

# КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ *и* ОНКОЛОГИЯ

# CREATIVE SURGERY *and* ONCOLOGY

ISSN 2076-3093 (Print)

ISSN 2307-0501 (Online)

Том 13, № 1, 2023

Vol. 13, No. 1, 2023

**16+**

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



# КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Том 13, № 1, 2023

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. Вишневский — д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
Вольф Ф. Виланд (Wolf F. Wieland) — Prof. Dr.  
В.Ш. Ишметов — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)  
Казуо Умегава (Kazuo Umezawa) — профессор (Нагакате, Япония)  
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)  
Лукас М. Вессель (Lucas M. Wessel) — Prof. Dr. med.  
(Гейдельберг, Германия)  
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)  
Сергей А. Леонтьев (Sergey A. Leontyev) — Prof. Dr. med.  
(Лейпциг, Германия)  
Стефан Пост (Stefan Post) — Prof. Dr. med.  
(Гейдельберг, Германия)  
М.В. Тимербулатов — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)  
А.А. Фокин — д.м.н., профессор (Челябинск, Россия)  
Ханс Ю. Шлитт (Hans J. Schlitt) — Prof., MD  
(Регенсбург, Германия)  
Е.Л. Чойнзонов — академик РАН, д.м.н., профессор  
(Томск, Россия)  
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 С.И. Чорненький

## 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](mailto: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 13, No. 1, 2023

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)

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

Vladimir Sh. Ishmetov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Kazuo Umezawa — Professor (Nagakute, Japan)

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)

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

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)

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

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

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

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

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

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

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** Sergey I. Chornenkiy

## 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](mailto:csurgonco@mail.ru)

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

© Bashkir State Medical University  
Ufa, 2009

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, М.Р. Бакеев**

Метод интраоперационной ICG-флуоресцентной визуализации лимфатических узлов при робот-ассистированной радикальной цистэктомии у пациентов с раком мочевого пузыря ..... 5

**А.К. Носов, М.В. Беркут, Э.М. Мамижев, Т.Ю. Галунова, Д.И. Румянцева, Д.П. Семейко,**

**С.А. Рева, С.Ю. Коняшкина**

Российское рандомизированное исследование по выбору оптимального режима антибиотикопрофилактики при радикальной цистэктомии: первые результаты MACS-TRIAL (NCT05392634) ..... 13

**М.С. Мосоян, Г.Ш. Шанава, Р.Е. Никулин**

Робот-ассистированная хирургия при лечении послеоперационных стриктур нижней трети мочеточника ..... 21

**А.Ф. Нуриманшин, Р.Р. Богданов, А.А. Хусаенова**

Периоперационные особенности ведения пациентов при маммарокоронарном шунтировании с применением робот-ассистированной хирургической системы Da Vinci ..... 27

**О.В. Галимов, В.О. Ханов, Д.М. Минигалин, Д.О. Галимов, А.Г. Сафаргалина, Д.Ф. Галиуллин**

Лапароскопические операции при остром аппендиците, осложненном перитонитом ..... 33

**М.В. Тимербулатов, А.С. Шорнина, Р.А. Лихтер, А.Э. Каипов**

Сравнительный анализ изолированной абдоминопластики и сочетанной гернио-абдоминопластики ..... 39

**Д.В. Омельченко, А.Б. Васин**

Результаты хирургического лечения больных с диагнозом «неорганный злокачественный опухоль забрюшинного пространства» ..... 45

**А.В. Тюрин, Б.И. Ялаев, К.Э. Ахиярова, Р.Я. Миргалиева, Р.И. Хусаинова**

Поиск ассоциаций индекса массы тела и минеральной плотности костной ткани у пациентов с переломами различной локализации ..... 51

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Р.А. Казихинуров, Б.И. Шамсов, А.А. Казихинуров, Р.Р. Казихинуров, А.И. Хасанов**

Стриктура уретры и способы ее коррекции ..... 58

**З.Р. Хисматуллина, В.В. Чеботарев, А.А. Хамматова, М.И. Хабибуллина,**

**Элахе Наджафизаде, К.З. Янбарисова**

Болезнь Боуэна (обзор литературы) ..... 68

**А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова, Н.И. Султанбаева,**

**Е.В. Попова, В.Е. Аскаров**

Эрибулин в реальной клинической практике при метастатическом раке молочной железы ..... 77

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**С.Т. Энгиноев, И.И. Чернов, Р.Н. Комаров, В.А. Белов, В.Б. Арутюнян, Б.К. Кадыралиев,**

**А.П. Семагин, Д.В. Кузнецов, А.А. Зыбин, А.М. Исмаилбаев, У.К. Абдулмеджидова,**

**Б.М. Тлисов, А.Б. Гамзаев**

Повторные вмешательства на аортальном клапане после Ozaki: серия клинических случаев из четырех центров ..... 87

# CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

## Contents

Volume 13, No. 1, 2023

### ORIGINAL STUDIES

- Valentin N. Pavlov, Marat F. Urmantsev, Marat R. Bakeev**  
5 ..... Intraoperative ICG-Fluorescence Imaging of Lymph Nodes in Robot-Assisted Radical Cystectomy in Patients with Bladder Cancer
- Alexander K. Nosov, Mariya V. Berkut, El'dar M. Mamizhev, Tatyana Yu. Galunova, Daria I. Rummyantseva, Dmitry P. Semeyko, Sergey A. Reva, Svetlana Yu. Konyashkina**  
13 ..... Russian Randomized Trial to Select Optimal Antibiotic Prophylaxis in Radical Cystectomy: Initial Results of MACS-TRIAL (NCT05392634)
- Mkrtich S. Mosoyan, Gocha Sh. Shanava, Roman E. Nikulin**  
21 ..... Robot-Assisted Surgery in Treating Postoperative Strictures of Lower Third of Ureter
- Almaz F. Nurimanshin, Rinat R. Bogdanov, Albina A. Khusaenova**  
27 ..... Perioperative Patient Management in Mammary Coronary Bypass Surgery Using Da Vinci Surgical System
- Oleg V. Galimov, Vladislav O. Khanov, Daniil M. Minigalin, Dmitrii O. Galimov, Ayyul G. Safargalina, Danil F. Galiullin**  
33 ..... Laparoscopic Surgery for Acute Appendicitis Complicated by Peritonitis
- Mahmud V. Timerbulatov, Anna S. Shornina, Rostislav A. Lihter, Artur E. Kaipov**  
39 ..... Comparative Analysis of Isolated Abdominoplasty and Concomitant Hernio-Abdominoplasty
- Dmitriy V. Omelchenko, Alexander B. Vasin**  
45 ..... Patients with Primary Malignant Retroperitoneal Tumor: Surgical Treatment Outcomes
- Anton V. Tyurin, Bulat I. Yalaev, Karina E. Ahilarova, Regina Y. Mirgalieva, Rita I. Khusainova**  
51 ..... Detecting Associations Between Body Mass Index and Bone Mineral Density in Patients with Fractures of Different Localizations

### LITERATURE REVIEW

- Rustem A. Kazikhinurov, Bedil I. Shamsov, Albert A. Kazikhinurov, Radmir R. Kazikhinurov, Azat I. Hasanov**  
58 ..... Urethral Stricture and Methods for its Correction
- Zarema R. Khismatullina, Elena V. Lipova, Alsu A. Khammatova, Milyausha I. Khabibullina, Elakhe Najafizade, Kamilla Z. Ianbarisova**  
68 ..... Bowen's Disease: Literature Review
- Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Shamil I. Musin, Irina A. Menshikova, Nadezhda I. Sultanbaeva, Ekaterina V. Popova, Vadim E. Askarov**  
77 ..... Eribulin in Metastatic Breast Cancer: Actual Clinical Practice

### CLINICAL CASE

- Soslan T. Enginoev, Igor I. Chernov, Roman N. Komarov, Vyacheslav A. Belov, Vagram B. Arutyunyan, Bakytbek K. Kadyraliev, Andrey P. Semagin, Dmitrii V. Kuznetsov, Aleksander A. Zybin, Alisher M. Ismailbaev, Uzlipat K. Abdulmedzhidova, Boris M. Tlisov, Alishir B. Gamzaev**  
87 ..... Aortic Valve Reinterventions after Ozaki: Clinical Case Series from Four Centers

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-5-12>



# Метод интраоперационной ICG-флуоресцентной визуализации лимфатических узлов при робот-ассистированной радикальной цистэктомии у пациентов с раком мочевого пузыря

В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев\*, М.Р. Бакеев

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

\* **Контакты:** Урманцев Марат Фаязович, e-mail: [urmantsev85@mail.ru](mailto:urmantsev85@mail.ru)

Павлов Валентин Николаевич — д.м.н., профессор, академик РАН, кафедра урологии с курсом ИДПО, [orcid.org/0000-0003-2125-4897](https://orcid.org/0000-0003-2125-4897)

Марат Фаязович Урманцев — к.м.н., доцент, кафедра урологии с курсом ИДПО, [orcid.org/0000-0002-4657-6625](https://orcid.org/0000-0002-4657-6625)

Марат Радикович Бакеев — студент 5-го курса, [orcid.org/0000-0002-4160-2820](https://orcid.org/0000-0002-4160-2820)

## Аннотация

**Ведение.** Рак мочевого пузыря занимает лидирующие позиции среди проблем мирового здравоохранения. Общеизвестным стандартом лечения мышечно-инвазивной формы рака мочевого пузыря служит радикальная цистэктомия. Обязательным этапом оперативного вмешательства выступает двусторонняя тазовая лимфаденэктомия. Вопрос об уменьшении объема тазовой лимфаденэктомии позволяет решить концепция о сигнальных лимфатических узлах, выступающих барьером на пути распространения злокачественного процесса. В настоящее время интраоперационная визуализация с помощью красителя индоцианина зеленого предстает современным и актуальным методом интраоперационной визуализации сигнальных лимфатических узлов. **Материалы и методы.** На базе клиники ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» было проведено исследование с участием 28 пациентов с установленным диагнозом рака мочевого пузыря. Всем пациентам была показана робот-ассистированная радикальная цистэктомия с интракорпоральным формированием гетеротопического необладдера по Бриккеру. На этапе тазовой лимфаденэктомии производилась оценка выделенных лимфатических узлов и интраоперационная флуоресценция индоцианином зеленым. Все полученные лимфатические узлы были подвергнуты микроскопическому исследованию, а результаты интерпретировались с учетом интраоперационной диагностики. **Результаты и обсуждение.** Метод интраоперационной флуоресценции индоцианином зеленым идентифицировал у 7 из 9 (77,8 %,  $p < 0,05$ ) пациентов сигнальные лимфатические узлы, чувствительность метода составила 77,8 % ( $p < 0,05$ ), а специфичность — 87,5 % ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о высоком уровне надежности метода интраоперационной визуализации индоцианином зеленым лимфатических узлов у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Флуоресцентная навигация в онкохирургии открывает новые возможности для улучшения периоперативных показателей и снижения осложнений.

**Ключевые слова:** мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, цистэктомия, тазовая лимфаденэктомия, сигнальный лимфатический узел, индоцианин зеленый, интраоперационная визуализация, роботизированные хирургические операции

**Для цитирования:** Павлов В.Н., Урманцев М.Ф., Бакеев М.Р. Метод интраоперационной ICG-флуоресцентной визуализации лимфатических узлов при робот-ассистированной радикальной цистэктомии у пациентов с раком мочевого пузыря. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(1):5–12. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-5-12>

## Intraoperative ICG-Fluorescence Imaging of Lymph Nodes in Robot-Assisted Radical Cystectomy in Patients with Bladder Cancer

**Pavlov Valentin N.** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Department of Urology with a Course of Advanced Professional Education, [orcid.org/0000-0003-2125-4897](https://orcid.org/0000-0003-2125-4897)

**Urmantsev Marat F.** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Urology with a Course of Advanced Professional Education, [orcid.org/0000-0002-4657-6625](https://orcid.org/0000-0002-4657-6625)

**Bakeev Marat R.** — 5th year Student, [orcid.org/0000-0002-4160-2820](https://orcid.org/0000-0002-4160-2820)

*Valentin N. Pavlov, Marat F. Urmantsev\*, Marat R. Bakeev*

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

\* **Correspondence to:** Marat F. Urmantsev, e-mail: [urmantsev85@mail.ru](mailto:urmantsev85@mail.ru)

### Abstract

**Introduction.** Bladder cancer dominates among global health problems. Radical cystectomy is the recognized standard of care for muscle-invasive bladder cancer with bilateral pelvic lymphadenectomy as a mandatory step in the surgical procedure. The concept of sentinel lymph nodes, acting as a barrier to the spread of malignant process, can be beneficial in terms of reducing the extent of pelvic lymphadenectomy. Intraoperative imaging using indocyanine green now appears to be a contemporary and relevant method for intraoperative imaging of sentinel lymph nodes. **Materials and methods.** A study involving 28 patients diagnosed with bladder cancer was carried out at the clinic of the Bashkir State Medical University. All patients underwent robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal formation of a heterotopic neobladder using Bricker technique. At the stage of pelvic lymphadenectomy, the isolated lymph nodes were evaluated and intraoperative ICG-fluorescence was performed. All lymph nodes obtained were examined microscopically and the results were interpreted taking into account the intraoperative diagnosis. **Results and discussion.** Intraoperative ICG fluorescence identified sentinel lymph nodes in 7 of 9 patients (77.8%,  $p < 0.05$ ), with sensitivity equal to 77.8%,  $p < 0.05$  and specificity — 87.5%,  $p < 0.05$ . **Conclusion.** The results proved a high reliability of the method of intraoperative lymph nodes imaging with indocyanine green in patients with muscle-invasive bladder cancer. Fluorescence navigation in cancer surgery opens up new opportunities for improving perioperative outcomes and reducing complications.

**Keywords:** muscle-invasive bladder cancer, cystectomy, pelvic lymphadenectomy, sentinel lymph node, indocyanine green, intraoperative imaging, robotic surgery

**For citation:** Pavlov V.N., Urmantsev M.F., Bakeev M.R. Intraoperative ICG-fluorescence imaging of lymph nodes in robot-assisted radical cystectomy in patients with bladder cancer. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(1):5–12. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-5-12>

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из ключевых проблем мирового онкоурологического сообщества является увеличение заболеваемости раком мочевого пузыря (РМП). Анализируя данные мировой эпидемиологии, можно отметить, что каждый год диагностируется более 500 тыс. новых случаев РМП. Согласно последним сведениям РМП занимает 10-е место (3%) среди всех диагностируемых злокачественных новообразований, при этом в качестве причины летальных исходов прочно занимает 13-е место (2,1%) [1]. РМП по клиническому течению и степени агрессивности дифференцируют на немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП) и мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП). Радикальная цистэктомия (РЦ) с формированием пути деривации мочи и тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ) в настоящее время является «золотым стандартом» лечения МИРМП [2]. Также данный метод лечения активно применяется у пациентов с НМИРМП высокого риска. С развитием эндовидеохирургических технологий в практической онкоурологии все чаще стали применяться робот-ассистированные манипуляции [3]. Робот-ассистированная РЦ (РАРЦ) с двусторонней ТЛАЭ составляет серьезную конкуренцию открытой РЦ в качестве минимально инвазивного метода оперативного пособия, демонстрирующего низкие периоперационные осложнения и быстрые сроки реабилитации [4, 5]. В недавнем крупном многоцентровом исследовании крупнейших медицинских учреждений Северной Америки и Европы с опытом рутинного выполнения РАРЦ было показано увеличение выполнения РАРЦ при РМП с 29% в 2006–2008 гг. до 54% в 2015–2018 гг. [6]. Проведение ТЛАЭ сопряжено со значительными интра- и послеоперационными осложнениями [7]. Определенные трудности при диагностике лимфатических узлов мочевого пузыря и других органов малого таза обусловлены вариантами паттернов лимфооттока. Данные различия объясняются особенностями анатомии данной области, вариациями отхождения кровоснабжающих органы сосудов и сопутствующих венозных стволов [8, 9]. В настоящее время в практической онкологии все чаще стала применяться концепция о сигнальных («сторожевых») лимфатических узлах (СЛУ). СЛУ предстает в качестве лимфатического узла, находящегося первым на пути оттока лимфы от злокачественного новообразования. СЛУ является барьером на пути лимфогенного метастазирования опухоли [10]. Большое количество важных с оперативной точки зрения малых пространств в пределах подбрюшинного слоя малого таза требуют надежной интраоперационной навигации. В свою очередь, снижение объема лимфодиссекции позволит добиться уменьшения интра- и послеоперационных осложнений.

В последнее время в хирургической практике все чаще стали применяться способы интраоперационной флуоресцентной визуализации. Данная методика требует наличия в тканях и/или сосудах красящего вещества и специализированной аппаратуры, способной улавливать свечение в различных диапазонах светового

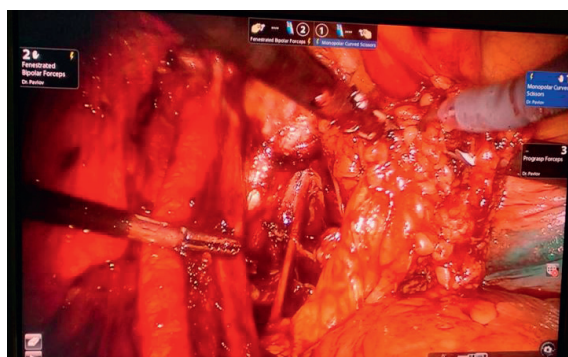
спектра. С этой целью активно применяется лимфо- и вазотропный краситель индоцианин зеленый (indocyanine green — ICG). ICG получил широкое применение во многих областях хирургии. Данное соединение применяется для оценки перфузии трансплантационных лоскутов [11], колоректальных анастомозов [12] и кожных лоскутов после мастэктомии [13]. Появление технологии FireFly® (Intuitive Surgical, Саннивейл, Калифорния, США) в 2011 году позволило использовать ICG совместно с роботизированной хирургической системой Da Vinci®, благодаря чему расширилось применение ICG в урологии. Стали возможны ICG-флуоресцентные робот-ассистированные операции, среди которых резекция почки [14], реимплантация мочеточника, реконструкция лоханочно-мочеточникового сегмента, уретеролизис и уретеро-уретеростомия [15]. Также непосредственное инъецирование ICG в почечную лоханку и мочеточник позволило облегчить интраоперационную идентификацию мочеточника во время уретеро-уретеростомии, уретеролизиса и пиелопластики [15–17]. Одним из направлений для применения данного метода является картирование СЛУ при солидных опухолях мочевыделительной системы [18–20]. На данном этапе проводится активное изучение интраоперационной визуализации СЛУ у пациентов с МИРМП и НМИРМП высокого риска.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

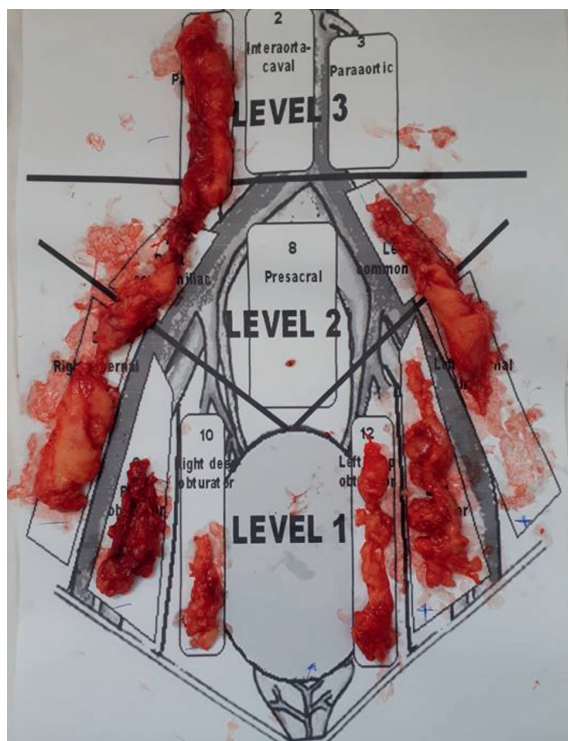
В период с 01.02.2022 по 01.04.2022 г. на базе клиники ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» было проведено проспективное исследование по изучению эффективности и безопасности метода интраоперационной ICG-визуализации при РАРЦ. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании приняли участие 28 пациентов с диагнозом МИРМП (T2–T4) и НМИРМП высокого риска. Всем пациентам по результатам цистоскопии/ТУР была показана радикальная цистэктомия с формированием гетеротопического неоцистиса по Бриккеру. Этап реконструкции неоцистиса из мобилизованной кишечной петли выполнялся интракорпорально. Оперативное пособие выполнялось с применением роботической системы Da Vinci® Si, оборудованной технологией FireFly®. По окончании исследования проводился ретроспективный анализ полученных интраоперационных данных, который сопоставлялся с результатами гистологической картины операционных препаратов. Группа пациентов была представлена 22 мужчинами и 6 женщинами. Возраст пациентов варьировал от 55 до 73 лет ( $62,0 \pm 3,1$  года). Средний индекс массы тела составил  $25,9 \text{ кг/м}^2$  ( $\pm 2,8$ ). Анестезиологический риск ASA1 был выставлен 6 пациентам, ASA2–17, ASA3–5.

Для интраоперационной диагностики СЛУ использовали ICG (Verdye 5 mg/ml, «Диагностик ГмбХ Грин», Германия) в концентрации 2,5 мг/мл в объеме 10–15 мл.



**Рисунок 1.** Этап тазовой лимфаденэктомии  
**Figure 1.** Pelvic lymphadenectomy stage



**Рисунок 2.** Удаленные лимфатические узлы малого таза  
**Figure 2.** Excised pelvic lymph nodes



**Рисунок 3.** Режим визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне спектра. Зеленым цветом заметна флуоресценция ICG  
**Figure 3.** Near infrared imaging mode. ICG-fluorescence (green color)

Производилась цистоскопическая инъекция перитуморозного пространства с захватом подслизистого слоя и поверхностной части детрузора. Затем выполнялась катетеризация мочевого пузыря катетером Фолея, пациенту устанавливались порты для подключения робот-ассистированной системы Da Vinci® Si и придавалось положение Тренделенбурга. Оперативное пособие осуществлялось по авторской методике, для которой используются оптический, три роботических и два ассистентских порта (Патент № 2718279) [21]. После доступа в брюшную полость, ревизии органов брюшной полости и малого таза нами оценивалось поражение патологическим процессом мочевого пузыря и окружающих тканей. После этапа РЦ всем пациентам проводилась лимфодиссекция в объеме до уровня бифуркации аорты, включавшая в себя наружные и глубокие obturatorные, наружные и общие подвздошные лимфатические узлы с двух сторон (рис. 1, 2). Илео-илеоанастомоз формировался интракорпорально с использованием эндоскопических сшивающих аппаратов через 12 мм ассистентский порт. Сакральная и бифуркационная лимфаденэктомия выполнялась в параллельной позиции инструментов. На этапе ТЛАЭ первоначально производилась визуальная оценка в белом свете лимфатических узлов малого таза. После перевода оптического оборудования в режим визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне спектра производилась зрительная оценка флуоресценции лимфатических узлов, степени интенсивности свечения по сравнению с соседними тканями и интактными лимфатическими узлами, распространения красителя по ходу лимфатических сосудов и флуоресценции соответствующих лимфатических узлов (рис. 3).

После оперативного вмешательства все лимфатические узлы были отправлены на гистологическое исследование с целью верификации диагноза и стадирования патологического процесса. Флуоресцирующие лимфатические узлы подверглись детальному микроскопическому исследованию с целью определения опухолевого поражения ткани. Полученные данные обрабатывались с помощью программного обеспечения Statistica StatSoft, Inc. 2014.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Интраоперационно при проведении РАРЦ на этапе ТЛАЭ с помощью ICG-флуоресценции лимфатические узлы были идентифицированы у 7 из 28 (25%) пациентов, при этом у 5 пациентов флуоресцировали запирающие лимфатические узлы с двух сторон, а у 2 пациентов — запирающие, наружные и общие подвздошные лимфатические узлы с двух сторон. Флуоресценция отличалась высокой интенсивностью, определялись четкие границы лимфатической ткани от окружающих интактных тканей (рис. 4). В некоторых случаях прослеживались флуоресцирующие лимфатические протоки, которые, как правило, располагались вдоль крупных сосудов и магистральных артерий. По результатам гистологического исследования образцов удаленных мочевого пузыря у 2 пациентов (7,1%)

был верифицирован РМП стадии T4a, у 1 (3,7%) — T4b, у 5 (17,8%) — T3a, у 15 (53,6%) — T2a, у 5 (17,8%) — T2b. Среди всех исследуемых образцов 9 (32%) пациентов имели метастатические поражения регионарных лимфатических узлов, из которых у 5 пациентов были выявлены метастазы уротелиальной карциномы в одном лимфатическом узле, что стадировалось как N1, а у 4 — метастазы в нескольких лимфатических узлах в малом тазу — стадия N2. В то же время у 3 пациентов метастазы были обнаружены в запирательных лимфатических узлах слева и справа, у 1 — в наружных подвздошных слева и справа, у 3 — в запирательных слева, у 2 — в запирательном справа. У оставшихся (21 пациент — 75%), лимфатические узлы которых не имели признаков опухолевого роста, при микроскопическом исследовании диагностировалась картина реактивного лимфаденита. Согласно результатам инструментальных методов диагностики данных за отдаленные метастазы не было ни у одного пациента — Мх.

У всех пациентов с T4 интраоперационно флуоресцировали запирательные, наружные и общие подвздошные лимфатические узлы слева и справа, при этом гистологически только у 3 пациентов метастазы были обнаружены в запирательных лимфатических узлах слева и справа. Со стадией T3a у 2 пациентов флуоресцировали запирательные лимфатические узлы слева и у 1 — запирательный узел справа. У 1 пациента с T2b флуоресцировал 1 запирательный узел слева. Полученные в ходе микроскопического исследования результаты коррелировали с интраоперационной картиной флуоресценции. Пораженные метастазами лимфатические узлы демонстрировали ICG-положительную флуоресценцию (для T4a — 3 из 3 пациентов — 100%, для T3a — 3 из 3 пациентов — 100%, для T2b — 1 из 1 пациента — 100%). У 1 пациента с T3b интраоперационно не было выявлено флуоресцирующих узлов, но по результатам гистологии наблюдались метастазы в наружных подвздошных лимфатических узлах с двух сторон. Также 1 пациент с T2a имел пораженный запирательный узел справа, который не продемонстрировал интраоперационной ICG-флуоресценции.

Из 7 пациентов, у которых интраоперационно были верифицированы пораженные лимфатические узлы, у всех были выявлены признаки опухолевого роста. В то же время у 3 пациентов со стадией T4a интраоперационно были визуализированы ложноположительные лимфатические узлы (запирательные и общие подвздошные лимфатические узлы с двух сторон). У 2 пациентов интраоперационно не были выявлены метастатические лимфатические узлы. Согласно полученным данным, у 7 из 9 пациентов (77,8%,  $p < 0,05$ ) интраоперационно были успешно верифицированы СЛУ. Таким образом, в результате проведенных исследований чувствительность интраоперационной флуоресцентной диагностики составила 77,8%,  $p < 0,05$  (отношение числа истинно положительных результатов к сумме ложноположительных и истинно положительных), а специфичность — 87,5%,  $p < 0,05$  (отношение истинно отрицательных к сумме истинно отрицательных и ложноположительных).



Рисунок 4. ICG-флуоресценция лимфатического узла  
Figure 4. ICG-fluorescence of lymph node

## ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодня визуализация СЛУ может иметь важное прогностическое значение для исходов РАРЦ у пациентов с РМП. Удаление интактных лимфатических узлов может увеличивать риски возникновения в послеоперационном периоде болей в малом тазу, лимфореи, сдавления мочеточников и развития инфекционно-воспалительного процесса. В связи с этим интраоперационная ICG-навигация выступает перспективным методом диагностики СЛУ.

Одна из крупных работ, посвященных изучению паттернов лимфооттока при РМП, была проведена B. Roth и соавт. В исследовании приняли участие 60 пациентов с диагнозом РМП. Всем пациентам проводили цистоскопическую инъекцию технецием слизистой оболочки мочевого пузыря и в дальнейшем с помощью предоперационной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в сочетании с компьютерной томографией (КТ) определяли расположение патологических лимфатических узлов. При проведении цистэктомии интраоперационно также визуализировались дополнительные пораженные лимфатические узлы с использованием гамма-зонда. Важным этапом являлось проведение ТЛАЭ, по результатам ретроперспективно по результатам гистологической картины оценивались выделенные лимфатические узлы. В результате авторы сделали вывод о необходимости комплексного подхода к визуализации метастатических лимфатических узлов при РМП, так как шаблонная ТЛАЭ затрагивает только до 50 % от всех пораженных лимфатических узлов [21].

Использование ICG-визуализации может позволить решить ряд важных технических вопросов на этапе первичной зрительной визуализации и мобилизации лимфатических узлов, что при РМП позволяет сохранять принципы абластики и хирургической безопасности. Inoue et al. впервые описали ICG-лимфангиографию при проведении РЦ, но техника инъекции, концентрация вещества, оперативные методики и способы визуализации СЛУ не были детально описаны. Исследователи заключили, что ICG-флуоресценция позволила идентифицировать СЛУ только у 58 % пациентов, в то же время

продемонстрировав высокий уровень ложноотрицательных результатов [22]. Schaafsma и соавторы в своей работе изучали достоверность метода интраоперационной ICG-флуоресцентной визуализации СЛУ при РМП с определением наиболее эффективного способа транспортировки флуоресцирующего вещества. В работе были исследованы 20 пациентов с МИРМП. Авторы сравнивали методы цистоскопической инъекции слизистой оболочки мочевого пузыря и интраперитонеальной серозной инъекции. Авторами был сделан вывод о лучших результатах цистоскопической инъекции слизистой оболочки мочевого пузыря. Такой способ инъекции ICG позволил диагностировать СЛУ *in vivo* в 11 из 12 случаев (92%). Также исследователи сказали о будущей перспективе метода подслизистого введения ICG, который позволит уменьшить частоту ложноотрицательных результатов и поможет визуализировать более подробную схему лимфооттока при РМП [23].

Manny et al. в своей работе изучали интраоперационную ICG-визуализацию опухоли мочевого пузыря, идентификацию СЛУ при РМП, а также мезентериальную ангиографию. Флуоресценция опухолевой ткани и картирование СЛУ были достигнуты у 9 из 10 пациентов (90%). При этом данная методика обладала чувствительностью 75% и специфичностью 52%. ICG-флуоресцентная ангиография оказалась успешной у 8 из 8 пациентов (100%). Авторы отметили надежность и безопасность интраоперационной ICG-визуализации у пациентов с РМП [24].

Флуоресценция в ближнем инфракрасном диапазоне может стать основным методом визуализации СЛУ при радикальной цистэктомии у пациентов с РМП. Учитывая прогностическую ценность лимфодиссекции при РМП, картирование лимфатических узлов с использованием ICG-визуализации обладает большим потенциалом [25–27].

Метод ICG-флуоресцентной визуализации лимфатических узлов обладает высокими показателями чувствительности и специфичности. Данный инструмент интраоперационной навигации может позволить снизить риски периоперационных осложнений, связанных с повреждением нервов, сосудов, лимфатических протоков, а также значительно сократить время операции по причине уменьшения объема этапа ТЛАЭ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РАРЦ с интраоперационной ICG-флуоресценцией СЛУ демонстрирует хорошие диагностические показатели. Описанный метод позволяет надежно идентифицировать СЛУ и паттерны лимфооттока у большинства пациентов с высокой чувствительностью и специфичностью. Технология визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне спектра активно используется в оперативных пособиях с применением роботических систем. На данном этапе развития онкохирургической помощи флуоресцирующие методы диагностики могут позволить интраоперационно идентифицировать СЛУ для диссекции, что снижает объем этапа ТЛАЭ и улучшает периоперационные критерии.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

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

**Информация о спонсорстве.** Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

**Funding.** The study was supported by the Bashkir State Medical University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory. (December, 2020). Bladder Source: Globocan 2020; [cited 2022 Dec 18]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf>
- 2 Trifanescu O.G., Gales L.N., Paun M.A., Motas N., Marinescu S.A., Virtosu I., et al. Long-term outcome of patients with stage II and III muscle-invasive urothelial bladder cancer after multimodality approach. Which Is the best option? Medicina (Kaunas). 2022;59(1):50. DOI: 10.3390/medicina59010050
- 3 Bochner B.H., Dalbagni G., Marzouk K.H., Sjoberg D.D., Lee J., Donat S.M., et al. Randomized trial comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: oncologic outcomes. Eur Urol. 2018;74(4):465–71. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.04.030
- 4 Павлов В.Н., Урманцев М.Ф., Бакеев М.Р. Успехи робот-ассистированной цистэктомии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Онкоурология. 2022;18(2):123–8. DOI: 10.17650/1726-9776-202218-2-123-128
- 5 Павлов В.Н., Урманцев М.Ф., Юдина Ю.В., Бакеев М.Р. Место робот-ассистированной цистэктомии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Урология. 2021;6:141–4. DOI: 10.18565/urology.2021.6.141-144
- 6 Zamboni S., Soria F., Mathieu R., Xylinas E., Abufaraj M., Andrea D.D., et al. Differences in trends in the use of robot-assisted and open radical cystectomy and changes over time in peri-operative outcomes among selected centres in North America and Europe: an international multicentre collaboration. BJU Int. 2019;124(4):656–64. DOI: 10.1111/bju.14791
- 7 Sung H.H., Lerner S.P. Utility of lymphadenectomy in bladder cancer: where do we stand? Curr Opin Urol. 2020;30(3):407–14. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000750
- 8 Qi W., Zhong M., Jiang N., Zhou Y., Lv G., Li R., et al. Which lymph node dissection template is optimal for radical cystectomy? A systematic review and Bayesian network meta-analysis. Front Oncol. 2022;12:986150. DOI: 10.3389/fonc.2022.986150
- 9 Malkiewicz B., Kielb P., Gurwin A., Knecht K., Wilk K., Dobruch J., et al. The usefulness of lymphadenectomy in bladder cancer-current status. Medicina (Kaunas). 2021;57(5):415. DOI: 10.3390/medicina57050415
- 10 Rietbergen D.D.D., van Gennep E.J., KleinJan G.H., Donswijk M., Valdés Olmos R.A., van Rhijn B.W., et al. Evaluation of the hybrid tracer Indocyanine Green — 99m Tc-nanocolloid for sentinel node biopsy in bladder cancer — a prospective pilot study. Clin Nucl Med. 2022;47(9):774–80. DOI: 10.1097/RLU.00000000000004301
- 11 Piwkowski C., Gabryel P., Gąsiorowska L., Zieliński P., Murawa D., Roszak M., et al. Indocyanine green fluorescence in the assessment of the quality of the pedicled intercostal muscle flap: a pilot study. Eur J Cardiothorac Surg. 2013;44(1):e77–81. DOI: 10.1093/ejcts/etz102
- 12 Deng J., Hu W., Li Y., Xiong K., Yue T., Lai X., et al. Meta analysis of indocyanine green fluorescence in patients undergoing laparoscopic colorectal cancer surgery. Front Oncol. 2022;12:1010122. DOI: 10.3389/fonc.2022.1010122
- 13 Mastronardi M., Fraccon S., Scomersi S., Fezzi M., Bortol M. Role of qualitative and quantitative indocyanine green angiography to assess mastectomy skin flaps perfusion in nipple/skin-sparing and skin-reducing mastectomies with implant-based breast reconstruction. Breast J. 2022;2022:5142100. DOI: 10.1155/2022/5142100
- 14 Lee Y.J., van den Berg N.S., Orsco R.K., Rosenthal E.L., Sorger J.M. A narrative review of fluorescence imaging in robotic-assisted surgery. Laparosc Surg. 2021;5:31. DOI: 10.21037/ls-20-98
- 15 Zhu W., Xiong S., Wu Y., Zhang D., Huang C., Hao H., et al. Indocyanine green fluorescence imaging for laparoscopic complex upper

- urinary tract reconstructions: a comparative study. *Transl Androl Urol.* 2021;10(3):1071–9. DOI: 10.21037/tau-20-1261
- 16 Polom W., Migaczewski M., Skokowski J., Swierblewski M., Cwalinski T., Kalinowski L., et al. Multispectral imaging using fluorescent properties of Indocyanine Green and Methylene Blue in colorectal surgery-initial experience. *J Clin Med.* 2022;11(2):368. DOI: 10.3390/jcm11020368
  - 17 Huang B.W., Wang J., Zhang P., Li Z., Bi S.C., Wang Q., et al. Application of indocyanine green in complex upper urinary tract repair surgery. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;52(4):651–6. [Chinese] DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2020.04.010
  - 18 Polom W., Markuszewski M., Cytawa W., Czapiewski P., Lass P., Matuszewski M. Fluorescent versus radioguided lymph node mapping in bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(3):e405–9. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.11.007
  - 19 Sinha A., West A., Hayes J., Teoh J., Decaestecker K., Vasdev N. Methods of sentinel lymph node detection and management in urinary bladder cancer-a narrative review. *Curr Oncol.* 2022;29(3):1335–48. DOI: 10.3390/curroncol29030114
  - 20 Ramirez Backhaus M., Calatrava-Fons A., Gómez-Ferrer Á., Collado-Serra A., Domínguez-Escrig J.L., Bertolo R., et al. ICG lymphography and fluorescence in pelvic lymphadenectomy for bladder and prostate cancer. *Arch Esp Urol.* 2019;72(8):831–41. PMID: 31579042
  - 21 Павлов В.Н., Сафиуллин Р.И., Урманцев М.Ф., Абдрахимов Р.В., Денеико А.С., Имельбаева А.Г.; Башкирский государственный медицинский университет. Способ робот-ассистированной радикальной цистэктомии у больных с раком мочевого пузыря: патент Российская Федерация 2718279 C1 от 30.08.2019.
  - 22 Roth B., Wissmeyer M.P., Zehnder P., Birkhäuser F.D., Thalmann G.N., Krause T.M., et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol.* 2010;57(2):205–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.10.026
  - 23 Inoue S., Shiina H., Mitsui Y., Yasumoto H., Matsubara A., Igawa M. Identification of lymphatic pathway involved in the spread of bladder cancer: Evidence obtained from fluorescence navigation with intra-operatively injected indocyanine green. *Can Urol Assoc J.* 2013;7(5–6):E322–8. DOI: 10.5489/auaj.12096
  - 24 Schaafsma B.E., Verbeek F.P., Elzevier H.W., Tummers Q.R., van der Vorst J.R., Frangioni J.V., et al. Optimization of sentinel lymph node mapping in bladder cancer using near-infrared fluorescence imaging. *J Surg Oncol.* 2014;110(7):845–50. DOI: 10.1002/jso.23740
  - 25 Manny T.B., Hemal A.K. Fluorescence-enhanced robotic radical cystectomy using unconjugated indocyanine green for pelvic lymphangiography, tumor marking, and mesenteric angiography: the initial clinical experience. *Urology.* 2014;83(4):824–9. DOI: 10.1016/j.urology.2013.11.042
  - 26 Ito K., Takahashi T., Kanno T., Okada T., Higashi Y., Yamada H. Indocyanine green fluorescence-guided partial cystectomy and pelvic lymphadenectomy for urachal carcinoma. *J Endourol Case Rep.* 2020;6(4):275–7. DOI: 10.1089/cren.2020.0025
  - 27 Packiam V.T., Tsivian M., Boorjian S.A. The evolving role of lymphadenectomy for bladder cancer: why, when, and how. *Transl Androl Urol.* 2020;9(6):3082–93. DOI: 10.21037/tau.2019.06.01
  - 28 van Manen L., Handgraaf H.J.M., Diana M., Dijkstra J., Ishizawa T., Vahrmeijer A.L., et al. A practical guide for the use of indocyanine green and methylene blue in fluorescence-guided abdominal surgery. *J Surg Oncol.* 2018;118(2):283–300. DOI: 10.1002/jso.25105
  - 5 Pavlov V.N., Urmantsev M.F., Yudina Yu.B., Bakeev M.R. A place of robot-assisted cystectomy in treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Urologia.* 2021;6:141–4 (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2021.6.141-144
  - 6 Zamboni S., Soria F., Mathieu R., Xylinas E., Abufaraj M., Andrea D.D., et al. Differences in trends in the use of robot-assisted and open radical cystectomy and changes over time in peri-operative outcomes among selected centres in North America and Europe: an international multicentre collaboration. *BJU Int.* 2019;124(4):656–64. DOI: 10.1111/bju.14791
  - 7 Sung H.H., Lerner S.P. Utility of lymphadenectomy in bladder cancer: where do we stand? *Curr Opin Urol.* 2020;30(3):407–14. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000750
  - 8 Qi W., Zhong M., Jiang N., Zhou Y., Lv G., Li R., et al. Which lymph node dissection template is optimal for radical cystectomy? A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Front Oncol.* 2022;12:986150. DOI: 10.3389/fonc.2022.986150
  - 9 Malkiewicz B., Kielb P., Gurwin A., Knecht K., Wilk K., Dobruch J., et al. The usefulness of lymphadenectomy in bladder cancer-current status. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(5):415. DOI: 10.3390/medicina57050415
  - 10 Rietbergen D.D.D., van Gennep E.J., KleinJan G.H., Donswijk M., Valdés Olmos R.A., van Rhijn B.W., et al. Evaluation of the hybrid tracer Indocyanine Green — 99m Tc-nanocolloid for sentinel node biopsy in bladder cancer — a prospective pilot study. *Clin Nucl Med.* 2022;47(9):774–80. DOI: 10.1097/RLU.0000000000004301
  - 11 Piwkowski C., Gabryel P., Gąsiorowska L., Zieliński P., Murawa D., Roszak M., et al. Indocyanine green fluorescence in the assessment of the quality of the pedicled intercostal muscle flap: a pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(1):e77–81. DOI: 10.1093/ejcts/ect102
  - 12 Deng J., Hu W., Li Y., Xiong K., Yue T., Lai X., et al. Meta analysis of indocyanine green fluorescence in patients undergoing laparoscopic colorectal cancer surgery. *Front Oncol.* 2022;12:1010122. DOI: 10.3389/fonc.2022.1010122
  - 13 Mastronardi M., Fracon S., Scomersi S., Fezzi M., Bortol M. Role of qualitative and quantitative indocyanine green angiography to assess mastectomy skin flaps perfusion in nipple/skin-sparing and skin-reducing mastectomies with implant-based breast reconstruction. *Breast J.* 2022;2022:5142100. DOI: 10.1155/2022/5142100
  - 14 Lee Y.J., van den Berg N.S., Orosco R.K., Rosenthal E.L., Sorger J.M. A narrative review of fluorescence imaging in robotic-assisted surgery. *Laparosc Surg.* 2021;5:31. DOI: 10.21037/ls-20-98
  - 15 Zhu W., Xiong S., Wu Y., Zhang D., Huang C., Hao H., et al. Indocyanine green fluorescence imaging for laparoscopic complex upper urinary tract reconstructions: a comparative study. *Transl Androl Urol.* 2021;10(3):1071–9. DOI: 10.21037/tau-20-1261
  - 16 Polom W., Migaczewski M., Skokowski J., Swierblewski M., Cwalinski T., Kalinowski L., et al. Multispectral imaging using fluorescent properties of Indocyanine Green and Methylene Blue in colorectal surgery-initial experience. *J Clin Med.* 2022;11(2):368. DOI: 10.3390/jcm11020368
  - 17 Huang B.W., Wang J., Zhang P., Li Z., Bi S.C., Wang Q., et al. Application of indocyanine green in complex upper urinary tract repair surgery. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;52(4):651–6. [Chinese] DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2020.04.010
  - 18 Polom W., Markuszewski M., Cytawa W., Czapiewski P., Lass P., Matuszewski M. Fluorescent versus radioguided lymph node mapping in bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(3):e405–9. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.11.007
  - 19 Sinha A., West A., Hayes J., Teoh J., Decaestecker K., Vasdev N. Methods of sentinel lymph node detection and management in urinary bladder cancer-a narrative review. *Curr Oncol.* 2022;29(3):1335–48. DOI: 10.3390/curroncol29030114
  - 20 Ramirez Backhaus M., Calatrava-Fons A., Gómez-Ferrer Á., Collado-Serra A., Domínguez-Escrig J.L., Bertolo R., et al. ICG lymphography and fluorescence in pelvic lymphadenectomy for bladder and prostate cancer. *Arch Esp Urol.* 2019;72(8):831–41. PMID: 31579042
  - 21 Pavlov V.N., Safiullin R.I., Urmantsev M.F., Abdurakhimov R.V., Denejko A.S., Imelbaeva A.G. Method of robot-assisted radical cystectomy in patients with bladder cancer: Russian Federation patent 2718279 C1. 2019 July 30. (In Russ.)
  - 22 Roth B., Wissmeyer M.P., Zehnder P., Birkhäuser F.D., Thalmann G.N., Krause T.M., et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol.* 2010;57(2):205–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.10.026
  - 23 Inoue S., Shiina H., Mitsui Y., Yasumoto H., Matsubara A., Igawa M. Identification of lymphatic pathway involved in the spread of bladder

## REFERENCES

- 1 World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory. (December, 2020). Bladder Source: Globocan 2020; [cited 2022 Dec 18]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf>
- 2 Trifanescu O.G., Gales L.N., Păun M.A., Motas N., Marinescu S.A., Virtosu I., et al. Long-term outcome of patients with stage II and III muscle-invasive urothelial bladder cancer after multimodality approach. Which Is the best option? *Medicina (Kaunas).* 2022;59(1):50. DOI: 10.3390/medicina59010050
- 3 Bochner B.H., Dalbagni G., Marzouk K.H., Sjoberg D.D., Lee J., Donat S.M., et al. Randomized trial comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: oncologic outcomes. *Eur Urol.* 2018;74(4):465–71. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.04.030
- 4 Pavlov V.N., Urmantsev M.F., Bakeev M.R. The success of robot-assisted cystectomy in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Urology.* 2022;18(2):123–8 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-202218-2-123-128

- cancer: Evidence obtained from fluorescence navigation with intra-operatively injected indocyanine green. *Can Urol Assoc J.* 2013;7(5–6):E322–8. DOI: 10.5489/cuaj.12096
- 24 Schaafsma B.E., Verbeek F.P., Elzevier H.W., Tummers Q.R., van der Vorst J.R., Frangioni J.V., et al. Optimization of sentinel lymph node mapping in bladder cancer using near-infrared fluorescence imaging. *J Surg Oncol.* 2014;110(7):845–50. DOI: 10.1002/jso.23740
- 25 Manny T.B., Hemal A.K. Fluorescence-enhanced robotic radical cystectomy using unconjugated indocyanine green for pelvic lymphangiography, tumor marking, and mesenteric angiography: the initial clinical experience. *Urology.* 2014;83(4):824–9. DOI: 10.1016/j.urology.2013.11.042
- 26 Ito K., Takahashi T., Kanno T., Okada T., Higashi Y., Yamada H. Indocyanine green fluorescence-guided partial cystectomy and pelvic lymphadenectomy for urachal carcinoma. *J Endourol Case Rep.* 2020;6(4):275–7. DOI: 10.1089/cren.2020.0025
- 27 Packiam V.T., Tsivian M., Boorjian S.A. The evolving role of lymphadenectomy for bladder cancer: why, when, and how. *Transl Androl Urol.* 2020;9(6):3082–93. DOI: 10.21037/tau.2019.06.01
- 28 van Manen L., Handgraaf H.J.M., Diana M., Dijkstra J., Ishizawa T., Vahrmeijer A.L., et al. A practical guide for the use of indocyanine green and methylene blue in fluorescence-guided abdominal surgery. *J Surg Oncol.* 2018;118(2):283–300. DOI: 10.1002/jso.25105

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2>



# Российское рандомизированное исследование по выбору оптимального режима антибиотикопрофилактики при радикальной цистэктомии: первые результаты MACS-TRIAL (NCT05392634)

А.К. Носов<sup>1</sup>, М.В. Беркут<sup>1\*</sup>, Э.М. Мамижев<sup>1</sup>, Т.Ю. Галунова<sup>1</sup>, Д.И. Румянцева<sup>1</sup>, Д.П. Семейко<sup>1</sup>, С.А. Рева<sup>2</sup>, С.Ю. Коняшкина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Россия, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Россия, Санкт-Петербург

\* **Контакты:** Беркут Мария Владимировна, e-mail: [berkutv91@gmail.com](mailto:berkutv91@gmail.com)

Носов Александр Константинович — д.м.н., отделение онкоурологии, [orcid.org/00000-0003-3850-7109](https://orcid.org/00000-0003-3850-7109)

Беркут Мария Владимировна — к.м.н., отделение онкоурологии, [orcid.org/0000-0002-276-1716](https://orcid.org/0000-0002-276-1716)

Мамижев Эльдар Мухамедович — к.м.н., отделение онкоурологии, [orcid.org/0000-0002-8067-9150](https://orcid.org/0000-0002-8067-9150)

Галунова Татьяна Юрьевна — отделение лабораторной диагностики, [orcid.org/0000-0002-4588-6496](https://orcid.org/0000-0002-4588-6496)

Румянцева Дарья Игоревна — научное отделение общей онкологии и урологии, [orcid.org/0000-0002-8067-9150](https://orcid.org/0000-0002-8067-9150)

Семейко Дмитрий Павлович — отделение онкоурологии, [orcid.org/0000-0002-0841-8597](https://orcid.org/0000-0002-0841-8597)

Рева Сергей Александрович — к.м.н., онкологическое отделение (андрологии и онкоурологии), [orcid.org/0000-0001-5183-5153](https://orcid.org/0000-0001-5183-5153)

Коняшкина Светлана Юрьевна — онкологическое отделение (андрологии и онкоурологии), [orcid.org/0000-0002-2311-134X](https://orcid.org/0000-0002-2311-134X)

## Аннотация

**Введение.** Ключевым методом лечения инвазивного уротелиального рака или неинвазивной опухоли мочевого пузыря высокого риска остается радикальная цистэктомия (РЦЭ), которая обеспечивает наилучшие показатели выживаемости. При этом инфекционные осложнения, по данным ряда исследований, достигают 33 % от общего числа осложнений, и они в большинстве случаев являются причиной повторной госпитализации и нарушают реализацию протокола Раннего послеоперационного восстановления (ERAS). Поэтому исследования в области эффективных схем антибиотикопрофилактики остаются актуальными. **Материалы и методы.** Исследование MACS — российское исследование 3-й фазы с проспективным рандомизированным набором участников для оценки частоты инфекционных осложнений после РЦЭ в условиях протокола ERAS (промежуточный срез данных после включения 39 %). Подробно критерии включения и исключения опубликованы на сайте ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT05392634. Работа получила одобрение Локального этического комитета № 1/129 от 28.04.2022 г. Статистическая обработка данных выполнена в пакете StatPlus: Mac LE. **Результаты и обсуждение.** За период с 30.05.2022 по 01.02.2023 г. включены 36 пациентов (39 % от предполагаемой выборки). В 83,3 % (30/36) случаев выполнено интракорпоральное формирование гетеротопического резервуара по Bricker, в 13,8 % сформирован ортотопический резервуар типа J-rouch (5/36) и в 2,9 % (1/36) этап уродеривации завершен клипированием мочеточников. Значимых различий по бактериальной контаминации мочи до операции не выявлено, однако в группе А частота положительного бактериального посева при удалении мочеточниковых интубаторов была выше в 2 раза по сравнению с группой пролонгированной антибиотикотерапии: 7/14 случаев (50,0 %) и 3/12 случаев (25,0 %) соответственно. Снижение риска наступления осложнений в группе пролонгированной антибиотикотерапии в период 30 дней после РЦЭ на 47 % выявлено в группе В (ОР 0,53 (95 ДИ %: 0,21–1,32)). **Заключение.** В результате промежуточного среза базы данных исследования MACS было установлено, что РЦЭ ассоциирована с высоким риском развития ранних послеоперационных инфекционных осложнений. При наборе оставшихся 61 % случаев планируется оценка прогностической значимости индексов системного воспаления как предикторов развития инфекционных осложнений.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, послеоперационные осложнения, инфекционные осложнения, антибиотикопрофилактика, цистэктомия, уродеривация, протокол ERAS

**Для цитирования:** Носов А.К., Беркут М.В., Мамижев Э.М., Галунова Т.Ю., Румянцева Д.И., Семейко Д.П., Рева С.А., Коняшкина С.Ю. Российское рандомизированное исследование по выбору оптимального режима антибиотикопрофилактики при радикальной цистэктомии: первые результаты MACS-TRIAL (NCT05392634). Креативная хирургия и онкология. 2023;13(1):19–26. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2>

# Russian Randomized Trial to Select Optimal Antibiotic Prophylaxis in Radical Cystectomy: Initial Results of MACS-TRIAL (NCT05392634)

Alexander K. Nosov — Dr. Sci. (Med.), Oncourology Unit, [orcid.org/0000-0003-3850-7109](https://orcid.org/0000-0003-3850-7109)

Mariya V. Berkut — Cand. Sci. (Med.), Oncourology Unit, [orcid.org/0000-0002-6276-1716](https://orcid.org/0000-0002-6276-1716)

El'dar M. Mamizhev — Cand. Sci. (Med.), Oncourology Unit, [orcid.org/0000-0001-6883-777X](https://orcid.org/0000-0001-6883-777X)

Tatyana Yu. Galunova — Laboratory Diagnostics Unit, [orcid.org/0000-0002-4588-6496](https://orcid.org/0000-0002-4588-6496)

Daria I. Rumyantseva — Research Division of General Oncology and Urology, [orcid.org/0000-0002-8067-9150](https://orcid.org/0000-0002-8067-9150)

Dmitry P. Semeyko — Oncourology Unit, [orcid.org/0000-0002-0841-8597](https://orcid.org/0000-0002-0841-8597)

Sergey A. Reva — Cand. Sci. (Med.), Oncology Unit (Andrology and Urology), [orcid.org/0000-0001-5183-5153](https://orcid.org/0000-0001-5183-5153)

Svetlana Yu. Konyashkina — Oncology Unit (Andrology and Urology), [orcid.org/0000-0002-2311-134X](https://orcid.org/0000-0002-2311-134X)

Alexander K. Nosov<sup>1</sup>, Mariya V. Berkut<sup>1,\*</sup>, El'dar M. Mamizhev<sup>1</sup>, Tatyana Yu. Galunova<sup>1</sup>, Daria I. Rumyantseva<sup>1</sup>, Dmitry P. Semeyko<sup>1</sup>, Sergey A. Reva<sup>2</sup>, Svetlana Yu. Konyashkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

\* **Correspondence to:** Mariya V. Berkut, e-mail: [berkutv91@gmail.com](mailto:berkutv91@gmail.com)

## Abstract

**Introduction.** The key treatment for high-risk non-invasive bladder tumor or invasive urothelial cancer remains radical cystectomy (RCE), which provides the best survival rates. At the same time, the incidence of infectious complications in a number of studies reaches 33%, which in most cases causes repeated hospitalizations and disrupts the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) guidelines. Therefore, research into effective alternations of antibiotic prophylaxis remains relevant. **Materials and methods.** The MACS trial is a Russian Phase 3 study with a prospective randomized set of participants to assess the incidence of infectious complications after RCE in the context of the ERAS guidelines (intermediate data snapshot after including 39% of the data). Detailed inclusion and exclusion criteria are published on ClinicalTrials.gov, ID – NCT05392634. The study has been approved by the Local Ethics Committee, No. 1/129 of April 28, 2022. Statistical data processing was performed with StatPlus:Mac LE. **Results and discussion.** 36 patients were included in the study (39% of the expected sample). For the period from May 30, 2022 to February 01, 2023. A heterotopic Bricker reservoir was formed intracorporeally in 83.3% of cases (30/36), an orthotopic J-pouch reservoir was created in 13.8% of cases (5/36) and in 2.9% of cases (1/36) the urodereating stage was completed with ureteral clipping. No significant differences were revealed in urine bacterial contamination before surgery. However, in group A, the incidence of positive bacterial cultures, when the ureteric intubators were removed, was 2-fold higher than in the prolonged antibiotic therapy group: 7/14 cases (50.0%) and 3/12 cases (25.0%), respectively. In group B, the risk of complications in the prolonged antibiotic therapy group reduced by 47% within 30 days after RCE (HR 0.53 (95CI %: 0.21-1.32)). **Conclusion.** An intermediate data snapshot in MACS study revealed that RCE was associated with a high risk of early postoperative infectious complications. The prognostic significance of systemic inflammation indices as predictors of infectious complications subject to further evaluation in the remaining 61% of cases.

**Keywords:** bladder cancer, postoperative complications, infectious complications, antibiotic prophylaxis, cystectomy, urinary diversion, ERAS guidelines

**For citation:** Nosov A.K., Berkut M.V., Mamizhev E.M., Galunova T.Yu., Rumyantseva D.I., Semeyko D.P., Reva S.A., Konyashkina S.Yu. Russian randomized trial to select optimal antibiotic prophylaxis in radical cystectomy: initial results of MACS-trial (NCT05392634). *Creative surgery and oncology*. 2023;13(1):19–26. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2>

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Национального канцер-регистра, в Российской Федерации только за 2021 г. зарегистрировано 580 415 новых случаев злокачественных новообразований, из которых на долю рака мочевого пузыря приходится 14 857 случаев (2,56 %) [1]. По оценкам эпидемиологов, число больных раком мочевого пузыря во всем мире к 2030 году увеличится почти вдвое в сравнении с 2012 годом, поэтому разработка терапевтических, лекарственных опций, в том числе улучшающих качество хирургического лечения, становится актуальным вопросом [2].

Радикальная цистэктомия (РЦЭ) с кишечной деривацией мочи является стандартным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря или немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря с высоким риском, однако связана с высокой частотой послеоперационных осложнений. В настоящее время частота осложнений во время госпитализации или в течение 30 дней после операции колеблется в пределах 28–60 %. Инфекционные осложнения (ИО) наряду с осложнениями со стороны желудочно-кишечного тракта занимают главное место в послеоперационной заболеваемости и смертности [3].

Согласно рекомендациям Центра по контролю заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) показано внутривенное введение антибиотиков до операции и в течение суток после вмешательства, которые снижают частоту возникновения инфекционных хирургических осложнений на 40 % [4]. В соответствии с действующими Клиническими рекомендациями «Профилактика инфекций области хирургического вмешательства» (2018) с учетом условно-контаминированного профиля при РЦЭ регламентировано введение цефалоспоринов 2–3-го поколения или защищенных пенициллинов [5]. Однако анализ действующей клинической практики указывает на наличие множества нестандартизированных протоколов антибиотикопрофилактики (АП) во всем мире. По данным Kransnow et al. (2017) – при исследовании протокола АП во время выполнения 8351 цистэктомий из 353 больниц в США установлено, что в день операции было назначено 579 уникальных режимов АП [6]. Кроме того, только 15 % пациентов получали АП в соответствии с рекомендациями, а 51 % случаев в день операции вводили 2 или более антибиотика.

Российским исследованием, посвященным оценке роли бактериальной контаминации, является работа В. А. Атдуева и соавт. (2019), в которой интраоперационное инфицирование брюшной полости стало значимым предиктором развития пареза кишечника и инфекционных осложнений в послеоперационном периоде (ОР 3,4; 95 % ДИ: 1,742–6,637,  $p < 0,001$ ). Полученные данные демонстрируют, что цистэктомия относится к контаминированным и «грязным» операциям, и в эксперименте ( $n = 32$ ) показана эффективность карбапенемов в отношении частоты осложнений 3–4 ст. (не выявлено ни одного случая). В то время как в ранние сроки после операции в группах защищенных пенициллинов

(40,2 %), фторхинолонов 3-го поколения (32,2 %) достаточно часто возникала необходимость смены антибиотика из-за его клинической неэффективности [7].

Таким образом, актуальность данной работы обусловлена отсутствием единого стандартизированного подхода к антибиотикопрофилактике у пациентов, подвергающихся выполнению РЦЭ с различными вариантами уродеривации мочи в условиях работы по протоколу ERAS. Данное исследование является первым в России рандомизированным проспективным многоцентровым исследованием, посвященным сравнению стандартного режима АП и пролонгированной превентивной АП, с применением карбапенемов в течение 5 суток.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

MACS протокол — российское исследование 3 фазы с проспективным рандомизированным набором участников для оценки частоты инфекционных осложнений после РЦЭ в условиях протокола ERAS в период 30–90 дней после выполненной минимально-инвазивной радикальной цистэктомии. Протокол данного клинического исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России № 1/129 от 28.04.2022 г. Критерии включения и исключения, конечные точки исследования опубликованы на сайте ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT05392634.

За период с 30.05.2022 по 01.02.2023 г. включены 36 пациентов (39 % от предполагаемой выборки), получивших специализированное лечение на базе двух включенных центров: НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова и НИЦ урологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Промежуточный срез данных выполнен 01.02.2023 г. после включения 39 % пациентов от предполагаемого набора. Распределение по полу: 34 мужчины (94,4 %), 2 женщины (5,6 %). Средний ИМТ составил  $25,21 \pm 3,17$ . Средний возраст включенных пациентов  $65,53 \pm 8,74$  года (42–82).

Рандомизация происходила 1:1 в две группы лечения: *группу А* ( $n = 19$ ) стандартной антибиотикопрофилактики, где назначение антибактериального препарата (АБП) выполняется в соответствии с внутренним приказом по организации и проведению периоперационной АП (цефуросим 1,5 г или амоксилав 1,2 г за 30 минут до разреза). При продолжительности операции более 4 часов или интраоперационной кровопотере более 1,5 л выполнялось интраоперационное введение дополнительной дозы АБП. Длительность периоперационной АП составляет не более 24 часов для пациентов данной группы. Продолжение терапии в данной группе не допускается. В *группе В* превентивной антибиотикопрофилактики ( $n = 17$ ) в качестве АБП использовался синтетический антибиотик из группы карбапенемов (меропенем 1 г каждые 8 часов в течение 5 суток).

Для всех пациентов выполнялся посев мочи на микрофлору и при необходимости определение чувствительности к антимикробным препаратам,

| Характеристика                          | Группа А (n = 19) |              | Группа В (n = 17) |      |
|-----------------------------------------|-------------------|--------------|-------------------|------|
|                                         | cTNM              | pTNM         | cTNM              | pTNM |
| T0                                      | 0                 | 4            | 0                 | 5    |
| T1s                                     | 1                 | 1            | 1                 | 1    |
| T1                                      | 2                 | 2            | 4                 | 1    |
| T2                                      | 6                 | 5            | 8                 | 3    |
| T3                                      | 8                 | 3            | 3                 | 4    |
| T4                                      | 2                 | 4            | 1                 | 3    |
| No                                      | 17                | 15           | 14                | 14   |
| N1–2                                    | 2                 | 4            | 3                 | 3    |
| Mo                                      | 17                | 17           | 16                | 16   |
| M1                                      | 0                 | 0            | 1                 | 1    |
| Проведение<br>неoadъювантной<br>терапии | Нет               | 7 (36,84 %)  | 6 (35,29 %)       |      |
|                                         | Да                | 12 (63,16 %) | 11 (64,71 %)      |      |
|                                         | GP                | 10           | 10                |      |
|                                         | MVAC              | 1            | 0                 |      |
| Вариант<br>уродеривации                 | Иммунотерапия     | 1            | 1                 |      |
|                                         | ГТ*               | 15 (78,94 %) | 15 (88,23 %)      |      |
|                                         | ОТ**              | 3            | 2                 |      |
|                                         | Другое            | 1            | 0                 |      |

Таблица 1. Базовая характеристика пациентов  
Table 1. Baseline patient characteristics

интраоперационно до разреза кожи и введения антимикробного препарата (БП1) и второй раз (БП2) после удаления мочеточниковых интубаторов/уретрального катетера (при ортотопической пластике). В последнее время уделяется значительное внимание маркерам системного воспаления и их влиянию на прогноз онкологических заболеваний. Для определения изменений системного иммуновоспалительного ответа, который развивается после РЦЭ, выполнялся контроль показателей общего анализа крови перед операцией и на момент выписки пациента из стационара (лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты и тромбоциты,  $10^9/\text{л}$ ), контроль С-реактивного белка

на 1, 3 и 9-е сутки после операции. Расчет показателей иммуновоспалительного индекса происходил по следующим формулам:  $NLR$  (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс) = число нейтрофилов  $\times 10^9/\text{л}$  ÷ число лимфоцитов  $\times 10^9/\text{л}$ ;  $dNLR$  — соотношение нейтрофилов и разницы между лейкоцитами и нейтрофилами (т.е. фактически к мононуклеарам периферической крови) = число нейтрофилов  $\times 10^9/\text{л}$  ÷ (число лейкоцитов — число нейтрофилов)  $\times 10^9/\text{л}$ ;  $PLR$  (тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс) = число тромбоцитов  $\times 10^9/\text{л}$  ÷ число лимфоцитов  $\times 10^9/\text{л}$ ;  $LMR$  (лимфоцитарно-моноцитарный индекс) = число лимфоцитов  $\times 10^9/\text{л}$  ÷ число моноцитов  $\times 10^9/\text{л}$ ;  $SSI$  (системный иммуно-воспалительный индекс) = число тромбоцитов  $\times 10^9/\text{л}$   $\times$  (число нейтрофилов  $\times 10^9/\text{л}$  ÷ число лимфоцитов  $\times 10^9/\text{л}$ ).

Расчет статистической выборки осуществлен через онлайн калькулятор за счет снижения риска развития событий, представляющих клинический интерес в группе А  $RR = 0.63$  до  $RR = 0.32$  в группе В ("Sample Size Calculators UCSF CTSI", М.А. Kohn J. Senyak, <https://www.sample-size.net/> [Accessed 03 February 2022]),  $N = 92$  пациента. Статистическая обработка данных на момент промежуточного среза выполнена в пакете StatPlus: Mac LE.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Стадирование до и после операции выполнено по системе TNM (AJCC 8<sup>th</sup>), распределение больных подробно представлено в таблице 1. Показанием к выполнению РЦЭ (во всех случаях использован лапароскопический доступ) в 22,2 % случаев (8/28) был мышечно-неинвазивный уротелиальный рак, в 77,8 % случаев (28/36) — мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. Местно-распространенный рак мочевого пузыря с поражением регионарных лимфатических узлов до операции составил 13,8 % случаев (5/36), после операции выявлено 7 случаев (19,44 %). Проведение неoadъювантной лекарственной терапии использовалось как фактор стратификации пациентов и выполнялось

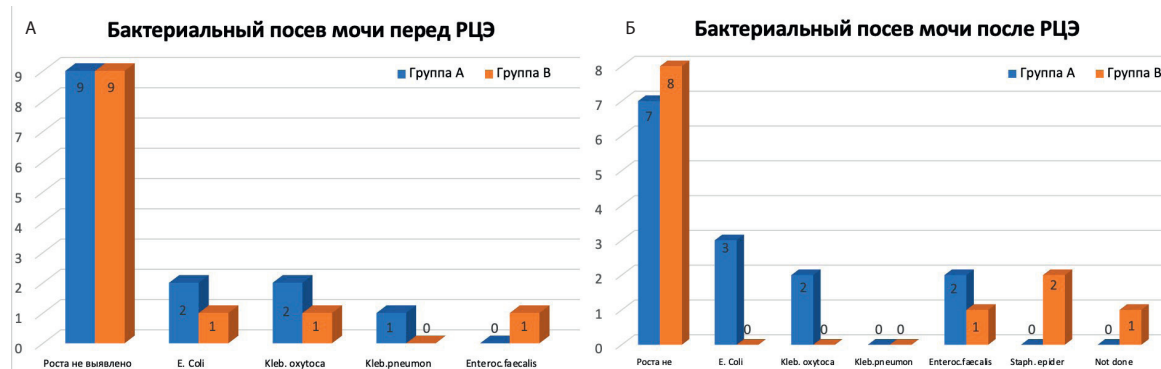


Рисунок 1. Бактериальный посев мочи: А — выполнен в стерильных условиях, интраоперационно до разреза кожи и введения антимикробного препарата; Б — посев мочи на микрофлору, определение чувствительности к антимикробным препаратам, выполняемый после операции в момент удаления мочеточниковых интубаторов/уретрального катетера

Figure 1. Urine bacterial culture: A — performed under sterile conditions, intraoperatively prior to skin incision and antimicrobial administration; B — urine culture for microflora, antimicrobial susceptibility test, performed after surgery at the time of removal of ureteral intubators/urethral catheter

большинству пациентов в обеих группах: в группе А в 12/19 случаев (63,16%), в группе В — 11/17 случаев (64,71%). Подавляющее число пациентов получили цисплатин-содержащую химиотерапию: 57,9 и 58,8% соответственно, что демонстрирует достаточный уровень скорости клубочковой фильтрации в обеих группах. По одному случаю неoadъювантной терапии в каждой из подгрупп представлено иммунотерапией, которая выполнена в рамках клинических исследований в локальных центрах.

В качестве второго стратификационного фактора использован предполагаемый тип уродеривации: в 83,3% (30/36) случаев пациентам выполнено интракорпоральное формирование гетеротопического резервуара по Bricker, в 13,8% сформирован ортотопический резервуар типа J-rouch (5/36) и в 2,9% (1/36) этап уродеривации на операции завершен клипированием мочеточников и отведением мочи по нефростомам в связи с выраженным местно-распространенным онкологическим процессом.

В рамках плана мероприятий при проведении исследования всем пациентам интраоперационно в стерильных условиях до введения антибактериального препарата выполнялся бактериальный посев мочи (на момент промежуточного среза внесены данные по 26 пациентам, в группе А 14 результатов, в группе В 12 результатов). По результатам микробиологического анализа у 8/26 (30,8%) пациентов в посевах предоперационной мочи была выявлена различная микрофлора (рис. 1 А). Наиболее частыми возбудителями инфекции мочевых путей были *Escherichia coli* — 11,5% (3/26) случаев, *Klebsiella oxy.* — 11,5% и по 1 случаю (3,8%) *Klebsiella pneum.* и *Enteroc. Faecalis*. Значимых различий по частоте бактериального инфицирования между группами не получено.

При оценке результатов бактериального посева, выполняемого при удалении последнего мочеточникового интубатора или уретрального катетера (в случае ортотопической уродеривации), роста микроорганизмов или грибов не получено в 57,7% случаев (рис. 1 Б). Однако при подгрупповом анализе в группе А частота положительного бактериального посева была выше в 2 раза по сравнению с группой пролонгированной антибиотикотерапии: 7/14 случаев (50,0%) и 3/12 случаев (25,0%) соответственно. В 1 случае контроль бактериального посева не выполнен по причине миграции мочеточниковых интубаторов на 7-е сутки.

Для определения изменений системного иммуновоспалительного ответа в послеоперационном периоде выполнялся контроль уровня С-реактивного белка на 1, 3 и 9-е сутки после радикальной цистэктомии. Было установлено, что уровень подъема маркера был ниже в группе пролонгированной антибиотикотерапии во всех 3-х контрольных точках в среднем на 24,73 мг/л, однако разница статистически была не достоверна: на 1-е сутки 102,5 мг/л vs. 80,89 мг/л ( $p = 0,44$ ); на 3-и сутки 208,57 мг/л vs. 171,61 мг/л ( $p = 0,39$ ); на 9-е сутки 77,41 мг/л vs. 61,78 мг/л ( $p = 0,58$ ).

Результаты статистического анализа индексов системного воспаления на фоне проводимой периоперационной АБП представлены в таблице 2.

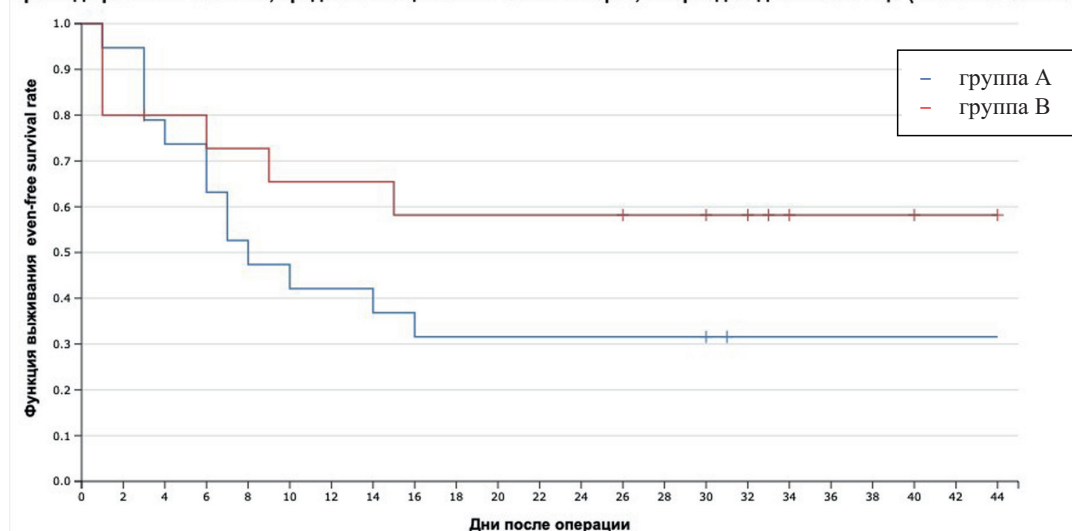
Статистически значимых отличий в динамике индексов NLR, dNLR, PLR, LMR не получено, однако отмечено, что на фоне пролонгированной антибиотикотерапии на момент выписки пациента сохраняется высокий системный иммуновоспалительный индекс: рост показателя с  $517,23 \pm 376,1 \times 10^9/\text{л}$  до  $1143,65 \pm 667,20 \times 10^9/\text{л}$  (t-критерий для двух зависимых выборок: для группы В составил  $p = 0,00267$ ).

В рамках промежуточного анализа (набор 39% участников от предполагаемого объема выборки) впервые выполнена оценка времени до развития событий, представляющих клинический интерес, в период 30 дней после РЦЭ (рис. 2). Число событий, представляющих клинический интерес,  $\geq 1$  выявлено у 19 из 36 пациентов в обеих группах (52,78% случаев);  $\geq 2$  событий за 30-дневный период наблюдения отмечено у каждого четвертого (9 пациентов);  $\geq 3$  событий на одного пациента выявлено только в 3 случаях (8,3%). Нежелательные явления III–IV степени по классификации Clavien-Dindo, потребовавшие повторного хирургического вмешательства или проведения интенсивной терапии, отмечены у 8/36 пациентов (22,2% случаев). Медиана времени до развития событий, представляющих клинический интерес, в период 30 дней после РЦЭ составила 14 дней, при этом Log-rank тест значимых различий между группами стандартной и пролонгированной антибиотикотерапии не выявил ( $p = 0,189$ ). Тем не менее отношение риска развития инфекционного осложнения в определенный момент времени  $t$  в одной группе по сравнению с другой группой позволило выявить снижение риска в группе пролонгированной антибиотикотерапии на 47% (HR 0,53 (95 ДИ%: 0,21–1,32)).

| Показатель общего анализа крови | Группа А        |                       | Группа В        |                       |
|---------------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
|                                 | До операции     | По завершении лечения | До операции     | По завершении лечения |
| NLR                             | 2,85 ± 3,28     | 4,84 ± 3,81           | 2,63 ± 2,26     | 3,08 ± 1,55           |
| dNLR (10 <sup>9</sup> /л)       | 1,66 ± 1,39     | 2,95 ± 2,68           | 1,52 ± 0,81     | 1,63 ± 0,79           |
| PLR                             | 199,85 ± 161,22 | 242,08 ± 119,32       | 120,40 ± 60,00  | 237,33 ± 98,83        |
| LMR                             | 4,52 ± 2,57     | 2,53 ± 1,18           | 3,82 ± 1,67     | 2,26 ± 0,91           |
| SSI (10 <sup>9</sup> /л)        | 945,64 ± 296,00 | 1354,52 ± 855,00      | 517,23 ± 376,10 | 1143,65 ± 667,20      |

**Таблица 2.** Динамика индексов системного воспаления на фоне проводимой периоперационной антибиотикопрофилактики в группах  
**Table 2.** Dynamics of systemic inflammation indices against the background of perioperative antibiotic prophylaxis in groups

Время до развития событий, представляющих клинический интерес, в период 30 дней после РЦЭ (Event-free survival)



**Рисунок 2.** Оценка время до развития событий, представляющих клинический интерес, в период 30 дней после РЦЭ (event-free survival)  
**Figure 2.** Estimated time to clinical events within 30 days after RCE (event-free survival)

## ОБСУЖДЕНИЕ

РЦЭ с деривацией мочи в сегмент кишечного тракта является стандартизированной хирургической операцией, однако она сопряжена с достаточно высоким уровнем развития периоперационных и отдаленных осложнений, среди которых можно выделить 3 основные группы: 1) послеоперационные осложнения, связанные с физическим статусом пациента и его сопутствующими заболеваниями; 2) осложнения, связанные непосредственно с удалением мочевого пузыря и соседних органов; 3) осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, связанные с использованием того или иного сегмента кишечника для последующего отведения мочи [8, 9]. До 1990-х годов в крупных сериях при выполнении РЦЭ периоперационная летальность составляла до 15%, а частота ранних осложнений колебалась от 28 до 42% [10]. В настоящее время послеоперационная летальность относительно низка, 0–3,9%, а уровень ранних послеоперационных осложнений остается по-прежнему высоким и варьирует почти до 63%. Подобная статистика осложнений представляет собой практический интерес для выявления и детального изучения факторов риска ранних послеоперационных осложнений.

Ключ к успешной цистэктомии, по мнению многих хирургов: U. Studer, A. К. Носова, С. Б. Петрова, Д. В. Перлина — может быть реализован за счет синергизма двух направлений [10–13]: качественного отбора пациентов, включающего гистологическое типирование, клиническое стадирование, группу прогноза, молекулярное типирование, оценку функционального и соматического статуса, и за счет реализации принципов ускоренной послеоперационной реабилитации (внедрения протокола ERAS), включающего в себя не только использование минимально инвазивной хирургии, отказ от рутинного дренирования, назогастральной

интубации, раннее энтеральное питание, но осознанное использование принципов антибиотикопрофилактики, основанное на проспективных доказательствах [14]. Так, по данным систематического обзора М. Peerbocus (2021), выполненного по протоколу PICO, при сравнении результатов 12 исследований, использовавших принципы ERAS, было установлено отсутствие снижения риска развития общей частоты осложнений в группах стандартного ведения пациента и по протоколу ERAS: 44,8% против 44,3% соответственно (ОР 0,98; ДИ 95% 0,88–1,09). При более детальном изучении исследований, которые были включены в данный анализ, в 40% случаев (5/15 исследований) вовсе не оценивалось влияние АП на результаты исследований [15]. Дополнительно смущает качество проведенных исследований, ограниченное число проспективных рандомизированных исследований.

Эффективность АП наименее изучена среди пациентов старшего возраста (>65 лет), при этом 90% мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря выявляется именно у пациентов старше 55 лет. Систематический обзор трех клинических исследований по пролонгированной АБП показал снижение риска рецидивирующей ИМВП на 24% (ОР = 0,76; 95% ДИ 0,61–0,95, в 8,5 законченного случая требовалось проведение АБП для предотвращения 1 случая инфекции), при этом статистически значимого увеличения риска нежелательных явлений отмечено не было (ОР 1,52; 95% ДИ 0,76–3,03) [16]. Средний возраст включенных в MACS-исследование пациентов составил 65,53–8,74 года, максимальный возраст, при котором проводилась цистэктомия, — 82 года. При погрупповом анализе в группе А частота положительного бактериального посева была выше в 2 раза по сравнению с группой пролонгированной антибиотикотерапии: 7/14 случаев (50,0%) и 3/12 случаев (25,0%) соответственно, на что опосредованно может влиять и продолжительность режима терапии

(5 суток), и фармакологическая группа антибиотика широкого спектра — карбапенемы. Примечательным является анализ времени до развития событий, представляющих клинический интерес, в период 30 дней после РЦЭ (event-free survival), который выявил снижение риска наступления осложнений в группе пролонгированной антибиотикотерапии на 47 % (ОР 0,53 (95 ДИ %: 0,21–1,32), что позволяет нам продолжить набор пациентов для исследования и оценку результатов на более значимой выборке пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате промежуточного среза базы данных исследования MACS было установлено, что РЦЭ ассоциирована с высоким риском развития ранних послеоперационных инфекционных осложнений. Полученные данные по снижению риска развития инфекционных осложнений почти в два раза в сравнении со стандартным подходом антибиотикопрофилактики позволяют продолжить набор пациентов для исследования, а также в проспективном порядке оценить прогностическую значимость индексов системного воспаления как предикторов развития инфекционных осложнений.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

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

**Информация о спонсорстве.** Исследование было поддержано совместным грантом Фонда поддержки научных исследований в онкологии (РакФонд) и Российским обществом клинической онкологии (договор № 3/2022 от 26.05.2022 г).

**Funding.** The study was supported by a joint grant from the Foundation for Cancer Research Support (RakFond) and the Russian Society of Clinical Oncology (Agreement No. 3/2022 of May 26, 2022).

Статья написана к II Евразийскому конгрессу урологов 16–18 марта 2023 г., Уфа.

This article was prepared for the 2nd Eurasian Congress of Urologists, March 16–18, 2023, Ufa, Russia.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Состояние онкологической помощи в России в 2021 году. М.; 2020.
- Cai Q., Chen Y., Xin S., Zhang D., Pan J., Xie Z., et al. Temporal trends of bladder cancer incidence and mortality from 1990 to 2016 and projections to 2030. *Transl Androl Urol.* 2020;9(2):153–65. DOI: 10.21037/tau.2020.02.24
- Hautmann R.E., de Petriconi R.C., Volkmer B.G. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol.* 2010;184(3):990–1235. DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.037
- Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., Silver L.C., Jarvis W.R. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Am J Infect Control.* 1999;27(2):97–132; quiz 133–4; discussion 96. PMID: 10196487
- Брико Н.И., Божкова С.А., Брусина Е.Б., Жедаева М.В., Зубарева Н.А., Зуева Л.П. и др. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье; 2018.
- Krasnow R.E., Mossanen M., Koo S., Kubiak D.W., Preston M.A., Chung B.I., et al. Prophylactic antibiotics and postoperative complications of radical cystectomy: a population based analysis in the United States. *J Urol.* 2017;198(2):297–304. DOI: 10.1016/j.juro.2017.02.3340
- Атдурев В.А., Гасраталиев В.Э., Ледяев Д.С., Шевелев И.С., Бельский В.А. Предикторы послеоперационных осложнений радикальной цистэктомии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2019;8(5):348–57. DOI: 10-17116/onkolog20198051348
- Lawrentschuk N., Colombo R., Hakenberg O.W., Lerner S.P., Månsson W., Sagalowsky A., et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol.* 2010;57(6):983–1001. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.02.024
- Hollenbeck B.K., Miller D.C., Taub D., Dunn R.L., Khuri S.F., Henderson W.G., et al. Identifying risk factors for potentially avoidable complications following radical cystectomy. *J Urol.* 2005;174(4 Pt 1):1231–7; discussion 1237. DOI: 10.1097/01.ju.0000173923.35338.99
- Носов А.К., Рева С.А., Джалилов И.Б., Петров С.Б. Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря: сравнение ранних хирургических осложнений при лапароскопической, открытой и видеоассистированной операции. *Онкоурология.* 2015;11(3):71–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-71-78
- Studer U.E. Keys to successful orthotopic bladder substitution. Cham: Switzerland Springer International Publishing; 2015.
- Петров С.Б., Левковский Н.С., Король В.Д., Паршин А.Г. Радикальная цистэктомия как основной метод лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (показания, особенности техники, профилактика осложнений). *Практическая онкология.* 2003;4(4):225–30.
- Перлин Д.В., Александров И.В., Зипунников В.П., Шманев А.О. Лапароскопическая радикальная цистэктомия: ключевые моменты. *Онкоурология.* 2018;14(1):136–43. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-136-143
- Cerantola Y., Valerio M., Persson B., Jichlinski P., Ljungqvist O., Hubner M., et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations. *Clin Nutr.* 2013;32(6):879–87. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.09.014
- Peerbocus M., Wang Z.J. Enhanced recovery after surgery and radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Res Rep Urol.* 2021;13:535–47. DOI: 10.2147/RRU.S307385
- Ahmed H., Davies F., Francis N., Farewell D., Butler C., Paranjothy S. Long-term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open.* 2017;7(5):e015233. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015233

## REFERENCES

- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.) State of cancer care for population in Russia in 2021. Moscow; 2020 (In Russ.).
- Cai Q., Chen Y., Xin S., Zhang D., Pan J., Xie Z., et al. Temporal trends of bladder cancer incidence and mortality from 1990 to 2016 and projections to 2030. *Transl Androl Urol.* 2020;9(2):153–65. DOI: 10.21037/tau.2020.02.24
- Hautmann R.E., de Petriconi R.C., Volkmer B.G. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol.* 2010;184(3):990–1235. DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.037
- Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., Silver L.C., Jarvis W.R. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Am J Infect Control.* 1999;27(2):97–132; quiz 133–4; discussion 96. PMID: 10196487
- Briko N.I., Bozhkova S.A., Brusina E.B., Zhedaeva M.V., Zubareva N.A., Zueva L.P., et al. Prevention of surgical site infections. Clinical guidelines. Nizhny Novgorod: Remedium Privolzhie; 2018. (In Russ.).
- Krasnow R.E., Mossanen M., Koo S., Kubiak D.W., Preston M.A., Chung B.I., et al. Prophylactic antibiotics and postoperative complications of radical cystectomy: a population based analysis in the United States. *J Urol.* 2017;198(2):297–304. DOI: 10.1016/j.juro.2017.02.3340
- Atduev V.A., Gasratalliev V.E., Ledyayev D.S., Shevelev I.S., Belsky V.A. Predictors for postoperative complications from radical cystectomy. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2019;8(5):348–57 (In Russ.). DOI: 10-17116/onkolog20198051348
- Lawrentschuk N., Colombo R., Hakenberg O.W., Lerner S.P., Månsson W., Sagalowsky A., et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol.* 2010;57(6):983–1001. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.02.024
- Hollenbeck B.K., Miller D.C., Taub D., Dunn R.L., Khuri S.F., Henderson W.G., et al. Identifying risk factors for potentially avoidable complications following radical cystectomy. *J Urol.* 2005;174(4 Pt 1):1231–7; discussion 1237. DOI: 10.1097/01.ju.0000173923.35338.99

- 10 Nosov A.K., Reva S.A., Dzhililov I.B., Petrov S.B. Radical cystectomy for bladder cancer: comparison of early surgical complications during laparoscopic, open-access, and video-assisted surgery. *Cancer Urology*. 2015;11(3):71–8 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-71-78
- 11 Studer U.E. Keys to successful orthotopic bladder substitution. Cham: Switzerland Springer International Publishing; 2015.
- 12 Petrov S.B., Levkovsky N.S., Korol V.D., Parshin A.G. Radical cystectomy as the main treatment for muscle-invasive bladder cancer (indications, features of technique, prevention of complications). *Practical oncology*. 2003;4(4):225–30 (In Russ.).
- 13 Perlin D.V., Alexandrov I.V., Zipunnikov V.P., Shmanev A.O. Laparoscopic radical cystectomy: key points. *Cancer Urology*. 2018;14(1):136–43 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-136-143
- 14 Cerantola Y., Valerio M., Persson B., Jichlinski P., Ljungqvist O., Hubner M., et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations. *Clin Nutr*. 2013;32(6):879–87. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.09.014
- 15 Peerbocus M., Wang Z.J. Enhanced recovery after surgery and radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Res Rep Urol*. 2021;13:535–47. DOI: 10.2147/RRU.S307385
- 16 Ahmed H., Davies F., Francis N., Farewell D., Butler C., Paranjothy S. Long-term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open*. 2017;7(5):e015233. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015233

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3>



## Робот-ассистированная хирургия при лечении послеоперационных стриктур нижней трети мочеточника

М.С. Мосоян<sup>1,2</sup>, Г.Ш. Шанава<sup>1\*</sup>, Р.Е. Никулин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Россия, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Россия, Санкт-Петербург

\* **Контакты:** Шанава Гоча Шахиевич, e-mail: dr.shanavag@mail.ru

Мосоян Мкртич Семенович — д.м.н., кафедра урологии с курсом роботической хирургии с клиникой, Центр роботической хирургии, кафедра урологии с курсом урологии с клиникой, orcid.org/0000-0003-3639-6863

Шанава Гоча Шахиевич — к.м.н., кафедра урологии с курсом роботической хирургии с клиникой

Никулин Роман Евгеньевич — ординатор, кафедра урологии с курсом роботической хирургии с клиникой, orcid.org/0000-0001-8809-1389

### Аннотация

**Введение.** Частота развития послеоперационных стриктур из-за ятрогенных повреждений мочеточника имеет тенденцию к увеличению. Для устранения стриктур выполняют реконструктивные операции открытым или лапароскопическим способами. Однако оба метода имеют недостатки. Роботическая хирургия позволяет эффективно проводить оперативное лечение стриктур нижней трети мочеточника. **Цель.** Определение исходов робот-ассистированных реконструктивных операций при лечении послеоперационных стриктур нижней трети мочеточника. **Материалы и методы.** Пяти пациенткам с послеоперационными стриктурами нижней трети мочеточника выполнялись реконструктивные робот-ассистированные операции. Определялись клинические и рентгенологические исходы в отдаленном послеоперационном периоде. **Результаты и обсуждение.** Двум пациенткам проводились симультанные робот-ассистированные реконструктивные операции: робот-ассистированный уретероцистонеоанастомоз справа и операция Боари слева; робот-ассистированная операция Боари и разобщение посттравматического мочеточниково-влагалищного свища. В оставшихся трех случаях выполнялись робот-ассистированные операции Боари и уретероцистонеоанастомоз с Psoas-hitch. При проведении МСКТ-урографии через 3 месяца после операции во всех случаях данных за стриктуру мочеточника не получено. **Заключение.** Робот-ассистированные реконструктивные операции на сегодня являются безопасным и эффективным способом лечения послеоперационных стриктур нижней трети мочеточника, позволяющим проведение симультанных операций.

**Ключевые слова:** стриктуры мочеточника, уретероцистонеоанастомоз, операция Боари, робот-ассистированные операции, реконструктивные операции, послеоперационные осложнения, урологические операции

**Для цитирования:** Мосоян М.С., Шанава Г.Ш., Никулин Р.Е. Робот-ассистированная хирургия при лечении послеоперационных стриктур нижней трети мочеточника. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(1):12–18. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3>

## Robot-Assisted Surgery in Treating Postoperative Strictures of Lower Third of Ureter

**Mkrtich S. Mosoyan** —  
Dr. Sci. (Med.), Urology  
Department with a Course  
of Robotic Surgery, Robotic  
Surgery Centre, [orcid.org/0000-0003-3639-6863](https://orcid.org/0000-0003-3639-6863)

**Gocha Sh. Shanava** — Cand.  
Sci. (Med.), Urology Depart-  
ment with a Course of Robotic  
Surgery

**Roman E. Nikulin** — Resident,  
Urology Department with  
a Course of Robotic Surgery,  
[orcid.org/0000-0001-8809-1389](https://orcid.org/0000-0001-8809-1389)

*Mkrtich S. Mosoyan<sup>1,2</sup>, Gocha Sh. Shanava<sup>1,\*</sup>, Roman E. Nikulin<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

**\* Correspondence to:** Gocha Sh. Shanava, e-mail: [dr.shanavag@mail.ru](mailto:dr.shanavag@mail.ru)

### Abstract

**Introduction.** The incidence of postoperative ureteral strictures induced by iatrogenic injuries tends to increase. Reconstructive surgery involves open or laparoscopic intervention to repair strictures. However, both methods have their drawbacks. Surgical treating strictures of the lower third of the ureter can be effectively performed by means of robotic surgery. **Aim.** To determine outcomes of robot-assisted reconstructive surgery in treating postoperative strictures of the lower third of the ureter. **Materials and methods.** Five female patients with postoperative strictures of the lower third of the ureter underwent robot-assisted reconstructive surgery. Clinical and radiological outcomes in the long-term postoperative period were determined. **Results and discussion.** Two patients underwent simultaneous robot-assisted reconstructive surgery, namely, robot-assisted uretero-cysto-neoanastomosis on the right side and Boari operation on the left; robot-assisted Boari operation and isolation of post-traumatic uretero-vaginal fistula. In the remaining three cases, robot-assisted Boari operation and uretero-cysto-neoanastomosis with psoas-hitch were performed. No evidence of ureteral stricture in all cases was detected via multislice spiral CT (MSCT) urography in 3 months after surgery. **Conclusion.** At present, robot-assisted reconstructive surgery, being suitable for simultaneous surgery, is safe and effective when treating postoperative strictures of the lower third of the ureter.

**Keywords:** ureteral stricture, uretero-cysto-neoanastomosis, Boari operation, robot-assisted surgery, reconstructive surgery, postoperative complications, urologic surgery

**For citation:** Mosoyan M.S., Shanava G.Sh., Nikulin R.E. Robot-assisted surgery in treating postoperative strictures of lower third of ureter. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(1):12–18. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3>

## ВВЕДЕНИЕ

Стриктуры мочеточника являются редкой патологией мочевыводящей системы. Однако частота встречаемости послеоперационных стриктур мочеточника имеет тенденцию к увеличению от 0,23 до 2,97% [1]. Послеоперационные стриктуры верхних мочевыводящих путей возникают вследствие несвоевременно выявленных ятрогенных повреждений мочеточника. По статистике причинами интраоперационных уретеротравм в 64–82% случаев являются гинекологические операции, в 15–26% — колоректальные и в 11–30% — урологические оперативные вмешательства [2]. Стриктуры мочеточника приводят к обструкции верхних мочевыводящих путей и являются причиной развития ряда осложнений: гидронефроза, пиелонефрита, формирования свищей. Все эти осложнения в дальнейшем приводят к прогрессирующему снижению функции почек [3, 4]. В большинстве случаев посттравматические стриктуры мочеточника наблюдаются в нижней трети [2, 5, 6]. Радикальное лечение стриктур мочеточника требует проведения реконструктивных операций. На сегодняшний день существуют два вида хирургических вмешательств при лечении стриктур нижней трети мочеточника: операция Боари или уретероцистонеоанастомоз. Оба вида реконструктивных операций могут быть выполнены с использованием Hitch-psoas пластики [7–9]. Впервые А. Боари, итальянский хирург, описал технику формирования анастомоза мочеточника с лоскутом мочевого пузыря на собаке в 1896 году [10]. В эпоху, когда не были развиты эндоскопические методы лечения, применялись открытые реконструктивные операции мочеточника, в том числе и операция Боари. Впоследствии благодаря развитию эндовидеохирургии были разработаны и внедрены уретероцистонеоанастомоз и операция Боари лапароскопическим способом. Главными преимуществами эндовидеохирургического способа являются снижение продолжительности и интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде, сокращение сроков госпитализации, а также улучшение косметических исходов [11]. Однако, несмотря на малоинвазивность лапароскопических реконструктивных операций при послеоперационных стриктурах нижней трети мочеточника, их выполнение остается технически сложным вследствие развития рубцового процесса, а также низкой степени свободы инструментов, что ограничивает их применение [12]. Появление роботической хирургии позволило преодолеть недостатки лапароскопической техники, сделав выполнение оперативных вмешательств при лечении стриктур нижней трети мочеточника более совершенным и эффективным [13].

**Целью** нашего исследования является определение исходов робот-ассистированных реконструктивных операций при лечении послеоперационных стриктур нижней трети мочеточника.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Ретроспективно оценивались результаты реконструктивных робот-ассистированных операций при лечении

послеоперационных стриктур мочеточника. В ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» за период с октября 2018 по сентябрь 2022 года были госпитализированы 5 пациенток с послеоперационными стриктурами нижней трети мочеточника, полученными в различных медицинских учреждениях страны. По механизму развития посттравматические стриктуры у 2-х пациенток возникли после гинекологических оперативных вмешательств и ещё у 3-х — после эндоскопических урологических операций. Среди них у одной пациентки помимо стриктуры мочеточника имелся посттравматический мочеточничково-влагалищный свищ. У 3-х пациенток до госпитализации в НМИЦ им. В.А. Алмазова были установлены нефростомические дренажи вследствие перенесенного ранее обструктивного пиелонефрита. У одной пациентки, перенесшей гинекологическую операцию, нефростомы имелись с обеих сторон. Еще у одной пациентки из-за интраоперационной стриктуры мочеточника проводилось дренирование мочеточниковым стентом.

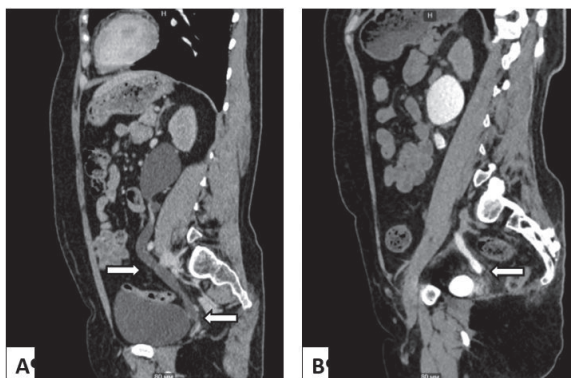
Предоперационная диагностика включала физикальные, лабораторные и инструментальные методы исследования. Из инструментальных методов диагностики выполнялись ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, мультиспиральная компьютерная томография — урография (МСКТ-урография) и диагностическая цистоуретероскопия.

Всем пациенткам для устранения стриктуры нижней трети мочеточника выполнялись реконструктивные робот-ассистированные операции. В двух случаях проводились симультанные операции: робот-ассистированный уретероцистонеоанастомоз справа и операция Боари слева, робот-ассистированная операция Боари и разобщение посттравматического мочеточничково-влагалищного свища. В оставшихся трех случаях двум пациенткам выполнена робот-ассистированная операция Боари, а третьей — робот-ассистированный уретероцистонеоанастомоз с Psoas-hitch. Дренирование верхних мочевыводящих путей осуществлялось установкой мочеточничкового JJ-стента во время операции. В ходе пластики применялась рассасывающаяся лигатура (викрил 4/0).

Во всех случаях оперативные вмешательства проводились на хирургической системе Da Vinci Si. Операции осуществлялись трансперитонеальным доступом в положении пациенток на спине. После индукции эндотрахеального наркоза выполнялся лапароцентез в верхней параумбиликальной точке и накладывался карбоксиперитонеум. Троякары Da Vinci устанавливались в типичных местах.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В анамнезе у 5 пациенток наблюдался обструктивный пиелонефрит, потребовавший дренирования верхних мочевыводящих путей до госпитализации в НМИЦ им. В.А. Алмазова. У пациентки с мочеточничково-влагалищным свищем отмечалось выделение мочи из влагалища. В ходе обследования по результатам МСКТ-урографии стриктуры нижней трети мочеточника



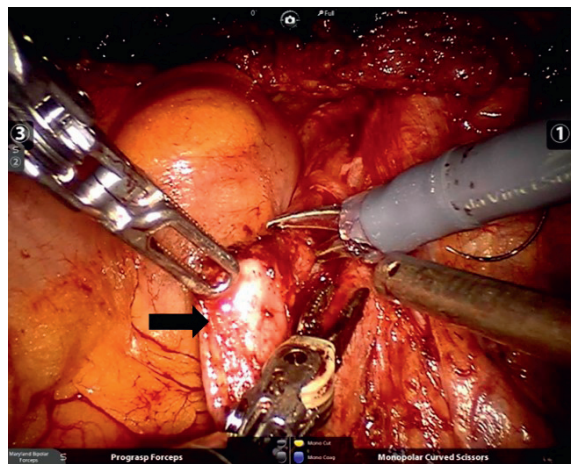
**Рисунок 1.** МСКТ-урография перед проведением оперативного вмешательства: А — через 7 минут после введения рентгеноконтрастного вещества; В — через 85 минут после введения рентгеноконтрастного вещества

**Figure 1.** MSCT urography before surgery: A — 7 minutes after introduction of X-ray contrast agent; B — 85 minutes after introduction of X-ray contrast agent

были правосторонними у 2-х пациенток, левосторонними у 2-х (рис. 1) и двухсторонними у одной.

Оперативное лечение посттравматических стриктур во всех случаях начиналось с мобилизации нижней трети мочеточника. Рубцово измененная часть мочеточника иссекалась (рис. 2). Дистальный отдел мочеточника перевязывался рассасывающейся лигатурой (Викрил 4/0).

Дальнейший ход операции определялся протяженностью посттравматической стриктуры мочеточника. Так, двум пациенткам с непротяженными стриктурами нижней трети мочеточника выполнялся уретероцистонеоанастомоз. Для устранения возможного натяжения мочеточника дополнительно производилась мобилизация и тракция в краниальном направлении мочевого пузыря с последующей его фиксацией к поясничной мышце по методу Psoas-hitch. Одной пациентке, у которой имелись стриктуры с двух сторон, выполнены



**Рисунок 2.** Выделение и иссечение рубцово измененной части мочеточника (указано черной стрелкой)

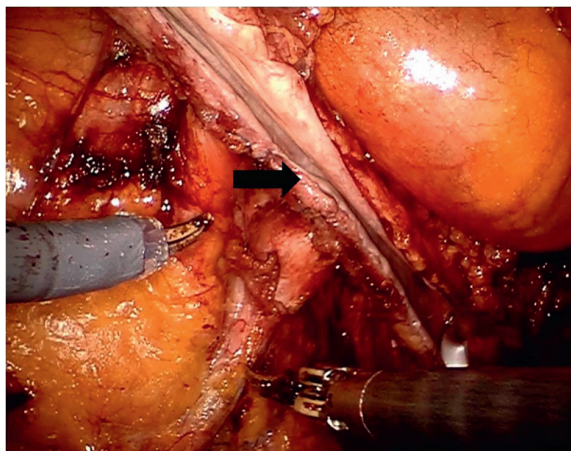
**Figure 2.** Isolation and excision of ureter scar part (black arrow)

уретероцистонеоанастомоз справа и операция Боари слева.

Еще трем пациенткам, которые имели протяженные стриктуры, проводилась операция по Боари. Для этого при помощи робота-ассистента осуществлялась мобилизация переднебоковой стенки мочевого пузыря с соответствующей стриктуре мочеточника стороны. Из мочевого пузыря выкраивался лоскут необходимых размеров (рис. 3).

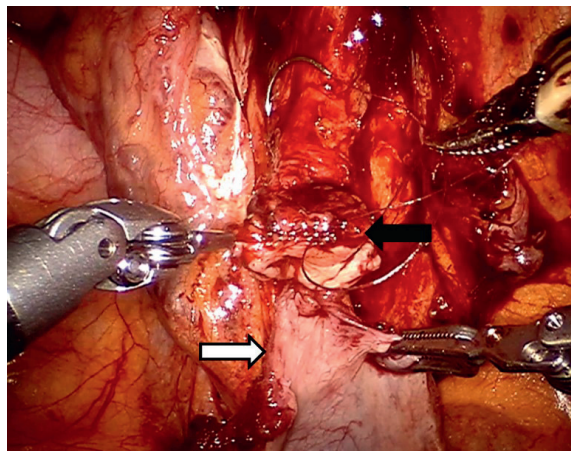
Культи мочеточника подводилась к лоскуту мочевого пузыря, и формировался анастомоз (рис. 4).

Во всех случаях перед формированием анастомоза мочеточника с мочевым пузырем интраоперационно устанавливался мочеточниковый стент. После создания анастомоза герметичность мочевого пузыря определялась введением по уретральному катетеру 150 мл 0,9% раствора NaCl. Операция заканчивалась установкой дренажа в малый таз. Ранее установленные



**Рисунок 3.** Формирование лоскута (черная стрелка) из переднебоковой стенки мочевого пузыря

**Figure 3.** Flap formation (black arrow) from bladder anterolateral wall



**Рисунок 4.** Формирование уретероцистонеоанастомоза между выкраенным лоскутом мочевого пузыря (белая стрелка) и здоровой тканью мочеточника (черная стрелка)

**Figure 4.** Uretero-cysto-neoanastomosis between bladder flap (white arrow) and sound ureteral tissue (black arrow)

нефростомические дренажи удалялись по окончании операции. Одной пациентке после этапа пластики по Боари выполнялась симультанная реконструктивная операция — разобщение мочеточниково-влагалищного свища.

Время операций зависело от объема оперативного вмешательства. Так, выполнение одностороннего уретероцистонеоанастомоза заняло 80 мин. Время выполнения операции Боари составило 90 минут. Время проведения симультанной операции Боари, с одной стороны, и уретероцистонеоанастомоза, с другой — 150 минут. На проведение симультанной операции Боари с разобщением мочеточниково-влагалищного свища потребовалось 185 минут. Объем кровопотери в 4 операциях не превышал 150 мл, а в одном случае составил 250 мл. Интраоперационных осложнений не было. Послеоперационный период во всех случаях протекал без осложнений. Дренаж из брюшной полости удалялся на 2–3-и сутки. Удаление уретрального катетера производилось на 7-е сутки, после проведения цистографии с использованием контрастного вещества (рис. 5).

Сроки госпитализации составили от 8 до 12 суток. Спустя 1,5–2 месяца всем пациенткам производилось удаление мочеточникового стента, после чего клинических проявлений обструкции верхних мочевыводящих путей не наблюдалось. Через 3 месяца после оперативного вмешательства проводилась МСКТ-урография, по результатам которой во всех 5 случаях наблюдения данных за стриктуру мочеточника получено не было (рис. 6).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение посттравматических стриктур мочеточника до последнего времени осуществлялось открытыми и лапароскопическими методами. Несмотря на эффективность открытых оперативных вмешательств, данная методика имеет ряд недостатков [14]. При проведении открытых реконструктивных операций в послеоперационном периоде требуется длительное применение обезболивающих препаратов, увеличиваются сроки пребывания пациента в стационаре. Большинство пациентов, особенно женского пола, испытывают психологический дискомфорт из-за протяженных

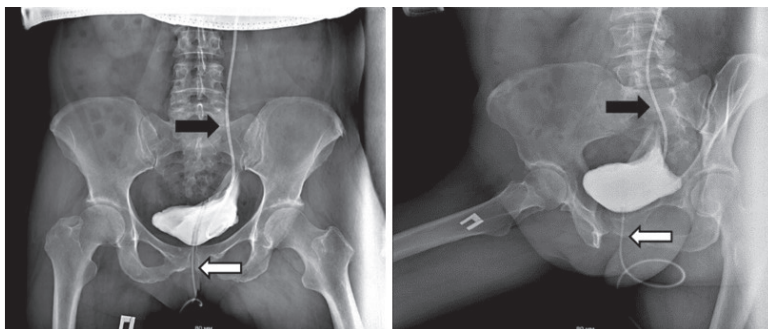
послеоперационных рубцов. Лапароскопический метод, несмотря на преобладание над открытыми хирургическими вмешательствами, имеет ряд ограничений: сложность доступа к стриктуре мочеточника из-за рубцового процесса, ограниченность амплитуды эндоскопических инструментов, что затрудняет создание герметичного анастомоза [12].

Появление робот-ассистированной хирургии позволило объединить преимущества открытых и лапароскопических методик [15, 16], благодаря чему появилась возможность проводить сложные и симультанные реконструктивные оперативные вмешательства при стриктурах мочеточника. В нашей статье предоставлен опыт проведения робот-ассистированных реконструктивных оперативных вмешательств при стриктурах нижней трети мочеточника, где 2 пациенткам выполнялись симультанные операции.

Подводя итог, следует отметить, что робот-ассистированные операции имеют для пациентов хороший косметический эффект и незначительный болевой синдром в послеоперационном периоде вследствие малоинвазивного доступа. Для оперирующего хирурга неоспоримыми преимуществами робот-ассистированных реконструктивных операций при лечении стриктур мочеточника являются возможность 3D-визуализации, высокая степень свободы инструментов, возможность комфортно накладывать интракорпоральные швы и устанавливать мочеточниковые стенты. Дальнейшие исследования могут полностью раскрыть бесспорные преимущества выполнения робот-ассистированных реконструктивных операций. Требуется длительный период наблюдения отдаленных результатов и большая выборка пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Робот-ассистированные реконструктивные хирургические вмешательства являются безопасным и эффективным способом лечения посттравматических стриктур нижней трети мочеточника, позволяющим проведение симультанных реконструктивных операций. Единственным недостатком робот-ассистированных операций являются дороговизна и дефицит роботических хирургических систем.



**Рисунок 5.** Цистография. В левом мочеточнике определяется мочеточниковый JJ-стент (черная стрелка), в мочевом пузыре — уретральный катетер (белая стрелка). Распространения контрастного вещества за пределы мочевого пузыря и области анастомоза не выявлено  
**Figure 5.** Cystography. Ureteral JJ stent in left ureter (black arrow), urethral catheter in bladder (white arrow). No contrast agent beyond the bladder and anastomosis region



**Рисунок 6.** МСКТ-урография через 3 месяца после оперативного вмешательства (7-я минута)  
**Figure 6.** MSCT urography 3 months after surgery (7th minute)

**Информация о конфликте интересов.** Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

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

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

**Sponsorship Data.** This work is not funded.

Статья написана к II Евразийскому конгрессу урологов 16–18 марта 2023 г., Уфа, Россия.

This article was prepared for the 2nd Eurasian Congress of Urologists, March 16–18, 2023, Ufa, Russia.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Xiong M., Zhu X., Chen D., Hossain M.A., Xie Y., Gou X., et al. Post ureteroscopic stone surgery ureteral strictures management: a retrospective study. *Int Urol Nephrol.* 2020;52:841–9. DOI: 10.1007/s11255-020-02375-4
- Gild P., Kluth L.A., Vetterlein M.W., Engel O., Chun F.K.H., Fisch M. Adult iatrogenic ureteral injury and stricture—incidence and treatment strategies. *Asian J Urol.* 2018;5(2):101–6. DOI: 10.1016/j.ajur.2018.02.003
- Carbonara U., Branche B., Cisu T., Crocero F., Guruli G., Grob M.B., et al. Robot-assisted ureteral reimplantation: a single-center comparative study. *J Endourol.* 2021;35(10):1504–11. DOI: 10.1089/end.2021.0083
- Lo T.S., Wijaya T., Lo M., Kao C.C., Wu P.Y., Cortes E.F.M., et al. Clinical relevance and treatment selection of ureteral injury after cesarean section. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2016;22:303–6. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000275
- Ding G., Cheng S., Li X., Fang D., Yang K., Tang Q., et al. Experience managing distal ureteral strictures with Boari flap soas hitch and comparison of open and laparoscopic procedures. *Transl Androl Urol.* 2021;10(1):56–65. DOI: 10.21037/tau-20-789
- Лоран О.Б., Серегин А.В., Довлатов З.А. Оперативное лечение иатрогенных стриктур и облитераций нижней трети мочеточника у женщин. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2015;(3):128–31.
- Asghar A.M., Lee R.A., Yang K.K., Metro M., Eun D.D. Robot-assisted distal ureteral reconstruction for benign pathology: current state. *Investig Clin Urol.* 2020;61(1):23–32. DOI: 10.4111/icu.2020.61.S1.S23
- Sagalovich D., Garisto J., Bertolo R., Yerram N., Dagenais J., Chavali J.S., et al. Minimally invasive management of ureteral distal strictures: robotic ureteroneocystostomy with a bilateral Boari flap. *Urology.* 2018;120:268. DOI: 10.1016/j.urology.2018.06.023
- Franklin A., Pokala N., Jones C., Johans C., Strom K., Cummings L. Is the robotic approach feasible for repair of iatrogenic injuries of the lower ureter? *World J Urol.* 2016;34:1323–8. DOI: 10.1007/s00345-016-1768-8
- Dunfield V.M. Boari operation in case of solitary kidney; treatment of obstruction of solitary ureter following hysterectomy. *AMA Arch Surg.* 1955;70:328–32. DOI: 10.1001/archsurg.1955.01270090006003
- Колонтарев К.Б., Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Рева И.А. Роботический уретероцистонеоанастомоз при травмах мочеточника: опыт четырех случаев. *Медицинский совет.* 2014;(19):46–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-19-46-49
- Strik C., Stommel M.W., Schipper L.J., van Goor H., Ten Broek R.P. Risk factors for future repeat abdominal surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401:829–37. DOI: 10.1007/s00423-016-1414-3
- Obiora D., Yang H., Gor R.A. Robotic assisted reconstruction for complications following urologic oncologic procedures. *Transl Androl Urol.* 2021;10(5):2272–9. DOI: 10.21037/tau.2020.03.15
- Kozinn S.I., Canes D., Sorcini A., Moizadeh A. Robotic versus open distal ureteral reconstruction and reimplantation for benign stricture disease. *J Endourol.* 2012;26(2):147–51. DOI: 10.1089/end.2011.0234
- Singh M., Garg G., Sankhwar S. N., Kumar M. Laparoscopic ureteroneocystostomy for mid and lower ureteric strictures: Experience from a tertiary center. *Urol Ann.* 2018;10(3):243–48. DOI: 10.4103/UA.UA\_137\_17
- Buffi N.M., Lughezzani G., Hurle R., Lazzeri M., Taverna G., Bozzini G., et al. Robot-assisted surgery for benign ureteral strictures: experience and outcomes from four tertiary care institutions. *Eur Urol.* 2017;71(6):945–51. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.022

## REFERENCES

- Xiong M., Zhu X., Chen D., Hossain M.A., Xie Y., Gou X., et al. Post ureteroscopic stone surgery ureteral strictures management: a retrospective study. *Int Urol Nephrol.* 2020;52:841–9. DOI: 10.1007/s11255-020-02375-4
- Gild P., Kluth L.A., Vetterlein M.W., Engel O., Chun F.K.H., Fisch M. Adult iatrogenic ureteral injury and stricture—incidence and treatment strategies. *Asian J Urol.* 2018;5(2):101–6. DOI: 10.1016/j.ajur.2018.02.003
- Carbonara U., Branche B., Cisu T., Crocero F., Guruli G., Grob M.B., et al. Robot-assisted ureteral reimplantation: a single-center comparative study. *J Endourol.* 2021;35(10):1504–11. DOI: 10.1089/end.2021.0083
- Lo T.S., Wijaya T., Lo M., Kao C.C., Wu P.Y., Cortes E.F.M., et al. Clinical relevance and treatment selection of ureteral injury after cesarean section. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2016;22:303–6. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000275
- Ding G., Cheng S., Li X., Fang D., Yang K., Tang Q., et al. Experience managing distal ureteral strictures with Boari flap soas hitch and comparison of open and laparoscopic procedures. *Transl Androl Urol.* 2021;10(1):56–65. DOI: 10.21037/tau-20-789
- Loran O.B., Seregin A.V., Dovlatov Z.A. Surgical treatment of iatrogenic strictures and obliterations in the pelvic ureter in women. *Experimental and clinical urology.* 2015;(3):128–31 (In Russ.).
- Asghar A.M., Lee R.A., Yang K.K., Metro M., Eun D.D. Robot-assisted distal ureteral reconstruction for benign pathology: current state. *Investig Clin Urol.* 2020;61(1):23–32. DOI: 10.4111/icu.2020.61.S1.S23
- Sagalovich D., Garisto J., Bertolo R., Yerram N., Dagenais J., Chavali J.S., et al. Minimally invasive management of ureteral distal strictures: robotic ureteroneocystostomy with a bilateral Boari flap. *Urology.* 2018;120:268. DOI: 10.1016/j.urology.2018.06.023
- Franklin A., Pokala N., Jones C., Johans C., Strom K., Cummings L. Is the robotic approach feasible for repair of iatrogenic injuries of the lower ureter? *World J Urol.* 2016;34:1323–8. DOI: 10.1007/s00345-016-1768-8
- Dunfield V.M. Boari operation in case of solitary kidney; treatment of obstruction of solitary ureter following hysterectomy. *AMA Arch Surg.* 1955;70:328–32. DOI: 10.1001/archsurg.1955.01270090006003
- Kolontarev K., Pushkar D., Rasner P., Reva I. Robotic ureterocystoanastomosis in ureteral injury. The experience of four cases. *Medical Council.* 2014;(19):46–9 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2014-19-46-49
- Strik C., Stommel M.W., Schipper L.J., van Goor H., Ten Broek R.P. Risk factors for future repeat abdominal surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401:829–37. DOI: 10.1007/s00423-016-1414-3
- Obiora D., Yang H., Gor R.A. Robotic assisted reconstruction for complications following urologic oncologic procedures. *Transl Androl Urol.* 2021;10(5):2272–9. DOI: 10.21037/tau.2020.03.15
- Kozinn S.I., Canes D., Sorcini A., Moizadeh A. Robotic versus open distal ureteral reconstruction and reimplantation for benign stricture disease. *J Endourol.* 2012;26(2):147–51. DOI: 10.1089/end.2011.0234
- Singh M., Garg G., Sankhwar S. N., Kumar M. Laparoscopic ureteroneocystostomy for mid and lower ureteric strictures: Experience from a tertiary center. *Urol Ann.* 2018;10(3):243–48. DOI: 10.4103/UA.UA\_137\_17
- Buffi N.M., Lughezzani G., Hurle R., Lazzeri M., Taverna G., Bozzini G., et al. Robot-assisted surgery for benign ureteral strictures: experience and outcomes from four tertiary care institutions. *Eur Urol.* 2017;71(6):945–51. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.022

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-27-32>



# Периоперационные особенности ведения пациентов при маммарокоронарном шунтировании с применением робот-ассистированной хирургической системы Da Vinci

А.Ф. Нуриманшин<sup>1,\*</sup>, Р.Р. Богданов<sup>2</sup>, А.А. Хусаенова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Клиника Башкирского государственного медицинского университета, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

\* **Контакты:** Нуриманшин Алмаз Флюсович, e-mail: [almaz.nurimanshin@mail.ru](mailto:almaz.nurimanshin@mail.ru)

## Аннотация

**Введение.** Внедрение мини-инвазивных хирургических технологий, в том числе и робот-ассистированных, позволило, с одной стороны, расширить показания к операциям, а с другой — породило ряд специфических проблем, связанных с техническими особенностями малоинвазивного лечения. Последнее заставляет по-новому рассмотреть влияние на пациента хирургической агрессии, требующей и адекватного анестезиологического пособия с целью обеспечения безопасности пациента, с коррекцией изменений гомеостаза. **Цель исследования.** Улучшение результатов обеспечения безопасности пациентов при маммарокоронарном шунтировании с применением робот-ассистированной хирургической системы Da Vinci. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 12 пациентов, у которых выполнено робот-ассистированное эндоскопическое выделение левой внутренней грудной артерии, а затем наложение анастомоза на переднюю нисходящую ветвь через мини-тораотомию в 5-м межреберье в условиях одноклеточной ингаляционной анестезии на основе севофлурана с продолженной ESP-аналгезией. **Результаты и обсуждение.** Серьезных осложнений, таких как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, не зафиксировано и летальных исходов не было. Выписка или перевод в отделение реабилитации происходили на 5–7-е сутки. **Заключение.** Внедрение малоинвазивных технологий, в том числе и робот-ассистированных, требует от анестезиолога-реаниматолога и кардиохирургов не только знаний о патофизиологических факторах, которые влияют на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, но и умения прогнозировать ход событий и предпринимать действия, направленные на предотвращение развития осложнений.

**Ключевые слова:** маммарокоронарное шунтирование, передняя нисходящая артерия, роботизированная хирургия, периоперационный период, карбокситорахс, одноклеточная вентиляция, ESP-аналгезия

**Для цитирования:** Нуриманшин А.Ф., Богданов Р.Р., Хусаенова А.А. Периоперационные особенности ведения пациентов при маммарокоронарном шунтировании с применением робот-ассистированной хирургической системы Da Vinci. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(1):27–32. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-27-32>

Нуриманшин Алмаз Флюсович — к.м.н., отделение анестезиологии-реанимации, [orcid.org/0000-0002-1263-4903](https://orcid.org/0000-0002-1263-4903)

Богданов Ринат Радикович — д.м.н., доцент, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО, [orcid.org/0000-0002-4501-7151](https://orcid.org/0000-0002-4501-7151)

Хусаенова Альбина Аухатовна — к.п.н., доцент, отдел качества и мониторинга образования, [orcid.org/0000-0003-0481-5023](https://orcid.org/0000-0003-0481-5023)

## Perioperative Patient Management in Mammary Coronary Bypass Surgery Using Da Vinci Surgical System

**Almaz F. Nurimanshin** —  
Cand. Sci. (Med.), Anesthesiology and Intensive Care Unit, orcid.org/0000-0002-1263-4903

**Rinat R. Bogdanov** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Anesthesiology and Resuscitation with a Course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-4501-7151

**Albina A. Khusaenova** —  
Cand. Sci. (Ped.), Assoc. Prof., Education Quality and Monitoring Office, orcid.org/0000-0003-0481-5023

*Almaz F. Nurimanshin<sup>1,\*</sup>, Rinat R. Bogdanov<sup>2</sup>, Albina A. Khusaenova<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Clinic of Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

**\* Correspondence to:** Almaz F. Nurimanshin, e-mail: [almaz.nurimanshin@mail.ru](mailto:almaz.nurimanshin@mail.ru)

### Abstract

**Introduction.** Minimally invasive surgical techniques, including robot-assisted ones, on the one hand, allowed indications for surgery to be expanded, but on the other hand, generated a number of specific problems associated with technical aspects of minimally invasive treatment. The latter has led to a new consideration of the influence of surgical aggression on patients and showed a clear need for adequate anaesthetic support in order to correct homeostasis changes and ensure safety of patients. **Aim.** To improve the patient safety in mammary coronary bypass surgery using the Da Vinci robotic surgical system. **Materials and methods.** The study enrolled 12 patients who underwent robot-assisted endoscopic isolation of the left internal mammary artery, followed by an anastomosis of the anterior descending branch via a mini-thoracotomy in the fifth intercostal space under single lung sevoflurane inhalation anesthesia with continuous ESP analgesia. **Results and discussion.** No lethal outcomes or serious complications such as myocardial infarction and acute cerebrovascular accident were reported. Discharge or transfer to the rehabilitation unit was carried out on the 5th–7th day. **Conclusion.** Minimally invasive techniques, including robot-assisted ones, require that the intensivists and cardiac surgeons be aware of the pathophysiological factors that affect the cardiovascular and respiratory systems, and have the ability to predict the course of events and take actions to prevent complications.

**Keywords:** mammary coronary bypass, anterior descending artery, robotic surgery, perioperative period, carboxythorax, single lung ventilation, ESP analgesia

**For citation:** Nurimanshin A.F., Bogdanov R.R., Khusaenova A.A. Perioperative patient management in mammary coronary bypass surgery using Da Vinci surgical system. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(1):27–32. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-27-32>

## ВВЕДЕНИЕ

Статистика сердечно-сосудистых заболеваний неутешительна и в структуре смертности занимает одно из первых мест как во всем мире, так и в РФ, и поэтому современный этап медицины прогрессивно развивается в направлении улучшения качества и эффективности как плановой, так и ургентной медицинской помощи пациентам данного профиля. Наибольший риск для взрослого населения представляет ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1–4].

Комплекс лечебных мероприятий при ИБС условно можно разделить на три вида: медикаментозная терапия, хирургическая реваскуляризация миокарда (АКШ — аортокоронарное шунтирование, МКШ — маммарокоронарное шунтирование), эндоваскулярные методы лечения. Существует множество методов прямой хирургической реваскуляризации миокарда как с применением искусственного кровообращения (ИК), так и без: АКШ с применением ИК; АКШ на параллельном ИК; АКШ без ИК на работающем сердце; множественное коронарное шунтирование через левую переднебоковую миниторакотомию (MICS CABG — Minimally Invasive Cardiac Surgery/Coronary Artery Bypass Grafting); маммарокоронарное шунтирование без ИК через переднелевую миниторакотомию (MIDCAB — Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass); гибридная реваскуляризация миокарда (HCR — Hybrid Coronary Revascularization), которая сочетает в себе преимущества MIDCAB и чрескожного коронарного вмешательства; робот-ассистированная реваскуляризация миокарда — полностью эндоскопическое коронарное шунтирование (TECAB — Total Endoscopic Coronary Artery Bypass) [5].

Реваскуляризация передней нисходящей артерии (ПНА) является «золотым стандартом» маммарокоронарного шунтирования с применением различных доступов [6, 7]. У истоков МКШ на работающем сердце из левосторонней торакотомии стоял кардиохирург Василий Иванович Колесов [8].

В настоящее время модернизацией, которая представляется инновационной для метода MIDCAB, стало эндоскопическое (робот-ассистированное) выделение левой внутренней грудной артерии (ЛВГА) с последующим наложением анастомоза на ПНА. Данная методика исключает чрезмерную тракцию ребер при прямом выделении ЛВГА, также уменьшает размер миниторакотомии при наложении анастомоза [9].

Робот-ассистированные оперативные вмешательства получили широкое распространение и прочно вошли в практику стационаров с возможностью дальнейшего развития и внедрения в различные области хирургии, в том числе и кардиохирургии. Популяризации робот-ассистированных оперативных вмешательств способствуют положительные стороны, такие как малотравматичность, косметический эффект, сокращенный период госпитализации, снижение послеоперационных болей, минимальный риск периоперационного инфицирования [9, 10].

Но, несмотря на малотравматичность, робот-ассистированное МКШ имеет и ограничение применения:

во-первых, это стоимость как самой хирургической системы, так и расходного материала; во-вторых, необходим тщательный отбор пациентов; к тому же у операции довольно узкие показания (к примеру, изолированное поражение одной коронарной артерии при МКШ); в-третьих, необходимость однологочной вентиляции с наличием карбокситорака, позиционирование пациента со всеми вытекающими изменениями — последствиями для организма пациента; в-четвертых, необходимость обучения как хирургов, так и анестезиологов [11].

Одной из универсальных проблем при робот-ассистированных операциях является необходимость большого пространства из-за громоздкого оборудования (габариты), что создает проблемы для правильного расположения анестезиологической аппаратуры, необходимость контролируемой миорелаксации пациента, также обучения хирургической бригады для быстрого отсоединения роботизированной системы в экстренных жизнеугрожающих пациенту ситуациях [12].

Робот-ассистированная кардиохирургия ставит перед анестезиологами новые задачи. Ключевые вопросы анестезиологического обеспечения связаны с коррекцией дыхательных и сердечно-сосудистых изменений, связанных с наложением карбокситорака, однологочной вентиляцией [13, 14].

При наложении карбокситорака возникают гемодинамические сдвиги: это повышение внутриторакального давления, сдвиг средостения, снижение венозного возврата, снижение преднагрузки, снижение ударного объема (УО), которое приводит к снижению системного АД, повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Данные нарушения гемодинамики обусловлены многими взаимосвязанными факторами. Сдавление нижней полой вены вызывает депонирование крови в нижних конечностях, снижение венозного возврата и, соответственно, снижение сократимости сердечной мышцы (закон Франка — Старлинга); в свою очередь, уменьшение УО приводит к компенсаторному увеличению постнагрузки за счет стимуляции симпатической нервной системы, сопровождающейся положительным инотропным и хронотропным эффектами на миокард, а также повышением ОПСС. Изменение давления в правых отделах сердца и полых венах стимулирует и парасимпатическую нервную систему с помощью импульсов из расположенных там барорецепторов, что проявляется развитием брадикардии и гипотензии [14].

По данным авторов, при наложении карбокситорака возникают следующие изменения биомеханики дыхания: увеличивается давление в дыхательных путях, растет поглощение углекислого газа ( $\text{CO}_2$ ), что обуславливает рост значений  $\text{PaCO}_2$  (парциальное давление  $\text{CO}_2$ ) и  $\text{PetCO}_2$  (содержание углекислого газа в конце выдоха) в крови. Сатурация при этом остается на прежних значениях. Но более выраженные вентиляционно-перфузионные нарушения могут возникнуть при проведении однологочной ИВЛ и коллабировании легкого на стороне операции (то есть левого легкого). Сохраняющийся кровоток в невентилируемом легком

может вызвать значительное шунтирование крови и повысить риск развития гипоксемии [15]. Все эти изменения создают высокую нагрузку на адаптационные системы организма.

В задачи анестезиолога входит по возможности предотвратить или, в крайнем случае, минимизировать данные изменения. Для этого должен быть строгий отбор пациентов с оценкой функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, проведение функциональных легочных проб — спирометрии, КТ ОГК, исключение пациентов с декомпенсированными заболеваниями или в периоде обострения заболеваний органов дыхания, с деформацией грудной клетки; следует учитывать фракцию выброса левого желудочка. Должен быть оптимальный и необходимый интраоперационный мониторинг. Нужно придерживаться Гарвардского стандарта мониторинга с контролем инвазивного артериального давления, центрального венозного давления, мониторингом нервно-мышечного блока. Необходим также тщательный мониторинг биомеханики дыхания, контроль показателей газообмена и кислотно-основного состояния (КОС) [16], потому что не представляется возможным адекватный выбор параметров ИВЛ с целью коррекции отклонений в дыхательной системе (гиперкапния, снижение сатурации, низкий дыхательный объем, высокое пиковое давление и т. д.) [17].

Очень важное значение имеет контроль давления карбокситоракса, поддержание внутригрудного давления (ВГД) не более 12 мм рт. ст. во время выделения ВГА. Интраоперационно может потребоваться использование более высоких концентраций кислорода на протяжении всей операции (до 100%). С целью профилактики ателектазов и для улучшения оксигенации важно применение непрерывного ПДКВ (5–8 см вод. ст.), вентиляция малыми дыхательными объемами (5–7 мл/кг) при одноклеточной вентиляции. Важно сохранить EtCO<sub>2</sub> между 35 и 40 мм рт. ст., регулируя частоту дыхания и минутную вентиляцию легких.

| Показатель                                           | Значение    |
|------------------------------------------------------|-------------|
| Средний возраст, лет                                 | 57,5 ± 7,5  |
| м/ж                                                  | 9/3         |
| ASA III                                              | 12          |
| Вес, кг                                              | 76,0 ± 7,9  |
| Рост (см)                                            | 168,6 ± 6,4 |
| Стенозы внутренней сонной артерии                    | 4 (33,3 %)  |
| Стенозы артерий нижних конечностей                   | 5 (41,6 %)  |
| Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе | 1 (8,3 %)   |
| Инфаркт миокарда в анамнезе                          | 4 (33,3 %)  |
| Курение                                              | 7 (58,3 %)  |
| Хроническая обструктивная болезнь легких (ремиссия)  | 5 (41,6 %)  |
| Сахарный диабет                                      | 3 (25 %)    |
| Фракция выброса левого желудочка, %                  | 51,6 ± 5,4  |

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика пациентов (n = 12)  
**Table 1.** Comparative characteristics of patients (n = 12)

Должна быть адекватная аналгезия, анестезия и миорелаксация. Необходимо применение рестриктивного типа инфузионной терапии, так как перегрузка объемом приводит к гипертензии малого круга кровообращения, что в условиях одноклеточной вентиляции увеличивает внутрилегочной шунт и создает высокий риск отека легкого. Обязательно поддержание нормотермии у пациента. По показаниям необходимо применение вазопрессоров, кардиотоников, нитратов [18]. Таким образом, основная стратегическая задача анестезиолога-реаниматолога: обеспечить баланс между доставкой и потреблением кислорода, а также избегать тахикардии, артериальной гипотензии и гипертензии, контролировать ритм.

И еще одна особенность мини-инвазивных кардиохирургических операций — это возможное возникновение жизнеугрожающего состояния — фибрилляции желудочков сердца. И поэтому на пациента должны быть наклеены внешние электроды для кардиоверсии до операции. Но карбокситоракс может изолировать сердце от тока дефибрилляции, поэтому инсuffляцию CO<sub>2</sub> следует остановить с эвакуацией карбокситоракса и перед попыткой дефибрилляции возобновить вентиляцию обоих легких.

**Цель исследования:** улучшение результатов обеспечения безопасности пациентов при маммарокоронарном шунтировании с применением робот-ассистированной хирургической системы Da Vinci.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Прооперировано 12 пациентов (9 мужчин и 3 женщины). Пациенты сопоставимы по полу, риску оперативного и анестезиологического пособия по классификации американской ассоциации анестезиологов (ASA III). Все пациенты прошли стандартное обследование перед операцией: изучены анамнестические данные, результаты клинических и инструментальных исследований. Наиболее важные клинические данные отражены в таблице 1.

Основные этапы операций заключались в робот-ассистированном эндоскопическом выделении внутренней грудной артерии (ВГА) с помощью 3 троакаров, а затем наложении анастомоза на ПНА через мини-торакотомии в 5-м межреберье. Мониторинг согласно Гарвардскому стандарту и с контролем инвазивного АД, нервно-мышечного блока и данных биомеханики дыхания. На этапе наложения карбокситоракса отмечалось значимое снижение сисАД (101/54–80/36 мм рт. ст.), что корригировалось вазопрессорной поддержкой. Индукция с помощью внутривенного болюсного введения пропофола, также введения фентанила 2–3 мкг/кг. Интубация трахеи осуществлялась на фоне тотальной миорелаксации рокурония бромидом 0,6 мг/кг. Анестезию севофлураном проводили на низких потоках до достижения 1 МАК. Искусственная вентиляция легких проводилась по полужакрытому типу наркозно-дыхательным аппаратом с контролем концентрации газов на вдохе и выдохе. Одноклеточная вентиляция с использованием двухпросветных трубок.

В операционной пациенту выполняли блокаду мышцы, выпрямляющей позвоночник, — erector spinae plane block. С целью послеоперационного обезбоживания и профилактики развития постторакалотомического болевого синдрома устанавливали катетер для продолженной ESP-анальгезии. На фоне ESP-анальгезии отмечались хорошая послеоперационная анальгезия, более стабильные гемодинамические параметры, меньше частота ПОТР, меньше депрессия дыхания и образование ателектазов и раньше экстубация пациентов.

Послеоперационный период в отделении реанимации после маммарокоронарного шунтирования с применением робот-ассистированной хирургической системы Da Vinci имеет общие черты с ведением пациентов после АКШ через стернотомный доступ. Стандартно выполняется лабораторно-инструментальная диагностика (газы крови, КЩС, биохимические показатели и общий анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи, рентген органов грудной клетки, ЭхоКГ, ЭКГ). По показаниям проводится плазмомоноцитотрансфузия с целью коррекции кислородной емкости и факторов свертывания крови. Стандартные необходимые методы коррекции в раннем послеоперационном периоде: инфузионная; вазопрессорная и кардиотоническая; коррекция уровня электролитов и гликемии; антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия; противорвотная; антигипертензивная и антиаритмическая; дезагрегантная и антикоагулянтная терапии. Должна быть адекватная анальгезия с соблюдением концепции мультимодальной анальгезии, так как высокая интенсивность послеоперационной боли и наличие нейропатического компонента являются факторами риска формирования хронического постторакалотомического болевого синдрома (ХПТБС), частота которого может достигнуть 65–80 %.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выполнено 12 операций. Серьезных осложнений, таких как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, не зафиксировано и летальных исходов не было. Выписка или перевод в отделение реабилитации происходили на 5–7-е сутки. Основные показатели операции и течения послеоперационного периода представлены в таблице 2.

Робот-ассистированное выделение левой внутренней грудной артерии (ЛВГА) с последующим наложением анастомоза на ПНА через мини-торакалотомия — редкая новая операция, которая исключает чрезмерную тракцию ребер при прямом выделении ЛВГА, а также уменьшает размер мини-торакалотомии при наложении анастомоза. Возможность безопасного выполнения этой операции из минимального доступа на работающем сердце обеспечивает хороший как непосредственный, так и отдаленный клинический эффект, но применение этой методики возможно только у пациентов с изолированным поражением проксимального отдела ПНА. Немаловажной особенностью операции является хороший косметический эффект, целостность грудины, ранняя активизация пациентов и отсутствие осложнений, связанных с применением искусственного кровообращения. И данные

операции проводятся без манипуляций на восходящей аорте, что является преимуществом в плане профилактики церебральных осложнений. Необходимость строгого отбора пациентов и высокая себестоимость считаются ограничивающими факторами к широкому внедрению таких операций в клиническую практику.

**Выводы.** 1. Коррекция дыхательных и сердечно-сосудистых изменений, связанных с наложением карбокситоракса, однолесточной вентилиацией является ключевой задачей кардиоанестезиолога при робот-ассистированном МКШ; 2. Маммарокоронарное шунтирование с применением робот-ассистированной хирургической системы Da Vinci обеспечивает косметический эффект, сокращает период реабилитации пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение малоинвазивных технологий, в том числе и робот-ассистированных, требует от анестезиолога-реаниматолога и кардиохирургов не только знаний о патофизиологических факторах, которые влияют на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, но и умения прогнозировать ход событий и предпринимать действия, направленные на предотвращение развития осложнений. Наличие как положительных сторон, так немаловажных особенностей при правильном ведении пациента позволяет при наличии даже дорогостоящего оборудования применить эту методику. Неоспоримым остается факт, что любое успешное хирургическое оперативное вмешательство складывается из нескольких компонентов: отбор и предоперационная подготовка, само техническое выполнение, интра- и послеоперационное ведение пациента, командная работа хирургической и анестезиологической бригад. Скорейшая активизация и начало реабилитации являются залогом скорейшего послеоперационного восстановления пациентов и возвращения их к обычной жизни.

| Показатель                                                | Значение         |
|-----------------------------------------------------------|------------------|
| Длительность выделения ЛВГА, мин                          | 23 ± 4           |
| Длительность операции, мин                                | 118 ± 16         |
| Конверсия хирургического доступа                          | 0                |
| Кровопотеря в операционной/после операции по дренажам, мл | 80 ± 35/139 ± 72 |
| Экстубация, мин                                           | 120 ± 35         |
| Гидроторакс в п/о периоде                                 | 2 (16,6 %)       |
| Ателектаз левого легкого                                  | 1 (8,3 %)        |
| Подкожная эмфизема в п/о периоде                          | 2 (16,6 %)       |
| Нарушение ритма по типу фибрилляции предсердий            | 2 (16,6 %)       |
| Часы в отделении анестезиологии-реанимации                | 22 ± 2,5         |
| Длительность госпитализации после операции, дни           | 5 ± 2,5          |

**Таблица 2.** Основные показатели операции и течения послеоперационного периода (n = 12)

**Table 2.** Basic parameters during surgery and post-surgery period (n = 12)

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

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

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

**Funding.** This work is not funded

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Vancheri F, Tate A.R., Henein M., Backlund L., Donfrancesco C., Palmieri L., et al. Time trends in ischaemic heart disease incidence and mortality over three decades (1990–2019) in 20 Western European countries: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(2):396–403. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab134
- Аскарлов Р.А., Давлетшин Р.А., Аскарова З.Ф., Шарипова И.А. Уровень и структура смертности от болезней системы кровообращения в регионах Республики Башкортостан (2002–2018 гг.). *Здравоохранение Российской Федерации.* 2017;61(6):300–8. DOI: 10.18821/0044-197X-2017-61-6-300-308
- Глезер М. Стабильная ишемическая болезнь сердца (диагностика и лечение). *Врач.* 2018;29(12):37–41. DOI: 10.29296/25877305-2018-12-09
- Драпкина О.М., Самородская И.В. Динамика региональных показателей смертности от болезней сердца в России в 2019–2021 гг. *Профилактическая медицина.* 2022;25(12):64–70. DOI: 10.17116/profmed20222512164
- Муратов А.Г., Эфендиев В.У., Андин А.В., Дробот Д.Б., Демидов Д.П., Сакович В.А. История развития коронарной хирургии. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;3:15–25. DOI: 10.20333/25000136-2021-3-15-25
- Mick S., Keshavamurthy S., Bonatti J. Current status of minimally invasive, robotic and hybrid coronary artery bypass surgery. In: Taggart D., Abu-Omar Y. (eds) *Core concepts in cardiac surgery.* Oxford: Oxford Academic; 2018. P. 53–72. DOI: 10.1093/med/9780198735465.003.0003
- Yanagawa B., Puskas J.D. State-of-the-art surgical coronary revascularization: Multiple arterial conduits, minimal aortic manipulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(1):259–61. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.02.030
- Sedov V.M., Nemkov A.S. Vasilii Ivanovich Kolesov: pioneer of coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(2):220–4. DOI: 10.1093/ejcts/ezt605
- Chitwood W.R. Jr. Historical evolution of robot-assisted cardiac surgery: a 25-year journey. *Ann Cardiothorac Surg.* 2022;11(6):564–82. DOI: 10.21037/acs-2022-rmvs-26
- Ashrafian H., Clancy O., Grover V., Darzi A. The evolution of robotic surgery: surgical and anaesthetic aspects. *Br J Anaesth.* 2017;119(suppl\_1):i72–i84. DOI: 10.1093/bja/aex383
- Bhatt H.V., Schuessler M.E., Torregrossa G., Fitzgerald M.M., Evans A.S., Narasimhan S., et al. Robotic cardiac surgery part ii: anesthetic considerations for robotic coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(9):2484–91. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.11.005
- Sepehrpour A.H., Garas G., Athanasios T., Casula R. Robotics in cardiac surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018;100(Suppl 7):22–33. DOI: 10.1308/rcsann.supp2.22
- Wang G., Gao C. Robotic cardiac surgery: an anaesthetic challenge. *Postgrad Med J.* 2014;90(1066):467–74. DOI: 10.1136/postgrad-medj-2013-132326
- Ren Y., Zhu X., Yan H., Chen L., Mao Q. Cardiorespiratory impact of intrathoracic pressure overshoot during artificial carbon dioxide pneumothorax: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2022;22(1):76. DOI: 10.1186/s12871-022-01621-9
- Rezk M.E., Elgazzar M.A., Abo Youssef S.M., Emera A.S., Elkafoury A.E., Moussa H.H. Open versus closed pleura internal mammary artery harvesting and early pulmonary function after coronary artery bypass grafting. *Heart Lung Circ.* 2020;29(9):1412–7. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.09.014
- Kapur A., Kapur V. Robotic surgery: anaesthesiologist's contemplation. *Malays J Med Sci.* 2020;27(3):143–9. DOI: 10.21315/mjms2020.27.3.15
- Kim K.N., Kim D.W., Jeong M.A., Sin Y.H., Lee S.K. Comparison of pressure-controlled ventilation with volume-controlled ventilation during one-lung ventilation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2016;16(1):72. DOI: 10.1186/s12871-016-0238-6
- Mittnacht A.C., London M.J., Puskas J.D., Kaplan J.A. Anesthesia for myocardial revascularization. In: Kaplan J.A. (ed). *Kaplan's essentials of cardiac anesthesia.* Elsevier; 2018. P. 322–51. DOI: 10.1016/B978-0-323-49798-5.00014-0

## REFERENCES

- Vancheri F, Tate A.R., Henein M., Backlund L., Donfrancesco C., Palmieri L., et al. Time trends in ischaemic heart disease incidence and mortality over three decades (1990–2019) in 20 Western European countries: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(2):396–403. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab134
- Askarov R.A., Davletshin R.A., Askarova Z.F., Sharipova I.A. The level and structure of mortality from diseases of blood circulation system in the regions of the Republic of Bashkortostan (2002–2015). *Health Care of the Russian Federation, Russian journal.* 2017;61(6):300–8 (In Russ.). DOI: 10.18821/0044-197X-2017-61-6-300-308
- Glezer M. Stable coronary heart disease: diagnosis and treatment. *Vrach.* 2018;29(12):37–41 (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2018-12-09
- Drapkina O.M., Samorodskaya I.V. Trends in regional mortality rates from heart diseases in Russia in 2019–2021. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2022;25(12):64–70 (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed20222512164
- Muradov A.G., Efendiev V.U., Andin A.V., Drobot D.B., Demidov D.P., Sakovich V.A. The history of coronary surgery development. *Siberian Medical Review.* 2021;3:15–25 (In Russ.). DOI: 10.20333/25000136-2021-3-15-25
- Mick S., Keshavamurthy S., Bonatti J. Current status of minimally invasive, robotic and hybrid coronary artery bypass surgery. In: Taggart D., Abu-Omar Y. (eds) *Core concepts in cardiac surgery.* Oxford: Oxford Academic; 2018. P. 53–72. DOI: 10.1093/med/9780198735465.003.0003
- Yanagawa B., Puskas J.D. State-of-the-art surgical coronary revascularization: Multiple arterial conduits, minimal aortic manipulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(1):259–61. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.02.030
- Sedov V.M., Nemkov A.S. Vasilii Ivanovich Kolesov: pioneer of coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(2):220–4. DOI: 10.1093/ejcts/ezt605
- Chitwood W.R. Jr. Historical evolution of robot-assisted cardiac surgery: a 25-year journey. *Ann Cardiothorac Surg.* 2022;11(6):564–82. DOI: 10.21037/acs-2022-rmvs-26
- Ashrafian H., Clancy O., Grover V., Darzi A. The evolution of robotic surgery: surgical and anaesthetic aspects. *Br J Anaesth.* 2017;119(suppl\_1):i72–i84. DOI: 10.1093/bja/aex383
- Bhatt H.V., Schuessler M.E., Torregrossa G., Fitzgerald M.M., Evans A.S., Narasimhan S., et al. Robotic cardiac surgery part ii: anesthetic considerations for robotic coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(9):2484–91. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.11.005
- Sepehrpour A.H., Garas G., Athanasios T., Casula R. Robotics in cardiac surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018;100(Suppl 7):22–33. DOI: 10.1308/rcsann.supp2.22
- Wang G., Gao C. Robotic cardiac surgery: an anaesthetic challenge. *Postgrad Med J.* 2014;90(1066):467–74. DOI: 10.1136/postgrad-medj-2013-132326
- Ren Y., Zhu X., Yan H., Chen L., Mao Q. Cardiorespiratory impact of intrathoracic pressure overshoot during artificial carbon dioxide pneumothorax: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2022;22(1):76. DOI: 10.1186/s12871-022-01621-9
- Rezk M.E., Elgazzar M.A., Abo Youssef S.M., Emera A.S., Elkafoury A.E., Moussa H.H. Open versus closed pleura internal mammary artery harvesting and early pulmonary function after coronary artery bypass grafting. *Heart Lung Circ.* 2020;29(9):1412–7. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.09.014
- Kapur A., Kapur V. Robotic surgery: anaesthesiologist's contemplation. *Malays J Med Sci.* 2020;27(3):143–9. DOI: 10.21315/mjms2020.27.3.15
- Kim K.N., Kim D.W., Jeong M.A., Sin Y.H., Lee S.K. Comparison of pressure-controlled ventilation with volume-controlled ventilation during one-lung ventilation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2016;16(1):72. DOI: 10.1186/s12871-016-0238-6
- Mittnacht A.C., London M.J., Puskas J.D., Kaplan J.A. Anesthesia for myocardial revascularization. In: Kaplan J.A. (ed). *Kaplan's essentials of cardiac anesthesia.* Elsevier; 2018. P. 322–51. DOI: 10.1016/B978-0-323-49798-5.00014-0

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-33-38>



## Лапароскопические операции при остром аппендиците, осложненном перитонитом

О.В. Галимов, В.О. Ханов\*, Д.М. Минигалин, Д.О. Галимов, А.Г. Сафаргалина, Д.Ф. Галиуллин

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

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

### Аннотация

**Введение.** Острый аппендицит (ОА) — одно из самых широко распространенных острых хирургических заболеваний брюшной полости. В настоящее время, по данным различных авторов, частота встречаемости составляет 22,8 на 10 000 населения. Ежегодно в мире от ОА и его осложнений умирает от 50 до 70 тыс. человек. Общепризнанным является мнение, что лапароскопия — это наиболее эффективный метод дифференциальной диагностики ОА. Принципиальным фактом является возможность перехода от диагностического этапа к лечебному, т. е. выполнению устранения заболевания, в том числе при выявлении другой патологии, требующей хирургической коррекции. **Цель исследования:** оценить роль эндовидеохирургических методов в хирургическом лечении острого аппендицита, осложненного перитонитом. **Материалы и методы.** Анализ современной литературы и собственный клинический опыт позволяют утверждать, что в отсутствие противопоказаний диагностическая лапароскопия должна выполняться первичным этапом при подозрении на острую абдоминальную патологию. Она же становится лечебной при наличии технических возможностей выполнения операции. **Результаты и обсуждение.** Применение лапароскопических методов в хирургическом лечении острого аппендицита, осложненного перитонитом, имеет доказанные преимущества для пациента перед открытой операцией. Залогом успешного лечения пациентов является надежная ликвидация источника перитонита — выполнение адекватной аппендэктомии. Лапароскопическая санация в раннем послеоперационном периоде на фоне послеоперационного перитонита, при развивающихся осложнениях, является альтернативным методом безоперационному лечению и отложенному вмешательству и, в конечном счете, имеет лучшие результаты чем, чрескожное дренирование или релапаротомия. **Заключение.** Успех применения видеоэндоскопических технологий зависит не только от технических аспектов, но и от верного выбора показаний к такой операции и рациональному использованию их сочетания с открытыми операциями.

**Ключевые слова:** острый аппендицит, перитонит, лапароскопия, дифференциальная диагностика, аппендэктомия, видеоэндоскопия

**Для цитирования:** Галимов О.В., Ханов В.О., Минигалин Д.М., Галимов Д.О., Сафаргалина А.Г., Галиуллин Д.Ф. Лапароскопические операции при остром аппендиците, осложненном перитонитом. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(1):33–38. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-33-38>

**Галимов Олег Владимирович** — д.м.н., профессор, кафедра хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, [orcid.org/0000-0003-4832-1682](https://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](https://orcid.org/0000-0002-1880-0968)

**Минигалин Даниил Масхутович** — к.м.н., кафедра хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, [orcid.org/0000-0002-4292-1831](https://orcid.org/0000-0002-4292-1831)

**Галимов Дмитрий Олегович** — студент 4-го курса, [orcid.org/0000-0003-1314-5017](https://orcid.org/0000-0003-1314-5017)

**Сафаргалина Айгуль Гирфановна** — кафедра топографической анатомии и оперативной хирургии, [orcid.org/0000-0002-0148-4559](https://orcid.org/0000-0002-0148-4559)

**Галиуллин Данил Фаязович** — к.м.н., кафедра хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, [orcid.org/0000-0002-5795-6375](https://orcid.org/0000-0002-5795-6375)

# Laparoscopic Surgery for Acute Appendicitis Complicated by Peritonitis

**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

**Daniil M. Minigalin** — Cand. Sci. (Med.), Department of Surgical Diseases and New Technologies with a Course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-4292-1831

**Dmitrii O. Galimov** — 4th year Student, orcid.org/0000-0003-1314-5017

**Aygul G. Safargalina** — Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, orcid.org/0000-0002-0148-4559

**Danil F. Galiullin** — Cand. Sci. (Med.), Department of Surgical Diseases and New Technologies with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-5795-6375

*Oleg V. Galimov, Vladislav O. Khanov\*, Daniil M. Minigalin, Dmitrii O. Galimov, Aygul G. Safargalina, Danil F. Galiullin*

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

## Abstract

**Introduction.** Acute appendicitis (AA) is one of the most common acute abdominal surgical diseases. The current incidence, according to various authors, is 22.8 per 10,000 inhabitants. Annually, 50 to 70 thousand people die from AA and its complications around the world. Laparoscopy is generally accepted as the most effective method of differential diagnosis of AA. It is fundamentally significant to move from the diagnostic stage to the therapeutic one, i.e. to perform the elimination of the disease, including cases with other surgery-requiring pathology detected. **Aim.** To evaluate the role of video-endoscopic surgical methods in the surgical management of acute appendicitis complicated by peritonitis. **Materials and methods.** The analysis of recent publications and personal clinical experience revealed that diagnostic laparoscopy, unless contraindicated, should be performed as the initial step in suspected acute abdominal pathology. When the surgery is technically performable, laparoscopy also causes curative effect. **Results and discussion.** The use of laparoscopy in surgical treatment of acute appendicitis complicated by peritonitis has proven advantages for the patient over open surgery. An adequate appendectomy as a reliable method for elimination of the source of peritonitis is the key to successful treatment of patients. Laparoscopic lavage in the early postoperative period against the postoperative peritonitis with developing complications, is considered to be an alternative method to non-surgical treatment or delayed intervention and to have better ultimate results than percutaneous drainage or relaparotomy. **Conclusion.** The success of video-endoscopic technologies application depends not only on the technical aspects, but also on the correct choice of indications for such an intervention and their appropriate combination with open surgeries.

**Keywords:** acute appendicitis, peritonitis, laparoscopy, differential diagnosis, appendectomy, video endoscopy

**For citation:** Galimov O.V., Khanov V.O., Minigalin D.M., Galimov D.O., Safargalina A.G., Galiullin D.F. Laparoscopic surgery for acute appendicitis complicated by peritonitis. Creative surgery and oncology. 2023;13(1):33–38. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-33-38>

## ВВЕДЕНИЕ

Острый аппендицит (ОА) — одно из самых широко распространенных острых хирургических заболеваний брюшной полости. В настоящее время, по данным различных авторов, частота встречаемости составляет 22,8 на 10 000 населения [1–3]. Отчет главного хирурга Минздрава России А. Ш. Ревишвили показал, что в РФ за 2020 г. пролечено 148 763 пациента с диагнозом «Острый аппендицит». Хирургическая активность за 2020 г. составила 98,1 %, летальность — 0,17 % [2].

Быстрое развитие лучевых методов диагностики с высокой степенью разрешения (КТ, УЗИ) и оснащение ими современных стационаров позволило значительно улучшить диагностику ОА. Общепризнанным является мнение, что лапароскопия — это наиболее эффективный метод дифференциальной диагностики ОА. Принципиальным фактом является возможность перехода от диагностического этапа к лечебному, т.е. выполнению устранения заболевания, в том числе при выявлении другой патологии, требующей хирургической коррекции [2, 4]. Благодаря этому статистические данные последних лет свидетельствуют о снижении числа аппендэктомий при отсутствии воспалительных изменений в червеобразном отростке, подтвержденных гистологически. Казалось бы, должны уменьшаться и показатели осложненных форм, количество осложнений и цифры летальности [5]. Однако процент осложнений ОА и летальности, которая наиболее часто сопровождается деструктивными формами ОА с перитонитом, не может вполне удовлетворять клиницистов. Ежегодно в мире от ОА и его осложнений умирает от 50 до 70 тыс. человек [4, 6–8].

Практически все вопросы по оказанию медицинской помощи при острых заболеваниях органов брюшной полости унифицированы в Национальных клинических рекомендациях (НКР), в частности по острому аппендициту, и международных рекомендациях различных хирургических сообществ — Всемирного сообщества по неотложной хирургии (WSSES), Европейской ассоциации эндоскопических хирургов (EAES) [3, 9–11]. Наибольшие дискуссии во время обсуждения НКР были вызваны как раз определением тактических подходов к возможным сложным клиническим ситуациям, возникающим при ОА, в том числе как нужно действовать при аппендикулярном перитоните — как оперировать: открыто или лапароскопически? На сегодня убедительно доказано, что лапароскопическая аппендэктомия (ЛА) уменьшает сроки госпитализации пациентов, количество осложнений (включая внутрибрюшинные абсцессы и кишечную непроходимость) [12]. ЛА более безопасна по сравнению с открытой АЭ, особенно при лечении пациентов с ожирением, сопутствующими заболеваниями и пожилых [4, 10, 13].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ современной литературы и собственного клинического опыта в РБ [12, 14]. Данный анализ позволяет утверждать, что в отсутствие противопоказаний диагностическая лапа-

роскопия должна выполняться первичным этапом при подозрении на острую абдоминальную патологию. Рандомизированные исследования и проведенные метаанализы свидетельствуют об эффективности и безопасности использования видеоэндоскопических технологий в хирургии ОА [3]. Считается, что разлитой перитонит как осложнение острого аппендицита является противопоказанием к мини-инвазивным методам оперативного лечения и может служить основанием не только для конверсии, но и для исходно открытых вмешательств, частота которых составляет менее 68,5 %. Выявленные показания к применению ЛА сильно отличаются в регионах РФ. Собственно, это нашло отражение в дискуссиях по пересмотру НКР [2]. Связано это исключительно с особенностями материально-технического оснащения больниц и квалификацией хирургов. Согласно докладу главного хирурга МЗ Республики Башкортостан, в РБ в 2021 г. выполнено 5415 аппендэктомий, при этом даже в различных хирургических отделениях больниц г. Уфы процент выполнения ЛА существенно разнится (от 40,71 до 97,6 %).

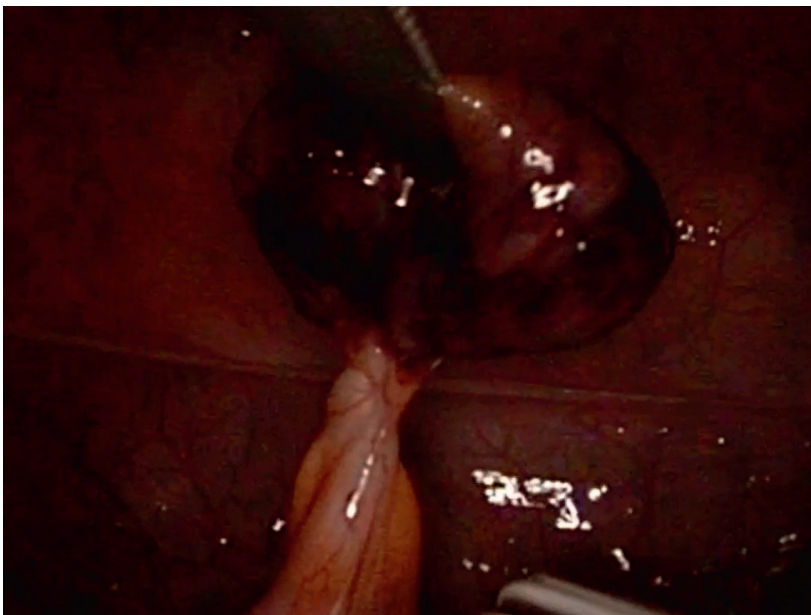
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие острого хирургического заболевания живота заключительным этапом диагностики подразумевает проведение диагностической лапароскопии, которая при необходимости и технических возможностях может перейти в лечебную. В конце XX века М. Kirschner сформулировал основные хирургические принципы ведения больных с распространенным перитонитом, главным положением которого является контроль над источником инфекции: устранение источника перитонита; интраоперационная санация и дренирование брюшной полости; назоинтестинальная интубация кишечника, находящегося в состоянии пареза; выбор соответствующего лечения при дальнейшей тактике ведения больного (антибиотикотерапия, при необходимости санация брюшной полости). Для успешного исхода лечения необходимо, чтобы соблюдались системные требования, которые касаются прежде всего соответствующей технологической оснащенности операционной. Ургентные эндовидеохирургические вмешательства должны выполнять обученные квалифицированные специалисты, способные при необходимости перейти на открытый или реконструктивный этапы.

С нашей точки зрения, имея в виду выбор метода хирургического пособия при ОА, следует говорить не о противопоказаниях к применению ЛА, а о некоторых ограничениях. Они следующие: дооперационно подтвержденный данными инструментального обследования (УЗИ, КТ) парез кишечника и компартмент-синдром; интраоперационно плохой обзор при наличии значительно раздутых петель кишечника; невозможность адекватной санации брюшной полости при массивной бактериальной контаминации, брюшинных спайках и обильных фибринозных наложениях; отсутствие возможности произвести декомпрессию и интубацию тонкой кишки. При этом решение о возможности выполнения лапароскопического



**Рисунок 1.** Лапароскопическая санация брюшной полости при аппендикулярном перитоните  
**Figure 1.** Laparoscopic abdominal lavage for appendicular peritonitis



**Рисунок 2.** Аппендажит. Некроз жирового подвеса толстой кишки  
**Figure 2.** Epiploic appendagitis. Necrosis of epiploic appendix of the colon

вмешательства принимается индивидуально, в зависимости от технического обеспечения и квалификации хирурга.

Действительными противопоказаниями для эндовидеохирургического лечения внутрибрюшных осложнений ОА считаем: терминальное и крайне тяжелое, нестабильное состояние пациента; профузное внутрибрюшное кровотечение, сопровождающееся нарушениями гемодинамики и нарастанием тяжести состояния больного; массивнейший спаечный процесс брюшной полости (облитерация свободной брюшной полости). Лечебный этап включает лапароскопическое вмешательство с проведением первичной (предварительной) санации брюшной полости, состоящей из эвакуации гнойного перитонеального выпота и легко снимаемого

фибрина со всех имеющихся областей, санации брюшной полости физиологическим раствором (рис. 1).

При использовании лапароскопического доступа при остром аппендиците, осложненном перитонитом, все хирурги обращают внимание на следующие аспекты выполнения оперативного вмешательства: методику обработки культи червеобразного отростка; продолжительность операции, частоту конверсии и этап санации и дренирования брюшной полости. Многие авторы высказывают мнение, что безопасным и эффективным является применение эндоскопических петель (Endoloops, петля Редера 1–2), так же как и применение сшивающих аппаратов в аспекте развития несостоятельности культи [3]. Считаем, что интраоперационный лаваж не приводит к значимым преимуществам в отношении профилактики интраабдоминальной инфекции при распространенном аппендикулярном перитоните по сравнению с простой аспирацией. Вместе с тем отмечается увеличение времени проведения операции, а также он может способствовать организации послеоперационных абсцессов. Развитие данного процесса связано с распространением гнойного содержимого в брюшной полости. В то же время растворы для санации снижают способность лейкоцитов к фагоцитозу бактерий, а также сокращают концентрацию местных медиаторов воспаления, что приводит к более сильной адгезии бактерий к брюшине.

По мнению большинства авторов, дренирование брюшной полости является обязательным при распространенном перитоните, вызванном острым аппендицитом [7, 10].

В лечении осложненного течения послеоперационного периода после ЛА важнейшее значение также принадлежит лапароскопическим методам. Проведение «динамической» лапароскопии позволяет диагностировать неблагоприятное течение, выявить осложнения и одновременно осуществить санацию.

Представляем свой клинический случай перекрута жировой подвески, развившийся на 4-е сутки после аппендэктомии (рис. 2).

Перекрут и, как следствие, некроз жировых подвесок относится к редким заболеваниям и встречается у 0,04–0,3 % пациентов с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости [15]. Пациент К. был доставлен в ПДО с диагнозом «острый живот». В ходе дообследования установлен диагноз — острый аппендицит. Проведена лапароскопическая аппендэктомия. Интраоперационно — острый флегмонозный аппендицит, другой патологии в брюшной полости не выявлено. Послеоперационный период — без особенностей. На 4 сутки после операции — жалобы на постоянные боли в животе, общую слабость, повышение температуры до 38 °С. Лабораторные методы исследования показали: умеренный лейкоцитоз, незначительное повышение С-реактивного белка. При ультразвуковой диагностике — незначительный выпот в правой подвздошной области. Решено провести диагностическую лапароскопию. При лапароскопии выявлен перекрут жировой подвески, другой органической патологии

не выявлено. Некротизированный участок резецирован, брюшная полость осушена. Послеоперационный период — без особенностей.

На сегодня с позиции многих хирургов [3, 11], перво-степенной является тактика выполнения лапароскопии с одномоментной санацией «по требованию». Наличие определенных показателей, таких как синдром системной воспалительной реакции (SIRS), сопровождающийся высокой лихорадкой и клинической картиной кишечной непроходимости или перитонита, является показанием для ее проведения. Для доступа используются ранее выполненные троакарные доступы, Visiport, доступ по Хассену, использование ультразвукового контроля, постоянные троакарные порты при программировании санаций. Используются следующие технические приемы: адгезиолизис тупым путем, использование «холодных» ножниц, динамическое изменение положения лапаропортов и пациента во время операции. Вопрос о количестве и локализации дренажей решается интраоперационно, персонально для каждого конкретного случая. Как утверждает большинство авторов [3, 11, 13], количество установленных дренажей в брюшную полость не влияет на частоту интраабдоминальных и раневых осложнений, но при этом статистически достоверно увеличиваются сроки пребывания пациента в стационаре. Однако дренирование полости малого таза при распространенном аппендикулярном перитоните является обязательным. А вопрос о необходимости установки дополнительных дренажей решается индивидуально с учетом интраоперационной картины в каждом конкретном случае [6, 8].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Залогом успешного лечения пациентов является надежная ликвидация источника перитонита — выполнение адекватной аппендэктомии. Лапароскопическая санация в раннем послеоперационном периоде на фоне послеоперационного перитонита, при развивающихся осложнениях, является альтернативным методом безоперационному лечению и отложенному вмешательству и, в конечном счете, имеет лучшие результаты, чем чрескожное дренирование или релапаротомия. Применение лапароскопического доступа и в последующем его благоприятный результат зависят не только от технических аспектов (расстановки портов, способа санации брюшной полости и количества дренажей), но и от правильного определения показаний и противопоказаний к операции, в разумном сочетании с традиционными хирургическими вмешательствами.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

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

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

**Funding.** This work is not funded.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Van Dijk S., van Dijk A., Dijkgraaf M., Boermeester M. Meta-analysis of in-hospital delay before surgery as a risk factor for complications in patients with acute appendicitis. *Br J Surg.* 2018;105(8):933–45. DOI: 10.1002/bjs.10873
- 2 Ревишвили А.Ш., Оловянный В.Е., Калинин Д.В., Кузнецов А.В. Летальность при остром аппендиците в России. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2022;10:5–14. DOI: 10.17116/hirurgia20221015
- 3 Затевахин И.И., Сажин А.В., Кириенко А.И., Нечай Т.В., Тягунов А.Е., Титкова С.М. и др. Диагностические и лечебные подходы при остром аппендиците в практике хирургов Российской Федерации. Результаты общероссийского опроса. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020;8:5–16.
- 4 Young E., Stewart S., McCulloch G., Maddern G. Appendectomy mortality: an Australian national audit. *ANZ J Surg.* 2019;89(11):1441–5. DOI: 10.1111/ans.15439
- 5 Ahmed K.A., Hamdy A.M.F., Seifeldin M.I., Elkeleny M.R. Mechanical small bowel obstruction due to appendiceal tourniquet: a case report and review of literature. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):208. DOI: 10.1186/s13256-019-2156-y
- 6 Yang L., Jia M., Han P. Primary epiploic appendagitis as an unusual cause of acute abdominal pain in a middle-aged male. A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(33):e16846. DOI: 10.1097/MD.00000000000016846
- 7 Самсонов В.Т., Ермолов А.С., Гуляев А.А., Ярцев П.А., Абдуламитов Х.К., Саттарова З.И., Возможности видеолaparоскопии в диагностике и лечении заболеваний, имитирующих острый аппендицит. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2017;6:22–7. DOI: 10.17116/hirurgia2017622-27
- 8 Kotaluoto S., Ukkonen M., Pauniah S.L., Helminen M., Sand J., Rantanen T. Mortality related to appendectomy: a population based analysis over two decades in Finland. *World J Surg.* 2017;41(1):64–9. DOI: 10.1007/s00268-016-3688-6
- 9 Wysocki A.P., Allen J., Rey-Conde T., North J.B. Mortality from acute appendicitis is associated with complex disease and co-morbidity. *ANZ J Surg.* 2015;85:521–4. DOI: 10.1111/ans.12829
- 10 Bregendahl S., Norgaard M., Laurberg S., Jepsen P. Risk of complications and 30-day mortality after laparoscopic and open appendectomy in a Danish region, 1998–2007; a population-based study of 18,426 patients. *Pol Przegl Chir.* 2013;85:395–400. DOI: 10.2478/pjs-2013-0060
- 11 Yamada T., Endo H., Hasegawa H., Kimura T., Kakeji Y., Koda K., et al. Risk of emergency surgery for complicated appendicitis: Japanese nationwide study. *Ann Gastroenterol Surg.* 2020;5(2):236–42. DOI: 10.1002/ags3.12408
- 12 Canal C., Lempert M., Birrer D.L., Neuhaus V., Turina M. Short-term outcome after appendectomy is related to preoperative delay but not to the time of day of the procedure: A nationwide retrospective cohort study of 9224 patients. *Int J Surg.* 2020;76:16–24. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.02.001
- 13 Andersson R. Short-term complications and long-term morbidity of laparoscopic and open appendectomy in a national cohort. *Br J Surg.* 2014;101(9):1135–42. DOI: 10.1002/bjs.9552
- 14 Stöb C., Nitsche U., Neumann P.A., Kehl V., Wilhelm D., Busse R., et al. Acute appendicitis: trends in surgical treatment—a population-based study of over 800 000 patients. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(14):244–9. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0118
- 15 Тимофеев М.Е., Федоров Е.Д., Кречетова А.П., Шаповальянц С.Г. Перекрут и некроз сальниковых отростков ободочной кишки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2014;2:25–32.

## REFERENCES

- 1 Van Dijk S., van Dijk A., Dijkgraaf M., Boermeester M. Meta-analysis of in-hospital delay before surgery as a risk factor for complications in patients with acute appendicitis. *Br J Surg.* 2018;105(8):933–45. DOI: 10.1002/bjs.10873
- 2 Revishvili A.Sh., Olovyanii V.E., Kalinin D.V., Kuznetsov A.V. Mortality in acute appendicitis in Russia. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2022;10:5–14 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia20221015
- 3 Zatevakhin I.I., Sazhin A.V., Kirienko A.I., Nechay T.V., Tyagunov A.E., Titkova S.M., et al. Diagnostic and treatment approaches for acute appendicitis in the Russian Federation. Results of the all-Russian survey. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2020;8:5–16 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia20200815

- 4 Young E., Stewart S., McCulloch G., Maddern G. Appendicectomy mortality: an Australian national audit. *ANZ J Surg.* 2019;89(11):1441–5. DOI: 10.1111/ans.15439
- 5 Ahmed K.A., Hamdy A.M.F., Seifeldin M.I., Elkeleny M.R. Mechanical small bowel obstruction due to appendiceal tourniquet: a case report and review of literature. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):208. DOI: 10.1186/s13256-019-2156-y
- 6 Yang L., Jia M., Han P. Primary epiploic appendagitis as an unusual cause of acute abdominal pain in a middle-aged male. A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(33):e16846. DOI: 10.1097/MD.00000000000016846
- 7 Samsonov V.T., Ermolov A.S., Gulyaev A.A., Yartsev P.A., Abdulamitov Kh.K., Sattarova Z.I., Possibilities of video laparoscopy in the diagnosis and treatment of diseases simulating acute appendicitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2017;6:22–7 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2017622-27
- 8 Kotaluoto S., Ukkonen M., Pauniahio S.L., Helminen M., Sand J., Rantanen T. Mortality related to appendectomy; a population based analysis over two decades in Finland. *World J Surg.* 2017;41(1):64–9. DOI: 10.1007/s00268-016-3688-6
- 9 Wysocki A.P., Allen J., Rey-Conde T., North J.B. Mortality from acute appendicitis is associated with complex disease and co-morbidity. *ANZ J Surg.* 2015;85:521–4. DOI: 10.1111/ans.12829
- 10 Bregendahl S., Norgaard M., Laurberg S., Jepsen P. Risk of complications and 30-day mortality after laparoscopic and open appendectomy in a Danish region, 1998–2007; a population-based study of 18,426 patients. *Pol Przegl Chir.* 2013;85:395–400. DOI: 10.2478/pjs-2013-0060
- 11 Yamada T., Endo H., Hasegawa H., Kimura T., Kakeji Y., Koda K., et al. Risk of emergency surgery for complicated appendicitis: Japanese nationwide study. *Ann Gastroenterol Surg.* 2020;5(2):236–42. DOI: 10.1002/ags3.12408
- 12 Canal C., Lempert M., Birrer D.L., Neuhaus V., Turina M. Short-term outcome after appendectomy is related to preoperative delay but not to the time of day of the procedure: A nationwide retrospective cohort study of 9224 patients. *Int J Surg.* 2020;76:16–24. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.02.001
- 13 Andersson R. Short-term complications and long-term morbidity of laparoscopic and open appendicectomy in a national cohort. *Br J Surg.* 2014;101(9):1135–42. DOI: 10.1002/bjs.9552
- 14 Stöß C., Nitsche U., Neumann P.A., Kehl V., Wilhelm D., Busse R., et al. Acute appendicitis: trends in surgical treatment—a population-based study of over 800 000 patients. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(14):244–9. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0118
- 15 Timofeev M.E., Fedorov E.D., Krechetova A.P., Shapoval'yants S.G. Torsion and necrosis of epiploic appendices of the large bowel. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2014;(2):25–32 (In Russ.).

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-39-44>



# Сравнительный анализ изолированной абдоминопластики и сочетанной гернио-абдоминопластики

М.В. Тимербулатов<sup>1</sup>, А.С. Шорнина<sup>1,2</sup>, Р.А. Лихтер<sup>2</sup>, А.Э. Каипов<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

<sup>2</sup> Клинический госпиталь «Мать и дитя», Россия, Республика Башкортостан, Уфа

<sup>3</sup> Казанский государственный медицинский университет, Россия, Республика Татарстан, Казань

\* **Контакты:** Каипов Артур Эрикович, e-mail: turik4martn@mail.ru

Тимербулатов Махмуд Вилевич — д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, [orcid.org/0000-0002-6664-1308](https://orcid.org/0000-0002-6664-1308)

Шорнина Анна Сергеевна — кафедра факультетской хирургии, [orcid.org/0000-0001-9902-881X](https://orcid.org/0000-0001-9902-881X)

Лихтер Ростислав Альбертович — к.м.н., хирургический центр, [orcid.org/0000-0003-3801-3977](https://orcid.org/0000-0003-3801-3977)

Каипов Артур Эрикович — кафедра сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии, [orcid.org/0000-0001-8531-1311](https://orcid.org/0000-0001-8531-1311)

## Аннотация

**Введение.** Согласно статистическим данным отделения пластической хирургии клинического госпиталя «Мать и дитя» г. Уфа за 2019–2022 гг., хирургические вмешательства на передней брюшной стенке занимают 3-е место по популярности. Комплексность подхода в лечении пациентов с сочетанной патологией передней брюшной стенки подразумевает необходимость замены изолированных методик на симультанное хирургическое вмешательство в данной области. **Цель исследования.** На основании клинических данных отделения пластической хирургии госпиталя «Мать и дитя» проанализировать опыт хирургического лечения и послеоперационного ведения пациентов с эстетической и физиологической патологией передней брюшной стенки. **Материал и методы.** В исследование были включены 54 женщины, находившиеся на стационарном лечении, амбулаторном наблюдении в отделении пластической хирургии клинического госпиталя «Мать и дитя» с 2019 по 2022 год. 31 из них составили 1-ю группу (лица с эстетической и функциональной деформацией передней брюшной стенки, но без грыжевого дефекта), а 23 — 2-ю группу (лица с эстетической и функциональной деформацией передней брюшной стенки и наличием вентральной грыжи срединной локализации). В 1-й группе выполнялась абдоминопластика, во 2-й — гернио-абдоминопластика. **Результаты и обсуждение.** Абдоминопластика, как и симультанная гернио-абдоминопластика, позволяет восстановить утраченные форму и контуры передней брюшной стенки. Симультанная гернио-абдоминопластика увеличивает время хирургического вмешательства, но сокращает кратность необходимых операций и анестезиологических пособий, сроки реабилитационного периода, финансовые затраты. Абдоминопластика открывает удобный доступ для выполнения ненатяжной герниопластики. Симультанный подход в лечении передней брюшной стенки не вызвал увеличения частоты осложнений. **Заключение.** Симультанная гернио-абдоминопластика — оправданное хирургическое вмешательство при сочетанной патологии передней брюшной стенки. Комплексный подход способствует улучшению непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения.

**Ключевые слова:** вентральная грыжа, абдоминопластика, передняя брюшная стенка, герниопластика, пластическая хирургия, симультанные операции, диастаз мышц живота, гернио-абдоминопластика, послеоперационное ведение больного

**Для цитирования:** Тимербулатов М.В., Шорнина А.С., Лихтер Р.А., Каипов А.Э. Сравнительный анализ изолированной абдоминопластики и сочетанной гернио-абдоминопластики. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(1):39–44. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-39-44>

# Comparative Analysis of Isolated Abdominoplasty and Concomitant Hernio-Abdominoplasty

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

**Anna S. Shornina** — Department of Faculty Surgery, orcid.org/0000-0001-9902-881X

**Rostislav A. Lihter** — Cand. Sci. (Med.), Surgical Centre, orcid.org/0000-0003-3801-3977

**Artur E. Kaipov** — Department of Cardiovascular and Endovascular Surgery, orcid.org/0000-0001-8531-1315

*Mahmud V. Timerbulatov<sup>1</sup>, Anna S. Shornina<sup>1,2</sup>, Rostislav A. Lihter<sup>2</sup>, Artur E. Kaipov<sup>3,\*</sup>*

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup> Mother and Child Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

<sup>3</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

\* **Correspondence to:** Artur E. Kaipov, e-mail: turik4martn@mail.ru

## Abstract

**Introduction.** According to the statistics of Plastic Surgery Unit, Mother and Child Clinical Hospital, Ufa (Russia), for 2019–2022, surgical interventions on the anterior abdominal wall rank third in popularity. The complexity of the approach to the treatment of patients with concomitant pathology of the anterior abdominal wall implies the need to replace isolated techniques with simultaneous surgical intervention in this area.

**Aim.** To analyze the experience of surgical treatment and postoperative management of patients with aesthetic and physiological pathology of the anterior abdominal wall, based on the clinical data of Plastic Surgery Unit, Mother and Child Clinical Hospital. **Materials and methods.** The study enrolled 54 women who were undergoing inpatient and outpatient treatment in Plastic Surgery Unit, Mother and Child Clinical Hospital from 2019 to 2022. 31 of them made up group 1 (persons with aesthetic and functional deformity of the anterior abdominal wall but without a hernial defect), and 23 made up group 2 (persons with aesthetic and functional deformity of the anterior abdominal wall and with a midline ventral hernia). Abdominoplasty was performed in group 1, and hernio-abdominoplasty was performed in group 2. **Results and discussion.** Both abdominoplasty and simultaneous hernio-abdominoplasty enable the lost shape and contours of the anterior abdominal wall to be restored. Simultaneous hernio-abdominoplasty increases the time of surgical intervention, but reduces the multiplicity of necessary operations and anaesthetic support, the duration of the rehabilitation period, and financial costs. Abdominoplasty provides convenient access to perform tension-free hernioplasty. The simultaneous approach to the treatment of the anterior abdominal wall did not cause an increase in the incidence of complications. **Conclusion.** Simultaneous hernio-abdominoplasty is a justified surgical intervention with a concomitant pathology of the anterior abdominal wall. An integrated approach improves immediate and long-term surgical outcomes.

**Keywords:** ventral hernia, abdominoplasty, anterior abdominal wall, hernioplasty, plastic surgery, simultaneous surgeries, diastasis recti abdominis, hernio-abdominoplasty, postoperative management

**For citation:** Timerbulatov M.V., Shornina A.S., Lihter R.A., Kaipov A.E. Comparative analysis of isolated abdominoplasty and concomitant hernio-abdominoplasty. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(1):39–44. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-39-44>

## ВВЕДЕНИЕ

Абдоминопластика — операция, позволяющая восстановить форму и контуры передней брюшной стенки [1]. Хирургическая коррекция передней брюшной стенки имеет большое значение не только с эстетической и функциональной точек зрения, но также оказывает влияние на качество жизни и социальную адаптацию человека в обществе [2–4]. Хирургическое лечение и послеоперационное ведение пациентов с патологией передней брюшной стенки занимает значительное место в практике пластического хирурга. Это связано с разнообразием деформаций в данной области, расширением объема хирургического вмешательства, увеличением числа пациентов [5–8].

Эстетические и функциональные изменения в области передней брюшной стенки возникают у женщин после беременности и родов, что зачастую сопровождается значительным колебанием веса [9, 10]. К вышеобозначенным изменениям относят: снижение тургора и перерастяжение кожи; наличие кожно-жирового фартука; локальные и обширные жировые отложения; диастаз прямых мышц живота. В ряде случаев у пациентов с жалобами на эстетическую деформацию передней брюшной стенки выявляется наличие грыжевого дефекта [11–14].

В последние годы в лечебной практике все большее внимание уделяется симультанным операциям. В настоящее время уже накоплен определенный опыт и активно обсуждаются преимущества и недостатки симультанных вмешательств [15, 16].

**Цель исследования.** На основании клинических данных отделения пластической хирургии госпиталя «Мать и дитя» проанализировать опыт хирургического лечения и послеоперационного ведения пациентов с эстетической и физиологической патологией передней брюшной стенки. Также выделить и дать оценку параметрам, которые изменяются при переходе от изолированных оперативных вмешательств к симультанному.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период 2019–2022 гг. проанализированы ход и результаты лечения 54 пациенток с патологией в области передней брюшной стенки, находившихся на лечении в отделении пластической хирургии клинического госпиталя «Мать и дитя». Среди исследуемого контингента возраст варьировал от 26 до 53 лет, средний возраст составил  $36,6 \pm 5,5$  года. Обследуемые — женщины, в анамнезе у которых одна или несколько

беременностей и родов. Пациентки были разделены на 2 группы. В первую группу вошла 31 пациентка, которым выполнялась только абдоминопластика, во вторую — 23 пациентки, которым выполнялась гернио-абдоминопластика.

Один из ведущих критериев определения объема операции — вес пациентки. Степень ожирения определялась согласно классификации по ИМТ. В соответствии со степенью ожирения и наличием избыточных жировых отложений определялась необходимость и объем липосакции (табл. 1).

Пациентки обеих групп имели эстетические и функциональные деформации передней брюшной стенки: дряблость и избыток кожи, стрии, кожно-жировой фартук, диастаз прямых мышц живота. У пациенток 2-й группы отмечалось наличие вентральной грыжи различной величины срединной локализации (в 6 случаях — пупочная грыжа, в 6 и 7 случаях — вентральная грыжа средних и больших размеров срединной локализации соответственно, в 4 случаях — многодефектовая вентральная грыжа больших размеров срединной локализации).

Все пациентки поступали в плановом порядке после полного амбулаторного обследования. Операции выполнялись под эндотрахеальным наркозом. Основной сравнительной характеристикой операционного периода выступала продолжительность оперативного вмешательства (табл. 2, 3). Также стоит отметить, что выполненная отслойка в области передней брюшной стенки открывала удобный доступ для пластики грыжевого дефекта и дальнейшего перераспределения растянутого кожно-жирового лоскута. Во всех случаях укрепление передней брюшной стенки выполнялось сеткой Ultrapro с использованием методик Onlay и Inlay.

В раннем послеоперационном периоде выполнялась сравнительная оценка трех параметров: продолжительность нахождения в стационаре, срок активного дренирования, выраженность болевого синдрома. Время нахождения в клинике при изолированном оперативном вмешательстве — 2 сут; при симультанной гернио-абдоминопластике — 3 сут. Срок дренирования определялся количеством серозно-геморрагического отделяемого в послеоперационном периоде. При изолированной абдоминопластике — от 2 до 4 суток, при герниопластике — от 3 до 5 дней.

Для оценки степени интенсивности болевых ощущений в первые сутки после операции использовались шкала вербальной оценки боли (ШВО)

| Ожирение              | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | Группа 1 (n = 31) | Группа 2 (n = 23) |
|-----------------------|------------------------|-------------------|-------------------|
| Нормальная масса тела | 18,5–24,9              | 5                 | 4                 |
| Избыточная масса тела | 25,0–29,9              | 7                 | 3                 |
| Ожирение 1-й степени  | 30,0–34,9              | 6                 | 3                 |
| Ожирение 2-й степени  | 35,0–39,9              | 9                 | 7                 |
| Ожирение 3-й степени  | ≥40                    | 4                 | 6                 |

**Таблица 1.** Распределение степеней ожирения по клиническим группам  
**Table 1.** Obesity degrees in clinical groups

| Вид оперативного вмешательства | Количество пациентов (n = 31) | %    | Продолжительность операции, мин |
|--------------------------------|-------------------------------|------|---------------------------------|
| Абдоминопластика               | 5                             | 16,1 | 118,0 ± 4,4                     |
| Абдоминопластика с липосакцией | 26                            | 83,9 | 151,1 ± 15,0                    |

**Таблица 2.** Распределение вида абдоминопластики в 1-й группе  
**Table 2.** Abdominoplasty types in group 1

| Вид оперативного вмешательства                                                        | Количество пациентов (n = 23) | %    | Продолжительность операции, мин |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------|---------------------------------|
| Абдоминопластика. Пластика пупочной грыжи местными тканями                            | 4                             | 17,4 | 135 ± 2,5                       |
| Абдоминопластика с липосакцией. Пластика пупочной грыжи местными тканями              | 2                             | 8,7  | 150 ± 0                         |
| Абдоминопластика. Пластика сетчатым протезом Ultrapro по методике inlay               | 2                             | 8,7  | 185 ± 2,5                       |
| Абдоминопластика. Пластика сетчатым протезом Ultrapro по методике onlay               | 1                             | 4,3  | 170 ± 0                         |
| Абдоминопластика с липосакцией. Пластика сетчатым протезом Ultrapro по методике inlay | 8                             | 34,8 | 241,5 ± 5,3                     |
| Абдоминопластика с липосакцией. Пластика сетчатым протезом Ultrapro по методике onlay | 6                             | 26,1 | 230 ± 5                         |

**Таблица 3.** Распределение вида гернио-абдоминопластики во 2-й группе  
**Table 3.** Hernio-abdominoplasty types in group 2

| ШВО (баллы)          | Группа 1 (n = 31) | Группа 2 (n = 23) |
|----------------------|-------------------|-------------------|
| 0 (нет боли)         | 0 (0 %)           | 0 (0 %)           |
| 1 (слабая боль)      | 5 (16,1 %)        | 4 (17,4 %)        |
| 2 (умеренная боль)   | 24 (77,4 %)       | 18 (78,3 %)       |
| 3 (сильная боль)     | 2 (6,5 %)         | 1 (4,3 %)         |
| 4 (нестерпимая боль) | 0 (0 %)           | 0 (0 %)           |

**Таблица 4.** Шкала вербальной оценки боли (ШВО)  
**Table 4.** Pain Verbal Descriptive Scale, VDS (ШВО)

| ВАШ (баллы)             | Группа 1 (n = 31) | Группа 2 (n = 23) |
|-------------------------|-------------------|-------------------|
| ≤2 (нет боли)           | 0 (0 %)           | 0 (0 %)           |
| 2–4 (слабая боль)       | 5 (16,1 %)        | 4 (17,4 %)        |
| 4–6 (умеренная боль)    | 24 (77,4 %)       | 18 (78,3 %)       |
| 6–8 (сильная боль)      | 2 (6,5 %)         | 1 (4,3 %)         |
| 8–10 (нестерпимая боль) | 0 (0 %)           | 0 (0 %)           |

**Таблица 5.** Визуально-аналоговая шкала (ВАШ)  
**Table 5.** Visual analogue scale, VAS (ВАШ)

| Осложнение     | Группа 1 (n = 31) | Группа 2 (n = 23) |
|----------------|-------------------|-------------------|
| Гематома       | 0                 | 1                 |
| Серома         | 2                 | 0                 |
| Некроз пупка   | 0                 | 1                 |
| Краевой некроз | 1                 | 0                 |

**Таблица 6.** Местные осложнения в послеоперационном периоде  
**Table 6.** Local complications in postoperative period

и визуально-аналоговая шкала (ВАШ) (табл. 4, 5). Согласно полученным данным, степень выраженности болевого синдрома в обеих группах отличалась незначительно и в большинстве случаев характеризовалась как умеренно выраженная.

Осложнения в послеоперационном периоде носили локальный характер, и общее их количество составило 5 случаев (табл. 6). Осложнения были нивелированы в первые три месяца.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

При сравнительной оценке продолжительности оперативного вмешательства в 1-й и 2-й группах были получены следующие данные:

— при вмешательствах без липосакции удлинение времени операции во 2-й группе составило в среднем 35,6 мин; — при вмешательствах с липосакцией удлинение времени операции во 2-й группе составило в среднем 74,8 мин.

Пребывание пациента в клинике при симультанном вмешательстве увеличивалось на 1 сутки; период активного дренирования — в среднем на 2 суток.

Интенсивность болевого синдрома в первые сутки после оперативного вмешательства имела следующие показатели в 1-й и 2-й группах: слабая боль в 16,1 и в 17,4 % соответственно, умеренно выраженная боль — в 77,4 и 78,3 %, сильная боль — в 6,5 и 4,3 %.

Количество осложнений в 1-й группе составило 3 случая, во 2-й группе — 2 случая. Симультанное вмешательство на передней брюшной стенке не повлекло увеличения частоты осложнений.

В отдаленном послеоперационном периоде было выполнено анкетирование пациенток с целью оценки изменения качества жизни. Все пациентки отмечали улучшение качества жизни, психоэмоционального состояния, улучшение социализации. Удовлетворенность результатом в 1-й группе составила 85–90 %, во 2-й группе — 100 %.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексность подхода в лечении патологий передней брюшной стенки позволяет за одно оперативное вмешательство решить проблему вентральной грыжи, восстановить мышечно-апоневротический каркас, достичь отличного эстетического результата. Симултанная операция увеличивает эффективность хирургического лечения, незначительно увеличивая продолжительность операции и послеоперационной реабилитации.

**Информированное согласие.** Информированное согласие пациентов на публикацию своих данных получено.

**Informed consent.** Written informed consent was obtained from the patients for publication.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

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

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

**Funding.** This work is not funded.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Агапов Д.Г., Побережная А.В., Мазен Хамуд Рами Мохаммед. Современные аспекты абдоминопластики. *Sciences of Europe*. 2017;(17):15–20.
- Logan J.M., Broughton G 2nd. Plastic surgery: understanding abdominoplasty and liposuction. *AORN J*. 2008;88(4):587–600. DOI: 10.1016/j.aorn.2008.07.018
- Nahas F.X., Faustino L.D., Ferreira L.M. Abdominal wall plication and correction of deformities of the myoaponeurotic layer: focusing on materials and techniques used for synthesis. *Aesthet Surg J*. 2019;39(Suppl\_2):S78–84. DOI: 10.1093/asj/sjy333
- Blotta R.M., Costa S.D.S., Trindade E.N., Meurer L., Maciel-Trindade M.R. Collagen I and III in women with diastasis recti. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e319. DOI: 10.6061/clinics/2018/e319
- Макаров И.В., Степанов П.Д., Степанов Д.Ю., Лопухов Е.С. Первый опыт применения подкожной эндоскопической пластики диастаза прямых мышц живота и пупочных грыж по методике SCOLA. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2020;3:119–24.
- Ramirez OM. Abdominoplasty and abdominal wall rehabilitation: a comprehensive approach. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105(1):425–35. DOI: 10.1097/00006534-200001000-00069
- Асланов А.Д., Логвина О.Е., Калибатов Р.М., Кутотов А.Х., Эдигов А.Т., Карданова Л.Ю. и др. Натяжная герниопластика и абдоминопластика у пациентов с морбидным ожирением. *Московский хирургический журнал*. 2020;2:45–53. DOI: 10.17238/issn2072-3180.2020.2.45-53
- Plastic surgery statistics report: ASPS National clearinghouse of plastic surgery procedural statistics. *ASPS Publ*; 2020 [cited 2022 Dec 9]. Available from: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/plastic-surgery-statistics-full-report-2020.pdf>
- Ahmed M., Mehboob M. Comparisons of onlay versus sublay mesh fixation technique in ventral abdominal wall incisional hernia repair. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(9):819–22. DOI: 10.29271/jcpsp.2019.09.819

**Группа 1.** Пациентка А. Ожирение 3-й степени. Дряблый живот, кожно-жировой фартук, диастаз прямых мышц живота. Результат через 3 месяца.

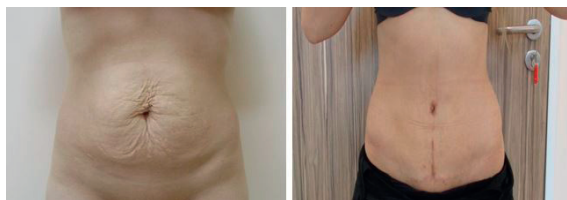
Выполнена: абдоминопластика с липосакцией.

**Group 1.** Patient A. Grade 3 obesity. Flabby abdomen, skin-fat apron, diastasis recti abdominis. Results in 3 months. Performed: abdominoplasty with liposuction.



**Группа 1.** Пациентка Б. Нормальная масса тела. Дряблый живот, диастаз прямых мышц живота. Результат через 1,5 года. Выполнена: абдоминопластика с липосакцией.

**Group 1.** Patient B. Normal body weight. Flabby abdomen, diastasis of the recti abdominis. Results in 1.5 years. Performed: abdominoplasty with liposuction.



**Группа 2.** Пациентка А. Ожирение 2-й степени. Дряблый живот, диастаз прямых мышц живота, многодефектовая вентральная грыжа больших размеров срединной локализации. Результат через 1 мес. Выполнена: герниоабдоминопластика с липосакцией.

**Group 2.** Patient A. Grade 2 obesity. Flabby abdomen, diastasis of the recti abdominis, multi-defect midline ventral hernia of large size. Results in 1 month. Performed: hernio-abdominoplasty with liposuction.



**Группа 2.** Пациентка Б. Нормальная масса тела. Дряблый живот, диастаз прямых мышц живота, пупочная грыжа. Результат через 1 год. Выполнена: гернио-абдоминопластика.

**Group 2.** Patient B. Normal body weight. Flabby abdomen, diastasis of the recti abdominis, umbilical hernia. Results in 1 year. Performed: hernio-abdominoplasty.



- 10 Hotta T.A. 2012 statistics for plastic surgical and nonsurgical procedures. *Plast Surg Nurs*. 2013;33(2):57–60. DOI: 10.1097/PSN.0b013e318294cf1d
- 11 Мәгеррамов Д.М., Медеубеков У.Ш. Хирургическая коррекция деформации передней брюшной стенки. Реальность и перспективы (обзор литературы). *Вестник хирургии Казахстана*. 2017;1:48–53.
- 12 Sazhin A., Zolotukhin I., Seliverstov E., Nikishkov A., Shevtsov Y., Andriyashkin A., et al. Prevalence and risk factors for abdominal wall hernia in the general Russian population. *Hernia*. 2019;23(6):1237–42. DOI: 10.1007/s10029-019-01971-3
- 13 Ahmed Alenazi A., Alsharif M.M., Hussain M.A., Alenezi N.G., Alenazi A.A., Almadani S.A., et al. Prevalence, risk factors and character of abdominal hernia in Arar City, Northern Saudi Arabia in 2017. *Electron Physician*. 2017;9(7):4806–11. DOI: 10.19082/4806
- 14 Адамян Р.Т., Велиханов Р.Р., Даштоян Г.Э. Хирургические аспекты лечения грыж передней брюшной стенки в сочетании с абдоминоптозом. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2019;4:50–3. DOI: 10.17116/plast.hirurgia201904150
- 15 Матвеев Н.Л., Макаров С.А., Куприянова А.С., Армашов В.П. Современные синтетические имплантаты в реконструктивной хирургии брюшной стенки. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. Реабилитация, Врач и Здоровье. 2020;3:74–84.
- 16 Iljin A., Antoszewski B., Zieliński T., Skulimowski A., Szymański D., Strzelczyk J. Sublay or onlay incisional hernia repair along with abdominoplasty: which is better? Long-term results. *Hernia*. 2019;23(4):757–65. DOI: 10.1007/s10029-019-01914-y
- 6 Ramirez OM. Abdominoplasty and abdominal wall rehabilitation: a comprehensive approach. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105(1):425–35. DOI: 10.1097/00006534-200001000-00069
- 7 Aslanov A.D., Logvina O.E., Kalibatov R.M., Kugotov A.K., Edigov A.T., Kardanova L.Yu., et al. Tensioned hernioplasty and abdominoplasty in patients with morbid obesity. *Moscow Surgical Journal*. 2020;2:45–53 (In Russ.). DOI: 10.17238/issn2072-3180.2020.2.45-53
- 8 Plastic surgery statistics report: ASPS National clearinghouse of plastic surgery procedural statistics. ASPS Publ; 2020 [cited 2022 Dec 9]. Available from: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/plastic-surgery-statistics-full-report-2020.pdf>
- 9 Ahmed M., Mehboob M. Comparisons of onlay versus sublay mesh fixation technique in ventral abdominal wall incisional hernia repair. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(9):819–22. DOI: 10.29271/jcpsp.2019.09.819
- 10 Hotta T.A. 2012 statistics for plastic surgical and nonsurgical procedures. *Plast Surg Nurs*. 2013;33(2):57–60. DOI: 10.1097/PSN.0b013e318294cf1d
- 11 Mageramov D.M., Medeubekov U.Sh. Surgical correction of deformities of the anterior abdominal wall. reality and prospects. *Bulletin of Surgery in Kazakhstan*. 2017;1:48–53 (In Russ.).
- 12 Sazhin A., Zolotukhin I., Seliverstov E., Nikishkov A., Shevtsov Y., Andriyashkin A., et al. Prevalence and risk factors for abdominal wall hernia in the general Russian population. *Hernia*. 2019;23(6):1237–42. DOI: 10.1007/s10029-019-01971-3
- 13 Ahmed Alenazi A., Alsharif M.M., Hussain M.A., Alenezi N.G., Alenazi A.A., Almadani S.A., et al. Prevalence, risk factors and character of abdominal hernia in Arar City, Northern Saudi Arabia in 2017. *Electron Physician*. 2017;9(7):4806–11. DOI: 10.19082/4806
- 14 Adamian R.T., Velikhanov R.R., Dashtoyan G.E. Surgical treatment of anterior abdominal wall hernia combined with abdominal ptosis. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2019;4:50–3 (In Russ.). DOI: 10.17116/plast.hirurgia201904150
- 15 Matveev N.L., Makarov S.A., Kupriyana A.S., Armashov V.P. Currently available synthetic implants used in abdominal wall reconstruction. *Bulletin of the Medical Institute “REAVIZ” (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2020;3:74–84 (In Russ.).
- 16 Iljin A., Antoszewski B., Zieliński T., Skulimowski A., Szymański D., Strzelczyk J. Sublay or onlay incisional hernia repair along with abdominoplasty: which is better? Long-term results. *Hernia*. 2019;23(4):757–65. DOI: 10.1007/s10029-019-01914-y

## REFERENCES

- 1 Agapov D.G., Poberezhnaya A.V., Mazen Hamud Rami Mohammed. Modern aspects of abdominoplasty. *Sciences of Europe*. 2017;(17):15–20 (In Russ.).
- 2 Logan J.M., Broughton G 2nd. Plastic surgery: understanding abdominoplasty and liposuction. *AORN J*. 2008;88(4):587–600. DOI: 10.1016/j.aorn.2008.07.018
- 3 Nahas F.X., Faustino L.D., Ferreira L.M. Abdominal wall plication and correction of deformities of the myoaponeurotic layer: focusing on materials and techniques used for synthesis. *Aesthet Surg J*. 2019;39(Suppl\_2):S78–84. DOI: 10.1093/asj/sjy333
- 4 Blotta R.M., Costa S.D.S., Trindade E.N., Meurer L., Maciel-Trindade M.R. Collagen I and III in women with diastasis recti. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e319. DOI: 10.6061/clinics/2018/e319
- 5 Makarov I.V., Stepanov P.D., Stepanov D.Yu., Lopukhov E.S. First experience of using subcutaneous endoscopic plastic surgery for rectus

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-45-50>



# Результаты хирургического лечения больных с диагнозом «неорганный злокачественный опухоль брюшинного пространства»

Д.В. Омельченко<sup>1,\*</sup>, А.Б. Васин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ярославский государственный медицинский университет, Россия, Ярославль

<sup>2</sup> Областная клиническая онкологическая больница, Россия, Ярославль

\* **Контакты:** Омельченко Дмитрий Викторович, e-mail: dmitriygm@mail.ru

Омельченко Дмитрий Викторович — кафедра хирургии ИИПО, [orcid.org/0000-0002-7263-6310](https://orcid.org/0000-0002-7263-6310)

Васин Александр Борисович — [orcid.org/0000-0003-0066-4969](https://orcid.org/0000-0003-0066-4969)

## Аннотация

**Введение.** Проблема поиска наиболее оптимальной тактики диагностики и лечения злокачественных неорганных брюшинных опухолей является актуальной по сей день. Это связано с рядом особенностей, к которым относятся: отсутствие единого подхода к лечению злокачественных неорганных брюшинных опухолей, отсутствие эффективных способов профилактики прогрессирования заболевания, малое количество публикаций, посвященных этой проблеме. Все это ставит перед онкологами, занимающимися лечением больных с данной патологией, задачу накопления и анализа результатов лечения каждого больного. **Материалы и методы.** Основу работы составил анализ данных 32 пациентов с неорганными брюшинными опухолями, из которых 26 находились на лечении в Ярославской клинической онкологической больнице с 2016 по 2021 г. с диагнозом «злокачественная неорганный брюшинная опухоль». **Результаты и обсуждение.** Основная масса пациентов, включенных в исследование, имела T4N0M0 и составила 13 (50 %) больных. 3 В стадия была выявлена у 73,08 %. Гистологически верифицированы: липосаркома — 19,23 %, лейомиосаркома и миксоидная липосаркома — по 15,38 %, остальные образования составляли 3,8 % каждая и являлись различными типами сарком из мезодермальных зачатков. Опухоли высокой степени злокачественности имелись у 22 больных (84,62 %), низкой степени злокачественности — у 4 (15,38 %). 22 больным было проведено радикальное хирургическое лечение. Изолированное удаление опухоли было выполнено 11 (50 %) больным, 11 (50 %) операций сопровождались комбинированным или сочетанным удалением опухоли. Послеоперационные осложнения отсутствовали. Гистологически подтвержденная инвазия опухоли у оперированных больных была выявлена в 50 %, наиболее частым органом, вовлеченным в процесс, являлась почка. **Заключение.** Полученные данные указывают на высокие показатели резектабельности образований данной локализации. При анализе объема удаленной опухоли выявилась прямая взаимосвязь со степенью злокачественности образования. Высокие показатели одно-, трех- и пятилетней выживаемости пациентов свидетельствуют об эффективности радикальной хирургической резекции как при изолированном удалении, так и при сочетанной или комбинированной резекции. Однако частое развитие рецидивов и в связи с этим повторные оперативные вмешательства приводят к регрессивному снижению выживаемости.

**Ключевые слова:** брюшинные новообразования, неорганные брюшинные опухоли, липосаркома, лейомиосаркома, мезенхимальные опухоли, брюшинное пространство, хирургическое лечение, резекция

**Для цитирования:** Омельченко Д.В., Васин А.Б. Результаты хирургического лечения больных с диагнозом «неорганный злокачественный опухоль брюшинного пространства». Креативная хирургия и онкология. 2023;13(1):45–50. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-45-50>

## Patients with Primary Malignant Retroperitoneal Tumor: Surgical Treatment Outcomes

Dmitriy V. Omelchenko —  
Department of Surgery,  
Institute of Continuous Profes-  
sional Education, [orcid.org/0000-0002-7263-6310](https://orcid.org/0000-0002-7263-6310)

Alexander B. Vasin — [orcid.org/0000-0003-0066-4969](https://orcid.org/0000-0003-0066-4969)

Dmitriy V. Omelchenko<sup>1,\*</sup>, Alexander B. Vasin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

<sup>2</sup> Regional Clinical Oncological Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

\* **Correspondence to:** Dmitriy V. Omelchenko, e-mail: [dmitriyygmu@mail.ru](mailto:dmitriyygmu@mail.ru)

### Abstract

**Introduction.** Determining the most optimal tactics for the diagnosis and treatment of primary malignant retroperitoneal tumors is highly relevant today. This can be attributed to a number of reasons, including: lack of versatile approach to the treatment of primary malignant retroperitoneal tumors, lack of effective ways to prevent the disease progression, small number of publications on this issue. All this motivates oncologists engaged in the treatment of patients with this pathology to accumulate and analyze the results of treatment of each patient. **Materials and methods.** The study was based on data analysis of 32 patients with primary retroperitoneal tumors, 26 of which were treated at the Yaroslavl Clinical Oncological Hospital from 2016 to 2021 with the diagnosis of primary malignant retroperitoneal tumors. **Results and discussion.** 13 patients out of 26 (50%) had T4N0M0. Stage 3B was detected in 73.08% of patients. Histologically verified: liposarcoma — 19.23%, leiomyosarcoma and myxoid liposarcoma — 15.38% each, the remaining formations comprised 3.8% each and consisted of different types of sarcomas from mesodermal rudiments. 22 patients (84.62%) had high-grade tumors, 4 patients (15.38%) had low-grade tumors. 22 patients underwent radical surgical treatment. Isolated resection of the tumor was performed in 11 patients (50%), and 11 operations (50%) were accompanied by combined or concurrent tumor resection. No postoperative complications were reported. Histologically confirmed tumor invasion was detected in 50% of operated patients. The most frequently involved organ was the kidney. **Conclusion.** The obtained data indicate high resectability rates for tumors of this localization. Analysis of the excised tumor volume revealed direct correlation with the degree of tumor malignancy. High rates of one-, three- and five-year survival of patients testify to the effectiveness of radical surgical resection both in case of isolated resection and combined or concurrent resection. However, frequent recurrences and, therefore, repeated surgical interventions lead to a regressive reduction in survival.

**Keywords:** retroperitoneal tumors, primary retroperitoneal tumors, liposarcoma, leiomyosarcoma, mesenchymal tumors, retroperitoneal space, surgical treatment, resection

**For citation:** Omelchenko D.V., Vasin A.B. Patients with primary malignant retroperitoneal tumor: surgical treatment outcomes. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(1):45–50. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-45-50>

## ВВЕДЕНИЕ

Неорганные забрюшинные опухоли (НЗО) являются новообразованиями, развивающимися преимущественно из мезодермальных зачатков (70 %), расположенных в забрюшинном пространстве, и составляют от 0,03 до 1,0 % всех новообразований человека [1]. Их источником может служить жировая, соединительная, мышечная, сосудистая, нервная ткань, эктопированные гистологические структуры, эмбриональные элементы [2]. До 80 % опухолей ретроперитонеального пространства являются злокачественными [3]. Согласно данным мировой литературы, на долю забрюшинных сарком приходится от 15 до 17 % всех сарком мягких тканей, это второе место по частоте возникновения злокачественных мезенхимальных опухолей после глубоких тканей нижней конечности (бедра) [4–7]. В России из-за редкости данной патологии статистика включает в себя саркомы всех локализаций и гистологических типов, что не дает объективной картины точной заболеваемости забрюшинными саркомами. Наиболее часто встречающимися ретроперитонеальными мезенхимальными опухолями являются липосаркома и лейомиосаркома, которые составляют 70 и 15 % соответственно [3–7]. В 45 % случаев липосаркомы локализуются забрюшинно [8]. Частой локализацией забрюшинных неорганных образований является паранефральная клетчатка, клетчатка латеральных каналов и брыжейки толстой или тонкой кишки [2].

Нередко опухоли забрюшинного пространства протекают без выраженных клинических проявлений в течение длительного времени, достигая больших размеров. В зависимости от типа и темпа роста, гистологической структуры такие опухоли могут либо прорасти в соседние органы, либо, наоборот, смещать их в сторону, что дает возможность в ряде случаев выполнить органосохраняющие операции. Довольно редко такие опухоли являются случайной диагностической находкой, позволяющей на ранних стадиях провести специальное лечение.

Больные со злокачественными неорганными забрюшинными опухолями (ЗНЗО) относятся к категории больных, относительно которых не существует общепринятой тактики ведения [3–8]. Однако полная хирургическая резекция является единственным потенциальным методом в лечении таких больных. Резектабельность НЗО варьируется от 25 до 73 % [9]. Между тем даже после радикального удаления опухоли часто не удается достичь стабилизации процесса и возникновение локального рецидива происходит у значительной части пациентов и является причиной до 75 % смертей, связанных с ЗНЗО [8].

Неoadъювантная/адъювантная химиотерапия для большинства гистологических подтипов забрюшинных опухолей не показала своей эффективности в отношении прогрессирования и общей выживаемости [5, 8]. Применение лучевого метода лечения ограничено ввиду частого конфликта опухоли с магистральными сосудами, их интимным прилеганием к соседним структурам. В определенных условиях лучевая терапия

проводилась больным, но не приводила к улучшению отдаленных результатов [8]. В настоящее время отсутствуют подтвержденные, убедительные данные об эффективности таргетной терапии и терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, направленной на молекулярно-генетические нарушения ЗНЗО [10]. На сегодня ни одно проведенное рандомизированное контролируемое исследование не доказало преимущества комбинированного метода лечения по сравнению с радикальным оперативным вмешательством [5–11].

Отсутствие единого подхода к лечению ЗНЗО, отсутствие эффективных способов профилактики прогрессирования заболевания, малое количество публикаций, посвященных этой проблеме, как в отечественной, так и зарубежной литературе ставят перед исследователями задачу накопления клинического опыта и анализа результатов лечения каждого больного.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основу исследования составил анализ данных 32 пациентов с НЗО, из которых 26 находились на лечении в Ярославской клинической онкологической больнице (ЯОКОБ) с 2016 по 2021 г. с диагнозом «злокачественная неорганная забрюшинная опухоль» (МКБ 10 — C48.0). Из них пациенты мужского пола составили 8 (30,77 %), женского — 18 (69,23 %). Средний возраст больных — 59 лет. Распределение больных по возрасту и гендерному признаку соответствуют данным литературы и свидетельствуют о более частой встречаемости у лиц данной возрастной группы и преобладании ЗНЗО у лиц женского пола.

В целях дооперационного установления резектабельности опухоли и дальнейшего планирования объема оперативного лечения все больные были тщательно обследованы с применением УЗИ, МРТ, КТ с контрастным усилением на предмет определения локализации опухоли, распространенности процесса, вовлеченности прилегающих структур в опухолевый процесс, инструментальной верификации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

При анализе данных подавляющее большинство пациентов согласно системе TNM 8-го издания имели T4N0M0 и составили 13 (50 %) больных (T1N0M0 = 2 (7,69 %), T2N0M0 = 5 (19,23 %), T3N0M0 = 4 (15,38 %), T3N1M0 = 1 (3,85 %), T4N0M1 = 1 (3,85 %)), что соответствует размерам опухоли более 15 см. При распределении по стадиям 19 (73,08 %) больных имели 3 В стадию, оставшаяся часть пациентов была отсортирована следующим образом: 3 А стадия — 3 (11,54 %) пациента, 1 В стадия — 1 (3,85 %), 1 А стадия — 2 (7,69 %), 4-я стадия — 1 (3,85 %). Стадирование заболевания проводилось с учетом гистологической верификации и степени дифференцировки опухоли.

Преимущественное распространение по гистологическому типу представляли: липосаркома — 19,23 % (средний объем опухоли составил 1807,46 см<sup>3</sup>), лейомиосаркома — 15,38 % (средний объем опухоли — 2111,15 см<sup>3</sup>),

миксоидная липосаркома — 15,38 % (средний объем опухоли — 905 см<sup>3</sup>), остальные образования составляли 3,8 % каждая и являлись различными типами сарком из мезодермальных зачатков. Большая частота встречаемости липосарком и лейомиосарком подтверждается данными зарубежной и отечественной литературы [2–11].

Согласно TNM-8 прогностически более значимо объединять степени дифференцировки в степени злокачественности опухоли, что соответствует: high-grade — низко- и умеренно дифференцированные опухоли, low-grade — высокодифференцированные опухоли [12]. Таким образом, опухоли высокой степени злокачественности имелись у 22 больных (84,62 %), низкой степени злокачественности — у 4 (15,38 %). При расчете объема для каждой степени дифференцировки были получены следующие результаты: средний объем при G1 составил 715,01 см<sup>3</sup>, при G2 — 1606,01 см<sup>3</sup>, G3 — 2667,92 см<sup>3</sup>. Таким образом, объем опухоли прямо пропорционален увеличению степени злокачественности образования. Распределение по степени дифференцировки представлены в таблице 1. Следует отметить, что высокую степень злокачественности имели опухоли, представленные морфологическими подтипами липосарком и лейомиосарком, суммарное количество которых составило 46,15 %. При совместном анализе объема, площади поверхности, размера опухоли и степени злокачественности с прогрессированием онкологического заболевания и выживаемостью достоверной корреляционной связи не прослеживается.

| Степень дифференцировки | Абсолютное число | %     |
|-------------------------|------------------|-------|
| G1                      | 4                | 15,38 |
| G2                      | 14               | 53,85 |
| G3                      | 8                | 30,77 |
| Всего                   | 26               | 100   |

**Таблица 1.** Степень дифференцировки опухолей  
**Table 1.** Degree of tumor differentiation

| Вид операции                                 | Абсолютное число | %     |
|----------------------------------------------|------------------|-------|
| Удаление забрюшинной опухоли                 | 11               | 50    |
| Комбинированное удаление забрюшинной опухоли | 6                | 27,27 |
| Сочетанная операция                          | 5                | 22,73 |
| Всего                                        | 22               | 100   |

**Таблица 2.** Вид и число проведенных операций по поводу первичной опухоли  
**Table 2.** Type and number of surgeries performed on primary tumor

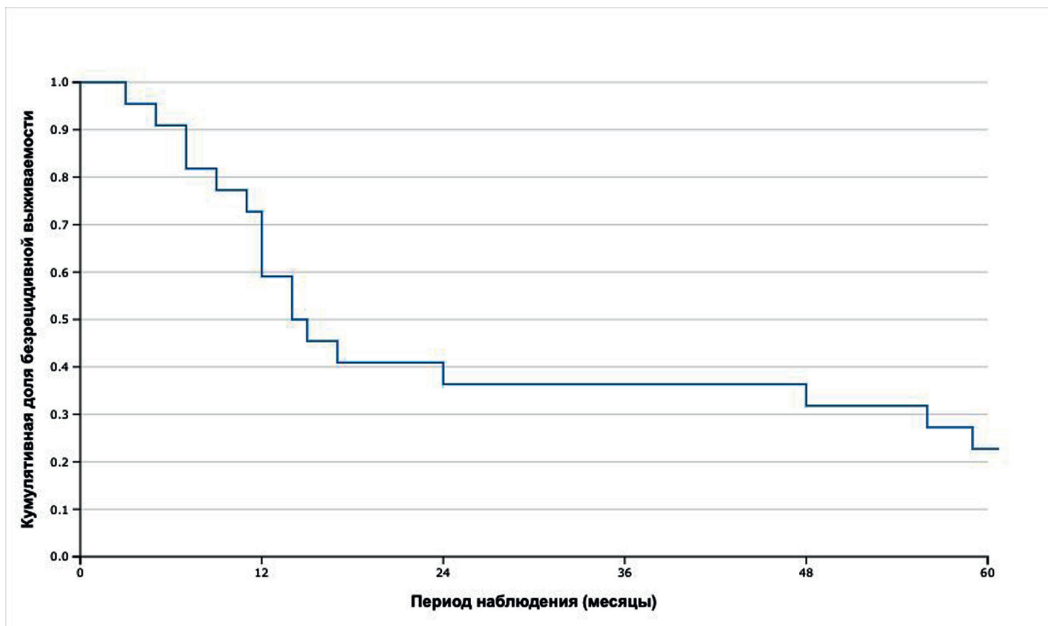
| Инвазия в орган   | Абсолютное число | %     |
|-------------------|------------------|-------|
| Без инвазии       | 11               | 50    |
| Нижняя полая вена | 1                | 4,55  |
| Тонкая кишка      | 1                | 4,55  |
| Почка             | 5                | 22,73 |
| Скелетная мышца   | 4                | 18,17 |
| Всего             | 22               | 100   |

**Таблица 3.** Распределение больных по виду инвазии первичной опухоли в соседние органы  
**Table 3.** Patients by type of invasion of primary tumor into adjacent organs

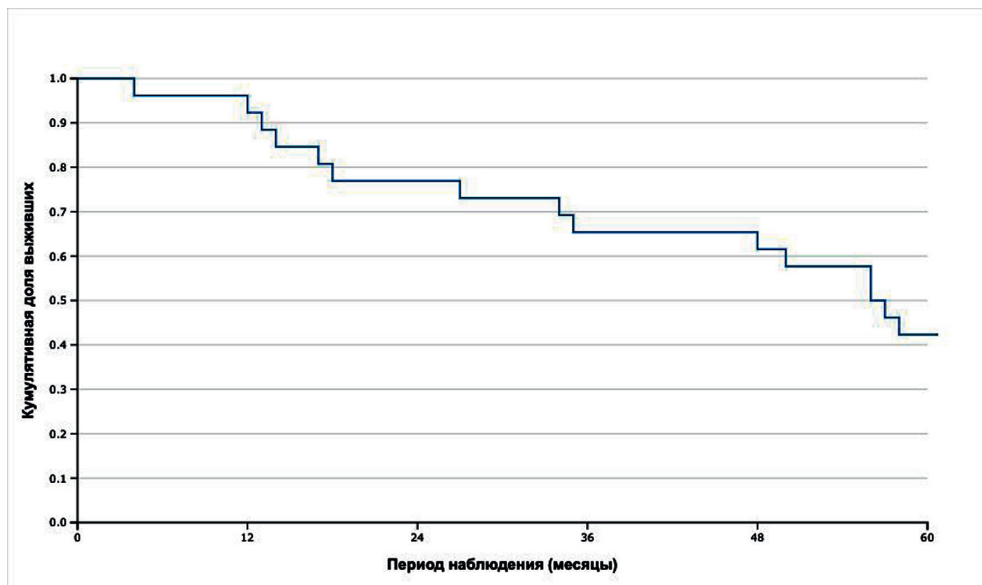
Злокачественные неорганные забрюшинные опухоли преимущественно локализовались в малом тазу и паранефральной клетчатке справа и составили 35,9 и 15,38 % соответственно. Локализация большинства опухолей в малом тазу при оперативном лечении обуславливала технические трудности при резекции R0 ввиду близкого расположения и интимного прилегания к стенкам магистральных сосудов и прилегающих структур.

Как было сказано выше, на сегодня основным методом лечения опухолей забрюшинного пространства является хирургический. Между тем резектабельность ЗНО варьируется от 25 до 73 % [9]. Однако даже после радикального удаления опухоли часто не удается достичь стабилизации процесса и риск возникновения местных рецидивов остается высоким [13]. В нашей клинике радикальное (гистологически подтвержденная R0-резекция) хирургическое лечение было оказано 22 пациентам, 4 пациента отказались от оперативного вмешательства. Изолированное удаление опухоли в пределах здоровых тканей было выполнено 11 (50 %) больным, 11 (50 %) операций сопровождалось комбинированным или сочетанным удалением опухоли с прилежащими структурами, данные представлены в таблице 2. Послеоперационные осложнения в раннем и позднем послеоперационном периоде не наблюдались. Гистологически подтвержденная инвазия опухоли забрюшинного пространства оперированных больных была выявлена у 50 %, распределение пациентов по виду инвазии представлено в таблице 3. Таким образом, наиболее часто удаляемым органом при ретроперитонеальной локализации опухоли являлась почка, что сопоставляется с данными, полученными отечественными авторами [14, 15].

Основным путем прогрессирования заболевания является местный рецидив. Частота рецидивирования ЗНО в мировой литературе оценивается в 30–70 %, метастатическое поражение наблюдается в меньшей степени [2, 9]. В нашем исследовании после оперативного лечения прогрессирование онкологического заболевания за счет местного рецидива было выявлено у 10 (45,45 %) больных, прогрессирование только за счет появления метастатических очагов определялось у 3 (13,64 %) пациентов, у 4 (18,18 %) больных обнаружено появление местного рецидива и отдаленных метастазов. Безрецидивный период с момента хирургического лечения до появления локального рецидива составил в среднем 29 месяцев, медиана — 12 месяцев. Появление метастазов было выявлено в среднем через 12 месяцев (медиана 12,4 месяца) после проведенного лечения. Показатель безрецидивной одногодичной выживаемости у оперированных больных составил 59,09 %, трехлетней — 36,36 %, пятилетней — 22,73 %. График безрецидивной выживаемости представлен на рисунке 1. При наблюдении пациентов были выявлены следующие исходы онкологического заболевания к моменту последнего обследования: летальный исход имелся у 9 пациентов с проведенным хирургическим лечением и у 4 больных, которые отказались от специального лечения; стабилизация наблюдалась у 11 пациентов, рецидив у 2 больных. Общая 1-летняя выживаемость



**Рисунок 1.** Безрецидивная выживаемость у больных со злокачественной неорганной забрюшинной опухолью  
**Figure 1.** Recurrence-free survival in patients with primary malignant retroperitoneal tumor



**Рисунок 2.** Общая выживаемость у больных со злокачественной неорганной забрюшинной опухолью  
**Figure 2.** Overall survival in patients with primary malignant retroperitoneal tumor

составила 92,31 %, трехлетняя — 62,5 %, пятилетняя — 42,31 %, среднее арифметическое выживаемости составило 46 месяцев, медиана — 56 месяцев. Показатели общей выживаемости представлены на рисунке 2.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени не предложено эффективных методов раннего активного выявления НЗО, часто имеющих злокачественный потенциал. Большинство пациентов обращаются в специализированные онкологические клиники с массивными местнораспространенными опухолями. Единственным вариантом раннего определения

данных образований является плановая и тщательная диспансеризация всех групп населения.

Проведенный анализ непосредственных результатов хирургического лечения больных с диагнозом «злокачественная неорганная опухоль забрюшинного пространства» свидетельствует о высоких показателях резектабельности образований данной локализации, что связано с улучшением диагностики НЗО, анестезиологического пособия и совершенствованием методик и хирургической техники при их удалении. Совместный анализ объема, площади поверхности, размера опухоли и степени злокачественности

с прогрессированием онкологического заболевания и выживаемостью не выявил достоверной корреляционной связи. Однако объем опухоли прямо пропорционален увеличению степени злокачественности образования.

Хирургическое лечение включало в себя высокий процент комбинированных и сочетанных операций с одномоментным удалением органов брюшной полости и забрюшинного пространства, которое не сопровождалось осложнениями в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Высокие показатели одно-, трех- и пятилетней выживаемости пациентов свидетельствуют об эффективности радикального (R0) хирургического лечения. Однако частое развитие рецидивов и в связи с этим повторные оперативные вмешательства приводят к регрессивному снижению выживаемости.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

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

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

**Funding.** This work is not funded.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Кит О.И., Касаткин В.Ф., Максимов А.Ю., Морозов А.Н. Хирургическое лечение неорганных забрюшинных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2012;1(49):45–7.
- 2 Ватакмадзе Л.А., Филоненко Е.В., Черемисов В.В., Хомяков В.М. Интраоперационная фотодинамическая терапия при неорганных забрюшинных опухолях. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2013;2(2):7–10.
- 3 Сулейманов Э.А., Каприн А.Д., Костин А.А., Москвичева Л.И. Современные возможности диагностики и лечения больных злокачественными неорганными забрюшинными опухолями. Сибирский онкологический журнал. 2017;16(2):90–6. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-90-96
- 4 Petrou A., Constantinidou A., Kontos M., Papalampros A., Moris D., Bakoyiannis C., et al. Comprehensive surgical treatment as the mainstay of management in retroperitoneal sarcomas: retrospective study from two non-sarcoma specialist centers. *Anticancer Res.* 2017;37(4):2025–31. DOI: 10.21873/anticancer.11547
- 5 Nathenson M.J., Barysaukas C.M., Nathenson R.A., Regine W.F., Hanna N., Sausville E. Surgical resection for recurrent retroperitoneal leiomyosarcoma and liposarcoma. *World J Surg Oncol.* 2018;16(203):1–11. DOI: 10.1186/s12957-018-1505-4
- 6 Sandrucci S., Ponzetti A., Gianotti C., Mussa B., Lista P., Grignani G., et al. Different quality of treatment Open Access in retroperitoneal sarcomas (RPS) according to hospital-case volume and surgeon-case volume: a retrospective regional analysis in Italy. *Clin Sarcoma Res.* 2018;8(3):2–7. DOI: 10.1186/s13569-018-0091-0
- 7 Rosato L., Suffat L.P., Bertotti L., Perino P., Comello E., Mondini G. Retroperitoneal or mesenteric primary liposarcoma: clinical and prognostic evaluations on five cases. *G Chir.* 2018;39(1):57–62. DOI: 10.11138/gchir/2018.39.1.057
- 8 Feng L., Jincai D., Yile L., Haixiao W., Guijun X., Xu G., et al. Survival and risk factors in patients with liposarcoma with distant metastasis. *Am J Transl Res.* 2020;12(5):2071–82. PMID: 32509201
- 9 Волков А.Ю., Неред С.Н., Любченко Л.Н. Забрюшинные неорганные липосаркомы: современный взгляд на проблему. Сибирский онкологический журнал. 2019;18(5):86–96. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-86-96
- 10 Волков А.Ю., Неред С.Н., Козлов Н.А., Стилиди И.С., Архир П.П., Антонова Е.Ю. и др. Дифференцированный подход в хирургии забрюшинных неорганных липосарком. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021;7:36–44. DOI: 10.17116/hirurgia202107136
- 11 Yang Y., Shaoyou X., Da T., Shidong H., Songyan L., Yufeng W., et al. Resection outcomes for primary and local recurrent retroperitoneal liposarcoma patients. *Ann Transl Med.* 2020;8(21):1450–60. DOI: 10.21037/atm-20-6316
- 12 Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumours. New York: Wiley-Blackwell; 2017.
- 13 Клименков А.А., Губина Г.И., Неред С.Н., Сельчук В.Ю., Баронин А.А., Юсуфов Р.Г. и др. Основные принципы хирургического лечения забрюшинных неорганных опухолей. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2001;12(3):48–52.
- 14 Неред С.Н., Волков А.Ю., Козлов Н.А., Стилиди И.С., Архир П.П. Прогностическое значение TNM-классификации 8-го издания и новые критерии стадирования при забрюшинных липосаркомах. Современная онкология. 2020;22(3):120–6. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200220
- 15 Расулов Р.И., Муратов А.А., Дворниченко В.В., Мориков Д.Д., Тетерина Т.П. Реплантация почки при расширенно-комбинированном удалении забрюшинной липосаркомы (клиническое наблюдение). *Acta biomedica scientifica.* 2017;2(1):130–5.
- 1 Kit O.I., Kasatkin V.F., Maksimov A.Yu., Moroshan A.N. Surgical treatment for non-organ retroperitoneal tumors. *Siberian journal of oncology.* 2012;1:45–7 (In Russ.).
- 2 Vashakmadze L.A., Filonenko E.V., Cheremisov V.V., Khomyakov V.M. Intraoperative photodynamic therapy for non-organ retroperitoneal tumors. *Photodynamic therapy and photodiagnosis.* 2013;2(2):7–10 (In Russ.).
- 3 Suleimanov E.A., Kaprin A.D., Kostin A.A., Moskvicheva L.I. Modern possibilities of diagnostics and treatment of patients with retroperitoneal tumors. *Siberian journal of oncology.* 2017;16(2):90–6 (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-90-96
- 4 Petrou A., Constantinidou A., Kontos M., Papalampros A., Moris D., Bakoyiannis C., et al. Comprehensive surgical treatment as the mainstay of management in retroperitoneal sarcomas: retrospective study from two non-sarcoma specialist centers. *Anticancer Res.* 2017;37(4):2025–31. DOI: 10.21873/anticancer.11547
- 5 Nathenson M.J., Barysaukas C.M., Nathenson R.A., Regine W.F., Hanna N., Sausville E. Surgical resection for recurrent retroperitoneal leiomyosarcoma and liposarcoma. *World J Surg Oncol.* 2018;16(203):1–11. DOI: 10.1186/s12957-018-1505-4
- 6 Sandrucci S., Ponzetti A., Gianotti C., Mussa B., Lista P., Grignani G., et al. Different quality of treatment Open Access in retroperitoneal sarcomas (RPS) according to hospital-case volume and surgeon-case volume: a retrospective regional analysis in Italy. *Clin Sarcoma Res.* 2018;8(3):2–7. DOI: 10.1186/s13569-018-0091-0
- 7 Rosato L., Suffat L.P., Bertotti L., Perino P., Comello E., Mondini G. Retroperitoneal or mesenteric primary liposarcoma: clinical and prognostic evaluations on five cases. *G Chir.* 2018;39(1):57–62. DOI: 10.11138/gchir/2018.39.1.057
- 8 Feng L., Jincai D., Yile L., Haixiao W., Guijun X., Xu G., et al. Survival and risk factors in patients with liposarcoma with distant metastasis. *Am J Transl Res.* 2020;12(5):2071–82. PMID: 32509201
- 9 Volkov A.Yu., Nered S.N., Lyubchenko L.N. Retroperitoneal non-organ liposarcomas: the modern concept. *Siberian journal of oncology.* 2019;18(5):86–96 (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-86-96
- 10 Volkov A.Yu., Nered S.N., Kozlov N.A., Stilidi I.S., Arkhiri P.P., Antonova E.Yu., et al. Differentiated surgical approach for retroperitoneal non-organ liposarcoma. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2021;7:36–44 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202107136
- 11 Yang Y., Shaoyou X., Da T., Shidong H., Songyan L., Yufeng W., et al. Resection outcomes for primary and local recurrent retroperitoneal liposarcoma patients. *Ann Transl Med.* 2020;8(21):1450–60. DOI: 10.21037/atm-20-6316
- 12 Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumours. New York: Wiley-Blackwell; 2017.
- 13 Klimenkov A.A., Gubina G.I., Nered S.N., Selchuk V.Yu., Baronin A.A., Yusifov R.G., et al. Basic principles of surgery for non-organic retroperitoneal tumors. *Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS.* 2001;12(3):48–52 (In Russ.).
- 14 Nered S.N., Volkov A.Y., Kozlov N.A., Stilidi I.S., Archery P.P. Prognostic relevance of the TNM classification 8th edition and new criteria of staging for retroperitoneal liposarcoma. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22(3):120–6 (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200220
- 15 Rasulov R.I., Muratov A.A., Dvornichenko V.V., Morikov D.D., Teterina T.P. Renal replantation at extended and combined resection of retroperitoneal liposarcoma (case report). *Acta Biomedica Scientifica.* 2017;2(1):130–5 (In Russ.). DOI: 10.12737/article\_5955e6b68fe7c7.51729388

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-51-57>



## Поиск ассоциаций индекса массы тела и минеральной плотности костной ткани у пациентов с переломами различной локализации

А.В. Тюрин<sup>1\*</sup>, Б.И. Ялаев<sup>2</sup>, К.Э. Ахиярова<sup>1</sup>, Р.Я. Миргалиева<sup>2</sup>, Р.И. Хусаинова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

<sup>2</sup> Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

\* **Контакты:** Тюрин Антон Викторович, e-mail: anton.bgmu@gmail.com

**Тюрин Антон Викторович** — к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней, [orcid.org/0000-0002-0841-3024](https://orcid.org/0000-0002-0841-3024)

**Ялаев Булат Илдусович** — к.б.н., лаборатория молекулярной генетики человека, [orcid.org/0000-0003-4337-1736](https://orcid.org/0000-0003-4337-1736)

**Ахиярова Карина Эриковна** — аспирант, кафедра внутренних болезней, [orcid.org/0000-0001-5965-2108](https://orcid.org/0000-0001-5965-2108)

**Миргалиева Регина Явдатовна** — аспирант, лаборатория молекулярной генетики человека, [orcid.org/0000-0003-2582-5028](https://orcid.org/0000-0003-2582-5028)

**Хусаинова Рита Игоревна** — д.б.н., профессор, кафедра медицинской генетики, лаборатория молекулярной генетики человека, [orcid.org/0000-0002-8643-850X](https://orcid.org/0000-0002-8643-850X)

### Аннотация

**Введение.** Остеопороз является многофакторным метаболическим заболеванием, при котором возрастает риск перелома костей из-за снижения уровня минеральной плотности костной ткани. Согласно оценкам Международного фонда остеопороза, остеопорозу подвержены около 200 млн человек. Поэтому актуальной представляется разработка клинко-диагностических методов, которые позволили бы эффективно предсказывать риски переломов в различных отделах скелета и, основываясь на данных популяционных исследований, с высокой точностью прогнозировать течение заболевания. **Цель:** исследование уровней индекса массы тела и минеральной плотности костной ткани у мужчин и женщин с переломами различной локализации. **Материал и методы.** Было обследовано 828 женщин постменопаузального возраста ( $61,94 \pm 7,98$  года) и 496 мужчин старше 50 лет ( $62,03 \pm 10,83$  года). Пациентам было проведено измерение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) методом двухфазной абсорбционной рентгеновской денситометрии (DEXA) с использованием аппарата QDR 4500A (Hologic, США) в стандартных локализациях и измерен индекс массы тела (ИМТ). **Результаты и обсуждение.** Были выявлены ассоциации ИМТ с переломами периферических костей, МПКТ поясничных позвонков с переломами периферических костей и позвоночника, МПКТ шейки бедра с переломами данной локализации у женщин. У мужчин выявлены ассоциации ИМТ, МПКТ поясничного отдела позвоночника с переломами всех локализаций и МПКТ шейки бедренной кости с переломами позвоночника и сочетанными переломами. **Заключение.** У женщин снижение МПКТ шейки бедренной кости повышает риск переломов в целом, МПКТ поясничного отдела позвоночника — только переломов данной локализации. У мужчин снижение МПКТ как поясничного отдела позвоночника, так и шейки бедренной кости повышает риск переломов различной локализации. Снижение ИМТ повышает риск переломов в целом как у мужчин, так и у женщин.

**Ключевые слова:** остеопороз, переломы позвоночника, переломы шейки бедра, переломы при остеопорозе, минеральная плотность кости, индекс массы тела, денситометрия, сочетанные переломы

**Для цитирования:** Тюрин А.В., Ялаев Б.И., Ахиярова К.Э., Миргалиева Р.Я., Хусаинова Р.И. Поиск ассоциаций индекса массы тела и минеральной плотности костной ткани у пациентов с переломами различной локализации. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(1):51–57. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-51-57>

# Detecting Associations Between Body Mass Index and Bone Mineral Density in Patients with Fractures of Different Localizations

**Anton V. Tyurin** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Internal Medicine, orcid.org/0000-0002-0841-3024

**Bulat I. Yalaev** — Cand. Sci. (Biol.), Laboratory of Human Molecular Genetics, orcid.org/0000-0003-4337-1736

**Karina E. Akhilarova** — Post-graduate Student, Department of Internal Medicine, orcid.org/0000-0001-5965-2108

**Regina Y. Mirgalieva** — Post-graduate Student, Laboratory of Human Molecular Genetics, orcid.org/0000-0003-2582-5028

**Rita I. Khusainova** — Dr. Sci. (Biology), Prof., Department of Medical Genetics, Laboratory of Human Molecular Genetics, orcid.org/0000-0002-8643-850X

*Anton V. Tyurin<sup>1,\*</sup>, Bulat I. Yalaev<sup>2</sup>, Karina E. Ahiiarova<sup>1</sup>, Regina Y. Mirgalieva<sup>2</sup>, Rita I. Khusainova<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

\* **Correspondence to:** Anton V. Tyurin, e-mail: anton.bgmu@gmail.com

## Abstract

**Introduction.** Osteoporosis is a multifactorial metabolic disease that increases the risk of bone fracture because of reduced bone mineral density. The International Osteoporosis Foundation estimates that about 200 million people are affected by osteoporosis. Therefore, it is relevant to develop clinical and diagnostic methods that would make it possible to effectively predict fracture risks in different parts of the skeleton and, based on population studies, to accurately predict the course of the disease. **Aim.** To study the levels of body mass index and bone mineral density in men and women with fractures of different localizations. **Materials and methods.** 828 postmenopausal women ( $61.94 \pm 7.98$  years) and 496 men over 50 years ( $62.03 \pm 10.83$  years) were examined. Bone mineral density (BMD) was measured by means of two-phase Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) using QDR 4500A (Hologic, USA) in standard locations. Body mass index (BMI) was also assessed. **Results and discussion.** The study has revealed associations between BMI and peripheral bone fractures, BMD of the lumbar vertebrae and fractures of the peripheral bones and spine, BMD of the femoral neck and fractures of this localization in women. In men, associations were revealed between BMI, BMD of the lumbar spine and fractures of all localizations, as well as between BMD of the femoral neck and spinal fractures and concomitant fractures. **Conclusion.** In women, a decrease in BMD of the femoral neck enhances the risk of fractures in general, BMD of the lumbar spine — only the risk of fractures of this localization. In men, a decline in BMD of both the lumbar spine and the femoral neck increases the risk of fractures of various localizations. Reduced BMI enhances the risk of fractures in general in both men and women.

**Keywords:** osteoporosis, spinal fractures, femoral neck fractures, osteoporosis fractures, bone mineral density, body mass index, densitometry, concomitant fractures

**For citation:** Tyurin A.V., Yalaev B.I., Ahiiarova K.E., Mirgalieva R.Y., Khusainova R.I. Detecting associations between body mass index and bone mineral density in patients with fractures of different localizations. Creative surgery and oncology. 2023;13(1):51–57. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-51-57>

## ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз — многофакторное метаболическое заболевание, при котором возрастает риск перелома костей, снижается уровень минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и нарушается ее архитектура [1]. Согласно оценкам Международного фонда остеопороза, остеопорозу подвержены около 200 млн человек [2], при этом основная доля остеопоротических переломов приходится на шейку бедра, позвоночник и кости предплечья. Согласно прогнозам, к 2050 году во всем мире количество остеопоротических переломов может увеличиться на 310 % у мужчин и на 240 % у женщин [3]. Большая частота переломов, в свою очередь, увеличивает финансово-экономическую нагрузку на систему здравоохранения, так как лечение и уход за больными с переломами длителен и требует высоких затрат. Поэтому актуальной представляется разработка клиничко-диагностических методов, которые бы позволили эффективно предсказывать риски переломов в различных отделах скелета и, основываясь на данных популяционных исследований, с высокой точностью прогнозировать течение заболевания.

Диагностика заболевания основана на количественной оценке МПКТ, которая оценивается с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual-energy X-ray absorptiometry — DEXA), считается основным критерием риска развития остеопороза и переломов и широко используется в клинической практике [4]. В то же время существуют исследования, в которых отмечается и недостаточность применения метода DEXA для оценки риска переломов [5, 6], что требует рассмотрения других возможных предикторов. Одним из факторов, влияющих на развитие ОП и переломов, является индекс массы тела (ИМТ). Его снижение ранее считалось безусловным фактором риска развития ОП. Однако после проведения стандартизации по МПКТ низкий ИМТ потерял свою прогностическую значимость, кроме случаев переломов в проксимальном отделе бедра у пациентов с ИМТ 20 кг/м<sup>2</sup> и ниже [7]. При этом все еще сохраняется необходимость оценки рисков с использованием данного показателя, особенно с учетом комплексной оценки уровня МПКТ и риска переломов в зависимости от пола. В 2017 году группой ученых (Bing-Yan Xiang et al.) был проведен сравнительный метаанализ результатов работ по поиску ассоциации индекса массы тела с риском возникновения переломов в 37 когортах, в которые вошли 506 004 женщины и 118 372 мужчины. Авторы пришли к выводу, что низкий ИМТ не был связан с риском переломов ни у мужчин ( $p = 0,051$ ), ни у женщин ( $p = 0,083$ ), что вводит в противоречие с целым рядом данных других исследований и также требует дальнейшего изучения [8].

**Цель:** исследование уровней индекса массы тела и минеральной плотности костной ткани у мужчин и женщин с переломами различной локализации.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 828 женщин постменопаузального возраста ( $61,94 \pm 7,98$  года) и 496 мужчин старше 50 лет

( $62,03 \pm 10,83$  года) на базе городской больницы № 21 г. Уфы с 2008 по 2018 год. Всем пациентам было проведено измерение минеральной плотности костной ткани методом двухфазной абсорбционной рентгеновской денситометрии (DEXA) с использованием аппарата QDR 4500A (Hologic, США) с определением минеральной плотности костной ткани в стандартных локализациях (проксимальный отдел бедренной кости, поясничный отдел позвоночника). Наличие низкотравматических переломов оценивали по данным анамнеза и результатам рентгенографии костей. Критериями исключения были системные заболевания соединительной ткани, прием медикаментов, способных отрицательно влиять на уровень костного и мышечного метаболизма, активная бактериальная или вирусная инфекция, отказ от участия в исследовании. Также были исключены пациенты, курящие и употребляющие алкоголь в количестве более 3 стандартных доз в сутки. Все исследуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии со стандартами, разработанными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (WMA) «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» и с одобрения локального биоэтического комитета БГМУ.

Сформированные выборки были разделены на группы сравнения по наличию переломов и их локализации: 1-я группа — с переломами поясничного отдела позвоночника (50 мужчин и 29 женщин), 2-я группа — с переломами периферических костей, в том числе шейки бедра, голени, бедренной кости и др. (76 мужчин и 263 женщины), 3-я — группа с сочетанными переломами поясничного отдела позвоночника и периферических костей скелета (18 мужчин и 11 женщин) и 4-я группа — с нетипичными переломами в локализациях, которые, как правило, менее всего подвержены переломам при остеопорозе: переломы черепа, костей лица, пальцев верхних и нижних конечностей, копчика (7 мужчин и 47 женщин). Контрольную группу составили 345 мужчин и 478 женщин без переломов. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программ MS Excel, Statistica 7.0. После оценки нормальности распределения методом Колмогорова — Смирнова использовались методы описательной (вычисление среднего и ошибки среднего) и сравнительной (парный  $t$ -тест Стьюдента, критерий  $\chi^2$  Пирсона) статистики. Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня значимости, статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ , где  $p$  — уровень значимости критерия.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Основной локализацией переломов как у женщин, так и мужчин были кости периферического скелета — в первую очередь шейка бедренной кости. Частота переломов позвоночника была статистически значимо выше у мужчин (33,13 и 8,28%;  $\chi^2 = 22,14$ ,  $p = 0,0001$ ), также чаще встречались переломы сочетанных

локализаций (11,92 и 3,14 %;  $\chi^2 = 13,84$ ,  $p = 0,001$ ). У женщин статистически чаще встречались переломы трубчатых костей периферического скелета (75,12 и 50,32 %,  $\chi^2 = 18,14$ ,  $p = 0,0001$ ) и переломы нетипичных локализаций (13,46 и 4,63 %;  $\chi^2 = 15,21$ ,  $p = 0,0002$ ). Результаты измерения МПКТ, вычисления  $T$ -критерия и ИМТ у женщин представлены в таблице 1.

Был проведен анализ полученных значений в каждой группе относительно группы контроля. У женщин изменение индекса массы тела было ассоциировано с переломами в целом, а также с переломами периферических костей скелета и сочетанных локализаций. Уровень минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника был закономерно ассоциирован с переломами, при этом числовое значение  $T$ -критерия хоть и было меньше, чем в группе контроля, но не было статистически значимо ассоциировано с переломами. Абсолютные значения МПКТ шейки бедренной кости были сопоставимы в исследуемых группах и группе контроля, однако при этом значения  $T$ -критерия различались, и его снижение было статистически значимо ассоциировано с переломами в целом, переломами

позвоночника и переломами периферических костей скелета. Аналогичные результаты измерения МПКТ, вычисления  $T$ -критерия и ИМТ у мужчин представлены в таблице 2.

У мужчин были выявлены ассоциации изменения ИМТ с переломами в целом, а также с переломами сочетанных локализаций. Значения минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника как в абсолютном значении, так и в виде  $T$ -критерия были ассоциированы с переломами в целом, а также со всеми основными группами остеопоротических переломов, за исключением нетипичных локализаций. При этом абсолютные значения уровня МПКТ шейки бедренной кости были ассоциированы только с переломами сочетанной локализации, а значения  $T$ -критерия — с переломами в целом, переломами позвоночника и сочетанными переломами.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Принято считать, что мужчины менее подвержены остеопорозу и риску переломов, в том числе за счет более высокого пика костной массы, более медленной

| Показатель                   | Переломы в целом                                | Группа 1<br>$n = 29$                           | Группа 2<br>$n = 263$                           | Группа 3<br>$n = 11$                         | Группа 4<br>$n = 47$ | Контроль<br>$n = 478$ |
|------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>       | $26,70 \pm 4,52$<br>$t = 4,43$<br>$p = 0,00001$ | $28,20 \pm 5,02$                               | $26,64 \pm 4,59$<br>$t = 4,23$<br>$p = 0,00002$ | $25,63 \pm 3,71$<br>$t = 2,56$<br>$p = 0,01$ | $28,78 \pm 3,85$     | $28,40 \pm 5,18$      |
| МПКТ LS (г/см <sup>2</sup> ) | $0,81 \pm 0,18$                                 | $0,68 \pm 0,24$<br>$t = 2,11$<br>$p = 0,035$   | $0,82 \pm 0,17$                                 | $0,76 \pm 0,16$                              | $0,81 \pm 0,02$      | $0,87 \pm 0,19$       |
| $T$ -LS                      | $-1,86 \pm 1,22$                                | $-2,17 \pm 1,45$                               | $-1,93 \pm 1,16$                                | $-1,54 \pm 1,16$                             | $-2,12 \pm 0,53$     | $-1,59 \pm 1,53$      |
| МПКТ FN (г/см <sup>2</sup> ) | $0,73 \pm 0,14$                                 | $0,75 \pm 0,15$                                | $0,71 \pm 0,13$                                 | $0,74 \pm 0,14$                              | $0,78 \pm 0,03$      | $0,76 \pm 0,15$       |
| $T$ -FN                      | $-1,89 \pm 1,11$<br>$t = 3,82$<br>$p = 0,00012$ | $-2,33 \pm 1,04$<br>$t = 3,51$<br>$p = 0,0005$ | $-1,90 \pm 1,12$<br>$t = 3,62$<br>$p = 0,00038$ | $-1,80 \pm 0,92$                             | $-1,49 \pm 0,35$     | $-1,34 \pm 1,19$      |

**Таблица 1.** Показатели ИМТ, МПКТ и  $T$ -критерия у женщин с различными локализациями переломов

**Table 1.** BMI, BMD and  $T$ -test scores in women with different fracture localizations

**Примечание.** LS — поясничный отдел позвоночника, FN — шейка бедренной кости,  $t$  — критерий Стьюдента.

**Note.** LS — lumbar spine, FN — femoral neck,  $t$  — Student's  $T$ -test.

| Показатель                   | Переломы в целом                                | Группа 1<br>$n = 50$                           | Группа 2<br>$n = 76$                          | Группа 3<br>$n = 18$                            | Группа 4<br>$n = 7$ | Контроль<br>$n = 345$ |
|------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>       | $26,54 \pm 4,508$<br>$t = 3,8$<br>$p = 0,0016$  | $27,02 \pm 4,75$                               | $27,47 \pm 4,89$                              | $25,33 \pm 3,76$<br>$t = 3,92$<br>$p = 0,00013$ | $27,72 \pm 4,08$    | $28,44 \pm 4,67$      |
| МПКТ LS (г/см <sup>2</sup> ) | $0,88 \pm 0,18$<br>$t = 5,83$<br>$p = 0,00001$  | $0,84 \pm 0,21$<br>$t = 3,38$<br>$p = 0,0027$  | $0,95 \pm 0,15$<br>$t = 2,11$<br>$p = 0,045$  | $0,77 \pm 0,12$<br>$t = 6,61$<br>$p = 0,00001$  | $1,08 \pm 0,14$     | $1,01 \pm 0,20$       |
| $T$ -LS                      | $-1,94 \pm 1,62$<br>$t = 5,96$<br>$p = 0,00001$ | $-2,40 \pm 1,90$<br>$t = 3,05$<br>$p = 0,0044$ | $-1,23 \pm 1,45$<br>$t = 2,11$<br>$p = 0,047$ | $-2,90 \pm 1,13$<br>$t = 6,61$<br>$p = 0,00001$ | $-0,03 \pm 1,24$    | $-0,73 \pm 1,89$      |
| МПКТ FN (г/см <sup>2</sup> ) | $0,80 \pm 0,16$                                 | $0,81 \pm 0,17$                                | $0,84 \pm 0,14$                               | $0,71 \pm 0,12$<br>$t = 5,83$<br>$p = 0,00001$  | $1,10 \pm 0,18$     | $0,87 \pm 0,17$       |
| $T$ -FN                      | $-1,46 \pm 1,11$<br>$t = 4,54$<br>$p = 0,00001$ | $-1,42 \pm 1,09$<br>$t = 3,88$<br>$p = 0,0002$ | $-1,07 \pm 0,98$                              | $-2,17 \pm 0,86$<br>$t = 6,88$<br>$p = 0,00001$ | $0,43 \pm 1,22$     | $-0,88 \pm 1,12$      |

**Таблица 2.** Показатели ИМТ, МПКТ и  $T$ -критерия у мужчин с различными локализациями переломов

**Table 2.** BMI, BMD and  $T$ -test scores in men with different fracture localizations

**Примечание.** LS — поясничный отдел позвоночника, FN — шейка бедренной кости,  $t$  — критерий Стьюдента.

**Note.** LS — lumbar spine, FN — femoral neck,  $t$  — Student's  $T$ -test

скорости снижения МПКТ, чем женщины. Это подтверждается рядом исследований [9], однако данные последних лет не столь однозначны. Выявленные различия у мужчин и женщин указывают на необходимость дальнейших исследований дифференциальной связи уровня МПКТ с рисками переломов в различных локализациях. Литературные источники по данным вопросам предоставляют противоречивые данные, поскольку первичный остеопороз у мужчин изучен в меньшей степени. В ряду факторов, влияющих на особенности течения ОП в различных возрастных и гендерных группах, называют различия в профилях половых гормонов, оказывающих значимое влияние на метаболизм костной ткани, усиливая набор пиковой костной массы у мужчин и увеличивая толщину кортикального слоя кости [10], курение, при котором отмечалась более низкая МПКТ у мужчин [11], факт предыдущих переломов, который ускоряет снижение МПКТ до 20 % [12], и ряд других параметров. В исследовании пожилых мужчин МПКТ правой руки являлась предиктором переломов запястья наряду с такими факторами, как анамнез предыдущих переломов, высокий сывороточный уровень фосфатов, прием препаратов из группы ингибиторов селективного обратного захвата серотонина и сниженная сила запястья по данным динамометрии [13]. Внутри когорты мужчин также присутствует некоторая гетерогенность в зависимости от локализации перелома и этнической принадлежности. Так, средние различия МПКТ шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника между субъектами с переломом и без перелома были статистически значимыми во всех когортах, за исключением афроамериканцев США и азиатских мужчин. В то же время не было выявлено ассоциаций МПКТ шейки бедренной кости и частоты переломов данной локализации [14]. Традиционно используемый параметр — индекс массы тела — также не может в полной мере являться надежным предиктором предсказания фенотипа и клинических особенностей течения заболевания. Увеличение индекса массы тела происходит параллельно с увеличением минеральной плотности костной ткани, достигая плато на уровне  $30 \text{ кг/м}^2$ . Более высокий индекс массы тела был связан с более низким риском серьезных остеопоротических переломов у женщин в многовариантных моделях. Протективная ассоциация более высокого ИМТ с переломом бедра была сильнее и лишь частично объяснялась минеральной плотностью костей ( $OR = 0,79 [0,73-0,99]$  для ожирения I и  $OR = 0,79 [0,46-0,98]$  для ожирения II). Также низкий ИМТ расценивался как фактор риска переломов периферического скелета и ребер, но не был ассоциирован с переломами бедренной кости [15]. При этом не было выявлено ассоциаций более высокого индекса массы тела с риском остеопоротических переломов бедра у мужчин [16]. По результатам другого исследования, пациенты с переломами позвоночника имели наименьшие показатели МПКТ как на трабекулярных, так и на кортикальных участках; с переломом бедра и без переломов позвоночника — наибольшие значения трабекулярной кости

и в большинстве кортикальных костей; с переломами бедра и позвоночника — промежуточные значения в большинстве измерений [17].

Расчетная минеральная плотность костной ткани пяточной кости по шкалам генетического риска явилась независимым предиктором переломов предплечья и позвонков, в то время как подобный параметр для бедренной кости оказался информативен для прогнозирования переломов бедра. Это может быть связано с наличием уникальной информации о микроструктуре губчатой кости, полезной для прогнозирования переломов предплечья и позвонков [18]. Одним из наиболее чувствительных современных предикторов переломов считают микроархитектонику костной ткани, исследуемую с применением компьютерной томографии высокого разрешения. У большинства пожилых пациентов обоего пола с переломами шейки бедренной кости уровень  $T$ -критерия не был ниже  $-2,5$ ; соответственно, не отвечал формальным признакам наличия остеопороза, однако были выявлены изменения структуры костной ткани по данным КТ высокого разрешения [19].

Полученные нами результаты могут свидетельствовать о клинической гетерогенности остеопороза и наличии его различных эндотипов, в том числе с сохраненным значением МПКТ. Имеющиеся гендерные различия являются основанием для разработки дифференцированных оценок риска развития остеопороза у мужчин и женщин на основании персонализированных критериев. Перспективными являются разработки генетических критериев, в ряде публикаций получены значимые ассоциации как с формированием остеопороза различных локализаций [20], так и ряда предрасполагающих факторов патологии опорно-двигательного аппарата (патент на изобретение № 2784354) [21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у женщин уровень МПКТ шейки бедренной кости в виде  $T$ -критерия может быть использован для прогнозирования риска развития переломов в целом, МПКТ поясничного отдела позвоночника — только для переломов данной локализации. У мужчин уровень МПКТ как поясничного отдела позвоночника, так и шейки бедренной кости в виде  $T$ -критерия может быть использован для прогнозирования риска развития переломов различной локализации. Несмотря на наличие ассоциаций индекса массы тела и переломов различных локализаций, значение данного параметра как патогенетического фактора перелома и маркера риска нуждается в дальнейшем исследовании.

**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 РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90083, а также в рамках государственного задания Минобрнауки России (№ АААА-А16-116020350032-1).

**Funding.** The work was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research under Scientific Project No. 19-315-90083 and by the state assignment of the Ministry of Education and Science of Russia (No. AAAA-A16-116020350032-1).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Anthamatten A., Parish A. Clinical update on osteoporosis. *J Midwifery Womens Health*. 2019;64(3):265–75. DOI: 10.1111/jmwh.12954
- 2 Salari N., Ghasemi H., Mohammadi L., Behzadi M.H., Rabieenia E., Shohaimi S., et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):609. DOI: 10.1186/s13018-021-02772-0
- 3 Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Мачехина Л.В., Остапенко В.С., Браилова Н.В. Применение терипаратида в лечении тяжелого остеопороза в гериатрической практике: описание клинического случая. Ожирение и метаболизм. 2019;16(4):80–9. DOI: 10.14341/omet10052
- 4 Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3–44. DOI: 10.1007/s00198-018-4704-5
- 5 Cozadd A.J., Schroder L.K., Switzer J.A. Fracture risk assessment: an update. *J Bone Joint Surg Am*. 2021;103(13):1238–46. DOI: 10.2106/JBJS.20.01071
- 6 Shevroja E., Cafarelli F.P., Guglielmi G., Hans D. DXA parameters, trabecular bone score (TBS) and bone mineral density (BMD), in fracture risk prediction in endocrine-mediated secondary osteoporosis. *Endocrine*. 2021;74(1):20–8. DOI: 10.1007/s12020-021-02806-x
- 7 De Laet C., Kanis J.A., Odén A., Johanson H., Johnell O., Delmas P., et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16(11):1330–8. DOI: 10.1007/s00198-005-1863-y
- 8 Xiang B.Y., Huang W., Zhou G.Q., Hu N., Chen H., Chen C. Body mass index and the risk of low bone mass-related fractures in women compared with men: A PRISMA-compliant meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(12):e5290. DOI: 10.1097/MD.0000000000005290
- 9 Guagnelli M.A., Winzenrieth R., Deleze M., Cons-Molina F., Clark P. Description of normative spine TBS data for men and women in mexican population. *J Clin Densitom*. 2021;24(1):129–34. DOI: 10.1016/j.jocd.2020.06.003
- 10 Khosla S., Monroe D.G. Regulation of bone metabolism by sex steroids. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(1):a031211. DOI: 10.1101/cshperspect.a031211
- 11 van Dort M.J., Driessen J.H.M., Geusens P., Romme E.A.P.M., Smeenk F.W.J.M., Wouters E.F.M., et al. Vertebral bone attenuation in Hounsfeld Units and prevalent vertebral fractures are associated with the short-term risk of vertebral fractures in current and ex-smokers with and without COPD: a 3-year chest CT follow-up study. *Osteoporos Int*. 2019;30(8):1561–71. DOI: 10.1007/s00198-019-04977-w
- 12 Christiansen B.A., Harrison S.L., Fink H.A., Lane N.E. Incident fracture is associated with a period of accelerated loss of hip BMD: the study of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2018;29(10):2201–9. DOI: 10.1007/s00198-018-4606-6
- 13 Wright N.C., Hooker E.R., Nielson C.M., Ensrud K.E., Harrison S.L., Orwoll E.S., et al. The epidemiology of wrist fractures in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *Osteoporos Int*. 2018;29(4):859–70. DOI: 10.1007/s00198-017-4349-9
- 14 Shin M.H., Zmuda J.M., Barrett-Connor E., Sheu Y., Patrick A.L., Leung P.C., et al. Race/ethnic differences in associations between bone mineral density and fracture history in older men. *Osteoporos Int*. 2014;25(3):837–45. DOI: 10.1007/s00198-013-2503-6
- 15 Harvey N.C., Odén A., Orwoll E., Lapidus J., Kwok T., Karlsson M.K., et al. Measures of physical performance and muscle strength as predictors of fracture risk independent of FRAX, falls, and aBMD: a meta-analysis of the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J Bone Miner Res*. 2018;33(12):2150–7. DOI: 10.1002/jbmr.3556
- 16 Gajic-Veljanoski O., Papaioannou A., Kennedy C., Ioannidis G., Berger C., Kin On Wong A., et al. Osteoporotic fractures and obesity affect frailty progression: a longitudinal analysis of the Canadian multicentre osteoporosis study. *BMC Geriatr*. 2018;18:4. DOI: 10.1186/s12877-017-0692-0
- 17 Shen J., Leslie W., Nielson C., Majumdar S., Morin S., Orwoll E. Associations of body mass index with incident fractures and hip structural parameters in a large canadian cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):476–84. DOI: 10.1210/jc.2015-3123
- 18 Nethander M., Pettersson-Kymmer U., Vandenput L., Lorentzon M., Karlsson M., Mellström D., et al. BMD-related genetic risk scores predict site-specific fractures as well as trabecular and cortical bone microstructure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):e1344–57. DOI: 10.1210/clinem/dgaa082
- 19 Samelson E.J., Broe K.E., Xu H., Yang L., Boyd S., Biver E., et al. Cortical and trabecular bone microarchitecture as an independent predictor of incident fracture risk in older women and men in the Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC): a prospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(1):34–43. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30308-5
- 20 Yalaev B., Tyurin A., Prokopenko I., Karunas A., Khusnutdinova E., Khusainova R. Using a polygenic score to predict the risk of developing primary osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):10021. DOI: 10.3390/ijms231710021
- 21 Тюрин А.В., Хусаинова Р.И., Ганцева Х.Х., Ахиярова К.Э., Садретдинова Л.Д., Ахметова А.М., Минигалина К.М. Башкирский государственный медицинский университет. Способ прогнозирования развития плоскостопия у молодых лиц: патент. Российская Федерация 2784354 C1 от 06.05.2022.

## REFERENCES

- 1 Anthamatten A., Parish A. Clinical update on osteoporosis. *J Midwifery Womens Health*. 2019;64(3):265–75. DOI: 10.1111/jmwh.12954
- 2 Salari N., Ghasemi H., Mohammadi L., Behzadi M.H., Rabieenia E., Shohaimi S., et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):609. DOI: 10.1186/s13018-021-02772-0
- 3 Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Machechina L.V., Ostapenko V.S., Brailova N.V. Use of teriparatide in treatment of severe osteoporosis in geriatric practice: a clinical case review. *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):80–9 (In Russ.). DOI: 10.14341/omet10052
- 4 Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3–44. DOI: 10.1007/s00198-018-4704-5
- 5 Cozadd A.J., Schroder L.K., Switzer J.A. Fracture risk assessment: an update. *J Bone Joint Surg Am*. 2021;103(13):1238–46. DOI: 10.2106/JBJS.20.01071
- 6 Shevroja E., Cafarelli F.P., Guglielmi G., Hans D. DXA parameters, trabecular bone score (TBS) and bone mineral density (BMD), in fracture risk prediction in endocrine-mediated secondary osteoporosis. *Endocrine*. 2021;74(1):20–8. DOI: 10.1007/s12020-021-02806-x
- 7 De Laet C., Kanis J.A., Odén A., Johanson H., Johnell O., Delmas P., et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16(11):1330–8. DOI: 10.1007/s00198-005-1863-y
- 8 Xiang B.Y., Huang W., Zhou G.Q., Hu N., Chen H., Chen C. Body mass index and the risk of low bone mass-related fractures in women compared with men: A PRISMA-compliant meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(12):e5290. DOI: 10.1097/MD.0000000000005290
- 9 Guagnelli M.A., Winzenrieth R., Deleze M., Cons-Molina F., Clark P. Description of normative spine TBS data for men and women in mexican population. *J Clin Densitom*. 2021;24(1):129–34. DOI: 10.1016/j.jocd.2020.06.003
- 10 Khosla S., Monroe D.G. Regulation of bone metabolism by sex steroids. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(1):a031211. DOI: 10.1101/cshperspect.a031211
- 11 van Dort M.J., Driessen J.H.M., Geusens P., Romme E.A.P.M., Smeenk F.W.J.M., Wouters E.F.M., et al. Vertebral bone attenuation in Hounsfeld Units and prevalent vertebral fractures are associated with the short-term risk of vertebral fractures in current and ex-smokers with and without COPD: a 3-year chest CT follow-up study. *Osteoporos Int*. 2019;30(8):1561–71. DOI: 10.1007/s00198-019-04977-w
- 12 Christiansen B.A., Harrison S.L., Fink H.A., Lane N.E. Incident fracture is associated with a period of accelerated loss of hip BMD: the study of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2018;29(10):2201–9. DOI: 10.1007/s00198-018-4606-6
- 13 Wright N.C., Hooker E.R., Nielson C.M., Ensrud K.E., Harrison S.L., Orwoll E.S., et al. The epidemiology of wrist fractures in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *Osteoporos Int*. 2018;29(4):859–70. DOI: 10.1007/s00198-017-4349-9
- 14 Shin M.H., Zmuda J.M., Barrett-Connor E., Sheu Y., Patrick A.L., Leung P.C., et al. Race/ethnic differences in associations between bone

- mineral density and fracture history in older men. *Osteoporos Int.* 2014;25(3):837–45. DOI: 10.1007/s00198-013-2503-6
- 15 Harvey N.C., Odén A., Orwoll E., Lapidus J., Kwok T., Karlsson M.K., et al. Measures of physical performance and muscle strength as predictors of fracture risk independent of FRAX, falls, and aBMD: a meta-analysis of the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(12):2150–7. DOI: 10.1002/jbmr.3556
  - 16 Gajic-Veljanoski O., Papaioannou A., Kennedy C., Ioannidis G., Berger C., Kin On Wong A., et al. Osteoporotic fractures and obesity affect frailty progression: a longitudinal analysis of the Canadian multicentre osteoporosis study. *BMC Geriatr.* 2018;18:4. DOI: 10.1186/s12877-017-0692-0
  - 17 Shen J., Leslie W., Nielson C., Majumdar S., Morin S., Orwoll E. Associations of body mass index with incident fractures and hip structural parameters in a large canadian cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):476–84. DOI: 10.1210/jc.2015-3123
  - 18 Nethander M., Pettersson-Kymmer U., Vandenput L., Lorentzon M., Karlsson M., Mellström D., et al. BMD-related genetic risk scores predict site-specific fractures as well as trabecular and cortical bone microstructure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):e1344–57. DOI: 10.1210/clinem/dgaa082
  - 19 Samelson E.J., Broe K.E., Xu H., Yang L., Boyd S., Biver E., et al. Cortical and trabecular bone microarchitecture as an independent predictor of incident fracture risk in older women and men in the Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC): a prospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(1):34–43. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30308-5
  - 20 Yalaev B., Tyurin A., Prokopenko I., Karunas A., Khusnutdinova E., Khusainova R. Using a polygenic score to predict the risk of developing primary osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):10021. DOI: 10.3390/ijms231710021
  - 21 Tiurin A.V., Khusainova R.I., Gantseva Kh.Kh., Akhilarova K.E., Sadretdinova L.D., Akhmetova A.M., Minigalina K.M.; Bashkir State Medical University. Method for predicting the development of flat feet in young people: Russian Federation patent 2784354 C1. 2022 May 06.

## Стриктура уретры и способы ее коррекции

**Казихинов Рустем Альфредович** — к.м.н., доцент, кафедра урологии с курсом ИДПО, [orcid.org/0000-0001-6813-8549](https://orcid.org/0000-0001-6813-8549)

**Шамсов Бедил Исупович** — кафедра урологии с курсом ИДПО, [orcid.org/0000-0003-3065-8711](https://orcid.org/0000-0003-3065-8711)

**Казихинов Альберт Альфредович** — д.м.н., профессор, кафедра урологии с курсом ИДПО, [orcid.org/0000-0001-9284-7855](https://orcid.org/0000-0001-9284-7855)

**Казихинов Радмир Рустемович** — студент 6-го курса, [orcid.org/0000-0003-2599-0568](https://orcid.org/0000-0003-2599-0568)

**Хасанов Азат Ильдарович** — урологическое отделение, [orcid.org/0000-0002-3604-3438](https://orcid.org/0000-0002-3604-3438)

*Р.А. Казихинов<sup>1,\*</sup>, Б.И. Шамсов<sup>1</sup>, А.А. Казихинов<sup>1</sup>, Р.Р. Казихинов<sup>1</sup>, А.И. Хасанов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

<sup>2</sup> Клиника Башкирского государственного медицинского университета, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

**\* Контакты:** Казихинов Рустем Альфредович, e-mail: [royuro@mail.ru](mailto:royuro@mail.ru)

### Аннотация

Сужение просвета передней уретры называют стриктурой, и она может быть вызвана самыми разными причинами. Кроме того, стриктуры уретры вызывают широкий спектр симптомов, и, прежде чем переходить к какому-либо методу лечения, требуется специальное диагностическое обследование. Лечение стриктуры уретры остается сложной задачей на протяжении многих лет, и на сегодня рецидив стриктуры является серьезной проблемой в реконструктивной урологии. Во второй половине XX века урологи пытались найти решения для лечения как простых, так и сложных стриктур уретры, и за последние несколько десятилетий исследования в основном были сосредоточены на совершенствовании существующих процедур для смягчения негативных послеоперационных последствий. Несмотря на значительный научный прогресс в этой области, многочисленные исследования выявили недостаточные знания о хирургии стриктуры уретры среди урологов и показали, что пациентам со стриктурами уретры, как правило, предлагается неадекватный вариант лечения. В настоящее время существует множество хирургических вмешательств для лечения этого заболевания. Однако разнообразие методов лечения отражает нехватку оптимальной техники. В данном литературном обзоре представлены данные об эффективности малоинвазивных (эндоскопических) и различных вариантов уретропластики в урологической практике.

**Ключевые слова:** стриктура уретры, бужирование уретры, внутренняя оптическая уретротомия, уретральные стенты, уретропластика, буккальный графт, кожный флэп, заместительная уретропластика

**Для цитирования:** Казихинов Р.А., Шамсов Б.И., Казихинов А.А., Казихинов Р.Р., Хасанов А.И. Стриктура уретры и способы ее коррекции. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(1):58–67. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-58-67>

# Urethral Stricture and Methods for its Correction

Rustem A. Kazikhinurov<sup>1,\*</sup>, Bedil I. Shamsov<sup>1</sup>, Albert A. Kazikhinurov<sup>1</sup>, Radmir R. Kazikhinurov<sup>1</sup>, Azat I. Hasanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup> Clinic of Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

\* **Correspondence to:** Rustem A. Kazikhinurov, e-mail: royuro@mail.ru

## Abstract

A stricture is a type of narrowing of the urethra, which can be caused by a variety of reasons. In addition, urethral strictures are associated with a wide range of symptoms and require special diagnostic examination before proceeding with any treatment. The treatment of urethral strictures has remained a challenge for many years. Stricture recurrence is still a serious problem in reconstructive urology. During the second half of the 20th century, urologists tried to find solutions for treating both simple and complex urethral strictures. Within the last few decades research has mainly focused on improving existing procedures to mitigate the negative postoperative effects. Despite considerable scientific achievements in this area, numerous studies have revealed a lack of knowledge about urethral stricture surgery among urologists and have shown that patients with urethral strictures are generally offered inadequate treatment options. Currently, many surgical interventions are available to treat this condition. However, the variety of treatment methods reflects a lack of optimal technique. This bibliographical review presents data on the effectiveness of minimally invasive (endoscopic) and various urethroplasty options in urological practice.

**Keywords:** urethral stricture, urethral dilation, visual internal urethrotomy, urethral stents, urethroplasty, buccal graft, skin flap, substitution urethroplasty

**For citation:** Kazikhinurov R.A., Shamsov B.I., Kazikhinurov A.A., Kazikhinurov R.R., Hasanov A.I. Urethral stricture and methods for its correction. Creative surgery and oncology. 2023;13(1):58–67. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-58-67>

**Rustem A. Kazikhinurov** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Urology with a Course of Advanced Professional Education, [orcid.org/0000-0001-6813-8549](https://orcid.org/0000-0001-6813-8549)

**Bedil I. Shamsov** — Department of Urology with a Course of Advanced Professional Education, [orcid.org/0000-0003-3065-8711](https://orcid.org/0000-0003-3065-8711)

**Albert A. Kazikhinurov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Urology with a Course of Advanced Professional Education, [orcid.org/0000-0001-9284-7855](https://orcid.org/0000-0001-9284-7855)

**Radmir R. Kazikhinurov** — 6th year Student, [orcid.org/0000-0003-2599-0568](https://orcid.org/0000-0003-2599-0568)

**Azat I. Hasanov** — Urology Unit, [orcid.org/0000-0002-3604-3438](https://orcid.org/0000-0002-3604-3438)

## ВВЕДЕНИЕ

**Стриктура уретры** — сужение переднего отдела мочеиспускательного канала вследствие рубцового поражения уретральной слизистой с различной степенью спонгиоза [1, 2]. Больные со стриктурой уретры могут предъявлять следующие жалобы: чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, боль и жжение во время мочеиспускания, частые позывы к мочеиспусканию, слабый напор струи и уменьшение объема выделяемой мочи, болевой синдром в области таза и в нижней части живота, боль в области полового члена, в ряде случаев невозможность мочеиспускания, приводящая к развитию острой задержки мочи [1, 3, 4]. Патогенез заболевания обусловлен многоступенчатым фиброзным процессом, который инициируется нарушением целостности слизистой оболочки и/или нарушением кровообращения в этой зоне. Причиной возникновения, образования и развития заболевания является дефект эпителия мочеиспускательного канала и прилегающей части пещеристого (спонгиозного) тела, а также дальнейшее замещение многоядного цилиндрического эпителия передней уретры плоскоклеточной метаплазией с дальнейшим преобразованием межклеточного вещества спонгиозной ткани. Перечисленные изменения в будущем могут способствовать образованию спонгиоза.

На сегодня актуальных сведений о заболеваемости стриктурой уретры не имеется. В России статистические данные о распространенности стриктуры уретры у мужчин точно не известны [1]. Значительный подъем заболевания наблюдается у мужчин после 55 лет, что связано с увеличением доли эндоуретральных манипуляций [5]. Встречаемость стриктур уретры составляет 229–627 на 100 000 мужчин [5]. Наиболее часто выявляются стриктуры передней уретры, в частности бульбозного отдела (56,2%) [6]. У трансмужчин частота возникновения стриктуры уретры составляет около 51% [7].

Стриктура уретры остается актуальной проблемой в реконструктивной урологии. В связи с ростом эндоскопических вмешательств в развитых странах наиболее частым этиологическим фактором является ятрогенный, что составляет 61,1% [8]. Одна из ятрогенных причин, приводящая к развитию стриктуры уретры, — это повреждение мочеиспускательного канала во время катетеризации. При проведении данной манипуляции за счет формирования ложного хода уретра повреждается в 29,7%, а при раздутии баллона в просвете уретры — в 70,3% [9], также высока доля идиопатических стриктур, их частота в пенильном отделе уретры составляет до 34%, в бульбозном — до 63% [10]. Наиболее частой причиной развития стриктур и стенозов уретры является травма мочеиспускательного канала. Чаще всего при тупой травме поражается бульбозный отдел уретры, как показывает практика, в результате травмы «всадника» или удара в промежность. В 15% случаев повреждение уретры возникает при переломе полового члена [11]. Одной из основных причин тупых травм задней уретры

являются дорожно-транспортные происшествия, которые связаны с дистракционным переломом костей таза [12]. В гражданских условиях проникающие ранения уретры встречаются редко, более частой причиной стриктур воспалительной этиологии является склероатрофический лишай, который может быть этиологическим фактором стриктур передней уретры в 20% случаев [13]. Этиология склероатрофического лишая до конца не изучена, но, вероятно, он имеет аутоиммунную природу или может быть связан с факторами окружающей среды и многими другими сопутствующими заболеваниями (высоким индексом массы тела (ИМТ), сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, курением табака, гиперлипидемией и артериальной гипертензией). У мужчин, которым не выполнялось обрезание, отмечается более высокий риск развития данной патологии.

Стриктуры и стенозы уретры по локализации делятся на головчатую (ладьевидная ямка, наружное отверстие уретры), пенильную, бульбозную, мембранозную, простатическую. По протяженности стриктура делится на короткую ( $\leq 2$  см), длинную ( $\geq 2$  см), субтотальную губчатую (поражение более 75–90% губчатой уретры), тотальную губчатую (поражение всей губчатой уретры) и тотальную (поражение всей уретры) [3].

Одна из самых сложных и нерешенных проблем современной урологии — лечение стриктур уретры. При стриктуре уретры проводятся следующие виды оперативных вмешательств: малоинвазивные/эндоскопические и различные варианты уретропластики. Отдельно выделяют методики оперативного лечения при повреждении уретры, возникающие вследствие перелома костей таза. Необходимость проведения перинеостомии или деривации мочи (континентной или инконтинентной) возникает при невозможности восстановления проходимости уретры по тем или иным причинам [1]. Хирургическая тактика зависит от этиологии, локализации, протяженности поражения, фиброзных изменений периуретральных тканей [14]. Важными факторами для выбора хирургической техники являются длина и сложность стриктуры [15]. Для достижения успешных результатов необходима адекватная предоперационная подготовка пациента и наблюдение после операции [16].

**Целью** данной работы является изучение эффективности различных вариантов оперативных вмешательств при стриктурах уретры.

## Малоинвазивные методы оперативного лечения стриктур уретры

К малоинвазивным (в том числе эндоскопическим) методам оперативного лечения стриктур уретры относятся: бужирование уретры, внутренняя оптическая уретротомия, уретральные стенты.

**Бужирование уретры.** При бужировании уретры происходит пошаговое слепое прогрессивное растяжение и разрыв зоны сужения уретры. При расширении просвета измененной части уретры происходят надрывы эпителиального слоя и рубца, что зачастую

приводит к усугублению спонгиоза и протяженности стриктуры по сравнению с исходными данными. Перечисленные изменения определяются во время проведения различных вариантов уретропластики. Наблюдаемый эффект будет временным, рецидив стриктуры наступает чаще всего через 4–6 недель [17].

Надо отметить, что бужирование уретры является возможным вариантом лечения больных с тяжелыми сопутствующими патологиями, которым противопоказано проведение других вариантов оперативных методов, таких как внутренняя оптическая уретротомия, установка уретральных стентов, различные варианты уретропластики или проведение анестезиологических пособий [1].

**Внутренняя оптическая уретротомия (ВОУТ)** — самый распространенный малоинвазивный метод лечения стриктуры мочеиспускательного канала у мужчин. Интраоперационно, под оптическим контролем проводится рассечение рубца на 12, 5 и 7 часах условного циферблата используя «холодный» нож или энергию лазера. После проведения ВОУТ часто развивается рецидив, особенно после повторных вмешательств, причиной которого являются расхождения краев стриктуры с последующим их заживлением посредством вторичного натяжения. ВОУТ по сравнению с другими малоинвазивными методами является часто используемым вариантом при лечении непротяженных стриктур уретры ввиду простоты исполнения и быстрой реабилитации.

Эффективность данной методики во многом зависит от строгого соблюдения показаний и противопоказаний для этого метода (протяженности стриктуры, наличия просвета, количества, этиологии, локализации, выраженности спонгиоза и других факторов).

При проведении исследований было показано важное прогностическое значение длины стриктуры в отношении риска рецидива. По данным Pansadoro и соавт., показатели анатомической проходимости при длине стриктуры бульбозного отдела уретры  $<1$  и  $\geq 1$  см составили 71 и 18 % соответственно ( $p < 0,001$ ) [18]. В исследовании Al Taweel и соавт. у всех пациентов с длиной стриктуры  $>1$  см развился рецидив, а при стриктурах длиной  $<1$  см частота рецидива составила 27 % ( $p < 0,001$ ) [19]. В публикации Barbagli и соавт. представлены пятилетние показатели анатомической проходимости уретры при стриктурах длиной 1–2, 2–3 и 3–4 см: 71, 51 и 39 % соответственно ( $p < 0,00001$ ) [20].

Narraz и соавт. показали, что идиопатические стриктуры являются независимым фактором риска неэффективности ВОУТ (отношение рисков 3,11;  $p = 0,035$ ), хотя, с другой стороны, во многих других исследованиях этиология стриктур не была достоверным прогностическим фактором [18].

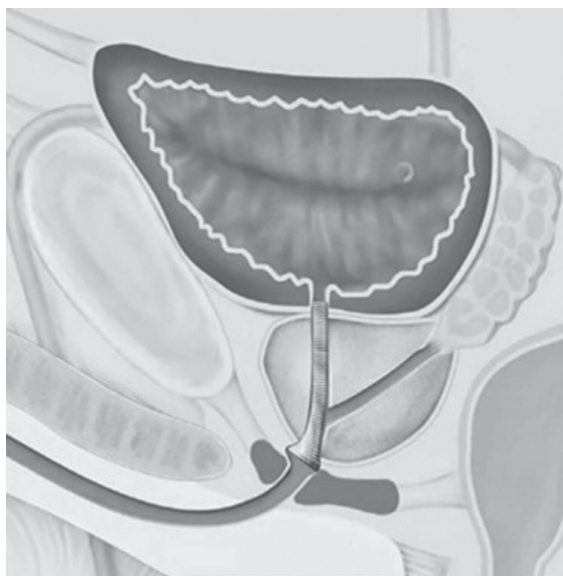
В ходе исследований описаны более высокие показатели анатомической проходимости при стриктурах бульбозного отдела по сравнению с пенильным или пенильно-бульбозным отделом [18, 19].

По данным Pansadoro и соавт. [18] и Al Taweel и соавт. [19], после двух и более неудачных ВОУТ

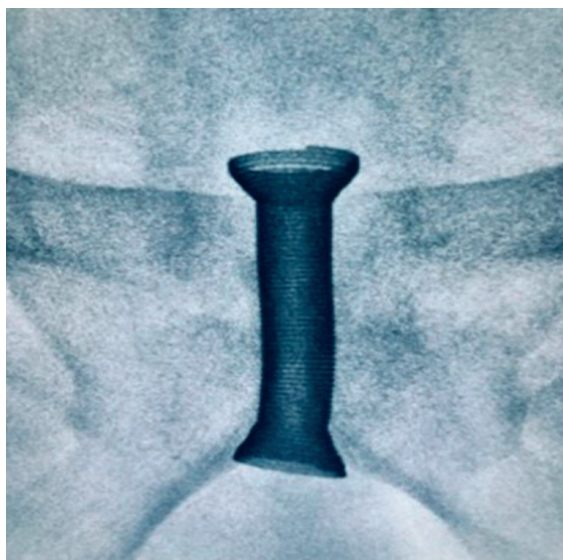
всегда развивается рецидив. Другие авторы подчеркивают, что повторные вмешательства на уретре (ВОУТ и/или бужирование) приводят к увеличению сложности стриктуры и интервала времени до уретропластики [21].

По данным Moynihan и соавт., из-за частых рецидивов за последнее десятилетие количество эндоскопических процедур сократилось [22]. Mariyanovski и соавт. считают, что ранняя уретропластика является разумным решением проблемы стриктур уретры, поскольку осложнений от этой операции немного, а функциональные результаты удовлетворительные [23].

**Уретральные стенты** используются с целью препятствия рубцовому стягиванию краев раны после проведения малоинвазивных операций — бужирования



**Рисунок 1.** Схематическое расположение стента задней уретры  
**Figure 1.** Schematic illustration of posterior urethral stent positioning



**Рисунок 2.** Рентгенограмма пациента со стентом задней уретры  
**Figure 2.** X-ray of patient with posterior urethral stent

или БОУТ. Уретральные стенты бывают металлические и неметаллические. В свою очередь, металлические делятся на постоянные (эпителизирующие): Urolume Wallstent, Memotherm и временные (неэпителизирующие): Urethrosipal, UroCoil, Memokath, Allium. Неметаллические стенты биodeградируемые, покрыты лекарствами [24]. Схематическое расположение стента задней уретры представлено на рисунках 1 и 2.

По данным клинических рекомендаций EAU 2022 г., установка уретральных стентов при стриктурах пенильного отдела уретры противопоказана. Установка временного стента при рецидивной стриктуре бульбозного отдела уретры после БОУТ с целью увеличения интервала времени до следующего рецидива показана только в случаях, когда нельзя выполнить уретропластику. После повторной стриктуры или других осложнений у пациентов с временным уретральным стентом уретропластика является основным методом при лечении [25]. Другие авторы считают, что уретропластика является жизнеспособным вариантом реконструкции с высокой вероятностью успеха [26]. Angulo и соавт. при неэффективности стента рекомендовали проведение уретропластики с удалением стента [27].

Среди вариантов уретропластики выделяют: **анастомотические, аугментационные и заместительные (этапная уретропластика).**

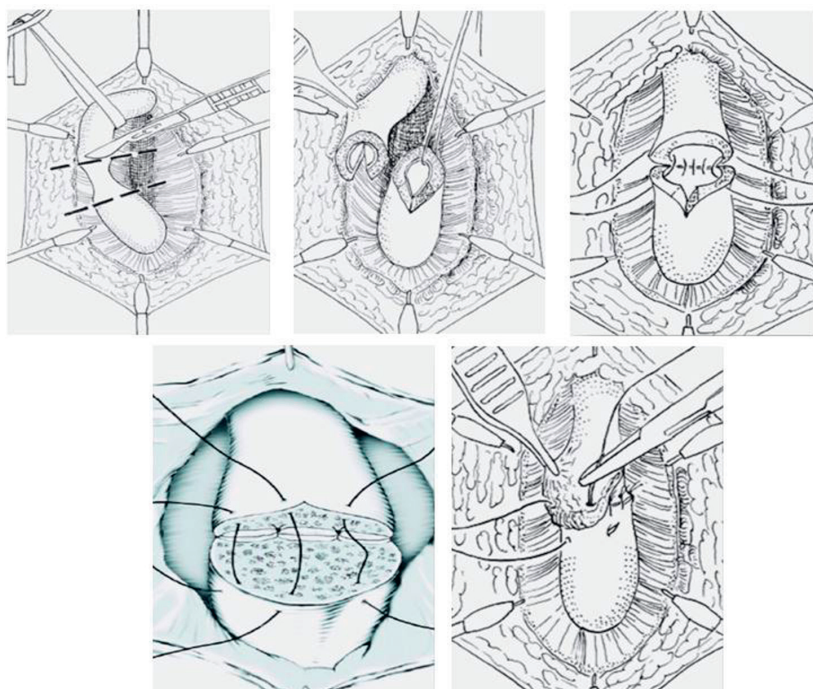
**Анастомотическая уретропластика «конец в конец».** При стриктурах бульбозного отдела уретры, особенно травматического генеза, протяженностью не более 3 см методом выбора оперативного лечения является операция — пластика уретры «конец в конец». В литературе встречаются другие названия данной операции: «анастомотическая уретропластика», «резекция уре-

тры с концевым анастомозом», «операция Хольцова», а в иностранных источниках чаще используется термин: excision and primary anastomosis (EPA).

Анастомотическая уретропластика с пересечением спонгиозного тела проводится по следующей методике (этапы оперативного лечения представлены на рисунке 3): пациент укладывается в позу Тренделенбурга. Далее проводится разрез промежности срединным доступом, после рассечения бульбоспонгиозной мышцы выполняется доступ к бульбозному отделу уретры. Затем мобилизуется бульбозный отдел уретры, в уретру вводится уретральный катетер Фолея 20 Ch до дистального отдела стриктуры. Ориентируясь на введенный катетер, уретра поперечно пересекается. После чего пораженный участок уретры резецируется до проксимального конца стриктуры и появления кровоточащей ткани спонгиозного тела. Выполняется спатуляция здоровых краев на протяжении 0,5–1,0 см. Далее выполняется анастомоз между здоровыми концами уретры монофиламентной абсорбируемой нитью, чаще 3/0–4/0, колющей иглой. По вентральной поверхности уретру рекомендуется ушивать в 2 ряда с последующим восстановлением целостности бульбоспонгиозной мышцы и послойным ушиванием раны.

В 2005 году Mundy и соавт. опубликовали методику проведения анастомотической уретропластики, эффективность которой при невоспалительных стриктурах доходила до 95 % [28, 29]. По ряду исследований показатели анатомической проходимости после резекции уретры с концевым анастомозом составили 76–97 % [30–35], а в других исследованиях — 85,5–97 % [34, 36]. По данным Horiguchi и соавт., показатели анатомической проходимости после анастомотической уретропластики составляют 98,5 % [37].

В 2011 году А. Манди предложил метод «**Анастомотическая уретропластика без пересечения спонгиозного тела**». Преимуществами данной методики над стандартной анастомотической уретропластикой являются быстрое заживление за счет сохранения антеградного кровотока по спонгиозному телу в зоне операции и дистальнее и короткий срок дренирования мочевого пузыря уретральным катетером. Операция проводится по следующей методике (этапы оперативного лечения представлены на рисунке 4): пациент укладывается в позу Тренделенбурга. Далее проводится разрез промежности срединным доступом, после рассечения бульбоспонгиозной мышцы выполняется доступ к бульбозному отделу уретры. Затем мобилизуется бульбозный отдел уретры, в уретру вводится уретральный катетер Фолея размером 20 Ch. Ориентируясь на введенный катетер, уретра продольно рассекается в проксимальном направлении по дорсальной поверхности. Далее иссекается рубцово измененный участок слизистой уретры. Выполняется анастомоз между здоровыми концами слизистой внутри просвета уретры монофиламентной абсорбируемой нитью, чаще 4/0, колющей иглой. Затем по принципу Гейнеке — Микулича, 5–7 швами продольный разрез уретры ушивается поперечно. Для проверки герметичности ретроградно



**Рисунок 3.** Основные этапы анастомотической уретропластики  
**Figure 3.** Main stages of anastomotic urethroplasty

можно использовать раствор индигокармина (4 мг/мл). Далее устанавливается уретральный катетер 14 Ch с последующим восстановлением целостности бульбоспонгиозной мышцы и послойным ушиванием раны. Послеоперационная рана дренируется при необходимости.

Показатели анатомической проходимости после проведения анастомотической уретропластики без пересечения спонгиозного тела при медиане наблюдения от 17,6 до 37,1 месяца составляют 93,2–99,0 % [35].

**Аугментационная уретропластика.** Увеличительная (аугментационная) уретропластика — операция, при которой просвет уретры увеличивается за счет вставки свободного тканевого лоскута («графт/graft») или участка ткани с сохраненным собственным кровоснабжением («флэп/flap») [1].

Среди аугментационных уретропластик выделяют: 1) использование лоскута на питающей ножке (флэп) — методики Orandi, McAninch, Querty; 2) использование трансплантата (графта): а) без пересечения спонгиозного тела — методики onlay-ventral, dorsal (операция Barbagli), dorso-lateral (операция Kulkarni), операции Asopa (inlay), Palmintery, Kodama, б) с пересечением спонгиозного тела — аугментационный анастомоз [1].

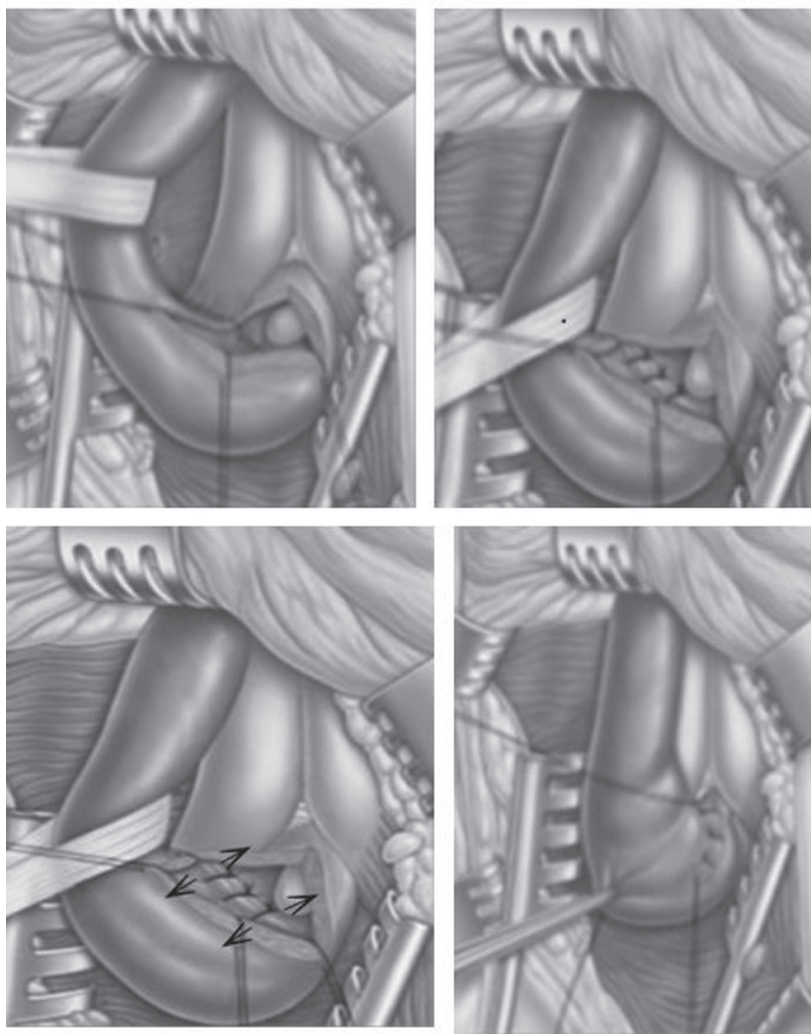
Операция Orandi на сегодня является одним из наиболее актуальных методов при аугментации пенильного отдела уретры, при котором пенильный кожно-фасциальный лоскут перемещается в вентральную стенку зоны стриктуры уретры. Данная методика является менее популярной по сравнению с дорсальной аугментацией уретры буккальным трансплантатом из-за риска образования послеоперационных свищей. На сегодня операция Kulkarni является наиболее эффективным методом оперативного лечения стриктур уретры. В 2001 году H.S. Asopa предложил метод дорсальной аугментационной уретропластики; в отличие от других методов доступ осуществляется сагиттально через вентральную стенку уретры. Преимущество операций Kulkarni и H.S. Asopa — отсутствие необходимости мобилизации дорсальной части уретры и, как следствие, нарушения сосудистой связи уретры и кавернозного тела. Наиболее актуальным методом при лечении стриктур передней уретры у мужчин является аугментационная уретропластика по Barbagli (dorsal onlay), данную операцию в 2006 г. предложил итальянский ученный Г. Барбали.

Vasudeva и соавт. сравнивали в рамках РКИ вентральную ( $n = 40$ ) и дорсальную ( $n = 40$ ) уретропластику слизистой щеки. При длительности наблюдения 12 месяцев показатели анатомической проходимости составили 90 и 92,5 % соответственно ( $p = 0,51$ ) [38]. В нерандомизированных сравнительных исследованиях не выявлено различий в показателях анатомической проходимости между дорсальной и вентральной пластикой «onlay», дорсальной и вентральной пластикой «inlay», дорсальной, вентральной или дорсолатеральной пластикой «onlay». В сериях наблюдений показатели анатомической проходимости для дорсальной

и вентральной пластики «onlay» и дорсальной пластики «inlay» составили 62,1–98,3, 74,3–94,4 и 78,4–92 % соответственно. По данным различных авторов, показатели анатомической проходимости по методике Kodama составили 88,2 % [39]. В своем проспективном рандомизированном исследовании в течение 18 месяцев Tuagi и соавт. показали, что эффективность аугментационной уретропластики с использованием слизистой щеки составила 91 % [40]. Современные методы хирургического лечения стриктур и облитераций уретры (как анастомотическая так и увеличительная пластика уретры) являются эффективными и надежными методами [41].

При невозможности выполнения аугментационной уретропластики проводят заместительную (этапную) уретропластику.

На первом этапе пораженный участок уретры иссекается полностью и на его место укладывается слизистая щеки максимальной ширины (операция Брака), либо укладывают кожный сетчатый свободный лоскут



**Рисунок 4.** Основные этапы анастомотической уретропластики без пересечения спонгиозного тела  
**Figure 4.** Main stages of anastomotic urethroplasty without transection of the corpus spongiosum

(операция Шрейтера), или уретра рассекается вдоль и к ее краям пришиваются кожные края (операция Йохансона). До проведения второго этапа операции мочеиспускание осуществляется через искусственное отверстие уретры либо через перинеостому. Через 6–9 месяцев проводится второй этап операции — тубуляризация уретральной площадки из приживленного графта, которая замещает пораженный участок уретры [1].

Показатели анатомической проходимости после заместительной уретропластики с использованием слизистой ротовой полости варьируют в пределах 98,6 % [42], в некоторых исследованиях этот показатель составил 71–95 % [43–45].

В задней уретре, простирающейся от шейки мочевого пузыря до мембранозного отдела, сужение просвета обозначается термином «стеноз», поскольку в этом сегменте отсутствует спонгиозная ткань.

Стеноз задней уретры может возникать ятрогенно, в первую очередь как осложнение трансуретрального хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы и лучевой терапии рака предстательной железы [46, 47]. Повреждения уретры, возникающие вследствие перелома костей таза, называют «дистракционный дефект уретры при переломах костей таза (PFUDD)», который представляет собой хорошо описанную травматическую этиологию стеноза задней уретры.

Эффективность уретропластики при дистракционном дефекте уретры зависит от протяженности стриктуры, а точнее, от интраоперационных возможностей ликвидировать натяжение между проксимальными и дистальными отделами уретры и удалить рубцовые ткани. Приемы Webster являются наиболее эффективным методом при лечении дистракционного дефекта уретры. Техника проведения приемов Webster заключается в следующем (основные этапы анастомотической уретропластики по Webster представлены

на рисунке 5): доступ осуществляется аналогично анастомотической уретропластике. При значительных рубцовых изменениях уретры и образовании протяженного дефекта между свободными концами уретры используются 4 приема: мобилизация бульбозного отдела уретры в дистальном направлении до пенокротального угла, рассечение межавернозной перегородки, латеральное разведение ножек кавернозных тел и рерутинг.

Эффективность уретропластики при дистракционном дефекте уретры в различных работах варьирует в пределах 94%, что является хирургическим успехом в реконструктивной урологии [48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

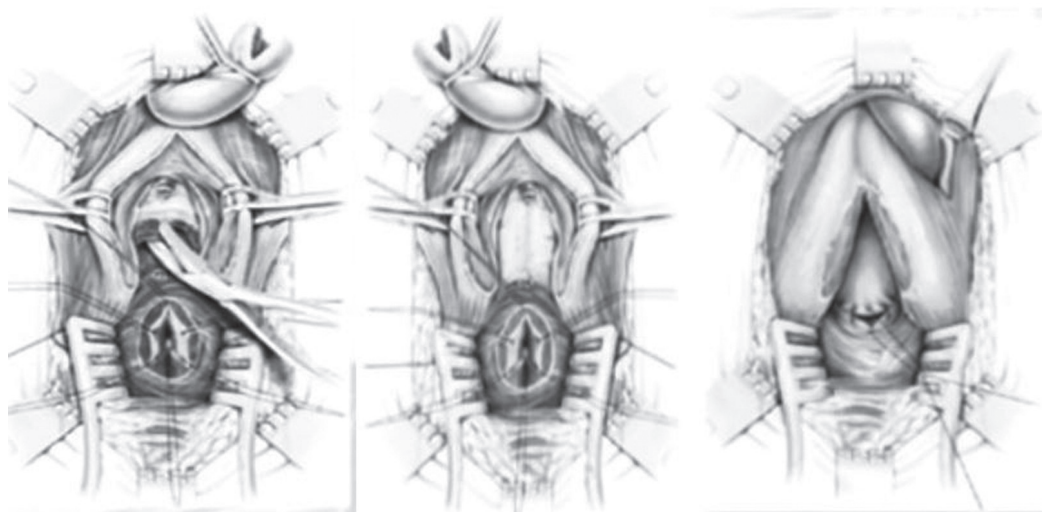
На сегодняшний день хирургические методы лечения стриктур уретры являются методами, которые позволяют с большей вероятностью избавить пациента от данного заболевания. Оптическая уретротомия, бужирование уретры при подкупающей простоте выполнения чаще всего являются методами временного облегчения и способствуют прогрессированию процесса рубцевания уретры. Лишь строгое соблюдение рекомендаций по выбору метода лечения, сосредоточение пациентов в экспертных центрах оказания медицинской помощи позволяют надеяться на выздоровление пациента, но даже при этом остается высокий процент рецидивов, что требует проведения дальнейших исследований, направленных на улучшение результатов.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

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

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

**Funding.** This work is not funded.



**Рисунок 5.** Основные этапы анастомотической уретропластики по Webster  
**Figure 5.** Main stages of anastomotic urethroplasty, according to Webster

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Котов С.В. Стриктуры уретры у мужчин. Выбор метода уретропластики. М.: АБВ-пресс; 2018.
- 2 Коган М.И., Котов С.В., Живов А.В., Митусов В.В., Глухов В.П., Ирицян М.М. Клинические рекомендации. Стриктура уретры (утв. Минздравом России). М.; 2020.
- 3 Коган М.И. Стриктуры уретры у мужчин: реконструктивно-восстановительная хирургия: иллюстрированное руководство. М.: Практическая медицина; 2010.
- 4 Verla W., Oosterlinck W., Spinoit A.F., Waterloos M. A Comprehensive review emphasizing anatomy, etiology, diagnosis, and treatment of male urethral stricture disease. *Biomed Res Int.* 2019;2019:9046430. DOI: 10.1155/2019/9046430
- 5 Liaw A., Rickborn L., McClung C. Incidence of urethral stricture in patients with adult acquired buried penis. *Adv Urol.* 2017;2017:7056173. DOI: 10.1155/2017/7056173
- 6 Favre G., Gil S., Carminatti T., Tobia I., Giudice C., Giudice C. Predictors of complex urethral surgery in anterior urethral stricture disease. *Arch Esp Urol.* 2021;74(6):547–53. PMID: 34219056
- 7 Santucci R.A. Urethral complications after transgender phalloplasty: strategies to treat them and minimize their occurrence. *Clin Anat.* 2018;31(2):187–90. DOI: 10.1002/ca.23021
- 8 Robine E., Rigaud J., Luyckx F., Le Clerc Q.C., Madec F.X., Bouchot O., et al. Analysis of success rates of urethroplasty for adult male bulbar urethral stricture: A systematic review. *Prog Urol.* 2017;27(2):49–57. DOI: 10.1016/j.purol.2016.12.003
- 9 Davis N.F., Bhatt N.R., MacCraith E., Flood H.D., Mooney R., Leonard G., et al. Long-term outcomes of urethral catheterisation injuries: a prospective multi-institutional study. *World J Urol.* 2020;38(2):473–80. DOI: 10.1007/s00345-019-02775-x
- 10 Cotter K.J., Hahn A.E., Voelzke B.B., Myers J.B., Smith T.G. 3rd, Elliott S.P., et al. Trends in urethral stricture disease etiology and urethroplasty technique from a multi-institutional surgical outcomes research group. *Urology.* 2019;130:167–74. DOI: 10.1016/j.urology.2019.01.046
- 11 Falcone M., Garaffa G., Castiglione F., Ralph D.J. Current management of penile fracture: an up-to-date systematic review. *Sex Med Rev.* 2018;6(2):253–60. DOI: 10.1016/j.sxmr.2017.07.009
- 12 Barratt R.C., Bernard J., Mundy A.R., Greenwell T.J. Pelvic fracture urethral injury in males-mechanisms of injury, management options and outcomes. *Transl Androl Urol.* 2018;7(Suppl 1):S29–62. DOI: 10.21037/tau.2017.12.35
- 13 Abdeen B.M., Badreldin A.M. Urethral strictures. 2022 Oct 17. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 33231967
- 14 Казихинов А.А., Казихинов Р.А., Сафиуллин Р.И., Загидуллин А.А., Ишемгулов Р.Р., Мустафин А.Т., Насибуллин И.М. Расстройства и методы коррекции микроциркуляции при заболеваниях нижних мочевыводящих путей. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2010;5(5):94–8.
- 15 Alsagheer G.A., Fathi A., Abdel-Kader M.S., Hasan A.M., Mohamed O., Mahmoud O., et al. Management of long segment anterior urethral stricture ( $\geq 8$  cm) using buccal mucosal (BM) graft and penile skin (PS) flap: outcome and predictors of failure. *Int Braz J Urol.* 2018;44(1):163–71. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0083
- 16 Campos-Juanatey F., Osman N.I., Greenwell T., Martins F.E., Richardt S., Waterloos M., et al. European association of urology guidelines on urethral stricture disease (part 2): diagnosis, perioperative management, and follow-up in males. *Eur Urol.* 2021;80(2):201–12. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.05.032
- 17 Ivaz S.L., Veeratterapillay R., Jackson M.J., Harding C.K., Dorkin T.J., Andrich D.E., et al. Intermittent self-dilatation for urethral stricture disease in males: A systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn.* 2016;35(7):759–63. DOI: 10.1002/nau.22803
- 18 Pansadoro V., Emiliozzi P. Internal urethrotomy in the management of anterior urethral strictures: long-term followup. *J Urol.* 1996;156(1):73–5. PMID: 8648841
- 19 Al Taweel W., Seyam R. Visual internal urethrotomy for adult male urethral stricture has poor long-term results. *Adv Urol.* 2015;2015:656459. DOI: 10.1155/2015/656459
- 20 Barbagli G., Fossati N., Montorsi F., Balò S., Rimondi C., Larcher A., et al. Focus on internal urethrotomy as primary treatment for untreated bulbar urethral strictures: results from a multivariable analysis. *Eur Urol Focus.* 2020;6(1):164–9. DOI: 10.1016/j.euf.2018.10.014
- 21 Horiguchi A., Shinchi M., Masunaga A., Ito K., Asano T., Azuma R. Do transurethral treatments increase the complexity of urethral strictures? *J Urol.* 2018;199(2):508–14. DOI: 10.1016/j.juro.2017.08.100
- 22 Moynihan M.J., Voelzke B., Myers J., Breyer B.N., Erickson B., Elliott S.P., et al. Endoscopic treatments prior to urethroplasty: trends in management of urethral stricture disease. *BMC Urol.* 2020;20(1):68. DOI: 10.1186/s12894-020-00638-x
- 23 Mariyanovski V., Dorosiev E., Mladenov B. Surgical treatment of urethral stricture disease — the earlier, the better. *Folia Med (Plovdiv).* 2021;63(4):481–7. DOI: 10.3897/folmed.63.e57517
- 24 Кызласов П.С., Мартюв А.Г., Мустафаев А.Т., Казанцев Д.В., Островский Д.В. Применение уретральных стентов при стриктурах уретры. *Урология.* 2022;4:109–13. DOI: 10.18565/urol-ogy.2022.4.109-113
- 25 Angulo J.C., Pankaj J., Arance I., Kulkarni S. Urethral reconstruction in patients previously treated with Memokath™ urethral endoprosthesis. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2019;43(1):26–31. DOI: 10.1016/j.acuro.2018.05.013
- 26 Pallares-Méndez R., Cota-Agüero J.A., Gutierrez-Gonzalez A., Cervantes-Miranda D.E., Hernández-Aranda K.L., Ochoa-Arviso M., et al. Risk factors associated with urethral stricture recurrence after end-to-end urethroplasty and buccal mucosal graft urethroplasty. *Urologia.* 2022;89(2):268–73. DOI: 10.1177/03915603211008739
- 27 Angulo J.C., Kulkarni S., Pankaj J., Nikolavsky D., Suarez P., Belinky J., et al. Urethroplasty after urethral urolume stent: an international multicenter experience. *Urology.* 2018;118:213–9. DOI: 10.1016/j.urology.2018.04.031
- 28 Yenice M.G., Seker K.G., Sam E., Colakoglu Y., Atar F.A., Sahin S., et al. Comparison of cold-knife optical internal urethrotomy and holmium:YAG laser internal urethrotomy in bulbar urethral strictures. *Cent European J Urol.* 2018;71(1):114–20. DOI: 10.5173/ceju.2017.1391
- 29 Fuehner C., Dahlem R., Fisch M., Vetterlein M.W. Update on managing anterior urethral strictures. *Indian J Urol.* 2019;35(2):94–100. DOI: 10.4103/iju.IJU\_52\_19
- 30 Akyüz M., Tokuç E., Özsoy E., Koca O., Kanberoğlu H., Öztürk M., et al. Characteristics of the urethroplasty and our approach-Experience in patients with urethral stricture. *Turk J Urol.* 2018;45(4):307–11. DOI: 10.5152/tud.2018.68700
- 31 Barbagli G., Montorsi F., Balò S., Sansalone S., Loreto C., Butnaru D., et al. Treatments of 1242 bulbar urethral strictures: multivariable statistical analysis of results. *World J Urol.* 2019;37(6):1165–71. DOI: 10.1007/s00345-018-2481-6
- 32 Ekerhult T.O., Lindqvist K., Grenabo L., Kåbjörn Gustafsson C., Pecker R. Sclerosis as a predictive factor for failure after bulbar urethroplasty: a prospective single-centre study. *Scand J Urol.* 2018;52(4):302–8. DOI: 10.1080/21681805.2018.1505945
- 33 Kahokehr A.A., Granieri M.A., Webster G.D., Peterson A.C. A critical analysis of bulbar urethroplasty stricture recurrence: characteristics and management. *J Urol.* 2018;200(6):1302–7. DOI: 10.1016/j.juro.2018.07.036
- 34 Sawant A.S., Savalia A.J., Pawar P.W., Patil S.R., Kasat G.V., Narwade S., et al. An audit of urethroplasty techniques used for managing anterior urethral strictures at a tertiary care teaching institute-what we learned. *J Clin Diagn Res.* 2018;12(2):17–21. DOI: 10.7860/JCDR/2018/31367.11202
- 35 Waterloos M., Verla W., Oosterlinck W., François P., Lumen N. Excision and primary anastomosis for short bulbar strictures: is it safe to change from the transecting towards the nontransecting technique? *Biomed Res Int.* 2018;2018:3050537. DOI: 10.1155/2018/3050537
- 36 Chapman D.W., Cotter K., Johnsen N.V., Patel S., Kinnaird A., Erickson B.A., et al. Nontransecting techniques reduce sexual dysfunction after anastomotic bulbar urethroplasty: results of a multi-institutional comparative analysis. *J Urol.* 2019;201(2):364–70. DOI: 10.1016/j.juro.2018.09.051
- 37 Horiguchi A., Shinchi M., Ojima K., Arai Y., Hatanaka M., Ito K., et al. Surgical and patient-reported outcomes of urethroplasty for bulbar stricture due to a straddle injury. *World J Urol.* 2020;38(7):1805–11. DOI: 10.1007/s00345-019-02971-9
- 38 Vasudeva P., Nanda B., Kumar A., Kumar N., Singh H., Kumar R. Dorsal versus ventral onlay buccal mucosal graft urethroplasty for long-segment bulbar urethral stricture: A prospective randomized study. *Int J Urol.* 2015;22(10):967–71. DOI: 10.1111/iju.12859
- 39 Котов С.В., Беломицев С.В., Гуспанов Р.И., Ирицян М.М., Суренков Д.Н., Семенов М.К. и др. Хирургическая техника и первый клинический опыт аугментационной уретропластики без рассечения губчатого тела (методика КОДАМА). *Урология.* 2018;5:39–44. DOI: 10.18565/urology.2018.5.39-44
- 40 Tyagi S., Parmar K.M., Singh S.K., Sharma A., Shukla M., Sharma A.P., et al. Pee'BuSt Trial: A single-centre prospective randomized study

- comparing functional and anatomic outcomes after augmentation urethroplasty with penile skin graft versus buccal mucosa graft for anterior urethral stricture disease. *World J Urol.* 2022;40(2):475–81. DOI: 10.1007/s00345-021-03843-x
- 41 Павлов В.Н., Казихинуров Р.А., Казихинуров А.А., Сафиуллин Р.И., Пушкарев А.М., Загитов А.Р. и др. Результаты хирургического лечения пациентов с посттравматическими и воспалительными стриктурами и облитерациями уретры. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2020;15(5(89)):9–12.
  - 42 Коган М.И., Глухов В.П., Митусов В.В., Красулин В.В., Ильяш А.В. Сравнительный анализ одно- и двухэтапной аугментационной дорсальной INLAY-пластики буккальным графтом протяженных стриктур спонгиозной уретры. *Урология.* 2018;1:84–90. DOI: 10.18565/urol.2018.1.84-90
  - 43 Wu M., Chen F., Xie H., Lv Y., Huang Y., Liu Y., et al. Management of failed hypospadias: choosing the right method and achieving optimal results. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(10):1795–800. DOI: 10.1007/s1255-018-1962-2
  - 44 Morrison C.D., Cinà D.P., Gonzalez C.M., Hofer M.D. Surgical approaches and long-term outcomes in adults with complex reoperative hypospadias repair. *J Urol.* 2018;199(5):1296–301. DOI: 10.1016/j.juro.2017.11.078
  - 45 Aldamanhori R.B., Osman N.I., Inman R.D., Chapple C.R. Contemporary outcomes of hypospadias retrieval surgery in adults. *BJU Int.* 2018;122(4):673–9. DOI: 10.1111/bju.14355
  - 46 Angulo J.C., Gómez R.G., Nikolavsky D. Reconstruction of membranous urethral strictures. *Curr Urol Rep.* 2018;19(6):37. DOI: 10.1007/s11934-018-0786-z
  - 47 Bandini M., Yepes C., Joshi P.M., Basile G., Naranjo D., Bhadravar S., et al. Which are the commonest sites and characteristics of post-transurethral prostate surgery strictures in a high-volume reconstructive center? *J Endourol.* 2022;36(10):1309–16. DOI: 10.1089/end.2022.0130
  - 48 Rahman M.A., Haque M.E., Panna L.K., Asif M.S. Oral mucosal graft augmented anastomotic urethroplasty for post traumatic urethral stricture and distraction defect: outcome in 100 patients. *Mymensingh Med J.* 2020;29(3):516–22. PMID: 32844788
  - and outcomes. *Transl Androl Urol.* 2018;7(Suppl 1):S29–62. DOI: 10.21037/tau.2017.12.35
  - 13 Abdeen B.M., Badreldin A.M. Urethral strictures. 2022 Oct 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 33231967
  - 14 Kazikhinurov A.A., Kazikhinurov R.A., Safiullin R.I., Zagidullin A.A., Ishemgulov R.R., Mustafin A.T., Nasibullin I.M. Disorders of micro-circulation and correction methods in lower urinary tract disease. *Bashkortostan Medical Journal.* 2010;5(5):94–8 (In Russ.).
  - 15 Alsagheer G.A., Fathi A., Abdel-Kader M.S., Hasan A.M., Mohamed O., Mahmoud O., et al. Management of long segment anterior urethral stricture ( $\geq 8$  cm) using buccal mucosal (BM) graft and penile skin (PS) flap: outcome and predictors of failure. *Int Braz J Urol.* 2018;44(1):163–71. DOI: 10.1590/s1677-5538.IBJU.2017.0083
  - 16 Campos-Juanatey F., Osman N.I., Greenwell T., Martins F.E., Riechardt S., Waterloos M., et al. European association of urology guidelines on urethral stricture disease (part 2): diagnosis, perioperative management, and follow-up in males. *Eur Urol.* 2021;80(2):201–12. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.05.032
  - 17 Ivaz S.L., Veeratterapillay R., Jackson M.J., Harding C.K., Dorkin T.J., Andrich D.E., et al. Intermittent self-dilatation for urethral stricture disease in males: A systematic review and meta-analysis. *NeuroUrol Urodyn.* 2016;35(7):759–63. DOI: 10.1002/nau.22803
  - 18 Pansadoro V., Emiliozzi P. Internal urethrotomy in the management of anterior urethral strictures: long-term followup. *J Urol.* 1996;156(1):73–5. PMID: 8648841
  - 19 Al Taweel W., Seyam R. Visual internal urethrotomy for adult male urethral stricture has poor long-term results. *Adv Urol.* 2015;2015:656459. DOI: 10.1155/2015/656459
  - 20 Barbagli G., Fossati N., Montorsi F., Balò S., Rimondi C., Larcher A., et al. Focus on internal urethrotomy as primary treatment for untreated bulbar urethral strictures: results from a multivariable analysis. *Eur Urol Focus.* 2020;6(1):164–9. DOI: 10.1016/j.euf.2018.10.014
  - 21 Horiguchi A., Shinchi M., Masunaga A., Ito K., Asano T., Azuma R. Do transurethral treatments increase the complexity of urethral strictures? *J Urol.* 2018;199(2):508–14. DOI: 10.1016/j.juro.2017.08.100
  - 22 Moynihan M.J., Voelzke B., Myers J., Breyer B.N., Erickson B., Elliott S.P., et al. Endoscopic treatments prior to urethroplasty: trends in management of urethral stricture disease. *BMC Urol.* 2020;20(1):68. DOI: 10.1186/s12894-020-00638-x
  - 23 Mariyanovski V., Dorosiev E., Mladenov B. Surgical treatment of urethral stricture disease — the earlier, the better. *Folia Med (Plovdiv).* 2021;63(4):481–7. DOI: 10.3897/folmed.63.e57517
  - 24 Kyzlasov P.S., Martov A.G., Mustafayev A.T., Kazantsev D.V., Ostrovsky D.V. Use of urethral stents for urethral strictures. *Urologia.* 2022;4:109–13 (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2022.4.109-113
  - 25 Angulo J.C., Pankaj J., Arance I., Kulkarni S. Urethral reconstruction in patients previously treated with Memokath™ urethral endoprosthesis. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2019;43(1):26–31. DOI: 10.1016/j.acuro.2018.05.013
  - 26 Pallares-Méndez R., Cota-Agüero J.A., Gutierrez-Gonzalez A., Cervantes-Miranda D.E., Hernández-Aranda K.L., Ochoa-Arvizo M., et al. Risk factors associated with urethral stricture recurrence after end-to-end urethroplasty and buccal mucosal graft urethroplasty. *Urologia.* 2022;89(2):268–273. DOI: 10.1177/03915603211008739
  - 27 Angulo J.C., Kulkarni S., Pankaj J., Nikolavsky D., Suarez P., Belinky J., et al. Urethroplasty after urethral urolume stent: an international multicenter experience. *Urology.* 2018;118:213–9. DOI: 10.1016/j.urology.2018.04.031
  - 28 Yenice M.G., Seker K.G., Sam E., Colakoglu Y., Atar F.A., Sahin S., et al. Comparison of cold-knife optical internal urethrotomy and holmium:YAG laser internal urethrotomy in bulbar urethral strictures. *Cent European J Urol.* 2018;71(1):114–20. DOI: 10.5173/cej.2017.1391
  - 29 Fuehner C., Dahlem R., Fisch M., Vetterlein M.W. Update on managing anterior urethral strictures. *Indian J Urol.* 2019;35(2):94–100. DOI: 10.4103/iju.2019.52\_19
  - 30 Akyüz M., Tokuç E., Özsoy E., Koca O., Kanberoglu H., Oztürk M., et al. Characteristics of the urethroplasty and our approach-Experience in patients with urethral stricture. *Turk J Urol.* 2018;45(4):307–11. DOI: 10.5152/tud.2018.68700
  - 31 Barbagli G., Montorsi F., Balò S., Sansalone S., Loreto C., Butnaru D., et al. Treatments of 1242 bulbar urethral strictures: multivariable statistical analysis of results. *World J Urol.* 2019;37(6):1165–71. DOI: 10.1007/s00345-018-2481-6

## REFERENCES

- 1 Kotov S.V. Urethral strictures in males. Choice of the technique for urethroplasty. Moscow: ABC-press; 2018 (In Russ.).
- 2 Kogan M.I., Kotov S.V., Zhivov A.V., Mitusov V.V., Glukhov V.P., Iritsyan M.M. Clinical guidelines Urethral stricture (approved by Ministry of Health of the Russian Federation). Moscow; 2020 (In Russ.).
- 3 Kogan M.I. Urethral strictures in males: reconstructive surgery: illustrated guide. Moscow: Practical Medicine; 2010 (In Russ.).
- 4 Verla W., Oosterlinck W., Spinoit A.F., Waterloos M. A Comprehensive review emphasizing anatomy, etiology, diagnosis, and treatment of male urethral stricture disease. *Biomed Res Int.* 2019;2019:9046430. DOI: 10.1155/2019/9046430
- 5 Liaw A., Rickborn L., McClung C. Incidence of urethral stricture in patients with adult acquired buried penis. *Adv Urol.* 2017;2017:7056173. DOI: 10.1155/2017/7056173
- 6 Favre G., Gil S., Carminatti T., Tobia I., Giudice C., Giudice C. Predictors of complex urethral surgery in anterior urethral stricture disease. *Arch Esp Urol.* 2021;74(6):547–53. PMID: 34219056
- 7 Santucci R.A. Urethral complications after transgender phalloplasty: strategies to treat them and minimize their occurrence. *Clin Anat.* 2018;31(2):187–90. DOI: 10.1002/ca.23021
- 8 Robine E., Rigaud J., Luyckx F., Le Clerc Q.C., Madec F.X., Bouchot O., et al. Analysis of success rates of urethroplasty for adult male bulbar urethral stricture: A systematic review. *Prog Urol.* 2017;27(2):49–57. DOI: 10.1016/j.purol.2016.12.003
- 9 Davis N.F., Bhatt N.R., MacCraith E., Flood H.D., Mooney R., Leonard G., et al. Long-term outcomes of urethral catheterisation injuries: a prospective multi-institutional study. *World J Urol.* 2020;38(2):473–80. DOI: 10.1007/s00345-019-02775-x
- 10 Cotter K.J., Hahn A.E., Voelzke B.B., Myers J.B., Smith T.G. 3rd, Elliott S.P., et al. Trends in urethral stricture disease etiology and urethroplasty technique from a multi-institutional surgical outcomes research group. *Urology.* 2019;130:167–74. DOI: 10.1016/j.urology.2019.01.046
- 11 Falcone M., Garaffa G., Castiglione F., Ralph D.J. Current management of penile fracture: an up-to-date systematic review. *Sex Med Rev.* 2018;6(2):253–60. DOI: 10.1016/j.sxmr.2017.07.009
- 12 Barratt R.C., Bernard J., Mundy A.R., Greenwell T.J. Pelvic fracture urethral injury in males-mechanisms of injury, management options

- 32 Ekerhult T.O., Lindqvist K., Grenabo L., Kåbjörn Gustafsson C., Peeker R. Sclerosis as a predictive factor for failure after bulbar urethroplasty: a prospective single-centre study. *Scand J Urol.* 2018;52(4):302–8. DOI: 10.1080/21681805.2018.1505945
- 33 Kahokehr A.A., Granieri M.A., Webster G.D., Peterson A.C. A critical analysis of bulbar urethroplasty stricture recurrence: characteristics and management. *J Urol.* 2018;200(6):1302–7. DOI: 10.1016/j.juro.2018.07.036
- 34 Sawant A.S., Savalia A.J., Pawar P.W., Patil S.R., Kasat G.V., Narwade S., et al. An audit of urethroplasty techniques used for managing anterior urethral strictures at a tertiary care teaching institute-what we learned. *J Clin Diagn Res.* 2018;12(2):17–21. DOI: 10.7860/JCDR/2018/31367.11202
- 35 Waterloo M., Verla W., Oosterlinck W., François P., Lumen N. Excision and primary anastomosis for short bulbar strictures: is it safe to change from the transecting towards the nontransecting technique? *Biomed Res Int.* 2018;2018:3050537. DOI: 10.1155/2018/3050537
- 36 Chapman D.W., Cotter K., Johnsen N.V., Patel S., Kinnaird A., Erickson B.A., et al. Nontransecting techniques reduce sexual dysfunction after anastomotic bulbar urethroplasty: results of a multi-institutional comparative analysis. *J Urol.* 2019;201(2):364–70. DOI: 10.1016/j.juro.2018.09.051
- 37 Horiguchi A., Shinichi M., Ojima K., Arai Y., Hatanaka M., Ito K., et al. Surgical and patient-reported outcomes of urethroplasty for bulbar stricture due to a straddle injury. *World J Urol.* 2020;38(7):1805–11. DOI: 10.1007/s00345-019-02971-9
- 38 Vasudeva P., Nanda B., Kumar A., Kumar N., Singh H., Kumar R. Dorsal versus ventral onlay buccal mucosal graft urethroplasty for long-segment bulbar urethral stricture: A prospective randomized study. *Int J Urol.* 2015;22(10):967–71. DOI: 10.1111/iju.12859
- 39 Kotov S.V., Belomitsev S.V., Guspanov R.I., Iritsyan M.M., Surenkov D.N., Semenov M.K., et al. Surgical technique and the first clinical experience of augmentation urethroplasty without dividing of corpus spongiosum (KODAMA technique). *Urologiia.* 2018;5:39–44 (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2018.5.39-44
- 40 Tyagi S., Parmar K.M., Singh S.K., Sharma A., Shukla M., Sharma A.P., et al. 'Pee' BuSt Trial: A single-centre prospective randomized study comparing functional and anatomic outcomes after augmentation urethroplasty with penile skin graft versus buccal mucosa graft for anterior urethral stricture disease. *World J Urol.* 2022;40(2):475–81. DOI: 10.1007/s00345-021-03843-x
- 41 Pavlov V.N., Kazikhinurov R.A., Kazikhinurov A.A., Safiullin R.I., Pushkarev A.M., Zagitov A.R., et al. The result of surgical treatment improvement for patients with posttraumatic, inflammatory and obstructive strictures of urethra. *Bashkortostan Medical Journal.* 2020;15(5(89)):9–12 (In Russ.).
- 42 Kogan M.I., Glukhov V.P., Mitusov V.V., Krasulin V.V., Ilyash A.V. Comparative analysis of one- and two-stage augmentation urethroplasty with dorsal INLAY buccal graft for extended strictures of spongy urethra. *Urologiia.* 2018;1:84–90 (In Russ.). DOI: 10.18565/uro.2018.1.84-90
- 43 Wu M., Chen F., Xie H., Lv Y., Huang Y., Liu Y., et al. Management of failed hypospadias: choosing the right method and achieving optimal results. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(10):1795–800. DOI: 10.1007/s11255-018-1962-2
- 44 Morrison C.D., Cinà D.P., Gonzalez C.M., Hofer M.D. Surgical approaches and long-term outcomes in adults with complex reoperative hypospadias repair. *J Urol.* 2018;199(5):1296–301. DOI: 10.1016/j.juro.2017.11.078
- 45 Aldamanhori R.B., Osman N.I., Inman R.D., Chapple C.R. Contemporary outcomes of hypospadias retrieval surgery in adults. *BJU Int.* 2018;122(4):673–9. DOI: 10.1111/bju.14355
- 46 Angulo J.C., Gómez R.G., Nikolavsky D. Reconstruction of membranous urethral strictures. *Curr Urol Rep.* 2018;19(6):37. DOI: 10.1007/s11934-018-0786-z
- 47 Bandini M., Yepes C., Joshi P.M., Basile G., Naranjo D., Bhadravar S., et al. Which are the commonest sites and characteristics of post-transurethral prostate surgery strictures in a high-volume reconstructive center? *J Endourol.* 2022;36(10):1309–16. DOI: 10.1089/end.2022.0130
- 48 Rahman M.A., Haque M.E., Panna L.K., Asif M.S. Oral mucosal graft augmented anastomotic urethroplasty for post traumatic urethral stricture and distraction defect: outcome in 100 patients. *Mymensingh Med J.* 2020;29(3):516–22. PMID: 32844788

## Болезнь Боуэна (обзор литературы)

**Хисматуллина Зарема Римовна** — д.м.н., профессор, кафедра дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО, [orcid.org/0000-0001-8674-2803](https://orcid.org/0000-0001-8674-2803)

**Липова Елена Валерьевна** — д.м.н., профессор, кафедра дерматовенерологии и косметологии с курсом клинической лабораторной диагностики, [orcid.org/0000-0001-6490-9529](https://orcid.org/0000-0001-6490-9529)

**Хамматова Алсу Анваровна** — дерматологическое отделение № 1, [orcid.org/0000-0003-4556-1867](https://orcid.org/0000-0003-4556-1867)

**Хабибуллина Миляуша Ильмировна** — кафедра дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО, [orcid.org/0000-0001-9650-3400](https://orcid.org/0000-0001-9650-3400)

**Наджафизаде Элахе** — кафедра дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО, [orcid.org/0000-0003-3457-5673](https://orcid.org/0000-0003-3457-5673)

**Янбарисова Камилла Зинфировна** — студентка 6-го курса, [orcid.org/0000-0001-7217-960X](https://orcid.org/0000-0001-7217-960X)

*З.Р. Хисматуллина<sup>1,\*</sup>, Е.В. Липова<sup>2</sup>, А.А. Хамматова<sup>3</sup>, М.И. Хабибуллина<sup>1</sup>, Э. Наджафизаде<sup>1</sup>, К.З. Янбарисова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

<sup>2</sup> Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА, Россия, Москва

<sup>3</sup> Республиканский кожно-венерический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

**\* Контакты:** Хисматуллина Зарема Римовна, e-mail: [hxr07@mail.ru](mailto:hxr07@mail.ru)

### Аннотация

В статье представлены результаты научных исследований по проблеме болезни Боуэна за последние 15 лет. Этиопатогенез заболевания до конца не изучен, однако большинство специалистов указывают на следующие триггерные факторы: длительный прием лекарственных средств, подавляющих иммунный ответ, вирус папилломы человека, светлый тип кожи и чрезмерное воздействие на нее солнечного света, ионизирующее излучение, прием мышьяка. Клинические варианты проявления болезни Боуэна представляют собой анулярную, веррукозную, пигментную и акральную формы. К нетипичным вариантам заболевания относится «гигантская» болезнь Боуэна и случаи локализации поражений на лице. В статье описана клиническая симптоматика каждой клинической формы болезни Боуэна, описаны диагностические методы и предложены различные методы лечения, используемые в зарубежной и отечественной практике. Приведены сравнительные результаты исследований по таким способам лечения болезни Боуэна, как оперативное удаление, микрографическая операция Мооса, фотодинамическая терапия, кюретаж, криотерапия, лазерная абляция, лучевая терапия, а также консервативные методы лечения. Последние включают в себя местное применение лекарственных наружных средств (фторурацил, имиквимод, диклофенак), так как в определенных случаях они могут быть достаточно эффективными. Отмечены преимущества метода фотодинамической терапии как по высокой эффективности, так и по спектру безопасности лечения болезни Боуэна.

**Ключевые слова:** болезнь Боуэна, рак кожи, карцинома, факторы риска, дифференциальная диагностика

**Для цитирования:** Хисматуллина З.Р., Липова Е.В., Хамматова А.А., Хабибуллина М.И., Наджафизаде Э., Янбарисова К.З. Болезнь Боуэна (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2023;13(1):68-76. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-68-76>

## Bowen's Disease: Literature Review

Zarema R. Khismatullina<sup>1,\*</sup>, Elena V. Lipova<sup>2</sup>, Alsu A. Khammatova<sup>3</sup>, Milyausha I. Khabibullina<sup>1</sup>, Elakhe Najafizade<sup>1</sup>, Kamilla Z. Ianbarisova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup> A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Republican Dermatovenereal Dispensary, Ufa, Russian Federation

\* **Correspondence to:** Zarema R. Khismatullina, e-mail: hzr07@mail.ru

### Abstract

The paper presents the results of the bibliographic research materials on Bowen's disease over the past 15 years. The aetiopathogenesis of the disease is not yet fully understood; however, most experts designate the following trigger factors: prolonged use of drugs that suppress the immune response, human papillomavirus, light skin type, and excessive exposure to sunlight, ionizing radiation, arsenic intake. Clinical manifestations of Bowen's disease take annular, verrucous, pigmented, and acral forms. Atypical variants of the disease include "giant" Bowen's disease, and cases of localization of lesions on the face. The paper describes the clinical symptoms of each clinical form of Bowen's disease, diagnostic methods, and various treatment methods used in foreign and domestic practice. Comparative results of research on the treatment methods of Bowen's disease include such methods as surgical removal, Mohs micrographic surgery, photodynamic therapy, curettage, cryotherapy, laser ablation, radiation therapy as well as conservative treatment methods. The latter include topical application of external remedies (fluorouracil, imiquimod, diclofenac), as they can be quite effective in certain cases. The advantages of photodynamic therapy are indicated both in terms of high efficiency and in the safety spectrum of treatment of Bowen's disease.

**Keywords:** Bowen's disease, skin cancer, carcinoma, risk factors, differential diagnosis

**For citation:** Khismatullina Z.R., Lipova E.V., Khammatova A.A., Khabibullina M.I., Najafizade E., Ianbarisova K.Z. Bowen's disease: literature review. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(1):68-76. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-68-76>

**Zarema R. Khismatullina** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Dermatovenereology with Courses of Dermatovenereology and Cosmetology for Advanced Professional Education, [orcid.org/0000-0001-8674-2803](https://orcid.org/0000-0001-8674-2803)

**Elena V. Lipova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Dermatovenereology and Cosmetology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, [orcid.org/0000-0001-6490-9529](https://orcid.org/0000-0001-6490-9529)

**Alsu A. Khammatova** — Dermatology Unit No. 1, [orcid.org/0000-0003-4556-1867](https://orcid.org/0000-0003-4556-1867)

**Milyausha I. Khabibullina** — Department of Dermatovenereology with Courses of Dermatovenereology and Cosmetology for Advanced Professional Education, [orcid.org/0000-0001-9650-3400](https://orcid.org/0000-0001-9650-3400)

**Elakhe Najafizade** — Department of Dermatovenereology with Courses of Dermatovenereology and Cosmetology for Advanced Professional Education, [orcid.org/0000-0003-3457-5673](https://orcid.org/0000-0003-3457-5673)

**Kamilla Z. Ianbarisova** — 6th year Student, [orcid.org/0000-0001-7217-960X](https://orcid.org/0000-0001-7217-960X)

## ВВЕДЕНИЕ

Изучив многочисленные исследования отечественных и зарубежных специалистов, проведенные за последние десять лет, можно сказать, что болезнь Боуэна в настоящее время считается раком кожи и слизистых оболочек, являясь разновидностью карциномы. Развитие болезни определяется как нулевая стадия злокачественного процесса со злокачественной трансформацией внутри эпидермиса, а в глубоких слоях кожных покровов раковые клетки обычно не представлены. В данном случае злокачественные клетки концентрируются в опухолевом узле, не покидая его границы, однако несвоевременное или неправильное лечение может привести к развитию типичной инвазивной карциномы [1]. В большинстве случаев заболевание диагностируется у пожилых людей, чаще женского пола. Поражения кожи встречаются на любом участке кожного покрова, но чаще на туловище, в области промежности и на верхних конечностях. Исследованиями доказано, что возникновению болезни Боуэна могут способствовать травматические поражения кожи, длительное воздействие ультрафиолетового излучения, контакты с химическими веществами, вирусы папилломы человека, генетические факторы, воздействие рентгеновского облучения [2].

В большинстве случаев болезнь Боуэна относится к категории первичных поражений кожи. Как было отмечено выше, риск возникновения данного онкологического процесса повышается из-за сильного воздействия на кожу ультрафиолетового излучения, особенно у людей со светлой кожей. Имеются сообщения, что пациенты, принимающие иммунодепрессанты, также имеют склонность к возникновению болезни Боуэна [2, 3].

## Этиологические факторы возникновения болезни Боуэна

Рассмотрим более подробно классификацию причин возникновения болезни Боуэна. В первую очередь это вирусы папилломы человека (ВПЧ). Согласно литературным источникам, с болезнью Боуэна ассоциируются ВПЧ 16, 18, 34 и 48, которые, являясь канцерогенами, имеют тропизм не только к коже, но и к слизистым гениталий. Однако не все люди, у которых диагностирована болезнь Боуэна, имеют ВПЧ [2–4].

Следующими важными предполагаемыми причинами возникновения болезни Боуэна считают лекарственные препараты, подавляющие иммунитет человека. Общеизвестно, что злокачественные новообразования кожи достаточно часто встречаются у пациентов с ослабленным иммунитетом, и болезнь Боуэна не является исключением [5]. Пациенты с различными заболеваниями (аутоиммунная патология, лейкозы и др.), а также люди, перенесшие трансплантацию органов, подвергаются высокому риску развития болезни Боуэна ввиду приема иммунодепрессантов [5–7].

Накопление мышьяка в организме человека также указывается некоторыми авторами как возможная этиология этого новообразования кожи [8, 9]. Металлический мышьяк широко распространен в окружающей среде.

Он широко используется в производстве стекла, различных сплавов, инсектицидов, фунгицидов и красителей, а в порошкообразном виде применяется в сельском хозяйстве при посевных работах [8]. Потребление загрязненной мышьяком пищи и воды приводит к хроническому воздействию последнего на организм, что может обуславливать злокачественные новообразования кожи, такие как болезнь Боуэна и базальноклеточный рак. Отмечено, что болезнь Боуэна может развиваться у людей после воздействия мышьяка от 10 и более лет, в то время как другие виды рака кожи могут проявляться в течение 20–30 лет после некоторого периода покоя [9].

В XX веке ионизирующее излучение также было заявлено как индуцирующий агент болезни Боуэна. В настоящее время заболевание обычно встречается у людей, связанных с радиологией, которые не используют должным образом защитную спецодежду (перчатки, фартуки). Кроме того, риск возникновения болезни Боуэна повышается у онкологических пациентов, получающих лучевую терапию [10].

Ряд исследований показывает, что болезнь Боуэна является следствием чрезмерного воздействия инсоляции [11, 12]. Показано, что юношеская мужская кожа (особенно у тех, кто работает на открытом воздухе) более склонна к этому типу заболевания по сравнению с женской. Возникновение болезни можно избежать, изменив образ жизни и используя специальные фотозащитные кремы. Отмечено, что хроническое воздействие инсоляции, которое может быть связано с работой, в первую очередь ответственно за развитие болезни Боуэна. При этом запускаются такие механизмы, как инактивация генов, подавляющих p53, которые, в свою очередь, вызывают агрессивное развитие злокачественных новообразований кожи и в первую очередь болезни Боуэна [12].

Некоторые вторичные причины возникновения (различные виды повреждения и воспалительные процессы в коже) могут спровоцировать болезнь Боуэна, особенно у пожилых людей [13].

## Клиническая картина болезни Боуэна

Болезнь Боуэна не имеет специфических клинических проявлений, что обуславливает определенные трудности при дифференцированном диагнозе с различными дерматозами. В начале заболевания на коже наблюдается небольшое красное пятно (или несколько пятен), поверхность которых покрыта чешуйками. Последние достаточно легко удаляются с поверхности пятна. Под удаленными чешуйками обнажается очаг с влажной и красной поверхностью, не сопровождающийся субъективными ощущениями. Через некоторое время пятно уплотняется и инфильтрируется и на его месте формируется бляшка с четкими ровными границами. В процессе роста бляшка может возвышаться над кожным покровом. Увеличение и рост очага поражения обуславливают появление неприятных субъективных ощущений в виде дискомфорта, боли и зуда. Иногда очаги болезни Боуэна могут покрываться геморрагическими корочками.

Течение болезни Боуэна может проявляться в виде четырех клинических вариантов: анулярная — характеризуется образованием бляшки в форме круга; веррукозная форма, при которой на поверхности появляются бородавчатые разрастания; пигментная в виде бляшки темного окраса (ввиду содержания большого количества меланина) и акральная форма — поражение кожи ногтевой пластины (чаще на нижних конечностях).

Ранее считалось, что болезнь Боуэна чаще всего возникает на открытых участках кожи, подвергаемых инсоляции. Однако на сегодня считается, что это новообразование кожи может развиваться на любом участке кожного покрова, даже не подвергавшемся воздействию солнца [14, 15]. В литературе указывается, что чаще болезнь Боуэна развивается на коже голени, реже поражаются кожа головы, шеи, ладоней, подошв и области гениталий. Размеры очагов поражения могут варьировать от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров [15, 16]. Как указывалось выше, клиническая картина в виде пятна или бляшки может быть ошибочно принята за различные другие дерматологические нозологии (псориаз, экзема, актинический кератоз, красный плоский лишай, опоясывающий лишай и др.). С целью верификации диагноза необходимо гистологическое исследование с биопсией пораженного очага. Следует отметить, что болезнь Боуэна может визуально напоминать и другие новообразования кожи (базальноклеточный рак, экстрамаммарную болезнь Педжета и др.).

При поражении кожи или слизистой половых органов болезнь Боуэна может быть определена как эритроплазия Кейра (с вовлечением слизистой внутренней поверхности головки полового члена) у мужчин или как интраэпителиальная неоплазия вульвы у женщин [15, 16]. Некоторые исследователи рассматривают эритроплазию Кейра как отдельную нозологию, имеющую связь с болезнью Боуэна, но все же отличимую от последней отсутствием очагового дискератоза. Клинически эритроплазия Кейра проявляется появлением ороговевшего участка на слизистой полового члена с гладкой, бархатисто-красноватой поверхностью. На описанной поверхности очага могут встречаться корки, шелушение, изъязвления, сопровождающиеся болью и/или зудом. Также могут возникнуть кровотечения в очаге поражения, затруднение или боль при мочеиспускании (дизурия). Существует мнение, что эритроплазия Кейра чаще всего встречается у мужчин среднего возраста, которые имеют множество незащищенных случайных половых связей [15].

В литературе существует понятие «гигантской» болезни Боуэна. На сегодня нет единого мнения относительно официального определения терминов «большой», «обширной», «гигантской» или «огромной» болезни Боуэна [17, 18]. С.А. Morton и соавт. (2001) в своем исследовании попытались определить «обширную болезнь Боуэна» при поражении размером более 2 см в диаметре [19]. С другой стороны, N.C. López и соавт. (2012) используют термин «обширная болезнь Боуэна» для тех поражений, которые превышают 3 см

в диаметре [20]. Период полной экспрессии гигантского поражения болезни Боуэна варьирует от 2 до максимум 40 лет, что свидетельствует о медленном прогрессировании и периферическом новообразовании кожи. Наиболее распространенными локализациями гигантского варианта болезни Боуэна являются кожа живота и боковые поверхности туловища. Это, как правило, закрытые участки кожного покрова, не подверженные воздействию инсоляции [10, 11]. В литературе описаны единичные случаи возникновения гигантского варианта болезни Боуэна на лице, имеющие самый короткий анамнез: двухлетнюю продолжительность заболевания [20].

### Современные аспекты диагностики и лечения болезни Боуэна

Согласно зарубежным клиническим рекомендациям, выделяют следующие методы диагностики данного заболевания: цифровая ультразвуковая визуализация, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия и иммуногистохимический метод [10].

Высокое разрешение цифровой ультразвуковой визуализации позволяет изучить ткани без инвазии, а также использовать результаты для дальнейшего сравнения и определения прогрессирования болезни. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия также является неинвазивным методом передачи сканированных данных по состоянию слоев эпидермиса и дермы в очаге поражения [11, 21]. Иммуногистохимический метод позволяет определить тип новообразования кожи, способность к инвазии и степень ее дифференцировки [22]. Дерматоскопия как диагностический метод не вошла в клинические рекомендации как за рубежом, так и в нашей стране, но в литературных источниках имеются сообщения об успешном использовании этой неинвазивной методики обследования больных с новообразованиями кожи, в том числе и болезни Боуэна [11, 15, 23–25].

Что касается современных методов лечения болезни Боуэна, то указать конкретный наиболее эффективный метод терапии, к сожалению, нельзя. Согласно зарубежным клиническим рекомендациям, можно использовать несколько различных методов лечения [10, 13]. Специфическое лечение в каждом конкретном случае зависит от множества факторов. В частности, играют роль в выборе тактики терапии место поражения, размер, толщина и количество очагов, наличие или отсутствие определенных субъективных симптомов, возраст, общее состояние здоровья человека и другие дополнительные факторы. Решения, касающиеся выбора методов лечения, должны приниматься лечащим врачом в обсуждении с пациентом на основе специфики его случая; тщательного изучения потенциальных преимуществ и рисков, включая возможные побочные эффекты и долгосрочные последствия; предпочтений пациента и других соответствующих факторов [22].

Существует широкий спектр вариантов лечения пациентов с болезнью Боуэна, включая хирургическое иссечение, криотерапию, местную химиотерапию

и фотодинамическую терапию (ФДТ) [10, 19, 20]. Вышеперечисленные методы лечения имеют хорошую эффективность, и прогноз болезни Боуэна в большинстве случаев положительный. Однако ответная реакция на ту или иную терапию может быть у пациентов разной, что обуславливает обязательный индивидуальный подход к выбору тактики ведения пациента с болезнью Боуэна. План лечения болезни Боуэна будет адаптирован к пациенту на основе того, что лучше всего подходит для его случая [22].

Методы хирургического лечения болезни Боуэна представляют несколько вариантов. Оперативное удаление с иссечением поврежденных тканей подходит для небольших новообразований болезни Боуэна, находящихся на легкодоступных локализациях [10, 22]. Для более крупных очагов поражения определенный интерес представляет микрографическая операция Мооса, при которой производят постепенное удаление слоя за слоем очага поражения кожного покрова. Особенно актуальна данная методика при повторных оперативных вмешательствах, при проведении операции на лице и в области гениталий, где высок риск задеть окружающие мягкие ткани, что будет обуславливать грубое рубцевание. Данный тип операции также может быть рекомендован для пациентов с болезнью Боуэна, имеющих рецидивирующие поражения в области головы и шеи, а также очаги, расположенные на изолированных участках кожного покрова, требующие как можно большего сохранения ткани (например, вокруг затылочного ложа) [26]. Кюретаж как хирургический метод также указан в зарубежных клинических рекомендациях, но в настоящее время не пользуется популярностью [27–29], поскольку очень часто его необходимо проводить неоднократно. В некоторых случаях кюретаж очагов поражения может сопровождаться электроприжиганием. Рубцевание после такой хирургической процедуры характеризуется, как правило, депигментацией.

Одним из методов выбора при лечении болезни Боуэна является криотерапия — малоинвазивное удаление с помощью жидкого азота с преимуществом доступности в амбулаторных условиях. Криотерапия хорошо адаптирована при удалении небольших одиночных образований болезни Боуэна. Показатели клиренса для криотерапии широко варьируются, отражая различия в используемых методах и схемах (например, криотерапия с использованием одного цикла замораживания-оттаивания продолжительностью 30 с, двух циклов продолжительностью 20 с или трех однократных процедур продолжительностью 20 с с интервалом в несколько недель) [30]. Однако в литературных источниках указано, что высокие дозы криотерапии способны спровоцировать осложнения в виде изъязвления (особенно при локализации новообразования на коже голени). В ретроспективном сравнительном исследовании использование 20-секундной «заморозки» на 91 очаге поражения привело к снижению клиренса на 68 % после одного лечения и увеличению до 86 % после повторного

применения криотерапии очагов с частичным ответом через 12 недель [30].

Из имеющихся результатов исследований следует, что более агрессивный подход, состоящий из «замораживания» на 30 секунд по крайней мере один раз или 20 секунд по крайней мере дважды, дает лучшие результаты при использовании данного метода при болезни Боуэна. Однако оптимальное время замораживания, количество замораживаний в одном цикле лечения и роль повторных курсов криотерапии в настоящее время не стандартизированы. Был отмечен факт, что повреждения, обработанные криотерапией, заживали значительно лучше, чем при лучевой терапии, но в то же время репарация очагов при криотерапии не была столь быстрой и качественной, как при терапии очагов болезни Боуэна кюретажем или фотодинамической терапией. В частности, в проспективном исследовании по изучению сравнительных результатов при таких методах лечения, как кюретаж и криотерапия, было показано лучшее заживление, меньший дискомфорт, более низкая частота рецидивов и меньшее количество осложнений именно при кюретаже. Криотерапия имеет положительный эффект при длительном времени замораживания (рецидивы <10 % через 12 месяцев), но такие осложнения, как плохая репарация и гипопигментированные рубцы, более вероятны, особенно в плохо васкуляризованных областях поражений. Таким образом, ФДТ и кюретаж имеют более высокие показатели успешного результата и меньший спектр побочных явлений, но в то же время эти методики более трудоемкие и дорогостоящие [31].

Лазерная абляция предусматривает использование лазера с целью удаления очагов поражения под местной анестезией. Метод рассматривается для потенциально более сложных мест локализаций очагов поражения при болезни Боуэна (в частности, область гениталий и пальцев). Опыт применения лазера для лечения поражения кожи, связанных с болезнью Боуэна, ограничивается в основном отчетами о случаях заболевания и небольшими сообщениями. Один ретроспективный обзор включал шесть случаев, достигших гистологически подтвержденного клиренса и отсутствия рецидива в течение периода наблюдения 6–92 месяцев [32]. Более крупное ретроспективное исследование, в котором использовался CO<sub>2</sub>-лазер в сверхимпульсном режиме для лечения у 44 пациентов, страдающих болезнью Боуэна, свидетельствует о клиренсе после одной процедуры у 86 % исследуемых, причем все оставшиеся очаги поражения (кроме одного) были очищены в общей сложности после двух-четырех процедур. Частота рецидивов (7 %) в течение всего периода наблюдения (8–52 месяца) была достаточно обнадеживающей в этом исследовании [33] по сравнению с другим исследованием с наименьшим количеством пациентов (16) — 12 % случаев рецидива инвазивного процесса новообразований в течение 1 года после лечения CO<sub>2</sub>-лазером, с первоначальным полным ответом, сохранившимся в течение 6-месячного периода наблюдения [34]. Возможно, это связано с глубиной поражения фолликулярного

аппарата кожных покровов, что не всегда поддается воздействию с помощью  $\text{CO}_2$ -лазера. Последнее обуславливает возможность возникновения рецидива либо отсутствие полного выздоровления. Одним из апробированных решений в данном случае было проведение  $\text{CO}_2$ -лазерной обработки (три подхода) сразу же после длинно-импульсного 810-нм диодного лазера, используемого в качестве заключительного этапа, с биопсией кожи, подтверждающей более глубокую абляцию фолликулярного эпителия. В серии из трех случаев все очаги поражения полностью исчезли с отсутствием рецидивов в течение 6 месяцев периода наблюдения [35].

В качестве лечения очагов болезни Боуэна применяется и лучевая терапия. Согласно обзору литературы, для лечения болезни Боуэна были использованы различные методы лучевой терапии без стандартизированного протокола, где применялись одинаково эффективно как высокодозные, так и низкодозные режимы [36]. Этот метод терапии можно использовать для лечения тех областей поражения кожного покрова, где хирургические методы неприемлемы или труднодоступны. В частности, имеется сообщение об использовании лучевой терапии в области складок и даже на коже головы. Однако следует отметить, что недостатком лучевой терапии болезни Боуэна является плохая репарация очагов поражения после лучевого воздействия, особенно при локализации на нижних конечностях [37]. Так, согласно результатам большого ретроспективного исследования, нарушение заживления очагов болезни Боуэна после лучевой терапии в области голени было отмечено в 33 % случаев, что было связано с возрастом пациентов, диаметром поля и дозой используемой лучевой терапии, без видимого влияния фракционирования на заживление. Несмотря на полную элиминацию очагов поражения после лучевой терапии, авторы рекомендовали не применять данный метод лечения при локализации очагов поражения в области голени [38]. Для сравнения, в другой группе пациентов, получавших в этом исследовании метод криотерапии, только в 2 % случаев очаги поражений не заживали полностью. Отсутствие репаративных процессов после лучевой терапии очагов Боуэна на голени было подтверждено другим ретроспективным исследованием, в котором в 25 % случаев отмечался факт отсутствия положительной динамики, хотя используемые критерии фракций лучевой терапии были относительно низкими. Однако описан случай болезни Боуэна с гигантским односторонним поражением волосистой части головы, где пациент имел только частичные ответы после кюретажа, криотерапии и фотодинамической терапии, а также прерванной химиотерапии 5-фторурацилом (5-ФУ) и имиквимодом (ввиду побочной ирритационной реакции). Желаемый эффект был достигнут при применении электронно-лучевой терапии (8 МэВ, 50 Гр, более 25 фракций), что еще раз подтверждает возможность использования этого способа лечения в отдельных случаях, в частности при поражениях волосистой части головы [39].

В ретроспективном обзоре случаев с участием девяти пациентов с очагами поражения болезни Боуэна при использовании лучевой терапии была показана высокая эффективность метода с низким спектром побочных явлений. Общая медианная доза облучения составила 50 Гр (диапазон 25–66 Гр). Все очаги поражения были локально контролируемы, с медианой наблюдения 25 месяцев, только с легкой или умеренной эритемой, десквамацией и острым отеком после лучевой терапии, которые разрешились в течение 1 месяца [40]. Местная химиотерапия очагов поражения при болезни Боуэна включает в себя наружное применение лекарственных средств. Одним из хорошо зарекомендовавших себя способов лечения является местное применение препарата 5 фторурацила (5-ФУ). Согласно литературным источникам, при лечении болезни Боуэна топическим препаратом 5-ФУ полученные результаты демонстрировали широкий диапазон из-за использования различных схем терапии и концентраций препарата [10, 28]. В большинстве исследований была использована 5 % концентрация 5-ФУ, хотя, как указывалось выше, имеются сообщения о применении различных концентраций наружного препарата и различных режимов дозирования [41]. Стандартный режим использования 5-ФУ при лечении болезни Боуэна включает в себя одно- или двухразовое применение препарата в течение 3–4 недель, и при необходимости курс терапии можно повторить.

Также в литературе имеются сообщения о проведенных исследованиях, в которых сравнивается эффективность применения препарата 5-ФУ с эффективностью лечения методами ФДТ и криотерапии [42]. В частности, через 3 месяца после курса лечения в 83 % случаев очаги поражений болезни Боуэна, обработанные препаратом 5-ФУ, были отмечены высокой эффективностью по сравнению с 86 % случаев терапии при использовании метода криотерапии. Однако наибольшая эффективность лечения в данном исследовании была при использовании метода ФДТ (93 %). В другом небольшом рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность лечения с использованием препарата 5-ФУ (дважды в день в течение 3 недель) с ответом на терапию ФДТ у пациентов с болезнью Боуэна. Было показано, что пациенты, получавшие терапию методом ФДТ, имели полный ответ через 6 месяцев после лечения, в то время как пациенты, получавшие лечение препаратом 5-ФУ, имели только частичный ответ [43]. Имеются результаты сравнительного исследования применения местной химиотерапии препаратом 5-ФУ у пациентов с болезнью Боуэна по сравнению с хирургическим иссечением поврежденных тканей очагов поражения. В частности, из 406 подтвержденных гистологическим исследованием биоптатов очагов поражений болезни Боуэна 24 очага были обработаны препаратом 5-ФУ, а остальное подавляющее большинство очагов поражений подверглось лечению с использованием хирургических методов [44]. Только одно поражение кожи у пациентов с болезнью Боуэна рецидивировало через 3 месяца наблюдения после лечения

химиотерапией 5-ФУ по сравнению с группой пациентов, чьи очаги поражения были удалены хирургическим путем. При этом из 109 пациентов были отмечены три рецидива заболевания после эллиптического иссечения и два (из 83 пациентов) после микрографической операции Мооса.

Эти результаты аналогичны результатам другого исследования с участием 26 пациентов (2–4–20 месяцев клинического наблюдения), в котором рецидивы имели место только у двух пациентов (8%) [45]. Имеются ряд сообщений, что эффективность лечения препаратом 5-ФУ может быть увеличена при применении наружного средства под окклюзией, также с использованием в качестве носителя динитрохлорбензола, при ионофорезе (для улучшения фолликулярного проникновения) и с предварительной обработкой лазером (для абляции рогового слоя и, таким образом, усиления проникновения препарата 5-ФУ) [43].

Известно, что препарат Диклофенак 3% гель успешно применяется при лечении актинического кератоза. При болезни Боуэна также была отмечена эффективность при использовании этого препарата дважды в день в течение 80–90 дней. Лечение переносится хорошо с появлением легкого воспаления через 6 недель применения и с незначительными побочными эффектами (зуд и сухость) [40]. Также имеется сообщение об успешном применении геля, содержащего ингенол мейбутат, для лечения очагов болезни Боуэна небольших размеров [46].

Фотодинамическая терапия является хорошо рекомендовавшим себя терапевтическим вариантом при актинических кератозах, базальноклеточном раке (узловой вариант) и при лечении болезни Боуэна [47–50]. Данная терапия основана на сочетании света и светочувствительных веществ (порфиринов) в присутствии кислорода, молекулам которого передается энергия фотонов, поглощенная порфиринами [51]. При этом образование цитотоксических форм кислорода (например, синглетного кислорода) и свободных радикалов приводит к гибели клеток [47]. В настоящее время используются прекурсоры местного фотосенсибилизатора — 5-аминолевулиновая кислота (ALA) и метиламинолевулинат (MAL) [49]. После местного применения и накопления в опухолевых очагах ALA и MAL превращаются в фотоактивные порфирины (протопорфирин IX) с более высокой селективностью для неопластических поражений. Источники света, используемые для ФДТ, должны соответствовать одному из пиков поглощения фотоактивных порфиринов. Видимый синий свет, зеленый свет и красный свет от различных источников света используются для ФДТ с более глубоким проникновением света в кожу на более длинных длинах волн. В рандомизированном сравнительном исследовании при различных источниках света было показано, что красный свет, используемый для ФДТ, был более эффективен при лечении болезни Боуэна, чем зеленый [51].

Помимо приведенных выше методов лечения болезни Боуэна, российские и зарубежные рекомендации

включают в себя местное лечение иммуномодуляторами. В частности, 5% крем Имиквимод, местный модификатор иммунного ответа, стимулирующий выработку интерферона альфа и других цитокинов, является эффективным местным средством лечения болезни Боуэна [52–54]. Проведено открытое исследование II фазы у 16 пациентов с болезнью Боуэна (поражение диаметром 1 см и более), с однократным ежедневным самостоятельным применением 5%-го крема имиквимода в течение 16 недель [52]. У 15 пациентов очаги поражения локализовались на нижних конечностях, а у одного — на коже плеча. Биопсию проводили на обработанном участке через 6 недель после окончания лечения, а наблюдение за пациентом проводилось через 3 и 6 месяцев. Соотношение лимфоцитов CD4/CD8 анализировали в биоптатах до и после обработки имиквимодом путем иммунофенотипирования лимфоцитарного инфильтрата. 14 из 15 пациентов (93% в соответствии с протоколом анализа) не имели остаточной опухоли в их биоптатах через 6 недель после лечения. Один пациент умер от интеркуррентного заболевания до того, как удалось получить образец биопсии. По результатам иммунофенотипирования медиана соотношения CD4/CD8 лимфоцитов в биоптатах до обработки составила 2:1, а в образцах после обработки — 1:2,2. Десять пациентов завершили 16 недель терапии, но 6 пациентов прекратили лечение рано (между 4 и 8 неделями) из-за местных побочных реакций.

Исследователями был сделан вывод, что имиквимод 5% крем является эффективным средством при лечении болезни Боуэна. Положительный ответ (93%) на топическую терапию 5% кремом имиквимод в доказанных биопсией случаях (исключая пациента, умершего от интеркуррентного заболевания) выгодно отличается от других современных методов лечения болезни Боуэна. Особенно вопрос использования 5% имиквимода при болезни Боуэна становится актуальным при терапии кремом очагов, локализованных на нижних конечностях, когда другие методы лечения не показаны или не дают хорошей репарации. Однако ученые отмечают, что график дозирования и продолжительность лечения болезни Боуэна местными иммуномодуляторами нуждаются в дальнейшем изучении и оценки эффективности терапии [52].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Боуэна считается редким новообразованием кожи и при этом предраковым состоянием, хотя риск развития рака кожи составляет менее 10%. В очаге поражения появляется медленно растущее красноватое чешуйчатое пятно или незначительно инфильтрированная бляшка. Наиболее часто поражаются открытые инсоляции участки кожного покрова. Болезнь Боуэна поражает только самый верхний слой кожи (эпидермис). Это новообразование кожи обычно поражает пожилых людей. Точная причина болезни Боуэна неизвестна, хотя существуют определенные факторы риска, такие как длительное воздействие инсоляции, травмы,

вирусы папилломы человека, воздействие мышьяка. Поражения обычно не сопровождаются субъективными ощущениями. Рассмотрены клинические проявления в виде больших участков изменения и поражений, а гигантское проявление болезни Боуэна связано с тем, что пациент не обращается своевременно к специалисту. Очень важно раннее распознавание болезни Боуэна и предотвращение ее прогрессирования в инвазивную форму.

В большинстве случаев лечение оказывается весьма эффективным. Из всех методов рассмотренной терапии в данном литературном обзоре при лечении болезни Боуэна можно особо выделить ФДТ, которая является вариантом терапии с высокой эффективностью и хорошим косметическим результатом. Данный метод щадящий и неинвазивный, подходит для плохо заживающих участков поражения, пациентов с большими и множественными очагами, а также для пациентов с сопутствующими заболеваниями (диабет, иммуносупрессия, лечение антикоагулянтами). Побочные явления преимущественно представлены местными фототоксическими эффектами (жжение, покалывание, боль) слабо-умеренные, кратковременны и легко поддаются коррективке в процессе выздоровления.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

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

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

**Funding.** This work is not funded.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Molina-García M., Malveyh J., Granger C., Garre A., Trullàs C., Puig S. Exosome and skin. Part 2. The influential role of the exosome, beyond UVR, in actinic keratosis, Bowen's disease and squamous cell carcinoma: a proposal. *Dermatol Ther* (Heidelb). 2022;12(2):361–80. DOI: 10.1007/s13555-021-00644-3
- Azimi A., Yang P., Ali M., Howard V., Mann G.J., Kaufman K.L., et al. Data independent acquisition proteomic analysis can discriminate between actinic keratosis, Bowen's disease, and cutaneous squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2020;140(1):212–22.e11. DOI: 10.1016/j.jid.2019.06.128
- de Jong E., Lammerts M.U.P.A., Genders R.E., Bouwes Bavinck J.N. Update of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36 Suppl 1(Suppl 1):6–10. DOI: 10.1111/jdv.17728
- Hama N., Ohtsuka T., Yamazaki S. Detection of mucosal human papilloma virus DNA in bowenoid papulosis, Bowen's disease and squamous cell carcinoma of the skin. *J Dermatol* 2006;33:331–7. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2006.00078.x
- Jiang K.W., Zhao C.Y., Chan C., Peduto M.Y., Kailainathan G., Cook D.K. Eruptive Bowen's disease in a patient on pembrolizumab for Hodgkin's lymphoma. *Australas J Dermatol*. 2021;62(3):e435–7. DOI: 10.1111/ajd.13652
- Drake A.L., Walling H.W. Variations in presentation of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) in immunocompromised patients. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:68–71. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.03.028
- Hampton S., Timmis J. Actinic keratosis and Bowen's disease: case of a Leg Club member. *Br J Community Nurs*. 2020;25(Sup12):S39–40. DOI: 10.12968/bjcn.2020.25.Sup12.S39
- Chung J.Y., Yu S.D., Hong Y.S. Environmental source of arsenic exposure. *J Prev Med Public Health*. 2014;47(5):253–7. DOI: 10.3961/jpmph.14.036
- Yu H.S., Liao W.T., Chai C.Y. Arsenic carcinogenesis in the skin. *J Biomed Sci*. 2006;13(5):657–66. DOI: 10.1007/s11373-006-9092-8
- Morton C.A., Birnie A.J., Eedy D.J. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014. *Br J Dermatol*. 2014;170:245–60. DOI:10.1111/bjd.12766
- Lacarrubba F., Verzi A.E., Caltabiano R., Micali G. Bowen's disease of the penile shaft presenting as a pigmented macule: dermoscopy, reflectance confocal microscopy and histopathological correlation. *An Bras Dermatol*. 2021;96(5):609–12. DOI: 10.1016/j.abd.2020.10.009
- Jansen P., Baguer D.O., Duschner N., Le'Clerc Arrastia J., Schmidt M., Wiepjes B., et al. Evaluation of a deep learning approach to differentiate Bowen's disease and seborrheic keratosis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(14):3518. DOI: 10.3390/cancers14143518
- Palaniappan V., Karthikeyan K. Bowen's Disease. *Indian Dermatol Online J*. 2022;13(2):177–89. DOI: 10.4103/idoj.idoj\_257\_21
- Liang D.G., Soliman B., Cha J. A rare case of Bowen's disease of the nipple: Literature review and management pathway. *Breast J*. 2020;26(6):1234–8. DOI: 10.1111/tbj.13824
- Chan S.L., Watchorn R.E., Panagou E., Panou E., Ong E.L., Heelan K., et al. Dermatoscopic findings of penile intraepithelial neoplasia: Bowenoid papulosis, Bowen disease and erythroplasia of Queyrat. *Australas J Dermatol*. 2019;60(3):e201–7. DOI: 10.1111/ajd.12981
- Mishra J., Pandia A., Padhy A.K., Mahapatra M., Mohapatra J., Nayak B., et al. Bowen's disease of vulva: A rare case of vulvar premalignant disorder. *Clin Cancer Investig J*. 2020;9(5):210. DOI: 10.4103/ccij.ccij\_61\_20
- Nagakeerthana S., Rajesh G., Madhavi S., Karthikeyan K. Bowen's disease: Two case reports of a giant and dwarf lesions. *J Can Res Ther*. 2017;13(2):371–3. DOI: 10.4103/0973-1482.187237
- Ianosì S.L., Batani A., Ilie M.A., Tampa M., Georgescu S.R., Zurac S., et al. Non-invasive imaging techniques for the in vivo diagnosis of Bowen's disease: Three case reports. *Oncol Lett*. 2019;17(5):4094–101. DOI: 10.3892/ol.2019.10079
- Morton C.A., Whitehurst C., McColl J.H., Moore J.V., MacKie R.M. Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2001;137(3):319–24. PMID: 11255332
- Lopez N., Meyer-Gonzalez T., Herrera-Acosta E., Bosch R., Castillo R., Herrera E. Photodynamic therapy in the treatment of extensive Bowen's disease. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(6):428–30. DOI: 10.3109/09546634.2011.590789
- Mazilli S., Gamo-Villegas R., Pampin-Franco A., Lopez Estebaran J.L., Pinedo F., Vollono L., et al. Reflectance confocal microscopy of pigmented Bowen's disease: A Case series of difficult to diagnose lesions. *Case Rep Dermatol*. 2020;12(2):98–106. DOI: 10.1159/000507916
- Neagu T.P., Țigăș M., Botezatu D., Enache V., Coblînschi C.O., Vâlcea-Precup M.S., et al. Clinical, histological and therapeutic features of Bowen's disease. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58(1):33–40. PMID: 28523295
- Yang Y., Lin J., Fang S., Han S., Song Z. What's new in dermoscopy of Bowen's disease: Two new dermoscopic signs and its differential diagnosis. *Int J Dermatol*. 2017;56(10):1022–5. DOI: 10.1111/ijd.13734
- Wozniak-Rito A.M., Rudnicka L. Bowen's disease in dermoscopy. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2018;26(2):157–61. PMID: 29989873
- Narahira A., Yanagi T., Kitamura S., Hata H., Shimizu H. Dermoscopic features of genital pigmented Bowen's disease: Report of a case and review of the published work. *J Dermatol*. 2019;46(10):e390–1. DOI: 10.1111/1346-8138.14938
- Leibovitch I., Huilgol S.C., Selva D., Richards S., Paver R. Cutaneous squamous carcinoma in situ (Bowen's disease): treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(6):997–1002. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.12.033
- Luo Z., Chen M., Su J., Chen X., Zhao S. A case of bowenoid papulosis treated with sequential curettage and photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2020;36(3):251–3. DOI: 10.1111/phpp.12540
- Sharma A., Birnie A.J., Bordea C., Cheung S.T., Mann J., Morton C.A., et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen disease) 2022. *Br J Dermatol*. 2023;00:1–9. DOI: 10.1093/bjd/ljac042
- Hansen J.P., Drake A.L., Walling H.W. Bowen's disease: a four-year retrospective review of epidemiology and treatment at a university center. *Dermatol Surg*. 2008; 34(7):878–83. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34172.x
- Ahmed I., Berth-Jones J., Charles-Holmes S., O'Callaghan C.J., Ilchyshyn A. Comparison of cryotherapy with curettage in the

- treatment of Bowen's disease: a prospective study. *Br J Dermatol*. 2000;143(4):759–66. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03772.x
- 31 Morton C.A., Whitehurst C., Moseley H., McColl J.H., Moore J.V., Mackie R.M. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol*. 1996;135(5):766–71. PMID: 8977678
  - 32 Genouw E., Verheire B., Ongenae K., De Schepper S., Creyten D., Verhaeghe E., et al. Laser-assisted photodynamic therapy for superficial basal cell carcinoma and Bowen's disease: a randomized inpatient comparison between a continuous and a fractional ablative CO<sub>2</sub> laser mode. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(11):1897–905. DOI: 10.1111/jdv.14989
  - 33 Tantikun N. Treatment of Bowen's disease of the digit with carbon dioxide laser. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(6):1080–3. DOI: 10.1067/mjd.2000.109841
  - 34 Covadonga Martínez-González M., del Pozo J., Parada S., Fernández-Jorge B., Fernández-Torres R., Fonseca E. Bowen's disease treated by carbon dioxide laser. A series of 44 patients. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(5):293–9. DOI: 10.1080/09546630701870772
  - 35 Fader D.J., Lowe L. Concomitant use of a high-energy pulsed CO<sub>2</sub> laser and a long-pulsed (810 nm) diode laser for squamous cell carcinoma in situ. *Dermatol Surg*. 2019;28(1):97–9. DOI: 10.1046/j.1524-4725.2002.01091.x
  - 36 Zygianni A., Kouvaris J., Tolia M., Kyrgias G., Beli I., Kantzou I., et al. The potential role of radiation therapy in Bowen's disease: a review of the current literature. *Rev Recent Clin Trials*. 2012;7(1):42–6. DOI: 10.2174/157488712799363271
  - 37 McKenna D.J., Morris S., Kurwa H. Treatment-resistant giant unilateral Bowen's disease of the scalp responding to radiotherapy. *Clin Exp Dermatol*. 2016;34(1):85–6. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2008.02757.x
  - 38 Herman J.M., Pierce L.J., Sandler H.M., Griffith K.A., Jabbari S., Hiniker S.M., et al. Radiotherapy using a water bath in the treatment of Bowen's disease of the digit. *Radiother Oncol*. 2008;88(3):398–402. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.05.025
  - 39 Cox N.H. Bowen's disease: where now with therapeutic trials? *Br J Dermatol*. 2000;143:699–700. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03819.x
  - 40 Park H.E., Park J.W., Kim Y.H., Han J.H., Bang C.H., Park Y.M., et al. Analysis on the effectiveness and characteristics of treatment modalities for Bowen's Disease: an observational study. *J Clin Med*. 2022;11(10):2741. DOI: 10.3390/jcm11102741
  - 41 Mo Y.W., Lee D.L. Comparison of the recurrence rate of 3 treatment modalities for Bowen disease in an aging city: A retrospective multivariate analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(27):e19893. DOI: 10.1097/MD.00000000000019893
  - 42 Jansen M.H., Appelen D., Nelemans P.J., Winnepenninckx V.J., Kelleners-Smeets N.W.J., Mosterd K. Bowen's disease: long-term results of treatment with 5-fluorouracil cream, photodynamic therapy or surgical excision. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(1):114–5. DOI: 10.2340/00015555-2777
  - 43 Zhong S., Zhang R., Mei X., Wang L. Efficacy of photodynamic therapy for the treatment of Bowen's disease: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;32:102037. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.102037
  - 44 Gaitanis G., Bassukas I.D. Immunocryosurgery — an effective combi-national modality for Bowen's disease. *Dermatol Ther*. 2016;29(5):334–7. DOI: 10.1111/dth.12371
  - 45 Morton C., Horn M., Leman J., Tack B., Bedane C., Tjioe M., et al. Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or Fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: Results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol*. 2006;142(6):729–35. DOI: 10.1001/archderm.142.6.729
  - 46 Mohanna M.T., Hofbauer G.F. Bowenoid actinic keratosis and Bowen's disease treated successfully with ingenol mebutate. *Dermatology*. 2016;232 Suppl 1:14–6. DOI: 10.1159/000447390
  - 47 Gomez C., Cobos M., Alberdi E. Methyl aminolevulinate-based photodynamic therapy of Bowen's disease: Observational study of 21 lesions. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;26:295–9. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.04.011
  - 48 Morton C.A., Szeimies R.M., Basset-Seguín N., Calzavara-Pinton P., Gilaberte Y., Haedersdal M., et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: treatment delivery and established indications — actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(12):2225–38. DOI: 10.1111/jdv.16017
  - 49 Aguilar-Bernier M., Rodríguez-Barón D., Rivas-Ruiz F., Segura-Palacios J.M., de Troya Martín M. Long-term efficacy of photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in treating Bowen's disease in clinical practice: A retrospective cohort study (2006–2017). *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019;35(4):208–13. DOI: 10.1111/phpp.12453
  - 50 O'Connell K.A., Okhovat J.P., Zeitouni N.C. Photodynamic therapy for Bowen's Disease (squamous cell carcinoma in situ) current review and update. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;24:109–14. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2018.09.009
  - 51 Xue W.L., Ruan J.Q., Liu H.Y., He H.X. Efficacy of photodynamic therapy for the treatment of Bowen's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dermatology*. 2022;238(3):542–50. DOI: 10.1159/000519319
  - 52 Robustelli Test E., Fumo G., Corbeddu M., Ferrel C., Rongioletti F. Efficacy of Imiquimod 3.75 % for the treatment of extensive Bowen's disease of the face in an elderly patient. *Dermatol Ther*. 2020;33(2):e13263. DOI: 10.1111/dth.13263
  - 53 Provini A., Ruggeri S., Mazzanti C., Pilla M.A., Ricci F., Panebianco A., et al. Successful treatment of two cases of perianal Bowen disease with photodynamic therapy followed by imiquimod cream. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13759. DOI: 10.1111/dth.13759
  - 54 Lo T.K., Chen Y.C., Liu W.T., Wong T.W. Successful treatment of giant Bowen's disease with photodynamic therapy and subsequent imiquimod in a case with chronic arsenic exposure. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022;40:103128. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2022.103128

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-77-86>



## Эрибулин в реальной клинической практике при метастатическом раке молочной железы

А.В. Султанбаев<sup>1</sup>, К.В. Меньшиков<sup>1,2\*</sup>, Ш.И. Мусин<sup>1</sup>, И.А. Меньшикова<sup>2</sup>, Н.И. Султанбаева<sup>1</sup>, Е.В. Попова<sup>1</sup>, В.Е. Аскаров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

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

### Аннотация

Рак молочной железы является наиболее распространенным видом рака у женщин как в Российской Федерации, так и в США. Эрибулин, новый ингибитор динамики микротрубочек, используется в США, Европе и других странах по всему миру для лечения пациенток с прогрессирующим или мРМЖ, которые резистентны для других линий терапии. Мезилат эрибулина представляет собой структурно упрощенный синтетический аналог галихондрина В, натурального продукта, выделенного из морской губки *Halichondria okadai*. Механизм действия эрибулина — подавление динамики микротрубочек. Он связывается с плюсовыми концами микротрубочек и подавляет рост микротрубочек в межфазных клетках, не влияя на фазу укорочения и секвестры тубулина в непродуктивные агрегаты, приводящие к G2/M блокировке клеточного цикла и, в конечном счете, апоптозу после длительной митотической блокировки. В реальной клинической практике лечение получают самые разнообразные пациентки с массой сопутствующей патологии и более низким функциональным статусом. Приведенные данные свидетельствуют, что эрибулин продемонстрировал сопоставимые результаты с исследованием EMBRACE для более широкой и разнообразной когорты пациентов. Дальнейшие исследования эрибулина в реальной клинической практике, безусловно, откроют новые возможности в терапии метастатического РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, метастазы, эрибулин, ингибитор микротрубочек, противоопухолевые средства, химиотерапия, галихондрин

**Для цитирования:** Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Меньшикова И.А., Султанбаева Н.И., Попова Е.В., Аскаров В.Е. Эрибулин в реальной клинической практике при метастатическом раке молочной железы. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(1):77–86. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-77-86>

**Султанбаев Александр Валерьевич** — к.м.н., отдел противоопухолевой лекарственной терапии, [orcid.org/0000-0003-0996-5995](https://orcid.org/0000-0003-0996-5995).

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

**Мусин Шамиль Исмагилович** — к.м.н., хирургическое отделение № 6, [orcid.org/0000-0003-1185-977X](https://orcid.org/0000-0003-1185-977X)

**Меньшикова Ирина Асхатовна** — к.м.н., доцент, кафедра биологической химии, [orcid.org/0000-0002-8665-8895](https://orcid.org/0000-0002-8665-8895)

**Султанбаева Надежда Ивановна** — отделение противоопухолевой лекарственной терапии № 1, [orcid.org/0000-0001-5926-0446](https://orcid.org/0000-0001-5926-0446)

**Попова Екатерина Владимировна** — амбулаторное отделение противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии), [orcid.org/0000-0003-1242-759X](https://orcid.org/0000-0003-1242-759X)

**Аскаров Вадим Евгеньевич** — амбулаторное отделение противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии)

## Eribulin in Metastatic Breast Cancer: Actual Clinical Practice

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

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

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

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

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

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

**Vadim E. Askarov** — Outpa-  
tient Anticancer Drug Therapy  
Unit (Chemotherapy)

*Alexander V. Sultanbaev<sup>1</sup>, Konstantin V. Menshikov<sup>1,2,\*</sup>, Shamil I. Musin<sup>1</sup>, Irina A. Menshikova<sup>2</sup>, Nadezhda I. Sultanbaeva<sup>1</sup>, Ekaterina V. Popova<sup>1</sup>, Vadim E. Askarov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

### Abstract

Breast cancer is the most common cancer in women, both in the Russian Federation and in the United States. Eribulin is a new microtubule inhibitor, used in the USA, Europe and other countries around the world to treat patients with advanced or metastatic breast cancer, resistant to other lines of therapy. Eribulin mesylate is a structurally simplified, synthetic analogue of halichondrin B, a substance derived from a marine sponge *Halichondria okadai*. The mechanism of action: eribulin inhibits the microtubule dynamics, binds to the plus ends of microtubules and inhibits microtubule growth in interphase cells, without affecting the shortening phase and tubulin sequesters into nonproductive aggregates, leading to G2/M cell-cycle block and eventual apoptotic cell death after prolonged mitotic blockage. A wide variety of patients with a number of comorbidities and lower functional status are treated in actual clinical practice. The reported data suggest that eribulin has demonstrated comparable results to the EMBRACE study for a wider and more diverse cohort of patients. Further studies of eribulin in actual clinical practice will certainly provide new opportunities for the treatment of metastatic breast cancer.

**Keywords:** breast cancer, metastases, eribulin, microtubule inhibitor, anticancer agents, chemotherapy, halichondrin

**For citation:** Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Musin Sh.I., Menshikova I.A., Sultanbaeva N.I., Popova E.V., Askarov V.E. Eribulin in metastatic breast cancer: actual clinical practice. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(1):77–86. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-77-86>

## ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы является наиболее распространенным видом рака у женщин как в Российской Федерации, так и в США. В 2018 году в США зарегистрировано более 260 000 новых случаев рака молочной железы (РМЖ) и более 40 000 смертей от данной патологии [1]. В США ожидается, что около 6 % пациентов будут иметь метастатический РМЖ [1], а у ряда пациентов с ранней стадией заболевания развиваются метастазы после первичного лечения. Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) по-прежнему трудно поддается лечению, при этом 5-летняя выживаемость составляет около 27 % [1].

Эрибулин, новый ингибитор микротрубочек, используется в США, Европе и других странах по всему миру для лечения пациенток с прогрессирующим или мРМЖ, которые резистентны для других линий терапии [2–6]. В США эрибулин одобрен для пациенток с мРМЖ, которые ранее получали более двух линий химиотерапии, включая антрациклины и таксаны либо в качестве адъюванта, либо в качестве терапии метастатического рака [4]. В Европейском союзе эрибулин в настоящее время показан для лечения пациенток с местнораспространенным или мРМЖ, которые получили более одной линии терапии, включая антрациклины и таксаны либо в качестве адъюванта, либо в качестве терапии метастатического рака [7–10].

Мезилат эрибулина представляет собой структурно упрощенный синтетический аналог галихондрина В, натурального продукта, выделенного из морской губки *Halichondria okadai* [2]. Будучи членом класса противоопухолевых препаратов галихондрина, эрибулин является ингибитором динамики микротрубочек с уникальным механизмом действия на основе тубулина, который приводит к ингибированию фазы роста микротрубочек без какого-либо соответствующего ингибирования фазы укорочения [11–15].

Мезилат эрибулина (E7389) был разработан в научно-исследовательском институте компании Eisai. В 1985 году Хирата и Уэмура [16] первоначально выделили галихондрин В из естественной японской морской губки *Halichondria okadai*, а затем из других губок из семейств *Axinella*, *Phakellia* и *Lissodendoryx* [17]. Хотя молекула обладала сильной противоопухолевой активностью, ее получение из моря было затруднено, и Национальный институт рака финансировал сбор этих морских губок для исследований. Прорыв произошел в 1998 году, когда был получен синтетический аналог. Доктор Йошиито Киши из Гарварда разработал полностью синтетический галихондрин В. Впоследствии синтетическая технология была лицензирована гарвардской компанией Eisai Research. Институт ВОЗ завершил синтез полученного препарата E7389 (NSC 707389) с аналогичной противоопухолевой активностью, но большей стабильностью [2]. Препарат был одобрен в течение 8 месяцев с момента его применения. Одобрение управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) было получено 15 ноября 2010 для лечения мРМЖ [18]. Одобрение было

основано на впечатляющих результатах исследования EMBRACE (исследование терапии мРМЖ эрибулином в сравнении с терапией по выбору врача). В настоящее время эрибулин одобрен в 40 странах по всему миру.

Мезилат эрибулина является синтетическим аналогом галихондрина В, который представляет собой крупный полиэфирный макролид, полученный из очень сильного природного ингибитора митотических каналов. Он имеет молекулярную массу 826,0 (729,9 для свободного основания). Эмпирическая формула —  $C_{40}H_{59}NO_{11} \cdot CH_4O_3S$ . Это прозрачный бесцветный раствор.

Механизм действия: эрибулин действует, подавляя динамику микротрубочек. Он связывается с плюсовыми концами микротрубочек и подавляет рост микротрубочек в межфазных клетках, не влияя на фазу укорочения и секвестры тубулина в непродуктивные агрегаты, приводящие к G2/M блокировке клеточного цикла и, в конечном счете, апоптозу после длительной митотической блокировки [19]. Его механизм отличается от других ингибиторов микротрубочек, таких как алкалоиды барвинка и таксаны, которые влияют как на фазу укорочения, так и на фазу роста. В то время как алкалоиды барвинка связываются на обоих концах (альфа и бета), таксаны и эпитилоны связываются на бета-конце и, в частности, на внутренней стороне микротрубочки. Другой отличительной особенностью является то, что эрибулин связывается либо на границе раздела альфа- и бета-субъединиц микротрубочки или только бета-субъединицы, и, следовательно, в настоящее время широко изучается при лечении пациентов с таксанорезистентным раком молочной железы, возникающим из-за мутаций бета-тубулина.

## Обзор клинических исследований

В исследовании I фазы у пациенток с распространенными солидными опухолями были изучены максимально переносимая доза, токсичность, ограничивающая дозу, и фармакокинетика эрибулина. Был сделан вывод, что при дозе 2 мг/м<sup>2</sup>, вводимой в течение 1 часа, эрибулин обладал управляемым профилем токсичности, а увеличение дозы было связано с усилением нейтропении [20–22]. Основываясь на его механизме действия на микротрубочки и активности в клеточных линиях рака молочной железы, было выдвинуто предположение, что этот препарат может оказывать действие при рефрактерном раке молочной железы [23]. В японском исследовании 2-й фазы эрибулин применялся у пациенток с ранее предлеченным метастатическим раком молочной железы. Конечной точкой исследования была общая частота ответов (ЧОО), которая составила 21,3 %, с выживаемостью без прогрессирования (ВБП) 3,7 месяца и общей выживаемостью (ОВ) 11,1 месяца [24]. В исследовании III фазы, проведенном Cortes et al., эрибулин использовался у пациенток с местнораспространенным и метастатическим раком молочной железы, ранее получавших антрациклины, таксаны и капецитабин. ЧОО составила 14,1 %, со средней продолжительностью ответа 4,1 месяца, ВБП — 2,6 месяца,

а ОВ — 10,4 месяца [25]. Нейтропения наблюдалась у 54 %, утомляемость — у 10 %, а периферическая нейропатия — у 6,9 % пациенток. В исследовании II фазы Linda и соавт. эрибулин применялся у пациенток с раком молочной железы, которые ранее лечились антрациклином и таксаном и получили результат по ОВ в течение 9 месяцев с аналогичной картиной токсичности нейропатии [26]. В исследовании landmark EMBRACE 762 пациентки были рандомизированы в группы либо эрибулина, либо любой другой монотерапии по выбору лечащего врача. У пациенток, получавших эрибулин, ОВ составляла 13,1 месяца по сравнению с 10,6 месяца в контрольной группе [27].

Ниже приведены данные III фазы клинического исследования эрибулина при метастатическом раке молочной железы EMBRACE, где сравнивался эрибулин с монотерапией по выбору исследователя. Включались пациентки с метастатическим РМЖ, которые ранее получали по крайней мере две линии химиотерапии по поводу прогрессирующего заболевания, но в общей сложности не более пяти цитотоксических режимов. В этом исследовании наблюдалось значительное улучшение ОВ в группе эрибулина по сравнению с терапией по выбору врача; это было подтверждено в обновленном анализе, запрошенном европейскими и американскими регулирующими органами. Медиана ОВ составила 13,2 месяца для эрибулина против 10,5 месяца для терапии по выбору врача (отношение рисков [ОР] 0,81; 95 % ДИ 0,67–0,96). Кроме того, эрибулин обладал приемлемым профилем безопасности, при этом наиболее частыми нежелательными явлениями были астения или утомляемость и нейтропения [28, 29]. В результате этого исследования эрибулин был одобрен более чем в 50 странах в качестве монотерапии для пациенток с прогрессирующим РМЖ на фоне, по меньшей мере, двух режимов химиотерапии, причем предшествующая терапия включала антрациклины и таксаны в адъювантной терапии или терапии метастатического рака [30–34].

Ниже приводятся данные, полученные в исследовании EMBRACE. Критерии включения: женский пол; возраст 18 лет и старше; гистологически или цитологически подтвержденный рак молочной железы; до трех предыдущих режимов химиотерапии и до двух предыдущих схем химиотерапии при прогрессирующем и/или метастатическом заболевании; предшествующая терапия антрациклином и таксаном; разрешение всех токсических эффектов, связанных с химиотерапией или облучением до I степени (за исключением стабильной сенсорной невропатии II степени и алопеции). Критерии исключения: предшествующее лечение капецитабином и лучевая терапия, охватывающая более 30 % костного мозга. Пациентки с HER2-позитивной опухолью могли получать HER2-таргетную терапию до или после лечения в исследовании, но не во время лечения в исследовании.

Это исследование III фазы, открытое, двухэтапное, многоцентровое (исследование № E7389-G000-301; ClinicalTrials.gov, идентификатор: NCT00337103),

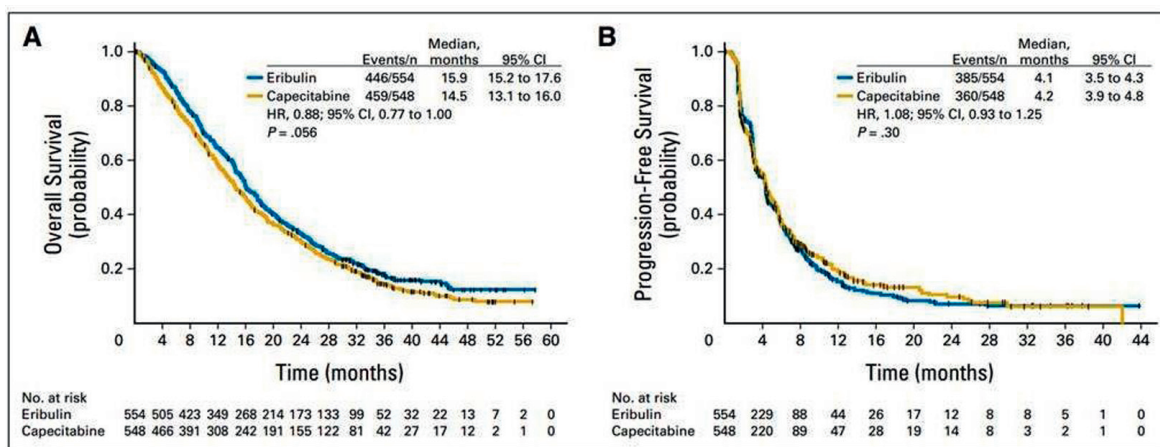
стратификация пациентов по географическому региону (Латинская Америка, Западная Европа/Австралия, Восточная Европа, Северная Америка, Азия или Южная Африка) и HER2-статусу (положительный, отрицательный или неизвестный). Пациентки были рандомизированы 1:1 с использованием центральной интерактивной системы голосового реагирования для получения эрибулина мезилата 1,4 мг/м<sup>2</sup> (эквивалент эрибулина 1,23 мг/м<sup>2</sup>) внутривенно в течение 2–5 минут в 1-й и 8-й дни или капецитабина 1250 мг/м<sup>2</sup> внутрь 2 раза в день с 1-го по 14-й день, оба в 21-дневных циклах. Пациентки получали исследуемое лечение до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или запроса пациента/исследователя о прекращении. Токсичность капецитабина 3-й и 4-й степеней и определенная токсичность капецитабина 2-й степени устранялись путем прекращения лечения и/или снижения дозы и симптоматического лечения. Использование колониестимулирующих факторов и эритропоэтина было разрешено в соответствии с американскими рекомендациями Общества клинической онкологии или местными стандартами.

С сентября 2006 по сентябрь 2009 года 1102 пациентки были рандомизированы: 554 — в группу эрибулина и 548 — в группу капецитабина. Исходные демографические данные пациенток и характеристики заболевания были в целом хорошо сбалансированы; были небольшие различия в процентном соотношении пациенток, у которых были положительные рецепторы эстрогена и трижды негативные раки (46,8 против 50,7 % и 27,1 против 24,5 % для эрибулина и капецитабина соответственно). В целом у 68,5 % пациенток был HER2-отрицательный рак. 20, 52,0 и 27,2 % пациенток получали исследуемую терапию в качестве первой, второй и третьей линии лечения соответственно при прогрессирующем заболевании.

Медиана ОВ составила 15,9 месяца (95 % ДИ 15,2–17,6 месяца) в группе эрибулина по сравнению с 14,5 месяца (95 % ДИ 13,1–16,0 месяца) в группе капецитабина (рис. 1А), что соответствовало HR 0,88 (95 % ДИ 0,77–1,00;  $P = 0,056$ ). Медиана ВБП составила 4,1 месяца (95 % ДИ 3,5–4,3 месяца) в группе эрибулина и 4,2 месяца (95 % ДИ 3,9–4,8 месяца) в группе капецитабина (HR 1,08; 95 % ДИ 0,93–1,25;  $P = 30$ ; рис. 1В).

Согласно обзору исследователей, медиана ВБП составила 4,2 месяца (95 % ДИ, 3,9–4,3 месяца) и 4,1 месяца (95 % ДИ 3,7–4,5 месяца) для эрибулина и капецитабина соответственно (ОР 0,98; 95 % ДИ 0,86–1,11;  $P = 74$ ). ЧОО по результатам независимого обзора составила 11,0 % (95 % ДИ 8,5–13,9 %) и 11,5 % (95 % ДИ 8,9–14,5 %;  $P = 85$ ) для эрибулина и капецитабина соответственно. ЧОО по результатам обзора исследователей составила 16,1 % (95 % ДИ 13,1–19,4 %) и 19,9 % (95 % ДИ 16,6–23,5 %;  $P = 10$ ) для эрибулина и капецитабина соответственно.

Следует отметить, что проведены и опубликованы данные по исследованиям эрибулина в реальной клинической практике. На одном из них хотелось бы остановиться. Был проведен ретроспективный анализ пациенток с мРМЖ. Врачи, приглашенные для участия



**Рисунок 1.** Кривая Каплана — Мейера для (А) общей выживаемости и (Б) выживаемости без прогрессирования. Одно-, двух- и трехлетняя выживаемость составила 64,4 и 58,0 % (Р 04), 32,8 и 29,8 % (Р 32) и 17,8 и 14,5 % (Р 18) для эрибулина и капецитабина соответственно [21]

**Figure 1.** Kaplan-Meier curve for overall survival (A) and progression-free survival (B). One-year, two-year and three-year survival rate was 64.4 % and 58.0 % (P 04), 32.8 % and 29.8 % (P 32) and 17.8 % and 14.5 % (P 18) for eribulin and capecitabine, respectively [21]

в исследовании, были участниками Cardinal Health Oncology Provider Extended Network, это группа, состоящая из более чем 7000 специалистов в области онкологии и гематологии со всей территории США. Врачи, которые были отобраны для участия в этом исследовании, заполнили первоначальный запрос о возможности, указав, что они принимали участие в лечении пациенток с мРМЖ [35]. Чтобы быть включенным в исследование, пациентка должна была иметь подтвержденный диагноз мРМЖ и начать терапию эрибулином в период с 1 января 2011 до 31 декабря 2017 года.

В исследование были включены в общей сложности 513 пациенток. Данные были собраны 46 врачами, 69,6 % из которых специализировались по гематологии или онкологии. Средний возраст на момент начала терапии эрибулином в общей популяции пациенток составлял 59,0 лет (диапазон 26–86); 32,9 % были старше 65 лет. Большинство пациенток были европеоидами (64,9 %) и не испаноязычными (89,5 %); афроамериканские пациентки составляли 26,3 % исследуемой популяции. Эрибулин чаще всего применялся в третьей линии (78,0 %). Большинство пациенток (61,0 %) имели статус по ECOG 0 или 1 до начала терапии эрибулином. В целом 45,4 % пациенток были HR+/HER2-, и у 49,9 % был трижды негативный РМЖ. В подгруппе трижды негативного РМЖ большинство пациенток получали эрибулин в третьей линии (87,9 %). Примерно у двух третей пациенток с трижды негативным РМЖ статус по ECOG был 0 или 1. Как в общей когорте, так и в подгруппе трижды негативного РМЖ на момент начала терапии эрибулином у пациенток были констатированы висцеральные метастазы. Наиболее частыми органами для метастазирования были легкие и печень (66,7 и 57,3 % соответственно).

На момент среза данных 497 (96,9 %) пациенток в общей когорте и 248 (96,9 %) пациенток в подгруппе трижды негативного рака прекратили терапию эрибулином. Среди всех пациенток, прекративших лечение, средняя продолжительность терапии эрибулином

составила 5,5 месяца (диапазон 0,03–21,5) и 5,4 месяца (диапазон 1,2–21,5) в подгруппе трижды негативного рака. Среди пациенток, которые прекратили лечение эрибулином, большинство прогрессировали как в общей когорте (78,1 %), так и в группе трижды негативного рака (84,3 %). Другие причины прекращения терапии в общей когорте и подгруппе трижды негативного рака включали снижение функционального статуса (4,0 и 2,4 %), госпитализация в хоспис (5,0 и 6,1 %), паллиативная помощь (3,4 и 0,4 %), завершение запланированной продолжительности терапии эрибулином (4,8 и 4,8 %), отказ пациента (2,2 и 1,2 %) и другие причины (1,4 и 0,4 %). Сообщалось о токсичности/непереносимости в качестве причины прекращения лечения у 1,0 % пациенток в целом и у 0,4 % пациенток с трижды негативным раком.

После прекращения терапии эрибулином 175 (34,1 %) всех пациенток и 99 (38,7 %) в группе трижды негативного рака получили следующую линию терапии. Среди пациенток, которые начали другую линию лечения, среднее время до начала следующей линии составило 8,1 месяца (диапазон 1,6–22,4) в целом и 8,3 месяца (диапазон 2,1–22,4) в подгруппе трижды негативного рака. В общей группе пациенток ЧОО составила 54,4 % (95 % ДИ 50,0–58,7 %) (рис. 2). Всего 41 пациентка (8,0 %) имела полный ответ, 238 (46,4 %) имели частичный ответ, 88 (17,2 %) стабилизацию заболевания, а у 146 (28,5 %) зарегистрирована прогрессия.

Время достижения наилучшего ответа среди пациенток с частичным или полным ответом составило в среднем 3,0 месяца [межквартильный диапазон (IQR) 2,2, 4,1]. Продолжительность наилучшего ответа среди 261 пациентки с полным или частичным ответом составила в среднем 4,5 месяца (IQR 2,9, 7,1). Для пациенток в подгруппе трижды негативного рака ЧОО была 55,1 % (95 % ДИ 48,8–61,2 %) (рис. 2). В общей сложности у 15 (5,9 %) пациенток с трижды негативным раком был зарегистрирован полный ответ, у 126 (49,2 %) — частичный ответ, 46 (18,0 %) имели стабилизацию заболевания

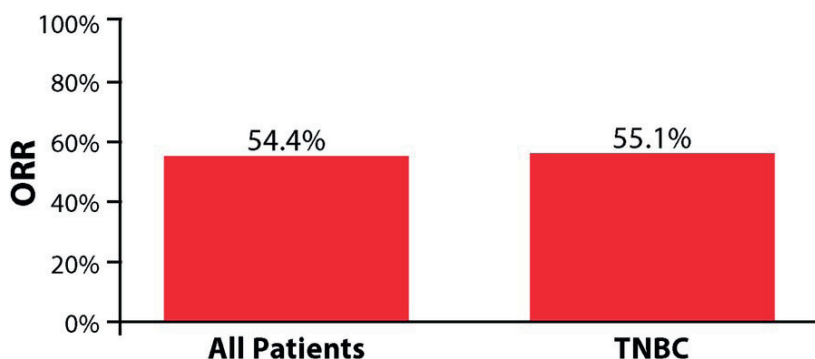


Рисунок 2. ЧОО в общей группе и подгруппе трижды негативного рака [23]

Figure 2. ORT in general group and triple-negative cancer subgroup [23]

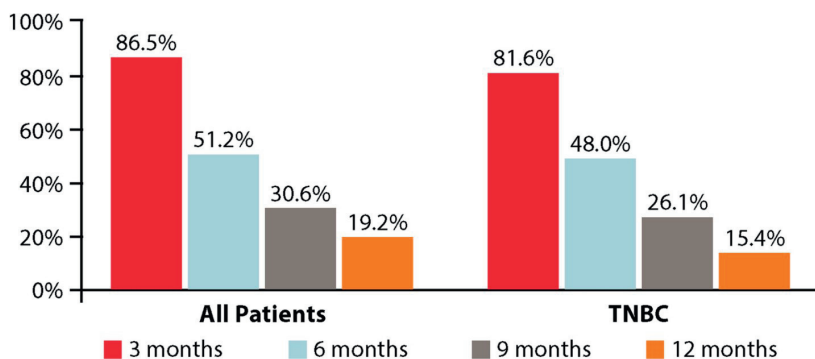


Рисунок 3. ВБП через 3, 6, 9 и 12 месяцев в общей группе и подгруппе трижды негативного рака [23]

Figure 3. PFS in 3, 6, 9 and 12 months in general group and triple-negative cancer subgroup [23]

и 69 (27,0%) прогрессировали. Время достижения наилучшего ответа у пациенток с полным или частичным ответом составило в среднем 2,8 месяца (IQR 2,1, 3,9),

а продолжительность наилучшего ответа у 132 пациенток с полным или частичным ответом и известными датами первоначального ответа и прогрессирования составила в среднем 4,2 месяца (IQR 2,8, 6,6).

На момент прекращения сбора данных 402 (78,4%) пациентки, в том числе 219 (85,5%) в подгруппе трижды негативного рака, прогрессировали на терапии эрибулином. На этапе в 6 месяцев 262 пациентки (51,2%, 95% ДИ 46,8–55,5%) были живы и не имели прогрессирования в общей популяции, и по состоянию на 12-месячный рубеж 94 пациентки (19,2%, 95% ДИ 15,8–22,8%) были живы и без прогрессирования (рис. 3).

Выживаемость без прогрессирования, оцененная с использованием метода Каплана — Мейера, представлена на рисунке 4. Медиана ВБП пациенток в общей популяции составила 6,1 месяца (95% ДИ 5,8–6,6) (рис. 4а). В подгруппе трижды негативного рака 125 пациенток (48,0%, 95% ДИ 41,8–54,0%) были живы и не прогрессировали на 6-месячном этапе и 38 (15,4%, 95% ДИ 11,3–20,2%) были живы и не прогрессировали на 12-месячном этапе (рис. 2). Медиана ВБП у пациенток в подгруппе трижды негативного рака составила 5,8 месяца (95% ДИ 5,1–6,4) (рис. 4в).

Также в этом исследовании проведена оценка ОВ. На момент среза данных 415 (80,9%) пациенток в общей группе и 222 (86,7%) в подгруппе трижды негативного рака умерли. На 12-месячном этапе 43,9% (95% ДИ 39,6–48,2%) пациенток были живы в общей популяции, в то время как на 24-месячном этапе только 23,9% (95% ДИ 20,2–27,7%). Медиана ОВ пациенток в общей популяции составила 10,6 месяца (95% ДИ 9,9–11,7) (рис. 5а). В подгруппе трижды негативного — 40,3%

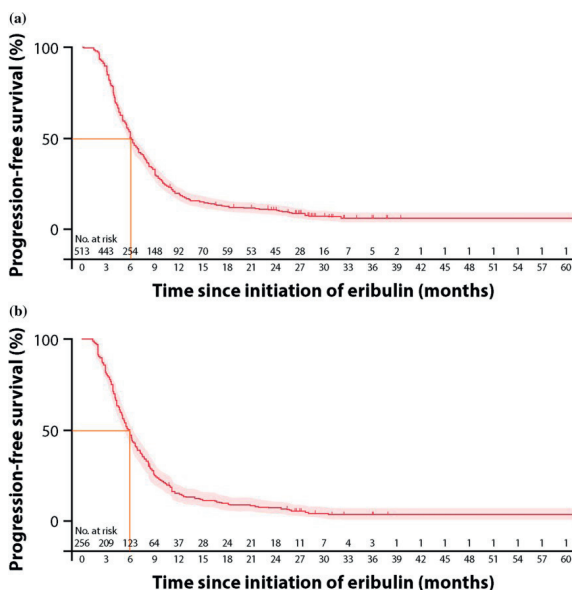


Рисунок 4. ВБП по методу Каплана — Мейера от начала приема эрибулина: а — у всех пациенток, б — в подгруппе трижды негативного рака [23]

Figure 4. PFS according to the Kaplan-Meier method from the beginning of eribulin administration: a — in all patients, b — in triple-negative cancer subgroup [23]

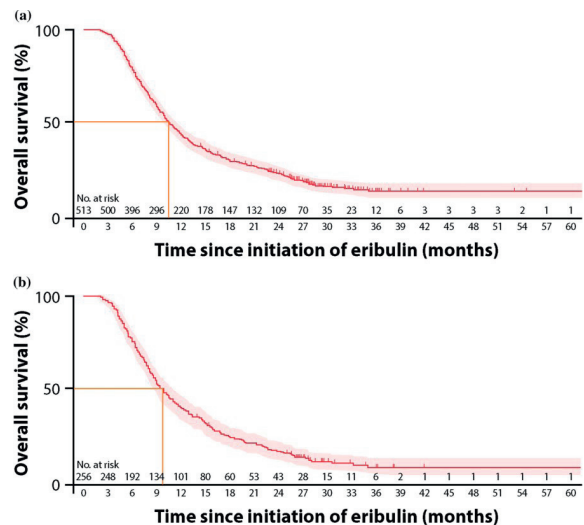


Рисунок 5. ОВ по методу Каплана — Мейера от начала приема эрибулина: а — у всех пациенток, б — в подгруппе трижды негативного рака [23]

Figure 5. OS according to the Kaplan-Meier method from the beginning of eribulin administration:

a — in all patients, b — in the triple-negative cancer subgroup [23]

(95 % ДИ 34,3–46,3 %) были живы на 12-месячной отметке и 17,6 % (95 % ДИ 13,1–22,6 %) были живы на рубеже в 24 месяца. Медиана ОВ пациенток в подгруппе трижды негативного рака составила 9,8 месяца (95 % ДИ 8,6–11,0) (рис. 5b).

С количеством более чем в 500 пациенток, получавших эрибулин в соответствии с утвержденными в США показаниями, приведенное выше исследование представляет собой крупнейшее ретроспективное исследование эрибулина, проведенное в популяции США на сегодняшний день. Почти 80 % пациенток в этом исследовании получали эрибулин в качестве терапии третьей линии, а остальные получали препарат в более поздних линиях терапии. Некоторые ключевые различия между популяцией пациенток в исследовании и популяцией пациенток в исследовании EMBRACE включают расовое разнообразие (26,3 % афроамериканок в этом исследовании против 4 % в EMBRACE); функциональный статус (38,8 % со статусом ECOG 2 балла в этом исследовании по сравнению с 8 % со статусом ECOG 2 балла в EMBRACE); и доля пациенток с диагнозом трижды негативного рака (49,9 % в этом исследовании против 19 % в EMBRACE). Несмотря на эти различия, клиническая польза очевидна (ЧОО составила 54,4 % в этом исследовании по сравнению с 12 % в EMBRACE) [36].

В исследование, результаты которого были опубликованы в 2017 году в России, были включены 34 пациентки с прогрессирующим метастатическим РМЖ в соответствии с показаниями к применению препарата, зарегистрированного в РФ. Все пациентки имели морфологическую верификацию диагноза, удовлетворительную функцию печени, почек и костного мозга, статус по шкале ECOG от 0 до 2. Все пациентки получили предшествующую терапию с антрациклинами и таксанами по поводу местнораспространенного и/или метастатического РМЖ. По результатам исследования ЧОО составила 26,4 %, из них 26,4 % — частичный ответ, полного ответа не зарегистрировано. Контроль роста опухоли составил 58,8 %, из них 26,4 % было частичных ответом, 32,4 % — стабилизация. Прогрессирование болезни отмечено у 41,2 % пациенток. Также отмечено, что менее предлеченные пациентки имели лучшие результаты терапии эрибулином. ЧОО почти в 2 раза превосходила этот показатель по сравнению с пациентками, получавшими эрибулин в более поздних линиях. При назначении эрибулина в ранних линиях (1–3-я линии) ЧОО составила 33,3 %, если же эрибулин назначался начиная с четвертой линии и далее, ЧОО снижалась до 18,7 % [37, 38]. Спектр нежелательных явлений соответствовал данным, полученным в исследовании EMBRACE.

Достаточно интересным представляется исследование эффективности и безопасности эрибулина в японской популяции. В постмаркетинговом исследовании в Японии сообщалось об эффективности и безопасности эрибулина в клинических условиях [39]. Данные об эффективности и безопасности эрибулина

в качестве первой или второй линии лечения были собраны в реальных условиях только в Японии. Таким образом, проведено 2-летнее постмаркетинговое исследование у пациенток с HER2-негативным неоперабельным или рецидивирующим раком молочной железы в клинических условиях в Японии для оценки эффективности и безопасности эрибулина, в том числе у пациенток, использующих эрибулин в качестве лечения первой или второй линии. В исследование было включено 637 пациенток с диагнозом HER2-негативного рака молочной железы. Медианы ОВ и ВВП составили 15,6 и 4,2 месяца соответственно. Продолжительность ОВ 15,6 месяца в целом была аналогична тем, о которых сообщалось в предыдущих клинических исследованиях (11,3–17,4 месяца) [40–43]. Более того, более длительная ОВ, такая как 72,1 и 22,3 месяца, была зарегистрирована в реальной клинической практике, а не в этом исследовании [44, 45]. Эти различия в результатах могут быть объяснены различиями в исходных характеристиках пациента и дизайне исследования. При анализе эффективности 632 из 637 пациенток были включены в анализ выживаемости после лечения эрибулином. Во всех группах лечения первой, второй и третьей или более поздней линии медиана ОВ (95 % ДИ) составила 15,6 (13,8–17,6), 22,8 (17,3–31,0), 16,3 (12,4–19,9) и 12,6 (11,2–15,1) месяца соответственно. В целом показатели 1- и 2-летней выживаемости составили 58,2 и 35,9 % соответственно. В группах первой, второй и третьей или более поздней линии лечения показатели выживаемости в течение 1 и 2 лет были выше и составили 71,6 против 48,3 %; 58,2 против 37,0 %; и 52,0 против 29,5 % соответственно [46].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы становится все более очевидным, что клинические исследования при раке могут быть не столь репрезентативными для более широкого круга пациентов, поскольку в них участвуют более молодые, здоровые пациенты. В реальной клинической практике лечение получают самые разнообразные пациентки с массой сопутствующей патологии и более низким функциональным статусом. Приведенные данные свидетельствуют, что эрибулин продемонстрировал сопоставимые результаты с исследованием EMBRACE для более широкой и разнообразной когорты пациентов. Дальнейшие исследования эрибулина в реальной клинической практике, безусловно, откроют новые возможности в терапии метастатического РМЖ.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

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

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

**Funding.** This work is not funded.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Factsheets: female breast cancer. [cited 2022 Oct 21]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
- Kawano S., Ito K., Yahata K., Kira K., Abe T., Akagi T., et al. A landmark in drug discovery based on complex natural product synthesis. *Sci Rep.* 2019;9(1):8656. DOI: 10.1038/s41598-019-45001-9
- Dybdal-Hargreaves N.F., Risinger A.L., Mooberry S.L. Eribulin mesylate: mechanism of action of a unique microtubule-targeting agent. *Clin Cancer Res.* 2015;21(11):2445–52. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3252
- Halaven (eribulin mesylate) injection, for intravenous use [prescribing information]. Eisai Inc., 2016.
- Wang X., Liu S., Xue Y. Treatment strategy and safety of Eribulin in advanced breast cancer. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2022;32(1):122–4. DOI: 10.29271/jcpsp.2022.01.122. PMID: 34983165
- O'Shaughnessy J., Kaklamani V., Kalinsky K. Perspectives on the mechanism of action and clinical application of eribulin for metastatic breast cancer. *Future Oncol.* 2019;15(14):1641–53. DOI: 10.2217/fon-2018-0936
- Halaven 0.44 mg/ml solution for injection [summary of product characteristics]. Hertfordshire: Eisai Europe Limited; 2017.
- Pedersini R., di Mauro P., Amoroso V., Parati M.C., Turla A., Ghilardi M., et al. Efficacy of Eribulin mesylate in older patients with breast cancer: A pooled analysis of clinical trial and real-world data. *J Geriatr Oncol.* 2020;11(6):976–81. DOI: 10.1016/j.jgo.2020.03.021
- López González A., Del Barco Berrón S., Grau I., Galan M., Castelo Fernández B., Cortés A., et al. Challenging endocrine sensitivity of hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer with the combination of eribulin and endocrine therapy: the REVERT study. *Cancers (Basel).* 2022;14(23):5880. DOI: 10.3390/cancers14235880
- Pellegrino B., Cavanna L., Boggiani D., Zamagni C., Frassoldati A., Schirone A., et al. Phase II study of eribulin in combination with gemcitabine for the treatment of patients with locally advanced or metastatic triple negative breast cancer (ERIGE trial). Clinical and pharmacogenetic results on behalf of the Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (GOIRC). *ESMO Open.* 2021;6(1):100019. DOI: 10.1016/j.esmoop.2020.100019
- Olatunde O.Z., Yong J., Lu C. The progress of the anticancer agents related to the microtubules target. *Mini Rev Med Chem.* 2020;20(20):2165–92. DOI: 10.2174/1389557520666200729162510
- Okouneva T., Azarenko O., Wilson L., Littlefield B.A., Jordan M.A. Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase. *Mol. Cancer Ther.* 2008;7(7):2003–11. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0095
- Smith J.A., Wilson L., Azarenko O., Zhu X., Lewis B.M., Littlefield B.A., et al. Eribulin binds at microtubule ends to a single site on tubulin to suppress dynamic instability. *Biochemistry.* 2010;49(6):1331–7. DOI: 10.1021/bi901810u
- Kenny L., Beresford M., Brown I., Misra V., Kristeleit H. Eribulin for the treatment of advanced breast cancer: A prospective observational registry study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2022;31(6):e13747. DOI: 10.1111/ecc.13747
- Kashiwagi S., Asano Y., Goto W., Takada K., Morisaki T., Kouhashi R., et al. Validation of systemic and local tumour immune response to eribulin chemotherapy in the treatment of breast cancer. *Anticancer Res.* 2020;40(6):3345–54. DOI: 10.21873/anticancer.14317
- Uemura D., Takahashi K., Yamamoto T., Katayama C., Tanaka J., Okumura Y., et al. Norhalichondrin A: An antitumor polyether macrolide from a marine sponge. *J Am Chem Soc.* 1985;107(16):4796–8. DOI: 10.1021/ja00302a042
- Swami U., Chaudhary I., Ghalib M.H., Goel S. Eribulin — A review of preclinical and clinical studies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;81(2):163–84. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2011.03.002
- Donoghue M., Lemery S.J., Yuan W., He K., Sridhara R., Shord S., et al. Eribulin mesylate for the treatment of patients with refractory metastatic breast cancer: Use of a “physician's choice” control arm in a randomized approval trial. *Clin Cancer Res.* 2012;18(6):1496–505. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2149
- Jordan M.A., Kamath K., Manna T., Okouneva T., Miller H.P., Davis C., et al. The primary antimitotic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth. *Mol Cancer Ther.* 2005;4(7):1086–95. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-04-0345
- Tan A.R., Rubin E.H., Walton D.C., Shuster D.E., Wong Y.N., Fang E., et al. Phase I study of eribulin mesylate administered once every 21 days in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2009;15(12):4213–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0360
- de Nonneville A., Sabatier R., Gonçalves A., Extra J.M., Tarpin C., Launay S., et al. Safety and efficacy of eribulin for “real-world” older patients with metastatic breast cancer. *J Geriatr Oncol.* 2018;9(3):281–3. DOI: 10.1016/j.jgo.2017.11.003
- Fukada I., Ito Y., Kondo N., Ohtani S., Hattori M., Tokunaga E., et al. A phase II study of sequential treatment with anthracycline and taxane followed by eribulin in patients with HER2-negative, locally advanced breast cancer (JBCRG-17). *Breast Cancer Res Treat.* 2021;190(3):425–34. DOI: 10.1007/s10549-021-06396-0
- Towle M.J., Salvato K.A., Budrow J., Wels B.F., Kuznetsov G., Aalfs K.K., et al. In vitro and in vivo anticancer activities of synthetic macrocyclic ketone analogues of halichondrin B. *Cancer Res.* 2001;61:1013–21. PMID: 11221827
- Aogi K., Iwata H., Masuda N., Mukai H., Yoshida M., Rai Y., et al. A phase II study of eribulin in Japanese patients with heavily pretreated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(6):1441–8. DOI: 10.1093/annonc/mdr444
- Cortes J., Vahdat L., Blum J.L., Twelves C., Campone M., Roché H., et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol.* 2010;28(25):3922–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.8467
- Vahdat L.T., Pruitt B., Fabian C.J., Rivera R.R., Smith D.A., Tan-Chiu E., et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol.* 2009;27(18):2954–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.7618
- Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D., Blum J.L., Vahdat L.T., Petrakova K., et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011;377(9769):914–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6
- Twelves C., Cortes J., Vahdat L.T., Wanders J., Akerele C., Kaufman P.A. Phase III trials of eribulin mesylate (E7389) in extensively pretreated patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2010;10(2):160–3. DOI: 10.3816/CBC.2010.n.023
- Greenhalgh J., Bagust A., Boland A., Oyee J., Trevor N., Beale S., et al. Eribulin for the treatment of advanced or metastatic breast cancer: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(2):137–48. DOI: 10.1007/s40273-014-0214-2
- Kaufman P.A., Awada A., Twelves C., Yelle L., Perez E.A., Velikova G., et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):594–601. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.4892
- Manso L., Moreno Antón F., Izarzugaza Perón Y., Delgado Mingorance J.L., Borrega García P., Echarrri González M.J., et al. Safety of eribulin as third-line chemotherapy in HER2-negative, advanced breast cancer pre-treated with taxanes and anthracycline: OnSITE study. *Breast J.* 2019;25(2):219–25. DOI: 10.1111/tbj.13199
- Sang D., Song L.H., Di L.J., Wang Y.L., Liu C.G., Guo Z.Q., et al. Multicenter real world study on the efficacy and safety of eribulin for the treatment of advanced breast cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2022;44(4):364–9. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210226-00173
- Hayashida T., Jinno H., Mori K., Sato H., Matsui A., Sakurai T., et al. Phase II trial of eribulin mesylate as a first- or second-line treatment for locally advanced or metastatic breast cancer: a multicenter, single-arm trial. *BMC Cancer.* 2018;18(1):701. DOI: 10.1186/s12885-018-4628-7
- Yamashita T., Kawaguchi H., Masuda N., Kitada M., Narui K., Hattori M., et al. Efficacy of the eribulin, pertuzumab, and trastuzumab combination therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic breast cancer: a multicenter, single arm, phase II study (JBCRG-M03 study). *Invest New Drugs.* 2021;39(1):217–25. DOI: 10.1007/s10637-020-00991-6
- De Angelis C., Bruzzese D., Bernardo A., Baldini E., Leo L., Fabi A., et al. Eribulin in combination with bevacizumab as second-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer progressing after first-line therapy with paclitaxel and bevacizumab: a multicenter, phase II, single arm trial (GIM11-BERGI). *ESMO Open.* 2021;6(2):100097. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100054
- National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. [cited 2020 June 4]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>

- 37 Mougalian S.S., Kish J.K., Zhang J., Liassou D., Feinberg B.A. Effectiveness of eribulin in metastatic breast cancer: 10 years of real-world clinical experience in the United States. *Adv Ther.* 2021;38(5):2213–25. DOI: 10.1007/s12325-020-01613-6
- 38 Филоненко Д.В., Белоногов А.В. Опыт применения эрибулина в условиях реальной клинической практики. Злокачественные опухоли. 2017;7(4):21–8. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-4-21-28
- 39 Watanabe J., Ito Y., Ohsumi S., Mizutani M., Tashiro H., Sakurai K., et al. Safety and effectiveness of eribulin in Japanese patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a post-marketing observational study. *Investig New Drugs.* 2017;35:791–9. DOI: 10.1007/s10637-017-0486-4
- 40 Maeda S., Saimura M., Minami S., Kurashita K., Nishimura R., Kai Y., et al. Efficacy and safety of eribulin as first- to third-line treatment in patients with advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. *Breast.* 2017;32:66–72. DOI: 10.1016/j.breast.2016.12.017
- 41 Chen P.H., Yeh D.C., Tung H.H., Lin C.Y. Prognostic and predictive factors of eribulin in patients with heavily pre-treated metastatic breast cancer. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(47):e27859. DOI: 10.1097/MD.00000000000027859
- 42 Pivot X., Im S.A., Guo M., Marmé F. Subgroup analysis of patients with HER2-negative metastatic breast cancer in the second-line setting from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin mesilate versus capecitabine. *Breast Cancer.* 2018;25(3):370–4. DOI: 10.1007/s12282-017-0826-4
- 43 Inoue K., Saito T., Okubo K., Kimizuka K., Yamada H., Sakurai T., et al. Phase II clinical study of eribulin monotherapy in Japanese patients with metastatic breast cancer who had well-defined taxane resistance. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157:295–305. DOI: 10.1007/s10549-016-3808-x
- 44 Watanabe J. Eribulin monotherapy improved survivals in patients with ER-positive HER2-negative metastatic breast cancer in the real world: a single institutional review. *Springerplus.* 2015;4:625. DOI: 10.1186/s40064-015-1422-8
- 45 Kikuchi Y., Uchida Y., Shirakawa K., Kanauchi H., Niwa T., Nishioka K., et al. A multicenter, observational study of metastatic breast cancer patients who were treated with eribulin mesylate or taxane-based regimens. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2018;14:e231–7. DOI: 10.1111/ajco.12863
- 46 Inoue K., Takahashi M., Mukai H., Yamanaka T., Egawa C., Sakata Y., et al. Effectiveness and safety of eribulin in Japanese patients with HER2-negative, advanced breast cancer: a 2-year post-marketing observational study in a real-world setting. *Invest New Drugs.* 2020;38(5):1540–9. DOI: 10.1007/s10637-019-00890-5
- 10 Pellegrino B., Cavanna L., Boggiani D., Zamagni C., Frassoldati A., Schirone A., et al. Phase II study of eribulin in combination with gemcitabine for the treatment of patients with locally advanced or metastatic triple negative breast cancer (ERIGE trial). Clinical and pharmacogenetic results on behalf of the Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (GOIRC). *ESMO Open.* 2021;6(1):100019. DOI: 10.1016/j.esmoop.2020.100019
- 11 Olatunde O.Z., Yong J., Lu C. The progress of the anticancer agents related to the microtubules target. *Mini Rev Med Chem.* 2020;20(20):2165–92. DOI: 10.2174/1389557520666200729162510
- 12 Okouneva T., Azarenko O., Wilson L., Littlefield B.A., Jordan M.A. Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase. *Mol. Cancer Ther.* 2008;7(7):2003–11. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0095
- 13 Smith J.A., Wilson L., Azarenko O., Zhu X., Lewis B.M., Littlefield B.A., et al. Eribulin binds at microtubule ends to a single site on tubulin to suppress dynamic instability. *Biochemistry.* 2010;49(6):1331–7. DOI: 10.1021/bi901810u
- 14 Kenny L., Beresford M., Brown I., Misra V., Kristeleit H. Eribulin for the treatment of advanced breast cancer: A prospective observational registry study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2022;31(6):e13747. DOI: 10.1111/ecc.13747
- 15 Kashiwagi S., Asano Y., Goto W., Takada K., Morisaki T., Kouhashi R., et al. Validation of systemic and local tumour immune response to eribulin chemotherapy in the treatment of breast cancer. *Anticancer Res.* 2020;40(6):3345–54. DOI: 10.21873/anticancer.14317
- 16 Uemura D., Takahashi K., Yamamoto T., Katayama C., Tanaka J., Okumura Y., et al. Norhalichondrin A: An antitumor polyether macrolide from a marine sponge. *J Am Chem Soc.* 1985;107(16):4796–8. DOI: 10.1021/ja00302a042
- 17 Swami U., Chaudhary I., Ghalib M.H., Goel S. Eribulin — A review of preclinical and clinical studies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;81(2):163–84. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2011.03.002
- 18 Donoghue M., Lemery S.J., Yuan W., He K., Sridhara R., Shord S., et al. Eribulin mesylate for the treatment of patients with refractory metastatic breast cancer: Use of a “physician’s choice” control arm in a randomized approval trial. *Clin Cancer Res.* 2012;18(6):1496–505. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2149
- 19 Jordan M.A., Kamath K., Manna T., Okouneva T., Miller H.P., Davis C., et al. The primary antimicrotubule mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth. *Mol Cancer Ther.* 2005;4(7):1086–95. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-04-0345
- 20 Tan A.R., Rubin E.H., Walton D.C., Shuster D.E., Wong Y.N., Fang F., et al. Phase I study of eribulin mesylate administered once every 21 days in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2009;15(12):4213–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0360
- 21 de Nonneville A., Sabatier R., Gonçalves A., Extra J.M., Tarpin C., Launay S., et al. Safety and efficacy of eribulin for “real-world” older patients with metastatic breast cancer. *J Geriatr Oncol.* 2018;9(3):281–3. DOI: 10.1016/j.jgo.2017.11.003
- 22 Fukada I., Ito Y., Kondo N., Ohtani S., Hattori M., Tokunaga E., et al. A phase II study of sequential treatment with anthracycline and taxane followed by eribulin in patients with HER2-negative, locally advanced breast cancer (JBCRG-17). *Breast Cancer Res Treat.* 2021;190(3):425–34. DOI: 10.1007/s10549-021-06396-0
- 23 Towle M.J., Salvato K.A., Budrow J., Wels B.F., Kuznetsov G., Aalfs K.K., et al. In vitro and in vivo anticancer activities of synthetic macrocyclic ketone analogues of halichondrin B. *Cancer Res.* 2001;61:1013–21. PMID: 11221827
- 24 Aogi K., Iwata H., Masuda N., Mukai H., Yoshida M., Rai Y., et al. A phase II study of eribulin in Japanese patients with heavily pretreated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(6):1441–8. DOI: 10.1093/annonc/mdr444
- 25 Cortes J., Vahdat L., Blum J.L., Twelves C., Campone M., Roché H., et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol.* 2010;28(25):3922–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.8467
- 26 Vahdat L.T., Pruitt B., Fabian C.J., Rivera R.R., Smith D.A., Tan-Chiu E., et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol.* 2009;27(18):2954–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.7618
- 27 Cortes J., O’Shaughnessy J., Loesch D., Blum J.L., Vahdat L.T., Petrakova K., et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase

## REFERENCES

- 1 National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Factsheets: female breast cancer. [cited 2022 Oct 21]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
- 2 Kawano S., Ito K., Yahata K., Kira K., Abe T., Akagi T., et al. A landmark in drug discovery based on complex natural product synthesis. *Sci Rep.* 2019;9(1):8656. DOI: 10.1038/s41598-019-45001-9
- 3 Dybdal-Hargreaves N.F., Risinger A.L., Mooberry S.L. Eribulin mesylate: mechanism of action of a unique microtubule-targeting agent. *Clin Cancer Res.* 2015;21(11):2445–52. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3252
- 4 Halaven (eribulin mesylate) injection, for intravenous use [prescribing information]. Eisai Inc., 2016.
- 5 Wang X., Liu S., Xue Y. Treatment strategy and safety of Eribulin in advanced breast cancer. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2022;32(1):122–4. DOI: 10.29271/jcpsp.2022.01.122. PMID: 34983165
- 6 O’Shaughnessy J., Kaklamani V., Kalinsky K. Perspectives on the mechanism of action and clinical application of eribulin for metastatic breast cancer. *Future Oncol.* 2019;15(14):1641–53. DOI: 10.2217/fon-2018-0936
- 7 Halaven 0.44 mg/ml solution for injection [summary of product characteristics]. Hertfordshire: Eisai Europe Limited; 2017.
- 8 Pedersini R., di Mauro P., Amoroso V., Parati M.C., Turla A., Ghilardi M., et al. Efficacy of Eribulin mesylate in older patients with breast cancer: A pooled analysis of clinical trial and real-world data. *J Geriatr Oncol.* 2020;11(6):976–81. DOI: 10.1016/j.jgo.2020.03.021
- 9 López González A., Del Barco Berrón S., Grau I., Galan M., Castelo Fernández B., Cortés A., et al. Challenging endocrine sensitivity of hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer with the combination of eribulin and endocrine therapy: the REVERT study. *Cancers (Basel).* 2022;14(23):5880. DOI: 10.3390/cancers14235880

- 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011;377(9769):914–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6
- 28 Twelves C., Cortes J., Vahdat L.T., Wanders J., Akerele C., Kaufman P.A. Phase III trials of eribulin mesylate (E7389) in extensively pretreated patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2010;10(2):160–3. DOI: 10.3816/CBC.2010.n.023
  - 29 Greenhalgh J., Bagust A., Boland A., Oyee J., Trevor N., Beale S., et al. Eribulin for the treatment of advanced or metastatic breast cancer: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(2):137–48. DOI: 10.1007/s40273-014-0214-2
  - 30 Kaufman P.A., Awada A., Twelves C., Yelle L., Perez E.A., Velikova G., et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):594–601. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.4892
  - 31 Manso L., Moreno Antón F., Izarzugaza Perón Y., Delgado Mingorance J.I., Borrega García P., Echarri González M.J., et al. Safety of eribulin as third-line chemotherapy in HER2-negative, advanced breast cancer pre-treated with taxanes and anthracycline: OnSITE study. *Breast J*. 2019;25(2):219–25. DOI: 10.1111/tbj.13199
  - 32 Sang D., Song L.H., Di L.J., Wang Y.L., Liu C.G., Guo Z.Q., et al. Multicenter real world study on the efficacy and safety of eribulin for the treatment of advanced breast cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2022;44(4):364–9. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210226-00173
  - 33 Hayashida T., Jinno H., Mori K., Sato H., Matsui A., Sakurai T., et al. Phase II trial of eribulin mesylate as a first- or second-line treatment for locally advanced or metastatic breast cancer: a multicenter, single-arm trial. *BMC Cancer*. 2018;18(1):701. DOI: 10.1186/s12885-018-4628-7
  - 34 Yamashita T., Kawaguchi H., Masuda N., Kitada M., Narui K., Hattori M., et al. Efficacy of the eribulin, pertuzumab, and trastuzumab combination therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic breast cancer: a multicenter, single arm, phase II study (JBCRG-M03 study). *Invest New Drugs*. 2021;39(1):217–25. DOI: 10.1007/s10637-020-00991-6
  - 35 De Angelis C., Bruzzese D., Bernardo A., Baldini E., Leo L., Fabi A., et al. Eribulin in combination with bevacizumab as second-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer progressing after first-line therapy with paclitaxel and bevacizumab: a multicenter, phase II, single arm trial (GIM11-BERGI). *ESMO Open*. 2021;6(2):100097. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100054
  - 36 National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. [cited 2020 June 4]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
  - 37 Mougalian S.S., Kish J.K., Zhang J., Liassou D., Feinberg B.A. Effectiveness of eribulin in metastatic breast cancer: 10 years of real-world clinical experience in the United States. *Adv Ther*. 2021;38(5):2213–25. DOI: 10.1007/s12325-020-01613-6
  - 38 Filonenko D.V., Belonogov A.V. Eribulin mesylate: our experience in a real-life clinical setting. *Malignant Tumours*. 2017;7(4):21–8 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-4-21-28
  - 39 Watanabe J., Ito Y., Ohsumi S., Mizutani M., Tashiro H., Sakurai K., et al. Safety and effectiveness of eribulin in Japanese patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a post-marketing observational study. *Investig New Drugs*. 2017;35:791–9. DOI: 10.1007/s10637-017-0486-4
  - 40 Maeda S., Saimura M., Minami S., Kurashita K., Nishimura R., Kai Y., et al. Efficacy and safety of eribulin as first- to third-line treatment in patients with advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. *Breast*. 2017;32:66–72. DOI: 10.1016/j.breast.2016.12.017
  - 41 Chen P.H., Yeh D.C., Tung H.H., Lin C.Y. Prognostic and predictive factors of eribulin in patients with heavily pre-treated metastatic breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(47):e27859. DOI: 10.1097/MD.00000000000027859
  - 42 Pivot X., Im S.A., Guo M., Marmé F. Subgroup analysis of patients with HER2-negative metastatic breast cancer in the second-line setting from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin mesilate versus capecitabine. *Breast Cancer*. 2018;25(3):370–4. DOI: 10.1007/s12282-017-0826-4
  - 43 Inoue K., Saito T., Okubo K., Kimizuka K., Yamada H., Sakurai T., et al. Phase II clinical study of eribulin monotherapy in Japanese patients with metastatic breast cancer who had well-defined taxane resistance. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157:295–305. DOI: 10.1007/s10549-016-3808-x
  - 44 Watanabe J. Eribulin monotherapy improved survivals in patients with ER-positive HER2-negative metastatic breast cancer in the real world: a single institutional review. *Springerplus*. 2015;4:625. DOI: 10.1186/s40064-015-1422-8
  - 45 Kikuchi Y., Uchida Y., Shirakawa K., Kanauchi H., Niwa T., Nishioka K., et al. A multicenter, observational study of metastatic breast cancer patients who were treated with eribulin mesylate or taxane-based regimens. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018;14:e231–7. DOI: 10.1111/ajco.12863
  - 46 Inoue K., Takahashi M., Mukai H., Yamanaka T., Egawa C., Sakata Y., et al. Effectiveness and safety of eribulin in Japanese patients with HER2-negative, advanced breast cancer: a 2-year post-marketing observational study in a real-world setting. *Invest New Drugs*. 2020;38(5):1540–9. DOI: 10.1007/s10637-019-00890-5

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-87-92>



# Повторные вмешательства на аортальном клапане после Ozaki: серия клинических случаев из четырех центров

С.Т. Энгиноев<sup>1,2,\*</sup>, И.И. Чернов<sup>1</sup>, Р.Н. Комаров<sup>4</sup>, В.А. Белов<sup>5</sup>, В.Б. Арутюнян<sup>5</sup>, Б.К. Кадыралиев<sup>5,7</sup>, А.П. Семагин<sup>6</sup>, Д.В. Кузнецов<sup>6</sup>, А.А. Зыбин<sup>6</sup>, А.М. Исмаилбаев<sup>4</sup>, У.К. Абдулмеджидова<sup>2</sup>, Б.М. Тлисов<sup>4</sup>, А.Б. Гамзаев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Россия, Астрахань

<sup>2</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Россия, Астрахань

<sup>3</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет, Россия, Нижний Новгород

<sup>4</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, Москва

<sup>5</sup>Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова, Россия, Пермь

<sup>6</sup>Самарский областной клинический кардиологический диспансер имени В.П. Полякова, Россия, Самара

<sup>7</sup>Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Россия, Пермь

\* **Контакты:** Энгиноев Сослан Тайсумович, e-mail: [Soslan.Enginoev@gmail.com](mailto:Soslan.Enginoev@gmail.com)

## Аннотация

**Введение.** Одним из хирургических методов лечения патологии аортального клапана (АК) является неокуспидализация по Ozaki (AVNeo). Так, по данным последнего систематического обзора свобода от реоперации в течение 1, 3, 5 лет после AVNeo составила 98, 97 и 96 % соответственно. В доступной литературе имеются единичные описания случаев повторных вмешательств после AVNeo. **Цель исследования:** проанализировать непосредственные результаты повторных вмешательств на АК после AVNeo. **Материал и методы.** В среднесрочном периоде 11 (4,3 %) больным понадобились повторные операции после AVNeo. Возраст больных составил от 26 до 69 лет. Из 11 прооперированных — 6 мужчин и 5 женщин. У четырех пациентов имелся III–IV класс ХСН по NYHA. Трое пациентов ранее были оперированы по поводу инфекционного эндокардита (ИЭ), а пятеро больных имели двухстворчатый АК. Длительность наблюдения от операции AVNeo до повторных вмешательств составила от 3 до 43 месяцев. **Результаты и обсуждение.** Всем больным выполнялось изолированное вмешательство на АК. Основные причины дисфункции: ИЭ (6 больных) и отрыв створок в области комиссур (5 пациентов). Семерым больным было выполнено протезирование АК механическими протезами, одному больному выполнено протезирование аортальным гомографтом, одному больному имплантирован биологический протез и двум пациентам выполнена пластика АК. В раннем послеоперационном периоде у одного пациента возникло кровотечение с развитием тампонады и у одного пациента — геморрагический инсульт, ни у одного пациента не было ОПН, периоперационного повреждения миокарда, стерильной инфекции, имплантации постоянного электрокардиостимулятора. В госпитальном периоде умерло двое пациентов. **Выводы:** повторные вмешательства на АК связаны с высокой частотой осложнений и летального исхода, поэтому профилактика ИЭ и укрепление комиссур должны снизить частоту повторных вмешательств, что необходимо подтвердить проспективными исследованиями на больших когортах больных.

**Ключевые слова:** порок сердца, аортальный стеноз, повторная операция, инфекционный эндокардит, аортальная регургитация, неокуспидализация аортального клапана, операция Озаки, аортальный клапан

**Для цитирования:** Энгиноев С.Т., Чернов И.И., Комаров Р.Н., Белов В.А., Арутюнян В.Б., Кадыралиев Б.К., Семагин А.П., Кузнецов Д.В., Зыбин А.А., Исмаилбаев А.М., Абдулмеджидова У.К., Тлисов Б.М., Гамзаев А.Б. Повторные вмешательства на аортальном клапане после Ozaki: серия клинических случаев из четырех центров. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(1):87–92. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-87-92>

**Энгиноев Сослан Тайсумович** — к.м.н., кардиохирургическое отделение № 1, кафедра сердечно-сосудистой хирургии факультета последипломного образования (ФПО), [orcid.org/0000-0002-8376-3104](https://orcid.org/0000-0002-8376-3104)

**Чернов Игорь Иванович** — к.м.н., [orcid.org/0000-0002-9924-5125](https://orcid.org/0000-0002-9924-5125)

**Комаров Роман Николаевич** — д.м.н., профессор, клиника факультетской хирургии, [orcid.org/0000-0002-3904-6415](https://orcid.org/0000-0002-3904-6415)

**Белов Вячеслав Александрович** — [orcid.org/0000-0002-0945-8208](https://orcid.org/0000-0002-0945-8208)

**Арутюнян Ваграм Борисович** — д.м.н., кардиохирургическое отделение № 1, [orcid.org/0000-0002-1730-9050](https://orcid.org/0000-0002-1730-9050)

**Кадыралиев Бакытбек Кайыпбекович** — д.м.н., кардиохирургическое отделение № 1, научно-исследовательская лаборатория «Механика биосовместимых материалов и устройств», [orcid.org/0000-0002-4007-7665](https://orcid.org/0000-0002-4007-7665)

**Семагин Андрей Павлович** — к.м.н., кардиохирургическое отделение № 4, [orcid.org/0000-0003-2945-894X](https://orcid.org/0000-0003-2945-894X)

**Кузнецов Дмитрий Валерьевич** — к.м.н., кафедра кардиологии и кардиохирургии, [orcid.org/0000-0003-4843-4679](https://orcid.org/0000-0003-4843-4679)

**Зыбин Александр Александрович** — кардиохирургическое отделение № 4, [orcid.org/0000-0001-8985-5723](https://orcid.org/0000-0001-8985-5723)

**Исмаилбаев Алишер Маккамджанович** — к.м.н., доцент, кафедра факультетской хирургии № 1, [orcid.org/0000-0001-8545-3276](https://orcid.org/0000-0001-8545-3276)

**Абдулмеджидова Узлипат Камаловна** — кафедра сердечно-сосудистой хирургии факультета последипломного образования (ФПО), [orcid.org/0000-0002-8082-6771](https://orcid.org/0000-0002-8082-6771)

**Тлисов Борис Магомедович** — кафедра факультетской хирургии № 1, [orcid.org/0000-0003-4094-8771](https://orcid.org/0000-0003-4094-8771)

**Гамзаев Алишир Баги оглы** — д.м.н., кафедра рентгенохирургических методов диагностики и лечения факультета дополнительного профессионального образования (ФДПО), [orcid.org/0000-0001-7617-9578](https://orcid.org/0000-0001-7617-9578)

# Aortic Valve Reinterventions after Ozaki: Clinical Case Series from Four Centers

**Soslan T. Enginoev** — *Cand. Sci. (Med.), Cardiac Surgery Unit No. 1, Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Postgraduate Education, orcid.org/0000-0002-8376-3104*

**Igor I. Chernov** — *Cand. Sci. (Med.), orcid.org/0000-0002-9924-5125*

**Roman N. Komarov** — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinic of Departmental Surgery, orcid.org/0000-0002-3904-6415*

**Vyacheslav A. Belov** — *orcid.org/0000-0002-0945-8208*

**Vagram B. Arutyunyan** — *Dr. Sci. (Med.), Cardiac Surgery Unit No. 1, orcid.org/0000-0002-1730-9050*

**Bakytbek K. Kadyraliev** — *Dr. Sci. (Med.), Cardiac Surgery Unit No. 1, Laboratory of Mechanics of Biocompatible Materials and Devices, orcid.org/0000-0002-4007-7665*

**Andrey P. Semagin** — *Cand. Sci. (Med.), Cardiac Surgery Unit No. 4, orcid.org/0000-0003-2945-894X*

**Dmitrii V. Kuznetsov** — *Cand. Sci. (Med.), Department of Cardiology and Cardiac Surgery, orcid.org/0000-0003-4843-4679*

**Aleksander A. Zybin** — *Cardiac Surgery Unit No. 4, orcid.org/0000-0001-8985-5723*

**Alisher M. Ismailbaev** — *Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Departmental Surgery No.1, orcid.org/0000-0001-8545-3276*

**Uzlipat K. Abdulmedzhidova** — *Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Postgraduate Education, orcid.org/0000-0002-8082-6771*

**Boris M. Tliso** — *Department of Departmental Surgery No. 1, orcid.org/0000-0003-4094-8771*

**Alishir B. Gamzaev** — *Dr. Sci. (Med.), Department of Interventional Radiology, Faculty of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-7617-9578*

*Soslan T. Enginoev<sup>1,2,\*</sup>, Igor I. Chernov<sup>1</sup>, Roman N. Komarov<sup>4</sup>, Vyacheslav A. Belov<sup>5</sup>, Vagram B. Arutyunyan<sup>5</sup>, Bakytbek K. Kadyraliev<sup>5,7</sup>, Andrey P. Semagin<sup>6</sup>, Dmitrii V. Kuznetsov<sup>6</sup>, Aleksander A. Zybin<sup>6</sup>, Alisher M. Ismailbaev<sup>4</sup>, Uzlipat K. Abdulmedzhidova<sup>2</sup>, Boris M. Tliso<sup>4</sup>, Alishir B. Gamzaev<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russian Federation

<sup>2</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

<sup>3</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>4</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> S.G. Sukhanov Federal Center for Cardiovascular Surgery, Perm, Russian Federation

<sup>6</sup> V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation

<sup>7</sup> Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russian Federation

\* **Correspondence to:** Soslan T. Enginoev, e-mail: Soslan.Enginoev@gmail.com

## Abstract

**Introduction.** One of surgical methods for treatment of aortic valve (AV) pathology is Aortic Valve Neocuspidalization Ozaki procedure (AVNeo). Thus, according to the latest systematic review, freedom from reoperation within one, three, five years after AVNeo was 98%, 97% and 96%. Available references provide few descriptions of reoperations after AVNeo. **Aim.** To analyze the immediate results of AV reinterventions after AVNeo. **Materials and methods.** In the medium term, reinterventions after AVNeo were necessary for 11 patients (4.3%). The age of patients ranged from 26 to 69 years. 11 patients who underwent surgery included 6 males and 5 females. Four patients had class III-IV CHF, according to NYHA classification. Three patients had previously been operated on for infective endocarditis (IE), and five patients had bicuspid aortic valve. The duration of follow-up, from AVNeo surgery to reinterventions, ranged from 3 to 43 months. **Results and discussion.** All patients underwent an isolated AV intervention. The main causes of dysfunction were IE (six patients) and leaflet rupture in the commissural area (five patients). Seven patients underwent aortic valve replacement with mechanical valves, one patient — with aortic homograft valve, one patient — with tissue valve and two patients underwent valve repair. In the early postoperative period, one patient had bleeding with the development of cardiac tamponade and one patient had a haemorrhagic stroke. No patients had ARF, perioperative myocardial damage, sternal infection or permanent pacemaker implantation. Two patients died during the hospital period. **Conclusions.** AV reinterventions are associated with a high incidence of complications and deaths. Therefore, prevention of IE and commissure enhancement should reduce the frequency of repeated interventions, which is to be confirmed by prospective studies in large cohorts of patients.

**Keywords:** heart disease, aortic stenosis, reoperation, infectious endocarditis, aortic regurgitation, aortic valve neocuspidalization, Ozaki procedure, aortic valve

**For citation:** Enginoev S.T., Chernov I.I., Komarov R.N., Belov V.A., Arutyunyan V.B., Kadyraliev B.K., Semagin A.P., Kuznetsov D.V., Zybin A.A., Ismailbaev A.M., Abdulmedzhidova U.K., Tliso B.M., Gamzaev A.B. Aortic valve reinterventions after Ozaki: clinical case series from four centers. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(1):87–92. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-87-92>

## ВВЕДЕНИЕ

У больных с тяжелым поражением аортального клапана (АК) протезирование клапана является методом хирургического лечения [1, 2]. Одним из хирургических методов лечения патологии АК является неокуспидализация АК по Ozaki (AVNeo), предложенная в 2007 г. [3]. Ранее были опубликованы непосредственные и среднесрочные результаты AVNeo, однако у некоторых пациентов в отдаленном периоде может возникать дисфункция неоАК и привести к повторным вмешательствам [4–11]. Так, по данным последнего систематического обзора свобода от реоперации в течение 1, 3, 5 лет после AVNeo составила 98, 97 и 96 % соответственно [11]. В доступной литературе имеются единичные описания случаев повторных вмешательств после AVNeo [12, 13]. В этой статье мы сообщаем об одиннадцати случаях повторных вмешательств после ранее выполненной AVNeo.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В четырех центрах с января 2017 по февраль 2020 г. выполнена 251 операция AVNeo. Медиана возраста оперированных больных составила 66 (60–70) лет, минимальный и максимальный возраст 10 и 83 года. По гендерным признакам 116 (46,2 %) мужчин и 135 (53,8 %) женщин. В 91,6 % случаев показанием к операции служил выраженный аортальный стеноз, в 4,8 % случаев — инфекционный эндокардит. В 35 % случаев у пациентов имелся двухстворчатый АК. В 2,8 % случаев при AVNeo использовался ксеноперикард. Медиана периода наблюдения составила 24 (17–32) месяца (табл. 1).

## Исследуемая популяция

В среднесрочном периоде 11 (4,3 %) больных понадобились повторные операции на неоАК после AVNeo. Возраст больных составил от 26 до 69 лет. Из 11 оперированных 6 мужчин и 5 женщин. У четырех

| Пол     | Возраст | ФК АК | 2-створчатый АК | ИЭ изначально | Ксеноперикард | Комбинированные вмешательства |
|---------|---------|-------|-----------------|---------------|---------------|-------------------------------|
| Мужчина | 38      | 24    | Да              | Да            | Нет           | Протезирование аорты          |
| Мужчина | 40      | 26    | Нет             | Да            | Нет           | Протезирование аорты          |
| Женщина | 59      | 20    | Нет             | Нет           | Нет           | Каротидная эндатерэктомия     |
| Мужчина | 26      | 26    | Да              | Нет           | Нет           | Нет                           |
| Мужчина | 62      | 21    | Нет             | Нет           | Нет           | АКШ                           |
| Женщина | 67      | 23    | Да              | Нет           | Нет           | Нет                           |
| Женщина | 64      | 20    | Нет             | Нет           | Нет           | Нет                           |
| Женщина | 66      | 20    | Да              | Нет           | Нет           | Нет                           |
| Мужчина | 69      | 24    | Да              | Нет           | Нет           | АКШ                           |
| Мужчина | 53      | 25    | Нет             | Да            | Нет           | Нет                           |
| Женщина | 58      | 20    | Нет             | Нет           | Нет           | Нет                           |

**Таблица 1.** Изначальные демографические характеристики пациентов

**Table 1.** Baseline demographic characteristics of patients

**Примечание:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИЭ — инфекционный эндокардит, ФК АК — фиброзное кольцо АК.

**Note:** АКШ — coronary artery bypass grafting, ИЭ — infectious endocarditis, FC АК — fibrous ring AK aortic valve.

| Пол     | Возраст на момент повторной операции | Время до операции, мес. | Причина реоперации | АР или АС | Повторная техника    |
|---------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------|-----------|----------------------|
| Мужчина | 40                                   | 26                      | ИЭ                 | АР        | Механический протез  |
| Мужчина | 40                                   | 8                       | ИЭ                 | АР        | Аортальный гомографт |
| Женщина | 61                                   | 22                      | Отрыв створки      | АР        | Механический протез  |
| Мужчина | 26                                   | 3                       | Отрыв створки      | АР        | Механический протез  |
| Мужчина | 62                                   | 7                       | ИЭ                 | АР        | Механический протез  |
| Женщина | 67                                   | 3                       | ИЭ                 | АР        | Механический протез  |
| Женщина | 67                                   | 43                      | ИЭ                 | АР        | Механический протез  |
| Женщина | 67                                   | 11                      | Отрыв створки      | АР        | Биологический протез |
| Мужчина | 69                                   | 3                       | Отрыв створки      | АР        | Пластика             |
| Мужчина | 54                                   | 19                      | Отрыв створки      | АР        | Пластика             |
| Женщина | 58                                   | 6                       | ИЭ                 | АР        | Механический протез  |

**Таблица 2.** Детализация повторных вмешательств после AVNeo

**Table 2.** Reintervention details after AVNeo

**Примечание:** АР — аортальная регургитация, АС — аортальный стеноз, ИЭ — инфекционный эндокардит.

**Note:** АР — aortic regurgitation, АС — aortic stenosis, ИЭ — infectious endocarditis.

пациентов имелся III–IV класс ХСН по NYHA. Трое пациентов ранее были оперированы по поводу инфекционного эндокардита (ИЭ), а пятеро больных имели двухстворчатый АК. Длительность наблюдения от операции AVNeo до повторных вмешательств составила от 3 до 43 месяцев. Всем пациентам выполнялись трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография. Изначальная демографическая характеристика больных представлена в таблице 1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем больным выполнялась срединная рестернотомия и изолированное вмешательство на АК. Основных причин дисфункции было две: инфекционный эндокардит (ИЭ) и отрыв створок в области комиссур. У шестерых больных это был ИЭ, у остальных отрыв створок в области комиссур. Семерым больным было выполнено протезирование АК механическими протезами, одному больному с тяжелым ИЭ с абсцессом корня аорты было выполнено протезирование аортальным гомографтом по методике «Full root replacement», одному больному имплантирован биологический протез и двум пациентам выполнена пластика АК. В раннем послеоперационном периоде у одного пациента возникло кровотечение с развитием тампонады и у одного пациента геморрагический инсульт, ни у одного пациента не было острой почечной недостаточности, потребовавшей гемодиализа, периоперационного повреждения миокарда, стеральной инфекции, имплантации постоянного электрокардиостимулятора. В госпитальном периоде умерло двое пациентов, у одного причина летального исхода — тампонада сердца, у второго — геморрагический инсульт. Данные представлены в таблице 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее время процедура AVNeo вызывает растущий интерес со стороны мирового кардиохирургического сообщества, в основном благодаря своим многообещающим клиническим особенностям [7, 9–11]. Основные показания для AVNeo и стандартизации хирургической техники были опубликованы в соответствующем документе [14]. Когда возникает дегенерация после протезирования биологическим протезом, створки протеза утолщаются и кальцифицируются, что приводит к тяжелому аортальному стенозу, нарушающему выброс крови из ЛЖ в аорту. И наоборот, механизм дегенерации после AVNeo обычно приводит к прогрессирующей аортальной недостаточности.

Так, по данным Sh. Ozaki, в отдаленном периоде 15 больным понадобились повторные вмешательства после AVNeo, из них у 13 пациентов причиной дисфункции был ИЭ [15]. Также по нашим данным одной из причин дисфункции неоАК являлся ИЭ, который был диагностирован у 6 больных. Пятерым больным был имплантированы механические протезы, а одному больному аортальный гомографт (табл. 2).

Проблема ИЭ после операции AVNeo мало изучена. Duran и соавт. сообщают о 2 случаях ИЭ после процедур AVNeo из 76 пациентов через 5 и 31 месяц соответственно [16]. Reuthebuch и соавт. указывают на 1 случай эндокардита из 30 пациентов после операции AVNeo. Эндокардит развился через 5 месяцев после операции и больной был повторно прооперирован с использованием обычного биопротеза [17]. По нашим данным, предикторами реоперации являются ИЭ и AP  $\geq$  2-й степени (табл. 3). Поэтому мы тщательно рекомендуем проводить профилактику ИЭ согласно действующим рекомендациям [18].

Второй причиной дисфункции АК после AVNeo являлся отрыв створок в области комиссур, который произошел у 5 пациентов. Двум больным были имплантированы механические протезы, одному биологический протез, а двум — реимплантация створок (табл. 2). После того как данные случаи были проанализированы, мы рекомендуем укреплять дополнительно П-образными швами на прокладках в области комиссур.

Повторные операции на АК связаны с высокой частотой осложнений, включая острую почечную недостаточность, синдром низкого сердечного выброса, удлинение времени на ИВЛ [19, 20]. Повторные вмешательства после AVNeo могут быть затруднены и нести определенные риски повреждения ПЖ из-за отсутствия перикарда, хотя по нашим данным ни у одного пациента данное осложнение не наблюдалось. Одной из доступных функций вмешательства после AVNeo при дисфункции АК является транскатетерная имплантация протеза, о чем была публикация N. Tada и соавт. [13]. Следует отметить, что данные авторы описали дегенеративные изменения, связанные с воспалением и метаболическими факторами, которые привели к кальцинозу створок. Это, в свою очередь, позволило безопасно закрепить транскатетерному протезу. Однако при таком вмешательстве надо учитывать две особенности: 1) в среднесрочном периоде причиной дегенерации после AVNeo редко является кальциноз, что может затруднить плотную фиксацию протеза и привести к дислокации

| Параметры               | Однофакторный |           |         | Многофакторный |           |         |
|-------------------------|---------------|-----------|---------|----------------|-----------|---------|
|                         | ОШ            | 95 % ДИ   | p-value | ОШ             | 95 % ДИ   | p-value |
| Возраст                 | 0,96          | 0,93–0,99 | 0,01    |                |           |         |
| ИЭ                      | 8,7           | 2,2–33,8  | 0,002   | 4,9            | 1,03–23,7 | 0,04    |
| Диаметр ФКАК            | 1,4           | 1,1–1,8   | 0,006   |                |           |         |
| AP $\geq$ 2 при выписке | 27,7          | 5,7–134,2 | <0,001  | 12,7           | 2,0–78,9  | 0,006   |

**Таблица 3.** Предикторы реоперации после AVNeo  
**Table 3.** Predictors of reoperation after AVNeo

протеза или высокой частоте парапротезных фистул; 2) в отличие от нативных створок АК при AVNeo выкраиваются створки размером больше, чем нативные, что может привести к обструкции устьев коронарных артерий при имплантации протеза, как было описано в ранее опубликованных работах [21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекционный эндокардит и отрыв створок в области комиссур являются основными причинами дисфункции после AVNeo в среднесрочном периоде, а предикторами дисфункции являются ИЭ в анамнезе и аортальная регургитация после AVNeo при выписке. Повторные вмешательства на аортальном клапане связаны с высокой частотой осложнений и летального исхода, поэтому профилактические меры, такие как профилактика ИЭ и укрепление комиссур, должны снизить частоту повторных вмешательств, что необходимо подтвердить проспективными исследованиями на больших когортах больных.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

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

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

**Funding.** This work is not funded.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Gentile F., et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2021;143:e35–71. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000932
- Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391
- Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Matsuyama T., et al. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12:550–3. DOI: 10.1510/icvts.2010.253682
- Arutyunyan V., Chernov I., Komarov R., Sinelnikov Y., Kadyraliev B., Enginiov S., et al. Immediate outcomes of aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium: A multicenter study. *Brazilian J Cardiovasc Surg*. 2020;35:241–8. DOI: 10.21470/1678-9741-2020-0019
- Sa M.P., Chernov I., Marchenko A., Chagyan V., Komarov R., Askadinov M., et al. Aortic valve neocuspidization (Ozaki Procedure) in patients with small aortic annulus ( $\leq 21$  mm): a multicenter study. *Struct Hear*. 2020;4(5):413–9. DOI: 10.1080/24748706.2020.1792595
- Sá M.P., Perazzo Á.M., Zhigalov K., Komarov R., Kadyraliev B., Enginiov S., et al. Aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium (Ozaki procedure) — a promising surgical technique. *Brazilian J Cardiovasc Surg*. 2019;34:610–4. DOI: 10.21470/1678-9741-2019-0304
- Чернов И.И., Энгиниов С.Т., Комаров Р.Н., Тарасов Д.Г., Синельников Ю.С., Марченко А.В. и др. Трехлетние результаты операции Озаки у пациентов 65 лет и старше: многоцентровое исследование. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2021;25(4):53–63. DOI: 10.21688/1681-3472-2021-4-53-63
- Чернов И.И., Энгиниов С.Т., Комаров Р.Н., Базылев В.В., Тарасов Д.Г., Кадыралиев К.Б. и др. Непосредственные результаты операции Озаки: многоцентровое исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(54):4157. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4157

- Pirola S., Mastroiacovo G., Arlati F.G., Mostardini G., Bonomi A., Penza E., et al. Single center five years' experience of Ozaki procedure: midterm follow-up. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(6):1937–43. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.08.039
- Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Nozawa Y., Takatoh M., Hagiwara S., et al. Aortic valve reconstruction using autologous pericardium for patients aged less than 60 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:934–8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.041
- Mylonas K.S., Tasoudis P.T., Pavlopoulos D., Kanakis M., Stavridis G.T., Avgerinos D.V. Aortic valve neocuspidization using the Ozaki technique: A meta-analysis of reconstructed patient-level data. *Am Heart J*. 2023;255:1–11. DOI: 10.1016/j.ahj.2022.09.003
- Makino M., Yamamoto H., Ishibashi-Ueda H., Nakamura Y. A case of aortic valve leaflet tear and perforations after neocuspidization. *ESC Hear Fail*. 2019;6:446–8. DOI: 10.1002/ehf2.12415
- Tada N., Tanaka N., Abe K., Hata M. Transcatheter aortic valve implantation after aortic valve neocuspidization using autologous pericardium: a case report. *Eur Hear J — Case Reports*. 2019;3:ytz105. DOI: 10.1093/ehjcr/ytz105
- Amabile A., Krane M., Dufendach K., Baird C.W., Ganjoo N., Eckstein F.S., et al. Standardized aortic valve neocuspidization for treatment of aortic valve diseases. *Ann Thorac Surg*. 2022;114(4):1108–17. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2022.03.067
- Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Takatoh M., Kiyo-hara N. Midterm outcomes after aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155:2379–87. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.01.087
- Duran C.M., Gallo R., Kumar N. Aortic valve replacement with autologous pericardium: surgical technique. *J Card Surg* 1995;10:1–9. DOI: 10.1111/j.1540-8191.1995.tb00582.x
- Reuthebuch O., Koechlin L., Schurr U., Grapow M., Fassl J., Eckstein F.S. Aortic valve replacement using autologous pericardium: single centre experience with the Ozaki technique. *Swiss Med Wkly*. 2018;148:w14591. DOI: 10.4414/smww.2018.14591
- Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongioni M.G., Casalta J.-P., Del Zotti F., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The task force for the management of infective endocarditis of the European society of cardiology (ESC). Endorsed by: European association for cardio-thoracic surgery (EACTS), the European association of nuclear medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075–128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319
- Ma W.-G., Hou B., Abdurusul A., Gong D.-X., Tang Y., Chang Q., et al. Dysfunction of mechanical heart valve prosthesis: experience with surgical management in 48 patients. *J Thorac Dis*. 2015;7:2321–9. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.25
- Leontyev S., Borger M.A., Davierwala P., Walther T., Lehmann S., Kempfert J., et al. Redo aortic valve surgery: early and late outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1120–6. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.12.053
- Khan J.M., Greenbaum A.B., Babaliaros V.C., Rogers T., Eng M.H., Paone G., et al. The BASILICA Trial: prospective multicenter investigation of intentional leaflet laceration to prevent TAVR coronary obstruction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:1240–52. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.03.035

## REFERENCES

- Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Gentile F., et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2021;143:e35–71. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000932
- Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391
- Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Matsuyama T., et al. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12:550–3. DOI: 10.1510/icvts.2010.253682
- Arutyunyan V., Chernov I., Komarov R., Sinelnikov Y., Kadyraliev B., Enginiov S., et al. Immediate outcomes of aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium: A multicenter study. *Brazilian J Cardiovasc Surg*. 2020;35:241–8. DOI: 10.21470/1678-9741-2020-0019

- 5 Sa M.P., Chernov I., Marchenko A., Chagyan V., Komarov R., Askadinov M., et al. Aortic valve neocuspidization (Ozaki Procedure) in patients with small aortic annulus ( $\leq 21$  mm): a multicenter study. *Struct Hear.* 2020;4(5):413–9. DOI: 10.1080/24748706.2020.1792595
- 6 Sá M.P., Perazzo Á.M., Zhigalov K., Komarov R., Kadyraliev B., Enginiev S., et al. Aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium (Ozaki procedure) — a promising surgical technique. *Brazilian J Cardiovasc Surg.* 2019;34:610–4. DOI: 10.21470/1678-9741-2019-0304
- 7 Chernov I.I., Enginiev S.T., Komarov R.N., Tarasov D.G., Sinelnikov Yu.S., Marchenko A.V., et al. Three-year results of Ozaki surgery in patients aged  $\geq 65$  years: a multicentre study. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2021;25(4):53–63 (In Russ.). DOI:10.21688/1681-3472-2021-4-53-63
- 8 Chernov I. I., Enginiev S. T., Komarov R. N., Bazylev V. V., Tarasov D. G., Kadyraliev K. B., et al. Short-term outcomes of Ozaki procedure: a multicenter study. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(S4):4157 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4157
- 9 Pirola S., Mastroiacovo G., Arlati E.G., Mostardini G., Bonomi A., Penza E., et al. Single center five years' experience of Ozaki procedure: midterm follow-up. *Ann Thorac Surg.* 2021;111(6):1937–43. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.08.039
- 10 Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Nozawa Y., Takatoh M., Hagiwara S., et al. Aortic valve reconstruction using autologous pericardium for patients aged less than 60 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:934–8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.041
- 11 Mylonas K.S., Tasoudis P.T., Pavlopoulos D., Kanakis M., Stavridis G.T., Avgerinos D.V. Aortic valve neocuspidization using the Ozaki technique: A meta-analysis of reconstructed patient-level data. *Am Heart J.* 2023;255:1–11. DOI: 10.1016/j.ahj.2022.09.003
- 12 Makino M., Yamamoto H., Ishibashi-Ueda H., Nakamura Y. A case of aortic valve leaflet tear and perforations after neocuspidization. *ESC Hear Fail.* 2019;6:446–8. DOI: 10.1002/ehf2.12415
- 13 Tada N., Tanaka N., Abe K., Hata M. Transcatheter aortic valve implantation after aortic valve neocuspidization using autologous pericardium: a case report. *Eur Hear J — Case Reports.* 2019;3:ytz105. DOI: 10.1093/ehjcr/ytz105
- 14 Amabile A., Krane M., Dufendach K., Baird C.W., Ganjoo N., Eckstein F.S., et al. Standardized aortic valve neocuspidization for treatment of aortic valve diseases. *Ann Thorac Surg.* 2022;114(4):1108–17. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2022.03.067
- 15 Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Takatoh M., Kiyohara N. Midterm outcomes after aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155:2379–87. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.01.087
- 16 Duran C.M., Gallo R., Kumar N. Aortic valve replacement with autologous pericardium: surgical technique. *J Card Surg.* 1995;10:1–9. DOI: 10.1111/j.1540-8191.1995.tb00582.x
- 17 Reuthebuch O., Koechlin L., Schurr U., Gapow M., Fassi J., Eckstein F.S. Aortic valve replacement using autologous pericardium: single centre experience with the Ozaki technique. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14591. DOI: 10.4414/SMW.2018.14591
- 18 Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongioni M.G., Casalta J.-P., Del Zotti F., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The task force for the management of infective endocarditis of the European society of cardiology (ESC). Endorsed by: European association for cardio-thoracic surgery (EACTS), the European association of nuclear medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075–128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319
- 19 Ma W.-G., Hou B., Abdurusul A., Gong D.-X., Tang Y., Chang Q., et al. Dysfunction of mechanical heart valve prosthesis: experience with surgical management in 48 patients. *J Thorac Dis.* 2015;7:2321–9. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.25
- 20 Leontyev S., Borger M.A., Davierwala P., Walther T., Lehmann S., Kempfert J., et al. Redo aortic valve surgery: early and late outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:1120–6. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.12.053
- 21 Khan J.M., Greenbaum A.B., Babaliaros V.C., Rogers T., Eng M.H., Paone G., et al. The BASILICA Trial: prospective multicenter investigation of intentional leaflet laceration to prevent TAVR coronary obstruction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:1240–52. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.03.035

Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Minion Pro.

Печать офсетная. Усл. п. л. 9,5. Тираж 100 экз.

Подписано в печать: 28.03.2023. Дата выхода: 30.03.2023. Свободная цена.

Для читателей старше 16 лет.

Отпечатано в издательстве «Триада»

Россия, 170034, г. Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514



