на русском языке. При анализе мировой литературы обнаружены различия в определении данного термина. Наиболее полным является определение Food and Drug Administration (FDA, Управление по контролю за продуктами и лекарствами США): «off-label use — это применение по показанию, в лекарственной форме, режиме дозирования, для популяции или по иным параметрам применения, не упомянутым в утвержденной инструкции» [8]. В литературе упоминается синоним термина «off-label use» — «an unlabeled use» [8].

Исходя из этого определения формулировка «вне утвержденных показаний» не является тождественной понятию «off-label use». Использование термина «вне утвержденных показаний» предполагает применение лекарственного препарата не в соответствии

Elena V. Karabina — Department of Anticancer Drug Therapy, Department of Oncology with courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-6062-5318

Dina D. Sakaeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pharmacology with a course of Clinical Pharmacology, orcid.org/0000-0003-4341-6017

Oleg N. Lipatov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology with courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-8867-504X

с перечнем показаний, указанных в инструкции по медицинскому применению, потенциально сужая рамки регулирования.

Принимая во внимание перечень всех пунктов инструкции по медицинскому применению того или лекарственного препарата, можно сказать, что термин «off-label» подразумевает широкий спектр отклонений:

- использование лекарственного препарата (ЛП) в возрасте, не разрешенном инструкцией по медицинскому применению;
- лечение заболеваний, не предусмотренных инструкцией;
- использование в дозах, отличающихся от доз, указанных в инструкции по медицинскому применению ЛП;
- применение по не прописанному в инструкции пути введения ЛП;
- нарушение режима приема или введения ЛП;
- использование ЛП при наличии противопоказаний к его применению;
- нарушение кратности и длительности применения;
- назначение лекарственных комбинаций, не обозначенных в инструкции по медицинскому применению;
- нарушение целостности твердой неделимой лекарственной формы;
- использование биологического препарата без предварительного введения пробной дозы в случаях, при которых данные требования указаны в инструкции по медицинскому применению препарата;
- назначение лекарственных препаратов, не сочетающихся друг с другом, приводящее к опасному лекарственному взаимодействию;
- назначение ЛП, не предусмотренных для беременных или кормящих женщин;
- назначение лекарственного препарата одного международного непатентованного наименования (МНН) по торговому наименованию, для которого в инструкции не указаны соответствующие показания, в то время как для другого торгового наименования того же МНН эти показания указаны в инструкции;
- назначение незарегистрированной лекарственной формы;
- нарушение использования расходных материалов, необходимых для введения ЛП (фильтры, инфузионные системы и т.д.).

По мнению ряда отечественных авторов, понятие «off-label» назначений демонстрирует следующие варианты использования лекарственных препаратов [9, 10]:

- 1) использование противопоказанных препаратов;
- 2) назначение препарата по новым, не зарегистрированным и не указанным в инструкции показаниям;
- 3) использование для другой категории пациентов (дети в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по применению препарата; беременные);
- 4) назначение нерациональных лекарственных комбинаций; выбор другого режима дозирования и пути введения.

С.Ю. Марцевич и соавт. классифицируют off-label назначения по следующим параметрам [1]:

- 1) нарушение показаний к медицинскому применению (назначение лекарственного препарата

по не зарегистрированным в инструкции заболеваниям — расширение утвержденных показаний; применение лекарственного препарата по разным проявлениям одного и того же заболевания — один патогенетический процесс, но разные формы проявления) [1];

2) использование лекарственного препарата без учета противопоказаний к медицинскому применению (назначение лекарственного препарата популяциям, не обозначенным в инструкции; назначение лекарственного препарата другим возрастным группам; одновременное назначение лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм друг друга; назначение неблагоприятных комбинаций лекарственных препаратов) [1];

3) назначение лекарственного средства с нарушением способов приема (нарушение кратности приема; нарушение способа приема; нарушение дозирования лекарственного препарата; удлинение продолжительности лечения) [1].

Дефиниция «off-label use» отличается от значения термина «незарегистрированный препарат» [11]. Под незарегистрированным ЛП подразумевается продукт, не имеющий государственной регистрации на территории РФ и отсутствующий в Государственном реестре лекарственных средств. Аналогичное понятие имеется за рубежом — «unlicensed» (ЛП, не зарегистрированный на территории страны и не имеющий лицензии — разрешения на маркетинг [12]; ЛП, который никогда не получал одобрения регулирующих органов для клинического применения у детей или взрослых [13]).

Распространенность и ландшафт использования лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии

В 2017 году М.М. Saiyed и соавт. опубликовали систематический обзор литературы по применению лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии, в котором указали на то, что частота подобных назначений у стационарных пациентов находилась в интервале от 18 до 41 % [13]. Среди взрослых пациентов с раком 13–71 % получили как минимум один курс химиотерапии «вне инструкции», а для больных, проходивших амбулаторное лечение, 7–50 % рецептов были выписаны на препараты не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению [13]. Частота использования лекарственных препаратов «вне инструкции», не указанных в рекомендациях по лечению, находилась в диапазоне от 7 до 31 % [13].

Анализ базы данных PubMed продемонстрировал ограниченное количество исследований по изучению использования противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» у онкологических пациентов. Результаты поиска сводились в основном к анализу информации, полученной из конкретных клиник или страховых претензий и запросов при назначении определенных противоопухолевых агентов, а также к исследованиям анкетирования онкологов и сообщений пациентов на медицинских форумах [3, 13–27].

Швейцарские исследователи изучили запросы на возмещение расходов при использовании

противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» 3046 пациентов, получавших медикаментозное лечение злокачественных новообразований в период с января 2015 по июль 2018 г. из трех крупных онкологических центров Швейцарии [20]. От этих пациентов было сделано 695 запросов на возмещение расходов по использованию препаратов «вне инструкции» для 598 больных (20 %) по 303 различным показаниям. Средний возраст пациентов составил 64 года (53–73 года). Большая часть запросов касалась использования противоопухолевых агентов «вне инструкции» при солидных опухолях (63 %), меньшая доля была связана с гематологическими заболеваниями (21 %) и лимфомами (15 %) [20]. Для 1 из 5 пациентов лечение не в соответствии с инструкцией было запланированным и проводилось в качестве варианта терапии первой (45 %) или второй линии (31 %) [20].

В 2020 году коллектив японских исследователей сообщил о том, что процент поданных заявок на использование лекарственных препаратов «вне инструкции» в Национальном онкологическом центре был наибольшим при саркомах — 15,1 % [26]. Реже подобные назначения применялись у пациентов со злокачественными новообразованиями мочеполовой системы — 9,2 %, у больных с карциномами желудочно-кишечного тракта — 7,6 %, в случаях нейроэндокринных опухолей — 6,7 %, а также у пациентов с карциномами гепатобилиарной зоны — 6,7 %, с лейкозами — 5,9 %, с карциномой тимуса — 5,9 % и у больных с герминогенными опухолями — 5,9 % [26].

Спектр злокачественных новообразований, при которых применяются лекарственные препараты не в соответствии с инструкцией, крайне разнообразен. В 2022 году V.A. Upadhyay и соавт. опубликовали результаты крупного когортного исследования, в котором проводилась количественная оценка использования таргетной терапии «вне инструкции» и описание клинических ситуаций с указанными назначениями [23]. Среди 46 712 пациентов, получавших таргетную терапию, выявлено 119 случаев использования данной группы препаратов не в соответствии с инструкцией. Рак толстой кишки был наиболее распространенной нозологией, при которой применялись таргетные препараты «вне инструкции» (15,1 %). Реже таргетные агенты использовались не в соответствии с инструкцией при немелкоклеточном раке легкого (10,9 %), у пациентов с холангиокарциномой (6,7 %) и у больных с глиобластомой (5,9 %). Средняя продолжительность таргетной терапии «вне инструкции» составила 3,58 месяца, а общая выживаемость пролеченных пациентов составила 7,59 месяца. По состоянию на июнь 2020 года 37 пациентов (31,1 %) лечились более 6 месяцев, 23 пациента (19,3 %) прожили ≥ 2 лет и 13 пациентов все еще получали терапию [23].

N. Gordon и соавт., изучив запросы на применение противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в израильском Медицинском центре Рабина, указали на преобладание пациентов с метастатическими формами заболеваний (69 %), которые получили

по крайней мере одно ранее неэффективное лечение (53 %) [25]. 25 % больных имели молекулярно-генетические нарушения, ассоциирующиеся с вероятностью ответа [25]. Средний возраст пациентов составил 62 года (от 19 до 95 лет); 58 % были женщинами. Отмечен весьма широкий спектр нозологий, при которых применялись противоопухолевые лекарственные препараты «вне инструкции»: рак легкого (33 %), молочной железы (29 %), желудка (9 %) и поджелудочной железы (8 %), при этом в 39 % случаев злокачественные новообразования были отнесены к группе орфанных заболеваний [25]. При анализе заявок на использование препаратов «вне инструкции» отмечено преобладание назначений иммунотерапии (41 %) и таргетной терапии (39 %), тогда как на долю химиотерапевтических препаратов приходилось 20 % [25].

В 2020 году M. Lim и соавт. опубликовали результаты ретроспективного когортного исследования, проведенного на базе Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center (Harvard Medical School, Бостон, США) с 2007 по 2017 год [16]. В исследование включались пациенты моложе 30 лет на момент постановки диагноза, которые получали противоопухолевую таргетную терапию «вне инструкции». Авторы отметили нарастающую частоту использования противоопухолевой таргетной терапии в режиме «off-label» за весь период исследования и обозначили общую распространенность, равную 9,2 % (95 % доверительный интервал [ДИ] 8,3–10,1). Для каждого следующего года с 2007 по 2017 год отношение шансов получения таргетной терапии «вне инструкции» в текущем году по сравнению с предшествующим годом составляло 1,16 (95 % ДИ 1,12–1,2; $p < 0,0001$). При ограничении аналитической когорты пациентами с планом лечения в виде системной противоопухолевой терапии показатель распространенности увеличился до 22,3 %. Средняя продолжительность применения противоопухолевых агентов составила 99 дней (1–3412 дней). Из 108 таргетных препаратов, одобренных FDA и включенных в этот анализ, 38 агентов (35 %) применялись «вне инструкции». Тремя наиболее часто используемыми «малыми молекулами» были талидомид ($n = 59$ пациентов), сорафениб ($n = 52$) и эверолимус ($n = 38$). Среди моноклональных антител «вне инструкции» чаще использовались бевацизумаб ($n = 156$), ритуксимаб ($n = 59$) и пембролизумаб ($n = 17$). В 56 % случаев таргетные препараты назначались вместе с традиционной химиотерапией. В 23 % случаев противоопухолевые агенты «вне инструкции» назначались вместе с другими видами таргетной терапии. Средняя начальная доза была ниже одобренной FDA в 44,4 % случаев использования противоопухолевой таргетной терапии «вне инструкции» [16]. Исследователи пришли к выводу, что использование противоопухолевых препаратов «вне инструкции» в детской онкологии является обычным явлением, частота подобных назначений увеличилась за последнее десятилетие и включает в себя широкий спектр одобренных FDA агентов [16]. J. McCafferty и соавт. проанализировали данные по противоопухолевой лекарственной терапии более

145 000 онкологических пациентов в больницах Маунт-Синай (Mount Sinai hospitals) в отношении 60 химиотерапевтических препаратов, 80 таргетных агентов, 16 гормональных препаратов и 6 ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ). Химиотерапевтические препараты использовались «вне инструкции» чаще, чем таргетные и гормональные агенты. Среди всех схем противоопухолевой лекарственной терапии, включавших химиотерапевтические препараты, 31 % были назначены «не в соответствии с официальной инструкцией». Напротив, режимы противоопухолевой терапии, включавшие таргетные и гормональные агенты, использовались «вне инструкции» только в 11 и 6,7 % соответственно. Несколько таргетных препаратов и ИИКТ использовались не в соответствии с инструкцией с высокой частотой: 53 % — ниволумаб, в основном для лечения гепатоцеллюлярной карциномы и рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы; 84 % — траметиниб и 89 % — венетоклак, в основном при рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломе. Исследователи сделали вывод, что использование новых таргетных и иммунотерапевтических агентов «вне инструкции» обусловлено патогенезом заболевания и обнадеживающими результатами клинических исследований [19].

Отчеты о клинических случаях, небольшие проспективные исследования, а также более крупные работы позволяют предположить получение клинической пользы от назначения таргетной терапии пациентам с метастатическими злокачественными новообразованиями и идентифицированными молекулярно-генетическими нарушениями. Именно поэтому исследования последних лет фокусируются на изучении агностического использования таргетных и иммунотерапевтических агентов, актуализируя тем самым проблему применения лекарственных препаратов «вне инструкции» при весьма широком спектре злокачественных опухолей, включая редкие виды злокачественных новообразований [28–36].

Ингибиторы иммунных контрольных точек, показав свое преимущество перед стандартными методами при многих злокачественных новообразованиях как по эффективности, так и по переносимости [37], продемонстрировали возможность значимого увеличения доли больных с длительным сохранением контроля над заболеванием [38]. Указанные эффекты иммунотерапевтических агентов отразились на готовности онкологов использовать данную группу препаратов в рутинной практике «вне показаний». В этом аспекте весьма интересными представляются результаты опроса Комитетом Китайского общества клинической онкологии и иммуноонкологии (CSCO IO) о текущем статусе использования ИИКТ среди специалистов онкологических учреждений в тридцати различных провинциях и автономных регионах Китая [14]. 77,9 % врачей (271 из 348 специалистов), выписывающих рецепты на указанные препараты, использовали их «вне инструкции». Из них 115 докторов (33,0 %) указали на то, что использовали ИИКТ в режиме «off-label»

в 1–9 % случаев, а 83 врача (23,9 %) отметили более частые эпизоды подобных назначений — от 10 до 20 % случаев. Неожиданными выглядели результаты опроса, показавшие, что 45 респондентов (12,9 %) применяли иммунотерапевтические агенты «вне инструкции» в 30–50 % случаев и 28 врачей (8 %) назначали эту группу ЛП более чем в 50 % случаев [14].

Дж.А. де Соуза, доктор медицинских наук, доцент Чикагского медицинского университета, и его коллеги провели анализ страховых претензий при назначении ниволумаба и пембролизумаба для определения количества пациентов, получающих данные препараты «off-label» [16]. Исследователи имели доступ к первичным страховым данным. В период с 01.2015 по 09.2016 г. 1570 пациентам были назначены ниволумаб и пембролизумаб. 18 % назначений ($n = 285$) были признаны «off-label» [17].

Универсальный опухоль-неспецифичный механизм действия ИИКТ, более благоприятный профиль токсичности, наличие сверхдолгих ответов способствуют увеличению случаев использования данной группы препаратов «вне инструкции» при широком спектре ЗНО.

Проблемы использования противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии

Основная проблема использования противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» заключается в отсутствии систематизированных данных о глобальной распространенности, эффективности и безопасности применения вышеуказанных агентов для лечения ЗНО как в мире, так и в Российской Федерации. Причина перечисленных проблем заключается в том, что каждый ЛП проходит процедуру регистрации в соответствии с законодательством той страны, в которой его планируют использовать [24–26, 39, 40]. Поэтому статус ЛП может отличаться в разных странах мира из-за отсутствия регистрации или сроков регистрации новых показаний, а также вследствие отличий нормативно-правовых баз при проведении процедур лицензирования.

На сегодня в Российской Федерации существуют очевидные пробелы в нормативно-правовом регулировании применения лекарственных препаратов «вне инструкции». Действующее российское законодательство не оперирует понятием «off-label use» или его аналогом на русском языке и не содержит прямого запрета на подобную практику.

Отсутствие в Российской Федерации унифицированного реестра учета и прямого нормативного регулирования назначений препаратов «вне инструкции» не позволяет оценить масштаб распространенности этой проблемы и ее влияние на отдаленные результаты лечения пациентов с ЗНО. Кроме того, проведение мониторинга нежелательных явлений на фоне использования лекарств не в соответствии с утвержденной инструкцией в условиях отсутствия баз данных не представляется возможным.

ВЫВОДЫ

Использование противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» является неотъемлемой частью рутинной клинической практики в онкологии, особенно у пациентов со злокачественными новообразованиями, не имеющих альтернативных вариантов лечения, при исчерпанности возможностей зарегистрированной терапии или с противопоказаниями к стандартным методам лечения.

Отсутствие прямого нормативного регулирования назначений лекарственных препаратов «вне инструкции» требует совершенствования правовой базы в РФ и выстраивание легальных алгоритмов (порядок назначения, легализация структуры информированных согласий). Создание унифицированных форм статистического учета позволит проводить анализ использования лекарственных препаратов «вне инструкции» и мониторинг безопасности подобных ситуаций.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship Data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Комкова Н.А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(5):667–74. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674
- 2 Бунятян Н.Д., Кротов Н.В., Утешев Д.Б., Яворский А.Н. Некоторые аспекты назначения и продвижения лекарственных препаратов «вне инструкции». Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010;2:49–53.
- 3 Переверзев А.П., Лепехин В.К. Применение лекарственных средств с нарушением предписаний инструкции — актуальная проблема современной фармакотерапии. Уральский медицинский журнал. 2013;3(108):133–6.
- 4 Brailon A., Lexchin J. Innovation and off-label use, the French case and more. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(10):2446–7. DOI: 10.1111/bcp.13993
- 5 Хадарцев А.А., Иванов Д.В., Хадарцева К.А. Юридические аспекты применения лекарственных средств по иному назначению (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2020;3:115–23. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16654
- 6 Wittich Ch.M., Burkle Ch.M., Lanier W.L. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):982–90. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.04.017
- 7 Stafford R.S. Regulating off-label drug use: rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1427–9. DOI: 10.1056/NEJMp0802107
- 8 The Pharma Marketing Glossary [cited 2011 Feb 5]. In: Pharma Marketing Network. Available from: <http://www.glossary.pharma-mkting.com/offlabel.htm>
- 9 Сомова М.Н., Батищова Г.А. Правовые аспекты назначения лекарственных препаратов off-label. Прикладные информационные аспекты медицины. 2016;19(3):139–43.
- 10 Цыганкова О.В., Батлук Т.И., Латынцева Л.Д., Платонов Д.Ю., Ахмеджанов Н.М. Юридические и медицинские аспекты назначения лекарственных средств вне инструкции. Точка зрения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(1):130–4. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134
- 11 Ruzs C.M., Ösz B.E., Jitcá G., Miklos A., Bătrînu M.G., Imre S. Off-label medication: from a simple concept to complex practical aspects. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):10447. DOI: 10.3390/ijerph181910447
- 12 Вольская Е.А. Узкие границы свободы: применение лекарственных препаратов вне инструкции. Ремедиум. 2017;7–8:6–10. DOI: 10.21518/1561-5936-2017-7-8-6-10
- 13 Saiyed M.M., Ong P.S., Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(3):251–8. DOI: 10.1111/jcpt.12507
- 14 Zhang B., Song Y., Fu Y., Zhu B., Wang B., Wang J. Current status of the clinical use of PD-1/PD-L1 inhibitors: a questionnaire survey of oncologists in China. *BMC Cancer*. 2020;20(1):86. DOI: 10.1186/s12885-020-6583-3
- 15 Nikfarjam A., Ransohoff J.D., Callahan A., Polony V., Shah N.H. Profiling off-label prescriptions in cancer treatment using social health networks. *JAMA Open*. 2019;2(3):301–5. DOI: 10.1093/jamaopen/ooz025
- 16 Lim M., Shulman D.S., Roberts H., Li A., Clymer J., Bona K., et al. Off-label prescribing of targeted anticancer therapy at a large pediatric cancer center. *Cancer Med*. 2020;9(18):6658–66. DOI: 10.1002/cam4.3349
- 17 Souza J.A.de, Duong Y.Y. Off-label immunotherapy prescription: financial implications for payers and patients. *J Clin Oncol*. 2017;35(8,Suppl.):6. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.8_suppl.6
- 18 Levêque D. Off-label use of targeted therapies in oncology. *World J Clin Oncol*. 2016;7(2):253–7. DOI: 10.5306/wjco.v7.i2.253
- 19 McCafferty J., Grover K., Li L., Li Zh., Fink M.Y., Goldsweig H., et al. A systematic analysis of off-label drug use in real-world data (RWD) across more than 145,000 cancer patients. *J Clin Oncol*. 2019;37(Suppl. 15):e18031. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e18031
- 20 Herbrand A.K., Schmitt A.M., Briel M., Ewald H., Goldkuhle M., Diem S., et al. Association of supporting trial evidence and reimbursement for off-label use of cancer drugs. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e210380. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0380
- 21 Smieliauskas F., Sharma H., Hurley C., de Souza J.A., Shih Y.T. State insurance mandates and off-label use of chemotherapy. *Health Econ*. 2018;27(1):e55–70. DOI: 10.1002/hec.3537
- 22 Herrero Fernandez M., Molina Villaverde R., Arroyo Yustos M., Navarro Expósito F., Lopez Gonzalez J.L., Luque Infantes M.R., et al. The off-label use of antineoplastics in oncology is limited but has notable scientific support in a university hospital setting. *Front Pharmacol*. 2019;10:1210. DOI: 10.3389/fphar.2019.01210
- 23 Upadhyay V.A., Johnson B.E., Landman A.B., Hassett M.J. Real-world analysis of off-label use of molecularly targeted therapy in a large academic medical center cohort. *JCO Precis Oncol*. 2022;6:e2100232. DOI: 10.1200/PO.21.00232
- 24 Wei G., Wu M., Zhu H., Han S., Chen J., Zhai C., et al. Off-label use of antineoplastic drugs to treat malignancies: evidence from China based on a nationwide medical insurance data analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:616453. DOI: 10.3389/fphar.2021.616453
- 25 Gordon N., Goldstein D.A., Tadmor B., Stemmer S.M., Greenberg D. Factors associated with off-label oncology prescriptions: the role of cost and financing in a universal healthcare system. *Front Pharmacol*. 2021;12:754390. DOI: 10.3389/fphar.2021.754390
- 26 Bun S., Yonemori K., Sunadoi H., Nishigaki R., Noguchi E., Okusaka T., et al. Safety and evidence of off-label use of approved drugs at the national cancer center hospital in Japan. *JCO Oncol Pract*. 2021;17(3):e416–25. DOI: 10.1200/OP.20.00131
- 27 Eaton A.A., Sima C.S., Panageas K.S. Prevalence and safety of off-label use of chemotherapeutic agents in older patients with breast cancer: estimates from SEER-Medicare Data. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(1):57–65. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0007
- 28 Azad N.S., Gray R.J., Overman M.J., Schoenfeld J.D., Mitchell E.P., Zwiebel J.A., et al. Nivolumab is effective in mismatch repair-deficient noncolorectal cancers: results from arm Z1D-A subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) study. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):214–22. DOI: 10.1200/JCO.19.00818
- 29 Naing A., Meric-Bernstam E., Stephen B., Karp D.D., Hajjar J., Rodon Ahnert J., et al. Phase 2 study of pembrolizumab in patients with advanced rare cancers. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000347. DOI: 10.1136/jitc-2019-000347
- 30 Mangat P.K., Halabi S., Bruinooge S.S., Garrett-Mayer E., Alva A., Janeway K.A., et al. Rationale and design of the targeted agent and profiling utilization registry (TAPUR) study. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018:10.1200/PO.18.00122. DOI: 10.1200/PO.18.00122
- 31 Okuma H.S., Yonemori K., Narita S.N., Sukigara T., Hirakawa A., Shimizu T., et al. MASTER KEY Project: powering clinical development for rare cancers through a platform trial. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(3):596–605. DOI: 10.1002/cpt.1817

- 32 Sunami K., Ichikawa H., Kubo T., Kato M., Fujiwara Y., Shimomura A., et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci.* 2019;110(4):1480–90. DOI: 10.1111/cas.13969
- 33 Krzyszczyk P., Acevedo A., Davidoff E.J., Timmins L.M., Marrero-Berrios I., Patel M., et al. The growing role of precision and personalized medicine for cancer treatment. *Technology (Singap World Sci).* 2018;6(3–4):79–100. DOI: 10.1142/S2339547818300020
- 34 Remon J., Dienstmann R. Precision oncology: separating the wheat from the chaff. *ESMO Open.* 2018;3(6):e000446. DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000446
- 35 Singh A.P., Shum E., Rajdev L., Cheng H., Goel S., Perez-Soler R., et al. Impact and diagnostic gaps of comprehensive genomic profiling in real-world clinical practice. *Cancers (Basel).* 2020;12(5):1156. DOI: 10.3390/cancers12051156
- 36 de Vries E.G.E., Cherny N.I., Voest E.E. When is off-label off-road? *Ann Oncol.* 2019;30(10):1536–8. DOI: 10.1093/annonc/mdz445
- 37 Xu-Monette Z.Y., Zhang M., Li J., Young K.H. PD-1/ PD-L1 blockade: have we found the key to unleash the antitumor immune response? *Front Immunol.* 2017;8:1597. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01597
- 38 Pons-Tostivint E., Latouche A., Vaflard P., Ricci F., Loirat D., Hescot S., et al. Comparative analysis of durable responses on immune checkpoint inhibitors versus other systemic therapies: a pooled analysis of phase III trials. *JCO Precis Oncol.* 2019;3:1–10. DOI: 10.1200/PO.18.00114
- 39 Aronson J.K., Ferner R.E. Unlicensed and off-label uses of medicines: Definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83:2615–25. DOI: 10.1111/bcp.13394
- 40 Vannieuwenhuysen C., Slegers P., Neyt M., Hulstaert F., Stordeur S., Cleemput I., et al. Towards a better managed off-label use of drugs [cited 2021 June 17]. In: Health Services Research (HSR). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2015. Available from: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_252_Off-label %20 drugs_Report.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_252_Off-label%20drugs_Report.pdf)
- REFERENCES**
- 1 Martsevich S.Y., Navasardjan A.R., Komkova N.A. Off-label prescribing: possible causes, types and consequences. Legal regulation in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(5):667–74 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674
- 2 Bunyatyan N.D., Korobov N.V., Uteshev D.B., Yavorskiy A.N. Off-label drugs: some aspects of their use and promotion. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2010;2:49–53 (In Russ.).
- 3 Pereverzev A.P., Lepakhin V.K. Off-label use of drugs — important problem of modern pharmacotherapy. *Ural Medical Journal.* 2013;3(108):133–6 (In Russ.).
- 4 Braillon A., Lexchin J. Innovation and off-label use, the French case and more. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(10):2446–7. DOI: 10.1111/bcp.13993
- 5 Khadartsev A.A., Ivanov D.V., Khadartseva K.A. Legal aspects off-label use of drugs (literature review). *Journal of New Medical Technologies.* 2020;3:115–23 (In Russ.). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16654
- 6 Wittich Ch.M., Burkle Ch.M., Lanier W.L. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(10):982–90. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.04.017
- 7 Stafford R.S. Regulating off-label drug use: rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1427–9. DOI: 10.1056/NEJM0802107
- 8 The Pharma Marketing Glossary [cited 2011 Feb 5]. In: Pharma Marketing Network. Available from: <http://www.glossary.pharma-mkting.com/offlabel.htm>
- 9 Somova M.N., Batishcheva G.A. Legal aspects of prescribing off-label. *Applied Information Aspects of Medicine.* 2016;19(3):139–43 (In Russ.).
- 10 Tsygankova O.V., Batluk T.I., Latyntseva L.D., Platonov D.Y., Akhmedzhanov N.M. Legal and medical aspects of off-label medication use. Point of view. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(1):130–4 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134
- 11 Ruzs C.M., Ósz B.E., Jitcá G., Miklos A., Bătrinu M.G., Imre S. Off-label medication: from a simple concept to complex practical aspects. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(19):10447. DOI: 10.3390/ijerph181910447
- 12 Volskaya E. Narrow limits of freedom: off label use of medicinal products. *Remedium.* 2017;7–8:6–10 (In Russ.). DOI: 10.21518/1561-5936-2017-7-8-6-10
- 13 Saiyed M.M., Ong P.S., Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(3):251–8. DOI: 10.1111/jcpt.12507
- 14 Zhang B., Song Y., Fu Y., Zhu B., Wang B., Wang J. Current status of the clinical use of PD-1/PD-L1 inhibitors: a questionnaire survey of oncologists in China. *BMC Cancer.* 2020;20(1):86. DOI: 10.1186/s12885-020-6583-3
- 15 Nikfarjam A., Ransohoff J.D., Callahan A., Polony V., Shah N.H. Profiling off-label prescriptions in cancer treatment using social health networks. *JAMA Open.* 2019;2(3):301–5. DOI: 10.1093/jamaopen/ooz025
- 16 Lim M., Shulman D.S., Roberts H., Li A., Clymer J., Bona K., et al. Off-label prescribing of targeted anticancer therapy at a large pediatric cancer center. *Cancer Med.* 2020;9(18):6658–66. DOI: 10.1002/cam4.3349
- 17 Souza J.A.de, Duong Y.Y. Off-label immunotherapy prescription: financial implications for payers and patients. *J Clin Oncol.* 2017;35(8,Suppl.):6. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.8_suppl.6
- 18 Levêque D. Off-label use of targeted therapies in oncology. *World J Clin Oncol.* 2016;7(2):253–7. DOI: 10.5306/wjco.v7.i2.253
- 19 McCafferty J., Grover K., Li L., Li Zh., Fink M.Y., Goldsweig H., et al. A systematic analysis of off-label drug use in real-world data (RWD) across more than 145,000 cancer patients. *J Clin Oncol.* 2019;37(Suppl. 15):e18031. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e18031
- 20 Herbrand A.K., Schmitt A.M., Briel M., Ewald H., Goldkuhle M., Diem S., et al. Association of supporting trial evidence and reimbursement for off-label use of cancer drugs. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):e210380. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0380
- 21 Smieliauskas F., Sharma H., Hurley C., de Souza J.A., Shih Y.T. State insurance mandates and off-label use of chemotherapy. *Health Econ.* 2018;27(1):e55–70. DOI: 10.1002/hec.3537
- 22 Herrero Fernandez M., Molina Villaverde R., Arroyo Yustos M., Navarro Expósito F., Lopez Gonzalez J.L., Luque Infantes M.R., et al. The off-label use of antineoplastics in oncology is limited but has notable scientific support in a university hospital setting. *Front Pharmacol.* 2019;10:1210. DOI: 10.3389/fphar.2019.01210
- 23 Upadhyay V.A., Johnson B.E., Landman A.B., Hassett M.J. Real-world analysis of off-label use of molecularly targeted therapy in a large academic medical center cohort. *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2100232. DOI: 10.1200/PO.21.00232
- 24 Wei G., Wu M., Zhu H., Han S., Chen J., Zhai C., et al. Off-label use of antineoplastic drugs to treat malignancies: evidence from China based on a nationwide medical insurance data analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:616453. DOI: 10.3389/fphar.2021.616453
- 25 Gordon N., Goldstein D.A., Tadmor B., Stemmer S.M., Greenberg D. Factors associated with off-label oncology prescriptions: the role of cost and financing in a universal healthcare system. *Front Pharmacol.* 2021;12:754390. DOI: 10.3389/fphar.2021.754390
- 26 Bun S., Yonemori K., Sunadoi H., Nishigaki R., Noguchi E., Okusaka T., et al. Safety and evidence of off-label use of approved drugs at the national cancer center hospital in Japan. *JCO Oncol Pract.* 2021;17(3):e416–25. DOI: 10.1200/OP.20.00131
- 27 Eaton A.A., Sima C.S., Panageas K.S. Prevalence and safety of off-label use of chemotherapeutic agents in older patients with breast cancer: estimates from SEER-Medicare Data. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(1):57–65. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0007
- 28 Azad N.S., Gray R.J., Overman M.J., Schoenfeld J.D., Mitchell E.P., Zwiebel J.A., et al. Nivolumab is effective in mismatch repair-deficient noncolorectal cancers: results from arm Z1D-A subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) study. *J Clin Oncol.* 2020;38(3):214–22. DOI: 10.1200/JCO.19.00818
- 29 Naing A., Meric-Bernstam F., Stephen B., Karp D.D., Hajjar J., Rodon Ahnert J., et al. Phase 2 study of pembrolizumab in patients with advanced rare cancers. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1):e000347. DOI: 10.1136/jitc-2019-000347
- 30 Mangat P.K., Halabi S., Bruinooge S.S., Garrett-Mayer E., Alva A., Janeway K.A., et al. Rationale and design of the targeted agent and profiling utilization registry (TAPUR) study. *JCO Precis Oncol.* 2018;2018:10.1200/PO.18.00122. DOI: 10.1200/PO.18.00122
- 31 Okuma H.S., Yonemori K., Narita S.N., Sukigara T., Hirakawa A., Shimizu T., et al. MASTER KEY Project: powering clinical development for rare cancers through a platform trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(3):596–605. DOI: 10.1002/cpt.1817
- 32 Sunami K., Ichikawa H., Kubo T., Kato M., Fujiwara Y., Shimomura A., et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci.* 2019;110(4):1480–90. DOI: 10.1111/cas.13969
- 33 Krzyszczyk P., Acevedo A., Davidoff E.J., Timmins L.M., Marrero-Berrios I., Patel M., et al. The growing role of precision and personal-

- ized medicine for cancer treatment. *Technology (Singap World Sci)*. 2018;6(3–4):79–100. DOI: 10.1142/S2339547818300020
- 34 Remon J., Dienstmann R. Precision oncology: separating the wheat from the chaff. *ESMO Open*. 2018;3(6):e000446. DOI: 10.1136/esmooopen-2018-000446
- 35 Singh A.P., Shum E., Rajdev L., Cheng H., Goel S., Perez-Soler R., et al. Impact and diagnostic gaps of comprehensive genomic profiling in real-world clinical practice. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5):1156. DOI: 10.3390/cancers12051156
- 36 de Vries E.G.E., Cherny N.I., Voest E.E. When is off-label off-road? *Ann Oncol*. 2019;30(10):1536–8. DOI: 10.1093/annonc/mdz445
- 37 Xu-Monette Z.Y., Zhang M., Li J., Young K.H. PD-1/ PD-L1 blockade: have we found the key to unleash the antitumor immune response? *Front Immunol*. 2017;8:1597. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01597
- 38 Pons-Tostivint E., Latouche A., Vaflard P., Ricci F., Loirat D., Hescot S., et al. Comparative analysis of durable responses on immune checkpoint inhibitors versus other systemic therapies: a pooled analysis of phase III trials. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:1–10. DOI: 10.1200/PO.18.00114
- 39 Aronson J.K., Ferner R.E. Unlicensed and off-label uses of medicines: Definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:2615–25. DOI: 10.1111/bcp.13394
- 40 Vannieuwenhuysen C., Slegers P., Neyt M., Hulstaert F., Stordeur S., Cl-eemput I., et al. Towards a better managed off-label use of drugs [cited 2021 June 17]. In: Health Services Research (HSR). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2015. Available from: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_252_Off-label %20 drugs_Report.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_252_Off-label%20drugs_Report.pdf)

Хирургическая помощь больным с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы в доковидный период и в условиях непрерывно-рецидивирующего течения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2

Нартайлаков Мажит Ахметович — д.м.н., профессор, кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО, orcid.org/0000-0001-8673-0554

Пантелеев Владимир Сергеевич — д.м.н., доцент, кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО

Салимгареев Ильдар Зуфарович — к.м.н., хирургическое отделение № 1

Логонов Максим Олегович — отделение рентгеноваскулярной диагностики и лечения

Золотухин Константин Николаевич — д.м.н., анестезиолого-реанимационное отделение № 1

Дорофеев Вадим Давидович — к.м.н., отделение гнойной хирургии

Мирасова Гульдар Хасановна — отделение анестезиологии и реаниматологии № 1

Шакуров Данил Фаилевич — отделение рентгеноваскулярных диагностики и лечения

Петров Александр Сергеевич — приемно-диагностическое отделение

М.А. Нартайлаков^{1,2}, В.С. Пантелеев¹, И.З. Салимгареев², М.О. Логонов², К.Н. Золотухин², В.Д. Дорофеев², Г.Х. Мирасова², Д.Ф. Шакуров², А.С. Петров²*

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

² Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Нартайлаков Мажит Ахметович, e-mail: nart-m@mail.ru

Аннотация

Введение. Третья волна пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 требует мобилизации всех возможностей здравоохранения и общества в целом. На этом фоне актуальным остается вопрос оказания плановой и экстренной хирургической помощи больным с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 5040 больных с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы, что составило 51,1 % от всех оперативных вмешательств на органах брюшной полости. **Результаты и обсуждение.** Чаще всего (в 54,4 %) операции выполнялись при желчнокаменной болезни и ее осложнениях в виде холедохолитиаза с механической желтухой и резидуального холедохолитиаза, а также при остром калькулезном холецистите (18,7 %). Показано, что в первый год (2020 г.) пандемии COVID-19 наблюдалось резкое уменьшение операций по всем нозологиям заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы. Так, при желчнокаменной болезни и ее осложнениях в доковидный период медиана ежегодно выполняемых операций составила 550 (разброс по годам 482–592), а в год начала пандемии оперирован лишь 321 пациент ($p < 0,05$). Анализ первого полугодия 2021 года показал рост хирургической активности по всем нозологиям заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы. **Заключение.** Среди всех хирургических вмешательств III уровня на органах брюшной полости преобладают операции при заболеваниях гепатопанкреатобилиарной системы — в 54,4 % случаев. При этом ежегодно высокий уровень оперативных вмешательств практически по всем нозологиям заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы в доковидный период прервался в первый год разгара новой коронавирусной инфекции. В то же время итоги работы за I полугодие 2021 года показывают отчетливую тенденцию к восстановлению статистических показателей доковидного периода, несмотря на работу хирургических подразделений клиники в стрессовых условиях непрерывно-рецидивирующего течения COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, медицинская помощь, гепатопанкреатобилиарные болезни, желчнокаменная болезнь, калькулезный холецистит, хирургическая помощь

Для цитирования: Нартайлаков М.А., Пантелеев В.С., Салимгареев И.З., Логонов М.О., Золотухин К.Н., Дорофеев В.Д., Мирасова Г.Х., Шакуров Д.Ф., Петров А.С. Хирургическая помощь больным с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы в доковидный период и в условиях непрерывно-рецидивирующего течения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(2):172–175. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-172-175>

Surgical Aid to Patients with Hepatopancreatobiliary Situations in Precovid Period and under Persistent Relapse of New Coronavirus Infection SARS-CoV-2

Mazhit A. Nartaylakov^{1,2,*}, Vladimir S. Pantelev¹, Ildar Z. Salimgareev², Maxim O. Loginov², Konstantin N. Zolotukhin², Vadim D. Dorofeev², Guldar Kh. Mirasova², Danil F. Shakurov², Alexander S. Petrov²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Mazhit A. Nartaylakov, e-mail: nart-m@mail.ru

Abstract

Introduction. The third wave of the new coronavirus infection (COVID-19) pandemic warrants total mobilisation of healthcare and social resources. In this respect, a pressing issue remains the provision of routine and emergency surgical care in patients with hepatopancreatobiliary diseases. **Materials and methods.** A retrospective analysis of the surgical outcomes in 5,040 hepatopancreatobiliary patients was carried out; this accounted for 51.1 % of the total abdominal surgeries. **Results and discussion.** Biliary lithiasis and its complications — choledocholithiasis with obstructive jaundice and residual choledocholithiasis — (54.4 %) as well as acute calculous cholecystitis (18.7 %) were operated most frequently. A sharp decrease over all hepatopancreatobiliary nosologies was registered for the surgical interventions in first pandemic year 2020. Thus, the median annual number of operations for biliary lithiasis and its complications was 550 (482–592 year-range) in the precovid period, while dropping to only 321 at the onset of pandemic ($p < 0.05$). A first six-month survey of year 2021 revealed a growth of surgical activity for all hepatopancreatobiliary nosologies. **Conclusion.** Hepatopancreatobiliary operations prevail (54.4 % cases) in the total structure of level 3 abdominal surgical interventions. A high annual rate of surgical operations over nearly all hepatopancreatobiliary nosologies was interrupted in the first year of the new coronavirus infection outbreak. Meanwhile, the first half of 2021 showed a clear tend towards restoring the precovid statistical indicators, despite the stressful conditions of persistently relapsing COVID-19 that surgical facilities had faced.

Keywords: new coronavirus infection, SARS-CoV-2, medical aid, hepatopancreatobiliary disease, biliary lithiasis, calculous cholecystitis, surgical aid

For citation: Nartaylakov M.A., Pantelev V.S., Salimgareev I.Z., Loginov M.A., Zolotukhin K.N., Dorofeev V.D., Mirasova G.Kh., Shakurov D.F., Petrov A.S. Surgical aid to patients with hepatopancreatobiliary situations in precovid period and under persistent relapse of new coronavirus infection SARS-CoV-2. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(2):172–175. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-172-175>

ВВЕДЕНИЕ

Выявленное в конце декабря 2019 года инфекционное заболевание COVID-19, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, уже в марте 2020 года приняло масштабы пандемии, что было объявлено ВОЗ [1]. За прошедшее с начала пандемии время мобилизация всех сил против COVID-19 не увенчалась успехом. Число заболевших к моменту написания данной статьи превысило 210 млн, умерших — 4,4 млн человек [2]. Несмотря на крайне серьезную ситуацию с профилактикой и лечением COVID-19, не теряют своей актуальности вопросы оказания экстренной и плановой хирургической помощи населению [3–8]. В литературе уделено недостаточно внимания вопросам оказания хирургической помощи больным с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной

системы (ГПБС) в период пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ) в сравнении с доковидным периодом. Единичные публикации [9–13] в зарубежной и отечественной литературе не закрывают весь спектр проблем оказания хирургической помощи больным с заболеваниями ГПБС в условиях НКВИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ хирургического лечения больных с заболеваниями ГПБС в период 2016–2020 гг. и первое полугодие 2021 г. в хирургических отделениях (абдоминальной хирургии, рентгенохирургии, гнойной хирургии, анестезиологии и реаниматологии № 1) Республиканской клинической больницы (РКБ) им. Г.Г. Куватова (медицинской организации III уровня). За

Mazhit A. Nartaylakov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of General Surgery with Transplantology and Radiodiagnosis courses for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-8673-0554

Vladimir S. Pantelev — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of General Surgery with Transplantology and Radiodiagnosis courses for Advanced Professional Education

Ildar Z. Salimgareev — Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit No. 1

Maxim O. Loginov — Endovascular Interventional Radiology Unit

Konstantin N. Zolotukhin — Dr. Sci. (Med.), Anaesthesiology and Critical Care Unit No. 1

Vadim D. Dorofeev — Cand. Sci. (Med.), Purulent Surgery Unit

Guldar Kh. Mirasova — Anaesthesiology and Critical Care Unit No. 1

Danil F. Shakurov — Endovascular Interventional Radiology Unit

Alexander S. Petrov — Admissions and Diagnostics Unit

этот период выполнено всего 9865 операций в плановом (преимущественно с учетом статуса республиканской медицинской организации) и экстренном порядке. Из них 5040 вмешательств выполнено по поводу заболеваний ГПБС, что составило 51,1 % от всех абдоминальных операций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди всех пациентов ($n = 5040$) с заболеваниями ГПБС превалировали (54,4 %) больные с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и ее осложнениями в виде холедохолитиаза (ХЛ) и постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС) с резидуальным холедохолитиазом (РХЛ), а также больные с острым калькулезным холециститом — 18,7 % (табл.).

Резекции печени выполнялись как при доброкачественных опухолях (гигантские гемангиомы, гепатомы) — в 407 (8,1 %) случаях, так и при раке печени и проксимальных желчных протоков — в 130 (2,6 %) случаях.

При хронических панкреатитах операции ($n = 246$, или 4,9 %) выполнялись при кистах поджелудочной железы (ПЖ), псевдотуморозном панкреатите, вирусно-голитиазе. Панкреатодуоденальные резекции или дистальные корпоро-каудальные резекции выполнялись в 172 (3,4 %) случаях при раке ПЖ.

При эндемичных для Республики Башкортостан альвеококкозах и эхинококкозах [14, 15] выполнены эхинококкэктомии или резекции печени у 219 (4,3 %) больных.

При анализе операций по годам выясняется, что в первый год пандемии НКВИ (2020 год) отмечается резкое уменьшение операций практически по всем нозологиям заболеваний ГПБС. Так, если при ЖКБ и ее осложнениях в доковидный период (2016–2019 годы) медиана ежегодно выполняемых операций составила 550 (разброс 482–592), то в 2020 году оперирован лишь 321 пациент ($p < 0,05$). Еще более наглядная ситуация с острым калькулезным холециститом: в доковидный период выполнялось 190 (175–202) операций, а в разгар пандемии НКВИ — только 77 хирургических вмешательств ($p < 0,05$).

За первое полугодие 2021 года при работе клиники в период непрерывно-рецидивирующего течения НКВИ отмечается рост хирургической активности при ЖКБ, остром холецистите, стриктурах желчных протоков, доброкачественных опухолях печени, хроническом панкреатите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди всех хирургических вмешательств III уровня на органах брюшной полости преобладают операции при заболеваниях ГПБС — в 54,4 % случаев. При этом ежегодно высокий уровень оперативных вмешательств практически по всем нозологиям заболеваний ГПБС в доковидный период прервался в первый год разгара НКВИ. В то же время итоги работы за I полугодие 2021 года показывают отчетливую тенденцию к восстановлению статистических показателей доковидного периода, несмотря на работу хирургических подразделений клиники в стрессовых условиях непрерывно-рецидивирующего течения COVID-19.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship Data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 march 2020. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (accessed 5 February 2022).
- 2 COVID-19 Dashboard by the Center for Systems and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Public Health Update. Available at: <https://publichealthupdate.com/jhu/> (accessed 20 July 2021).
- 3 Тимербулатов М.В., Аитова Л.Р. Гришина Е.Е., Визгалова А.Е., Зиганшин Т.М., Гарифуллин А.А. и др. Обеспечение населения хирургической помощью в условиях пандемии COVID-19. Медицинский вестник Башкортостана. 2020;15(3(87)):12–7.
- 4 Тимербулатов В.М., Тимербулатов М.В., Плечев В.В., Викторов В.В., Тимербулатов Ш.В., Гафарова А.Р. и др. Хирургия в процессе и после пандемии COVID-19. Медицинский вестник Башкортостана. 2020;15(3(87)):17–21.
- 5 Павлов В.Н., Булатов Ш.Э., Викторов В.В., Ефремова О.А., Тюрин А.В., Хусаинова Л.Н. и др. Об оказании медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в госпитале на базе Клиники БГМУ. Медицинский вестник Башкортостана. 2020;15(3(87)):9–12.

Нозология заболеваний ГПБС	По годам, абс./%					
	Всего	2021	2020	2019	2018	2017
ЖКБ и ее осложнения	2744/54,4	2223	2148	2561	566	592
Хронический калькулезный холецистит	1992/39,5	1942	563	283	984	4412
ЖКБ, ХЛ	453/9,0	224	911	192	287	
ПХЭС, РХЛ	299/5,9	164	371	7093		
Острый калькулезный холецистит	943/18,7	1087	719	820	2183	175
Доброкачественные опухоли печени	407/8,1	755	974	608	653	
Хронические панкреатиты	246/4,9	51	45	35	39	42
Эхинококкозы и альвеококкозы печени	219/4,3	162	335	454	654	
Стриктура желчных протоков	179/3,6	38	32	19	25	22
Рак поджелудочной железы	172/3,4	22	25	282	730	
Рак печени и желчных протоков	130/2,6	64	16	25	282	730
ИТОГО	5040/100,0	5225	5893	9991	10091	1022

Таблица. Распределение больных с заболеваниями ГПБС по нозологиям и по годам поступления в клинику РКБ

Table. Distribution of hepatopancreatobiliary patients by nosology and year of admission

- 6 Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Кудлай Д.А., Довгальук И.Ф. Возможности лечения больных с COVID-19: анализ данных литературы. Трансляционная медицина. 2020;7(3):30–7. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-30-37
- 7 Авиллов О.В. Принцип и модули поэтапной оценки факторов риска неинфекционных заболеваний. Здоровоохранение, образование и безопасность. 2019;1(17):97–105.
- 8 Смок А.М., Малкова А.М., Кудлай Д.А., Старшинова А.А. Возможности коррекции гепатотоксических реакций на фоне терапии у больных с COVID-19 (описание клинического случая). Трансляционная медицина. 2020;7(6):65–72. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-65-72
- 9 Главатских Р.А., Давыдова Н.С., Лейдерман И.Н., Соболева Г.В. Эффективность адаптивного режима искусственной вентиляции легких при отлучении от респиратора пациентов многопрофильного отделения реанимации и интенсивной терапии. Трансляционная медицина. 2022;9(1):39–48. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-1-39-48
- 10 Васильченко А.В., Самородова А.И. К вопросу о просвещении медицинских работников об уголовной ответственности за ненадлежащее исполнение своих профессиональных обязанностей. Здоровоохранение, образование и безопасность. 2020;3(23):105–14.
- 11 Pryor A. SAGES and EAES recommendations regarding surgical response to COVID-19 crisis. SAGES: Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. Available at: <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19>. (accessed 15 December 2020).
- 12 Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т., Галимов Р.Р., Галиева А.Т., Галиева Р.А., Шайхуллина Л.Р. и др. Основные критерии определения тактики ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Медицинский вестник Башкортостана. 2021;16(1(91)):61–6.
- 13 Хасанов А.Г., Суфияров И.Ф., Меньшиков А.М., Сендик А.И., Бадретдинов А.Ф., Сагадатова Ю.Р. Опыт хирургического лечения больных в условиях новой коронавирусной инфекции. Медицинский вестник Башкортостана. 2021;16(1(91)):86–90.
- 14 Пантелеев В.С., Нартайлаков М.А., Мустафин А.Х. Лазерное излучение в лечении больных альвеококкозом печени. Медицинский вестник Башкортостана. 2011;6(3):46–9.
- 15 Нартайлаков М.А., Ибадильдин А.С., Пантелеев В.С. и др. Профилактика и лечение послеоперационных осложнений при эхинококкозе и альвеококкозе печени. Вестник хирургии Казахстана. 2017;1(50):27–30.
- Available at: <https://publichealthupdate.com/jhu/> (accessed 20 July 2021).
- 3 Timerbulatov M.V., Aitova L.R., Grishina E.E., Vizgalova A.E., Ziganshin T.M., Garifullin A.A., et al. Provision of population with surgical aid under COVID-19 pandemic. Bashkortostan Medical Journal. 2020;15(3(87)):12–7 (In Russ.).
- 4 Timerbulatov V.M., Timerbulatov M.V., Plechev V.V., Victorov V.V., Timerbulatov S.H.V., Gafarova A.R., et al. Surgery during and after COVID-2019 pandemic. Bashkortostan Medical Journal. 2020;15(3(87)):17–21 (In Russ.).
- 5 Pavlov V.N., Bulatov S.H.E., Viktorov V.V., Efremova O.A., Tyurin A.V., Khusainova L.N., et al. On the provision of medical care to patients with a new coronavirus infection COVID-19 in a hospital on the basis of the BSMU clinic. Bashkortostan Medical Journal. 2020;15(3(87)):9–12 (In Russ.).
- 6 Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F. Prospects for a COVID-19 treatment: review. Translational Medicine. 2020;7(3):30–7 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-30-37
- 7 Avilov O.V. Principle and modules of the step-by-step risk assessment for non-communicable diseases. Healthcare, education and security. 2019;1(17):97–105 (In Russ.).
- 8 Smok A.M., Malkova A.M., Kudlay D.A., Starshinova A.A. Possibilities for correcting hepatotoxic reactions during therapy in patients with COVID-19 (case report). Translational Medicine. 2020;7(6):65–72 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-65-72
- 9 Glavatskih R.A., Davidova N.S., Leyderman I.N., Sobetova G.V. Clinical effects of adaptive lung ventilation regime during weaning of mixed ICU patients. Translational Medicine. 2022;9(1):39–48 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-1-39-48
- 10 Vasilchenko A.V., Samorodova A.I. To the question of education of healthcare workers on criminal liability for improper performance of their professional duties. Healthcare, education and security. 2020;3(23):105–14 (In Russ.).
- 11 Pryor A. SAGES and EAES recommendations regarding surgical response to COVID-19 crisis. SAGES: Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. Available at: <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19>. (accessed 15 December 2020).
- 12 Valishin D.A., Murzabayeva R.T., Galimov R.R., Galieva A.T., Galieva R.A., Shaykhullina L.R., et al. The main criteria for determining the tactics of management of patients with novel coronavirus infection COVID-19. Bashkortostan Medical Journal. 2021;16(1(91)):61–6 (In Russ.).
- 13 Khasanov A.G., Sufiyarov I.F., Mentshikov A.M., Sendik A.I., Badretdinov A.F., Sagadatova Yu.R. Experience of surgical treatment of patients against the background of a new coronavirus infection. Bashkortostan Medical Journal. 2021;16(1(91)):86–90 (In Russ.).
- 14 Panteleyev V.S., Nartaylov M.A., Mustafin A.Kh., Gabdrakhimov S.R., Musharapov D.R. Laser irradiation in treatment for hepatic alveococcosis. Bashkortostan Medical Journal. 2011;6(3):46–9 (In Russ.).
- 15 Nartaylov M.A., Ibadildin A.S., Pantelev V.S., Salimgareev I.Z., Galimov I.I., Muhamedzhanov G.K., et al. Prevention and treatment of postoperative complications of liver echinococcosis and alveococcosis. Bulletin of surgery in Kazakhstan. 2017;1(50):27–30 (In Russ.).

REFERENCES

- 1 WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (accessed 5 February 2022).
- 2 COVID-19 Dashboard by the Center for Systems and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Public Health Update.

ISSN 2076-3093



9 772076 309004 >